

Entwicklung niedermolekularer Scavenger für V-Stoffe auf Basis acyclischer Cucurbiturile

Vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern zur
Verleihung des akademischen Grades „Doktor der Naturwissenschaften“
genehmigte Dissertation

DE - 386



vorgelegt von

Daniel Julius Bauer

geboren in Bad Dürkheim

Betreuer: Prof. Dr. S. Kubik

Kaiserslautern, 11.06.2021

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. Stefan Kubik im Zeitraum von Juli 2017 bis Mai 2021 im Fachbereich Organische Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

Dekanin: Prof. Dr. Elke Richling

Betreuer: Prof. Dr. Stefan Kubik

Promotionskommission:

Vorsitzende: Prof. Dr. Elke Richling

1. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Kubik

2. Gutachter Prof. Dr. Georg Manolikakes

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Ergebnisse beteiligter Mitarbeiterinnen oder Mitarbeiter sowie anderer Autorinnen und Autoren wurden klar gekennzeichnet und Zitate aus der Literatur wurden kenntlich gemacht.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation oder Teile der Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Fachbereich eingereicht worden sind.

Kaiserslautern, den

.....

Daniel Julius Bauer

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht.

D. Bauer, B. Andrae, P. Gaß, D. Trenz, S. Becker, S. Kubik "Functionalizable acyclic cucurbiturils" *Org. Chem. Front.*, **2019**, *6*, 1555–1560.

In Andenken an Clara Immerwahr

Mein besonderer Dank gilt Herr Prof. Dr. Stefan Kubik für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Ermöglichung der Anfertigung einer Doktorarbeit über dieses außerordentlich interessante Thema. Besonders geschätzt habe ich dabei seine stete Hilfsbereitschaft und die zahlreichen konstruktiven und unterhaltsamen Gespräche im Laufe der Promotion.

Außerdem möchte ich mich bei Herr Prof. Dr. Franz Worek, Frau Dr. Marianne Koller und Frau Madlen Baumann vom *Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr* in München für die angenehme Zusammenarbeit im Rahmen des Kooperationsprojekts bedanken.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herr Prof. Dr. Georg Manolikakes für die Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit und bei Frau Prof. Dr. Elke Richling für die Übernahme des Vorsitzes der Promotionskommission.

Natürlich gilt auch ein herzlicher Dank allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern unseres Arbeitskreises, Dr. Julia Bernhard, Dr. Alexander Ganß, Patrick Gaß, Dr. Michaela Klische, Ligia Mesquita, Dr. Disha Mungalpara, Lena Reinke, Beatrice Römer, Stephanie Scheib, Dr. Christian Schneider, Dr. Fabian Sommer, Manuela Zouatom, Marcel Wasik und Benedict Wyrwol für die stete Hilfsbereitschaft, die angenehme Arbeitsatmosphäre und die zahlreichen und unterhaltsamen Stunden, wenn die Chemie einmal nicht so verlief wie sie sollte.

Ein besonderer Dank gilt zudem meinen Praktikanten und Bacheloranden Yuriy Chertkov, Britta Husemann, Julian Keller, Sara Krieg, Sven Schaefer, Lisa Schulz, und Wie Xia für ihr Engagement und ihre tatkräftige Unterstützung im Labor.

Ebenso gilt mein Dank den anderen Arbeitskreisen der Chemie, besonders den Arbeitskreisen der Organischen Chemie für die angenehme und hilfsbereite Zusammenarbeit und die vielfache Bereitstellung von Chemikalien und Gerätschaften.

Im Besonderen möchte ich dabei den Mitarbeitern des Arbeitskreises von Herr Prof. Dr. Gereon Niedner-Schatteburg für die unzähligen ESI-MS-Messungen danken, namentlich Maximilian Huber, Benedikt Kirchner, Matthias Klein, Björn Kwasigroch, Michael Lembach, Annika Steiner und Sophie Thommes.

Auch Herr Dr. Harald Kelm und Frau Christiane Müller möchte ich für die zahlreichen und aufwändigen NMR-Messungen danken.

Zudem gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen der Abteilung Analytik, Frau Ruth Bergsträßer, Frau Elke Biehl, Frau Jana Elmer und Frau Birgit Dusch für die Anfertigung von zahllosen Elementaranalysen und Massenspektren.

Mein Dank gilt außerdem Frau Jun.-Prof. Dr. Sabine Becker und Herr Dr. Harald Kelm für die Kristallstrukturanalysen, auch wenn meine Kristalle nicht immer die beste Qualität hatten.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei Frau Susanne Zeigner für ihre pausenlose Unterstützung bei allen organisatorischen und persönlichen Angelegenheiten bedanken.

Frau Heike Schramm und Frau Marion Weber vom Dekanat möchte ich ebenso für die Unterstützung bei organisatorischen Fragestellungen danken.

Ebenso gilt auch Herr Dr. Uwe Bergsträßer mein Dank für die informativen Sicherheitsunterweisungen und die tatkräftige Unterstützung bei unterschiedlichsten chemischen und organisatorischen Anliegen.

Den Mitarbeitern des Chemikalienlagers Herr Jürgen Rahm, Herr Ludwik Napast und Herr Frank Schröder danke ich für die Bereitstellung von Laborchemikalien, für die Reparatur zahlreicher technischer Geräte und für ihre stets herzlichen und motivierenden Worte.

Auch den Mitarbeitern der Glasbläserei, der Elektronikwerkstatt und der Metallwerkstatt danke ich für ihre Zeit und Mühe, die sie in die Reparatur einer Vielzahl von Laborgeräten investiert haben.

Nicht zuletzt möchte ich natürlich meiner Familie, meinen Freunden und allen, die mich auf meinem Weg begleitet haben, meinen größten Dank aussprechen. Meine größte Anerkennung gilt dabei meiner Freundin Laura, die durch ihre pausenlose, motivierende Unterstützung entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Abkürzungsverzeichnis

Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
aCB	Acyclisches Cucurbituril
AChE	Acetylcholinesterase
ACh	Acetylcholin
ADDP	1,1'-(Azodicarbonyl)-dipiperidin
Äq	Äquivalent
Ar	Aryl
ATCh	Acetylthiocholin
BChE	Butyrylcholinesterase
CB[n]	Cucurbit[n]uril
CD	Cyclodextrin
CuAAC	Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
CVX	O-Butyl-S-[2-(diethylamino)ethyl]methylphosphonothioat
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTNB	5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoesäure
EA2192	S-[2-(Diisopropylamino)ethyl]methylphosphonothioat
EMPA	Methylphosphonsäuremonoethylester
ESI-MS	Electrospray Ionisation Mass Spectrometry
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
HOAc	Essigsäure
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital

Abkürzungsverzeichnis

HPLC	High Performance Liquid Chromatography
hPON1	Humane Paraoxonase
ITC	Isothermal Titration Calorimetry
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M-Effekt	Mesomerer Effekt
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
NaAsc	Natriumascorbat
NaOEt	Natriumethanolat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
OP	Organophosph(on)at
Ph	Phenyl
PPh ₃	Triphenylphosphan
ppm	Parts per million
PTE	Phosphotriesterase
PyCloP	Chlorotripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
rpm	Rounds per minute
Smp	Schmelzpunkt
S _N 2	Nucleophile Substitution zweiter Ordnung
TBTA	Tris[(1-benzyl-4-triazolyl)methyl]amin
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumtetrafluoroborat
TCT	Trichlortriazin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TNB	2-Nitro-5-thiobenzoat
VR	<i>O</i> -Isobutyl- <i>S</i> -[2-(diethylamino)ethyl]methylphosphonothioat
VX	<i>O</i> -Ethyl- <i>S</i> -[2-(diisopropylamino)ethyl]methylphosphonothioat

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Chemische Kampfstoffe.....	1
1.2	Toxizität von Organophosph(on)aten	3
1.3	Behandlung von OP-Vergiftungen.....	5
1.4	Scavenger	7
2	Kenntnisstand.....	9
2.1	Bioscavenger	9
2.2	Niedermolekulare synthetische Scavenger.....	10
2.3	Cucurbiturile.....	13
2.4	Acyclische Cucurbiturile	14
3	Aufgabenstellung.....	19
4	Darstellung Naphthalin-basierter funktionalisierter aCB.....	21
4.1	Synthesestrategie.....	21
4.2	Synthese Naphthalin-basierter aCB-Diazide mit Sulfonylalkoxy-substituenten.....	22
4.2.1	Synthese des zentralen Glycoluriltetramerbausteins	22
4.2.2	Synthese des benötigten Naphthalinderivats	23
4.2.3	Synthese der funktionalisierbaren aCB mit Naphthalineinheiten.....	24
4.2.4	Publikation.....	32
4.3	Synthese Naphthalin-basierter aCB-Diazide mit Carboxylatoalkoxy-substituenten	39
4.3.1	Synthese von aCB-Diaziden mit zwei Carboxylatgruppen.....	39
4.3.2	Synthese von aCB-Diaziden mit vier Carboxylatgruppen.....	41
4.3.2.1	Substituenten auf Basis von Malonsäure	42
4.3.2.2	Substituenten auf Basis von Glutarsäure	43
4.3.2.3	Substituenten auf Basis von Pimelinsäure	43
4.4	Charakterisierung der Kationenwechselwirkungen der funktionalisierbaren aCB	48
4.4.1	Quantitative Bindungsstudien.....	49
4.4.2	Strukturelle Aspekte der Komplexe.....	52
4.5	Synthese von aCB mit Hydroxamsäuregruppen.....	56
4.5.1	Synthese der benötigten Alkine	56
4.5.2	Kupplung der Alkine an die aCB-Diazide	59
4.6	Entgiftungsstudien der aCB-basierten potentiellen Scavenger	62
4.6.1	Ergebnisse der Entgiftungsstudien.....	62

Inhaltsverzeichnis

5	Darstellung Triptycen-basierter funktionalisierter aCB.....	69
5.1	Synthesestrategie.....	69
5.2	Synthesen der Triptycen-Vorstufen.....	71
5.3	Synthese von aCB mit Triptyceneinheiten.....	83
6	Zusammenfassung & Ausblick.....	91
7	Experimenteller Teil.....	95
7.1	Chemikalien und Apparatives.....	95
7.2	Allgemeine Versuchsvorschriften.....	97
7.2.1	Allgemeine Vorschrift zur Sonogashira-Hagihara-Reaktion.....	97
7.2.2	Allgemeine Vorschrift zur THP-Entschützung.....	97
7.2.3	Allgemeine Vorschrift zur CuAAC-Reaktion.....	97
7.3	Synthesen Naphthalin-basierter acyclischer Cucurbiturile.....	98
7.4	Synthese Triptycen-basierter acyclischer Cucurbiturile.....	139
7.5	Bindungsstudien.....	152
7.5.1	Quantitative Bindungsstudien.....	152
7.5.1	Strukturelle Charakterisierung der Wirt-Gast-Komplexe der aCB mit ACh.....	153
7.6	Dynamische NMR-Spektroskopie.....	154
8	Literaturverzeichnis.....	155
9	Anhang.....	161
9.1	Supporting Information zu Kapitel 4.2.4.....	161

1 Einleitung

1.1 Chemische Kampfstoffe

„Welch eine Perversion der Wissenschaft. [...] Welch ein Zeichen der Barbarei – jene Disziplin korrumpierend, die dem Leben neue Einsichten vermitteln soll.“

So lauten die Clara Immerwahr zugeschriebenen Worte über die Arbeiten ihres Mannes zur Herstellung, Entwicklung und Verwendung von Kriegskemikalien.^[1] Clara Immerwahr war die erste deutsche promovierte Chemikerin und Ehefrau von Fritz Haber, dem Nobelpreisträger und Miterfinder des Haber-Bosch-Verfahrens. Zu Beginn des ersten Weltkrieges war dieser der oberste wissenschaftliche Berater des deutschen Kriegsministeriums. Er plante und überwachte unter anderem die Durchführung des Giftgasanschlags auf die belgische Stadt Ypern im April 1915.^[2] Diese sogenannte zweite Flandernschlacht zählt heute als Geburtsstunde der modernen chemischen Kriegsführung. Hierbei wurden mehr als 1000 Menschen mit Chlorgas vergiftet und somit der Gaskrieg eingeleitet. Im Laufe des ersten Weltkrieges und in der Zeit danach wurde in zahlreichen Nationen die Produktion und Entwicklung von Chemiewaffen vorangetrieben. Für den Einsatz verschiedenster chemischer Verbindungen als Kriegswaffen, wie den Lungenkampfstoffen Chlorgas und Phosgen oder dem Hautkampfstoff Schwefel-Lost,^[3] gibt es zahlreiche Beispiele.

Das Wettrüsten der Kriegsnationen führte zur Entwicklung von immer fataleren und tödlicheren Kampfstoffen. Die bisher toxischsten Vertreter chemischer Kampfstoffe, die sogenannten Nervenkampfstoffe (engl. *nerve agents*), wurden erstmals im Jahre 1936 vom deutschen Chemiker Gerhard Schrader entdeckt.^[4] Bei seiner Arbeit für die *IG Farben* forschte er an der Entwicklung von neuen Insektiziden auf Basis von organischen Phosphorsäureestern^[5] und vergiftete sich dabei selbst mit einem dieser Stoffe.^[4] Die hohe Toxizität dem Menschen gegenüber brachte das Militär dazu, seine Forschung zu übernehmen und für ihre Zwecke zu nutzen. Im Zuge dessen wurden die ersten Nervenkampfstoffe unter der Bezeichnung G-Stoffe (G für Germany) entwickelt und in großtechnischem Maßstab hergestellt,^[6] jedoch während des zweiten Weltkrieges nie eingesetzt. Die wichtigsten Vertreter sind Tabun (GA), Sarin (GB), Soman (GD) und Cyclosarin (GF) (Abb. 1.1).

Dem Rüstungswettkampf folgend forschten auch andere Nationen an der Herstellung und Entwicklung von Nervenkampfstoffen. So wurde zu Beginn der 1950er Jahre in Großbritannien der bisher toxischste Nervenkampfstoff VX entwickelt, der zur Klasse der V-Stoffe zählt (V für venomous).^[7] Davon abgeleitete Derivate wurden unter anderem auch in Russland (VR)^[8] und China (CVX)^[9] erforscht. Neben ihrer immensen Toxizität zeichnen sich V-Stoffe durch eine hohe Persistenz aus.^[10] Während

sich der G-Stoff Sarin innerhalb weniger Stunden verflüchtigt, bleiben mit VX betroffene Gebiete mehrere Tage lang kontaminiert.

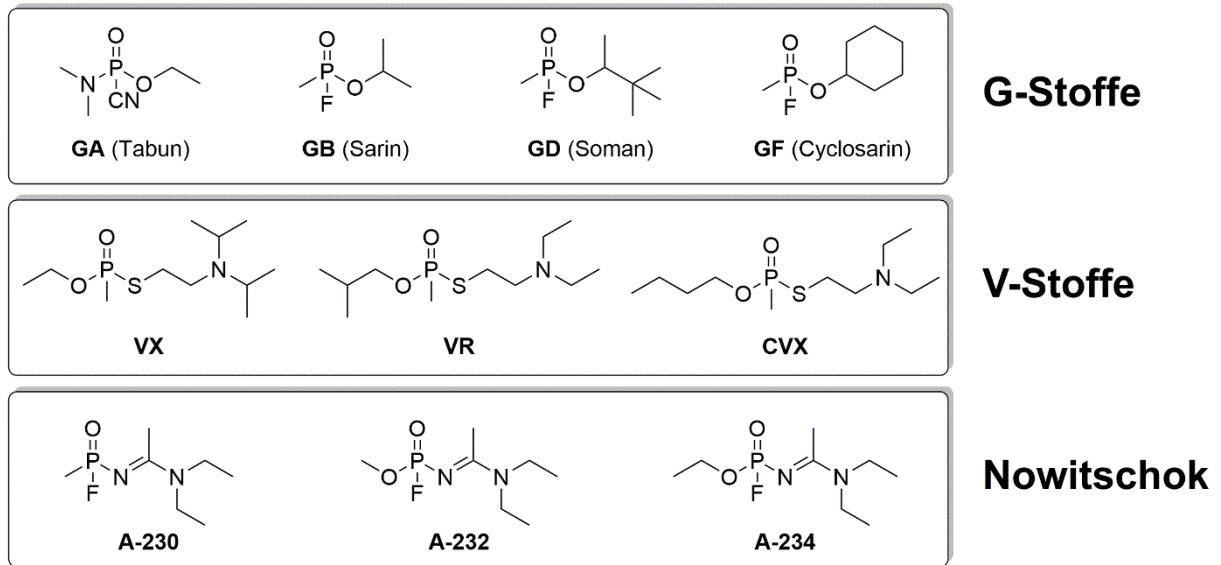


Abbildung 1.1: Beispiele für die verschiedenen Klassen von Nervenkampfstoffen.

Chemisch betrachtet handelt es sich bei den Nervenkampfstoffen um Ester der Phosphor- bzw. Phosphonsäure, weshalb sie auch als neurotoxische Organophosph(on)ate (OP) bezeichnet werden. In den 70er- und 80er-Jahren wurden in Russland im Rahmen des Geheimprogramms „Foliant“ einige weitere Vertreter von Nervenkampfstoffen synthetisiert, die heute unter der Bezeichnung Nowitschok (russisch für „Neuling“) zusammengefasst werden.^[11] Über Details dieser sogenannten „Nervenkampfstoffe der vierten Generation“ ist bis heute nur wenig bekannt und vorhandene Daten sind oft widersprüchlich.^[12]

Nach Beendigung des kalten Krieges wurde 1990 zwischen den USA und der Sowjetunion und anschließend 1992 zwischen allen Mitgliedsstaaten der Vereinten Nationen ein Chemiewaffenübereinkommen getroffen,^[13] das die Entwicklung, die Herstellung, den Besitz, die Weitergabe und den Einsatz von chemischen Waffen verbietet. Die Einhaltung dieser Konvention wird von der OPCW (*Organisation of the Prohibition of Chemical Weapons*), einer unabhängigen, internationalen Organisation, die im Rahmen des Chemiewaffenübereinkommens gegründet wurde, kontrolliert und überwacht. Trotz dieses Vertrags gibt es zahlreiche Zwischenfälle, bei denen Nervenkampfstoffen in kriegerischer Absicht eingesetzt wurden. Vor allem Sarin wurde in den vergangenen 35 Jahren häufig zu kriegerischen Zwecken eingesetzt, wie die Vorfälle im Irak 1988,^[14] in Syrien 2013^[15] und 2017,^[16] mit insgesamt mehr als 5000 Toten, und der Anschlag einer terroristischen Sekte in Japan 1995,^[17] mit 20 Toten und mehr als 5000 Verletzten, zeigen. Aber auch präzise Anschläge auf einzelne Personen sind bekannt, beispielsweise das Attentat mit dem Nervengift VX auf Kim

Jong-Nam im Februar 2017^[18] am Flughafen Kuala Lumpur in Malaysia oder die Mordanschläge auf Sergei Skripal im März 2018 in England^[19] und Alexej Navalny im August 2020 in Russland.^[20] Die beiden letztgenannten Anschläge wurden mit einem Nervenkeimstoff der Nowitschok-Klasse verübt. Vor allem die aktuellen Vorfälle unterstreichen die nach wie vor bestehende Gefahr, die von Nervenkeimstoffen ausgeht.

1.2 Toxizität von Organophosph(on)aten

Die Toxizität von Organophosph(on)aten (OP) beruht auf der irreversiblen Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase (AChE).^[21] Ihre toxische Wirkung entfalten sie hauptsächlich an den cholinergen Rezeptoren des zentralen und peripheren Nervensystems, die für die Übermittlung von Nervenimpulsen eine wichtige Rolle spielen. Das Enzym AChE, das hauptsächlich an den Synapsen der Nerven- und Muskelzellen zu finden ist, hydrolysiert den Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) in Essigsäure und Cholin (Abb. 1.2).^[22,23]

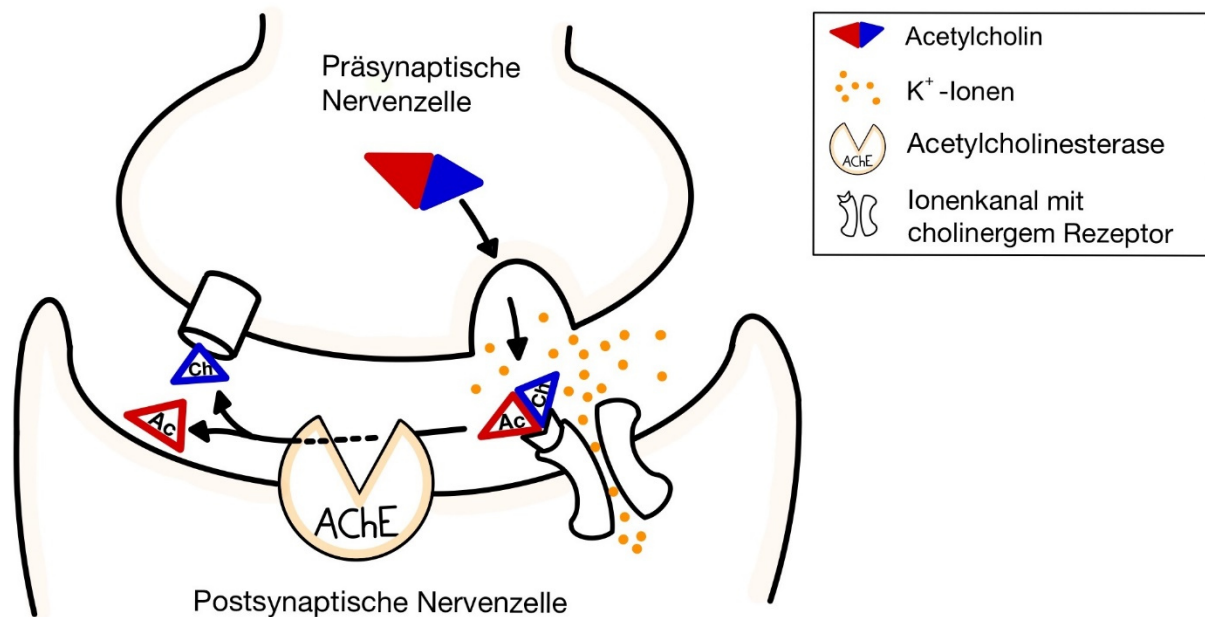


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung der Acetylcholinhydrolyse durch das Enzym Acetylcholinesterase.

Acetylcholin, das durch ein Aktionspotential von der präsynaptischen Nervenzelle freigesetzt wird, diffundiert durch die Synapse und bindet in der Folge an den ACh-Rezeptor. Dadurch wird ein Ionenkanal geöffnet, der die Diffusion von Kaliumionen in die postsynaptische Nervenzelle erlaubt. AChE hydrolysiert gleichzeitig rasch das freigesetzte ACh, wodurch der Ionenkanal schließlich wieder geschlossen und die Übertragung des Nervenimpulses unterbrochen wird. Die Hydrolyse von ACh erfolgt im Wesentlichen durch drei Aminosäurereste, die im aktiven Zentrum der AChE so angeordnet sind, dass sie über eine katalytische Triade die Spaltung von ACh induzieren (Abb. 1.3).^[24]

Einleitung

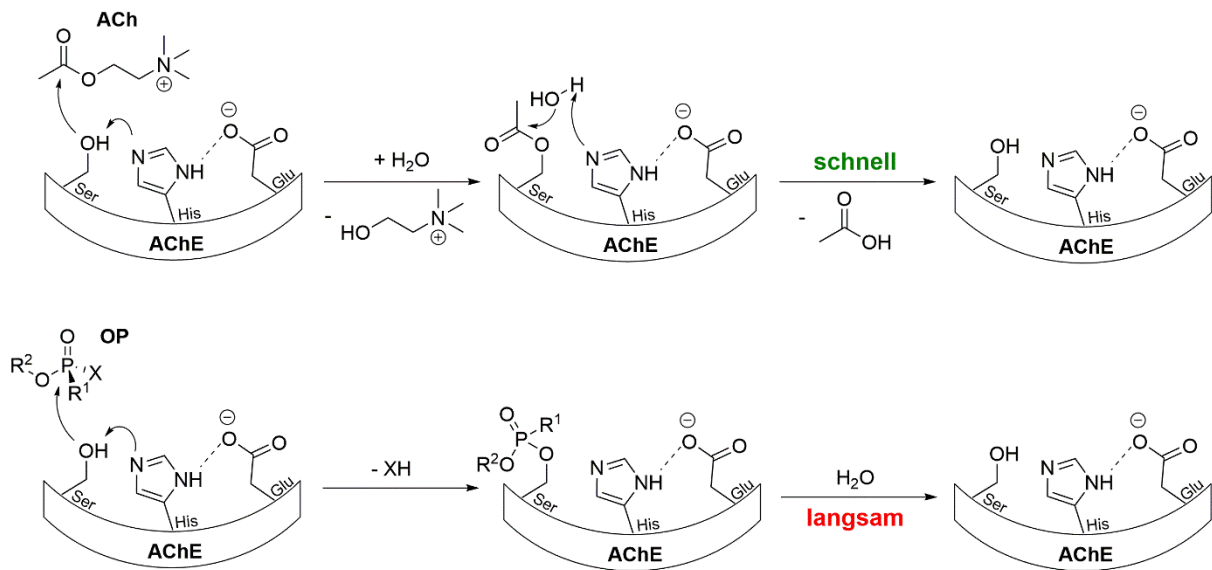


Abbildung 1.3: Reaktion des Enzyms Acetylcholinesterase (AChE) mit Acetylcholin (ACh) bzw. einem Organophosph(on)at (OP).^[24]

Ein Histidinrest abstrahiert das Proton der OH-Gruppe eines Serinrests und das so erzeugte O-Nucleophil greift nun an der Carbonylgruppe des ACh an. Der Histidinrest wird durch eine benachbarte Glutaminsäure stabilisiert. Im weiteren Verlauf wird durch mehrfache Protonierung und Deprotonierung des Histidins zunächst der Cholinrest des ACh abgespalten und anschließend der acetylierte Serinrest der AChE durch katalytische Aktivierung eines Wassermoleküls wieder reaktiviert. Diesen Prozess der Spaltung des Neurotransmitters durchläuft die AChE pro Sekunde mehr als 10000 mal, wodurch sie eines der effizientesten bekannten Enzyme darstellt.^[23]

In Gegenwart eines Organophosph(on)ats wird der Serinrest im aktiven Zentrum der AChE phosphoryliert und das Enzym so kovalent inhibiert (Abb. 1.3, unten).^[24] Während die Reaktivierung der AChE nach Reaktion mit ACh innerhalb von Mikrosekunden stattfindet, kann die Dephosphorylierung einer durch einen Nervenkampfstoff inhibierten AChE nicht mehr eigenständig erfolgen. Nach der Inhibierung wird der Neurotransmitter ACh also nicht mehr abgebaut. Durch seine Anreicherung im synaptischen Spalt kommt es zu einer Dauererregung der Nervenzellen. Typische Begleiterscheinungen sind bei leichten Vergiftungen Symptome wie verengte Pupillen, Schweißausbrüche, Erbrechen und Muskelzucken.^[21,25] Bei schweren Vergiftungen sind Krampfanfälle und Atemlähmungen zu beobachten, die unbehandelt schnell zum Tod führen können.

Abhängig von der Art der Aufnahme des OPs variiert der Zeitpunkt stark, an dem erste Vergiftungssymptome auftreten.^[26] Wird der Kampfstoff inhalativ aufgenommen, sind Symptome oft schon innerhalb weniger Minuten sichtbar, während bei perkutaner Resorption die ersten Symptome meist erst nach mehreren Stunden in Erscheinung treten. Bei Kampfstoffen der G-Reihe beträgt die

tödliche Dosis beim Menschen etwa 100 mg, bei V-Stoffen sind es nur 6-10 mg.^[27] Diese extrem hohe Toxizität von V-Stoffen lässt sich unter anderem durch deren Speicherung in der Haut nach perkutaner Aufnahme erklären. Die darauffolgende kontinuierliche Abgabe des OPs an den Organismus und die im Vergleich zu G-Stoffen deutlich höhere Hydrolysestabilität von V-Stoffen sorgen dafür, dass letztere über Tage hinweg im Blutkreislauf zirkulieren.^[28]

1.3 Behandlung von OP-Vergiftungen

Die effektivste Methode für die schnelle Diagnose einer potentiellen OP-Vergiftung ist die Ermittlung der AChE-Aktivität mithilfe eines Ellman-Assays (Abb. 1.4).^[29] Eine Blutprobe des Patienten wird dabei mit Acetylthiocholin (ATCh) und dem Dithiol DTNB gemischt.

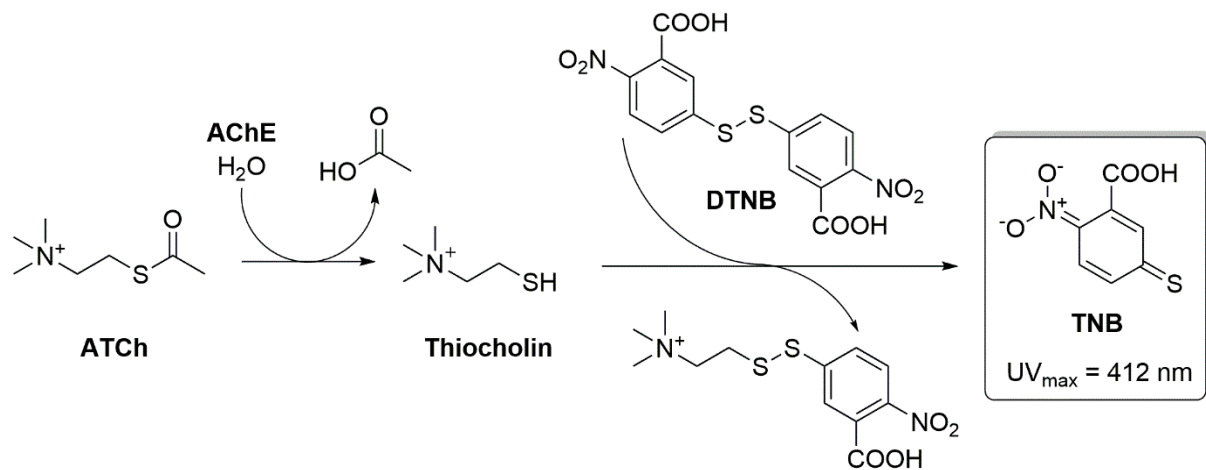


Abbildung 1.4: Ellman-Assay zur Ermittlung der AChE-Aktivität.^[30]

Hat die Inhibierung der AChE nur in geringerem Maße stattgefunden, kann die enzymatische Spaltung von ATCh weiterhin erfolgen. Das gebildete Thiocholin reagiert dann mit 5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoesäure (DTNB) unter Bildung des gelben Farbstoffs 2-Nitro-5-thiobenzoat (TNB), der im UV-Spektrum bei 412 nm eine intensive Absorptionsbande besitzt. Liegt AChE dagegen überwiegend inhibiert vor, so erfolgt die Bildung von TNB nicht oder nur langsam. Durch zeitabhängige Messung der UV-Absorption kann entsprechend auf den Umfang der Enzyminhibierung geschlossen werden. Mithilfe portabler Geräte ist innerhalb weniger Minuten die Ermittlung der AChE-Aktivität möglich.^[29] Da erste Symptome einer OP-Vergiftung erst bei < 50 % AChE-Aktivität in Erscheinung treten,^[31] kann diese Methode einen aussagekräftigen Hinweis auf eine OP-Vergiftung liefern.

Nach positiver Diagnose sollte einem Patienten eine Kombination aus Atropin und, falls verfügbar, einem Oxim-Präparat verabreicht werden.^[25] Zusätzlich wird bei akuten Vergiftungen noch ein Antiepileptikum wie Diazepam gegeben,^[10] das als Muskelrelaxans dient, um etwaige Krampfanfälle zu mildern. Die Aufgabe des Anticholinergikums Atropin ist es, die Wirkung der Akkumulation von ACh an

den Rezeptoren zu antagonisieren.^[25] Dadurch können Symptome, die durch die Dauererregung der Nervenzellen bedingt sind, gemildert werden. Oxim-Präparate dienen als Reaktivatoren der inhibierten AChE. Die Nucleophilie ihrer funktionellen Gruppe reicht aus, um den Serinrest im aktiven Zentrum der AChE zu dephosphorylieren und so das Enzym wieder zu reaktivieren (Abb. 1.5).

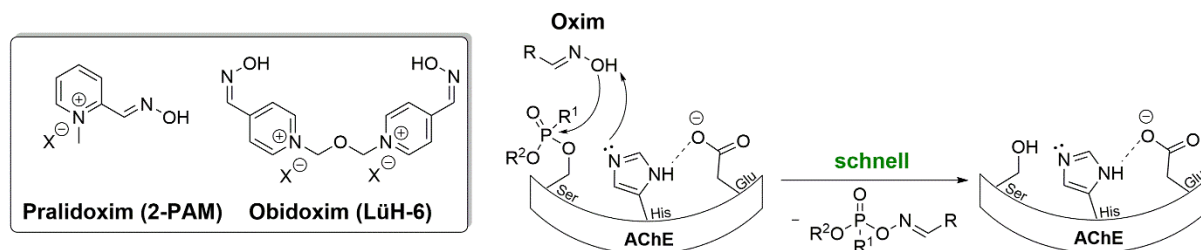


Abbildung 1.5: Beispiele von Oxim-Präparaten und deren Wirkung.

Beispiele entsprechender Oxime sind Pralidoxim (2-PAM), das hauptsächlich in den USA und Großbritannien bevorratet wird, oder Obidoxim, das im Wesentlichen in Europa Anwendung findet.^[7] Aufgrund der Bedeutsamkeit einer zügigen Behandlung von Kampfstoffvergiftungen führen Soldaten in entsprechenden Krisengebieten sogenannte „Autoinjektoren“ mit sich,^[32,10] um die Gabe dieser Medikamente in Stresssituationen zu erleichtern und im Ernstfall sich oder ihre Kameraden zügig behandeln zu können.

Obwohl diese Behandlungsmethode schon seit einigen Jahrzehnten etabliert ist, hat sie dennoch bedeutsame Nachteile. So ist Atropin ebenfalls für den menschlichen Organismus sehr toxisch und ist zudem nur als muscarinischer Antagonist wirksam.^[33] Die Anhäufung von Acetylcholin und damit die zu behandelnde Symptomatik findet jedoch ebenso an nikotinischen ACh-Rezeptoren statt, bleibt aber von Atropin dort gänzlich unberührt. Zudem liegt das Enzym AChE, abhängig vom gebundenen Kampfstoff, in unterschiedlichen Konformationen vor.^[12,24,34] Die Effizienz des reaktivierenden Oxims ist daher abhängig vom Kampfstoff, mit dem der Patient vergiftet wurde. Da bisher kein universell geeignetes Oxim bekannt ist,^[10] hängt der Erfolg dieser Behandlung vom eingesetzten Kampfstoff ab. Dessen eindeutige Detektion ist jedoch in angemessen kurzer Zeit nahezu unmöglich.

Des Weiteren entspricht die Oximkonzentration im Gehirn eines behandelten Patienten lediglich 4-10 % der Plasmakonzentration,^[35] da es sich bei den gängigen Oxim-Präparaten um quaternäre Ammoniumionen handelt und sie daher nur schwer die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Ein zusätzliches Problem stellt die „Alterung“ (engl. *aging*) inhibierter AChE dar,^[36] bei der eine noch vorhandene Estergruppe am Phosphonsäurerest hydrolysiert wird. Die Stabilisierung der entstandenen negativen Ladung des Phosphonats durch einen benachbarten Histidinrest und die Änderung der Konformation des Enzyms bei Alterung verhindern die Reaktivierung durch Oxime.^[37] Trotz intensiver Forschung nach unbedenklicheren ACh-Antagonisten und universelleren Oximen

konnte die Standardtherapie einer Nervenkampfstoffvergiftung in den letzten 70 Jahren nicht nennenswert verbessert werden.^[38]

1.4 Scavenger

Eine vielversprechende, alternative Behandlungsstrategie besteht im Einsatz sogenannter Scavenger. Abgeleitet vom Englischen ‚to scavenge‘ = „Nahrung suchen“, handelt es sich dabei um Moleküle, die Kampfstoffe im Körper abfangen und entgiften, noch bevor sie ihre schädigende Wirkung ausüben.^[39] Der Vorteil einer Scavengerbehandlung ist, dass im Idealfall die Symptome einer Vergiftung vollständig verhindert werden, da durch die frühzeitige Entgiftung keine Hemmung der AChE stattfindet. Das Wirkprinzip eines Scavengers ist in Abbildung 1.6 dargestellt. Durch vorteilhafte elektrostatische oder hydrophobe Wechselwirkungen wird ein Kampfstoff (OP, rot) im Hohlraum eines Scavengers (blau) in einem initialen Bindungsschritt gebunden. Eine reaktive Einheit (grün), die so in der Nähe des Hohlraums positioniert ist, dass sie mit dem gebundenen Kampfstoff reagieren kann, wandelt diesen anschließend in einen nicht-toxischen Metaboliten (orange) um.

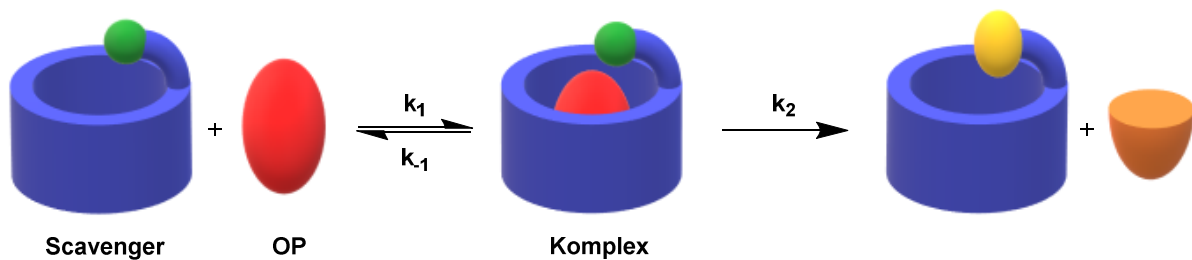


Abbildung 1.6: Schematische Darstellung der Wirkungsweise eines OP-Scavengers.

Die vorgelagerte Gleichgewichtsreaktion der Komplexbildung verursacht, dass eine eigentlich bimolekulare Reaktion zwischen dem Scavenger und dem OP nun nach den Bedingungen einer Reaktion erster Ordnung abläuft; man spricht von einer Reaktion pseudo-erster Ordnung. Die Geschwindigkeit der Entgiftungsreaktion ist damit (neben der Geschwindigkeitskonstante k_2) nicht mehr von der Konzentration zweier Reaktionspartner (Scavenger und OP), sondern nur noch von der Konzentration des Komplexes abhängig. Da die Komplexbildung zu einer räumlichen Nähe zwischen der reaktiven Gruppe im Scavenger und dem gebundenen OP führt, erhöht sich zudem die Wahrscheinlichkeit der Reaktion des Scavengers mit dem OP, woraus eine Beschleunigung der Entgiftung resultiert. Für die Scavengeraktivität ist also eine hohe Stabilität des Komplexes zwischen Scavenger und OP vorteilhaft sowie eine günstige Orientierung der reaktiven Gruppe im Komplex für die Reaktion mit dem OP. Wird die Struktur des Scavengers bei der Entgiftung irreversibel verändert, handelt es sich um einen stöchiometrischen Scavenger.^[40] Bleibt die Scavengerstruktur unverändert oder wird sie nach der Reaktion wiederhergestellt, wirkt der Scavenger katalytisch.

Man unterscheidet enzymatische Scavenger, sogenannte Bioscavenger, und synthetische Scavenger. Als Bioscavenger sind Mutanten humaner oder bakterieller Enzyme geeignet, die OPs hydrolysieren können. Synthetische Scavenger werden meist auf Basis von makrocyclischen Wirtverbindungen dargestellt, die das OP in ihrer Kavität binden. Eine am Makrocyclus positionierte nucleophile Gruppe in diesen Wirtmolekülen ist für die Reaktion mit dem OP verantwortlich. Je nach OP sind als Scavenger verschiedene Wirtverbindungen geeignet. Nervenkampfstoffe der G-Reihe mit unpolaren Resten in ihrer Seitenkette binden beispielsweise an Cyclodextrine (Abb. 1.7).^[41]

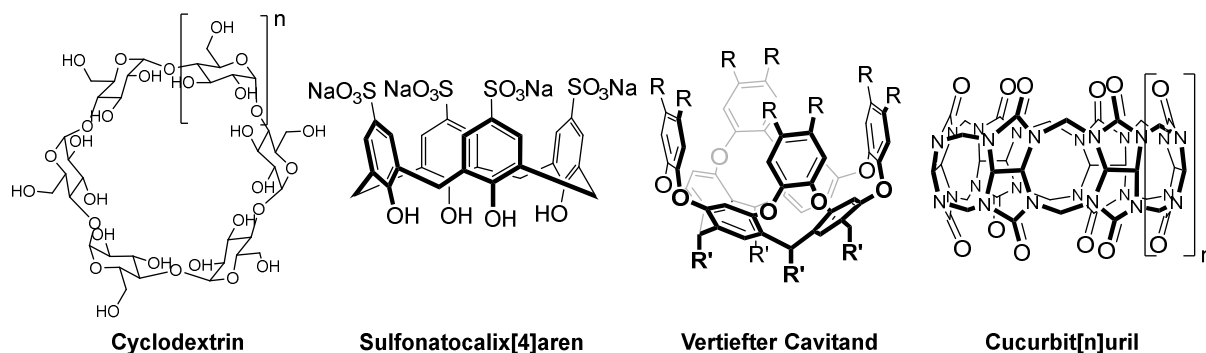


Abbildung 1.7: Geeignete Wirtmoleküle für niedermolekulare Scavenger.

V-Stoffe enthalten dagegen eine unter physiologischen Bedingungen protonierte Aminogruppe, wodurch sich als Scavenger kationenbindende Wirtmoleküle eignen. Geeignete Wirte sind Calix[4]arene oder vertiefte Cavitanden^[42] auf Basis von Resorcin[4]arenen. Auf Basis eines wasserlöslichen Sulfonatocalix[4]arens wurde beispielsweise bereits ein VX-Scavenger erhalten.^[43]

Sulfonatocalix[4]arenderivate erreichen ihre hohe Kationenaffinität sowohl durch Coulomb-Wechselwirkungen als auch Kation- π -Wechselwirkungen.^[44] Da sich solche Calixarene in toxikologischen Studien zudem als unbedenklich erwiesen haben, sind sie für die Entwicklung niedermolekularer Scavenger von besonderem Interesse. Vertiefte Cavitanden, die durch ihre Ähnlichkeit zu Calix[4]arenen ähnliche Bindungseigenschaften aufweisen, wurden ebenfalls als Scavenger für OPs vorgeschlagen.^[42] Die Entgiftungseigenschaften solcher Derivate wurden allerdings bisher nicht untersucht. Alternativ stellen Cucurbiturile^[45] bzw. entsprechend acyclische Derivate aufgrund ihrer hohen Bindungsaffinitäten für Kationen im wässrigen Medium eine weitere, vielversprechende Basis für V-Stoff-Scavenger dar.^[46] Auch diese Verbindungen haben sich als toxikologisch unbedenklich erwiesen und sind auf vielfältige Weise synthetisch modifizierbar.^[47]

2 Kenntnisstand

2.1 Bioscavenger

Enzym-basierte Scavenger für OPs werden als Bioscavenger bezeichnet. Die ersten Arbeiten über Bioscavenger wurden in den späten 1980er-Jahren von Doctor *et al.* durchgeführt. Sie untersuchten die Auswirkung einer Vergiftung mit VX und anderen OPs bei Mäusen, die zuvor das Enzym AChE, extrahiert aus dem Blut von Kuhföten, verabreicht bekommen hatten.^[48] Dabei konnten sie zeigen, dass die prophylaktische Gabe von AChE die Vergiftung verhindert oder die Auswirkungen zumindest mildert.

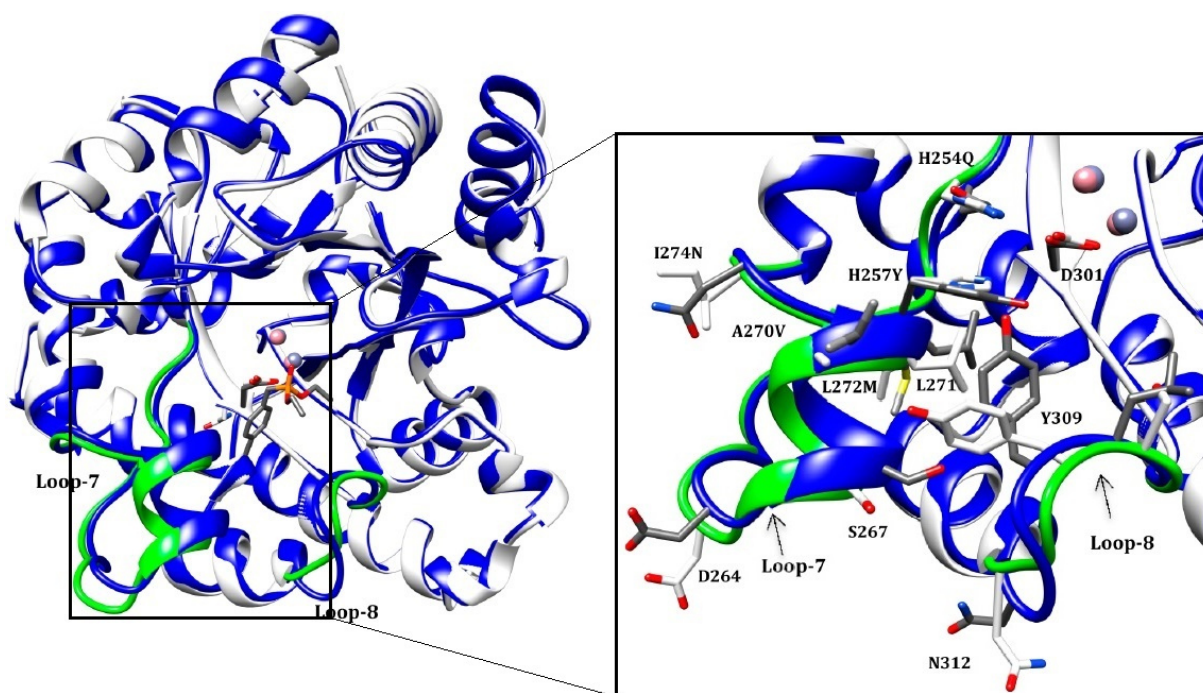


Abbildung 2.1: Struktur eines katalytischen Bioscavengers. Reprinted (adapted) with Permission from A. N. Bigley, M. F. Mabanglo, S. P. Harvey, F. M. Raushel, *Biochemistry* **2015**, 54, 5502–5512. Copyright **2015** American Chemical Society.

Anhängig von ihrem Wirkmechanismus werden Bioscavenger in die drei Klassen stöchiometrischer, katalytischer und pseudokatalytischer Bioscavenger unterteilt.^[40] Als stöchiometrische Bioscavenger werden in aller Regel die humane AChE oder Butyrylcholinesterase (BChE) bzw. entsprechend modifizierte Mutanten^[49] dieser beiden Enzyme verwendet.^[50]

Die entgiftende Wirkung verläuft in diesem Fall durch die Phosphorylierung des Serinrests im aktiven Zentrum der Enzyme analog zu der an den Nervenzellen befindlichen AChE, findet aber bereits im Blutkreislauf statt. Da diese Enzyme sowieso im Körper vorhanden sind, sind sie als Bioscavenger hinsichtlich Immunogenität, Toxizität und Verweildauer im Blutkreislauf gut geeignet. Da jedoch pro

Enzymmolekül lediglich ein Molekül des Kampfstoffs entgiftet wird, benötigt man große Mengen dieser Bioscavenger für eine effektive Behandlung. Neben unzureichenden Ressourcen für eine Herstellung in ausreichender Menge^[51] machen daher die Produktionskosten mit > 2000 \$/Dosis solch eine Behandlung unerschwinglich.^[50]

Um die benötigte Menge an Enzym zu verringern, kann ein stöchiometrischer Bioscavenger auch kombiniert mit einem Reaktivator verabreicht werden. Hierdurch wird eine sogenannte pseudokatalytische Wirkung erreicht, durch die die Effektivität des Bioscavengers gesteigert wird. Da die Reaktivierung durch Oxime jedoch zu langsam erfolgt, um eine ausreichend hohe Effizienz zu erzielen,^[52] und bisher kein universelles Oxim existiert, das für alle OPs geeignet wäre,^[53] wird aktuell hauptsächlich an der Entwicklung katalytischer Bioscavenger geforscht. Bei den in diesem Zusammenhang vielversprechendsten Enzymen handelt es sich um Mutanten der humanen Paraoxonase (hPON1)^[54] sowie der bakteriellen Phosphotriesterase (PTE).^[55] Beide Enzyme erreichen ihre katalytischen Eigenschaften durch ein im aktiven Zentrum positioniertes Metall. Im Fall von hPON1 handelt es sich um Ca^{2+} , während sich im aktiven Zentrum der PTE ein Zn^{2+} -Ion befindet. Dieses Metall induziert die Aktivierung eines Wassermoleküls, das in der Folge am Phosphoratom des OPs angreift.

Die katalytische Effizienz eines Bioscavengers wird durch das Verhältnis $\frac{k_{cat}}{K_m}$ angegeben. Die Wechselzahl k_{cat} (*engl. turnover number*) beschreibt die Anzahl Substratmoleküle, die pro Zeiteinheit umgesetzt werden, während die Michaelis-Konstante K_m die Affinität des Enzyms gegenüber dem gewählten Substrat angibt. Für eine ausreichend schnelle Entgiftung sollte ein Bioscavenger eine katalytische Effizienz $\frac{k_{cat}}{K_m} \geq 5 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}\text{min}^{-1}$ besitzen.^[56] Während Wildtyp-Varianten von hPON1 und PTE noch weit unter dieser erforderlichen Effizienz liegen, haben sich Mutanten sehr effektiv bei der *in vivo* Entgiftung von OPs der G-Reihe gezeigt.^[57] Für eine hinreichend schnelle Entgiftung von V-Stoffen sind diese Enzyme aber noch nicht effizient genug. Weitere Nachteile solcher Bioscavenger sind die hohen Produktionskosten, die Gefahr, dass sie im menschlichen Organismus eine Immunantwort auslösen und ihre geringe Verweildauer im Blutkreislauf.^[12,29]

Teilweise können diese Nachteile durch PEGylierung der Enzyme behoben werden. Hierbei wird das Enzym durch kovalent gebundene Polyethylenglykolgruppen nahezu vollständig umhüllt, um es vor der Erkennung durch Antikörper, einer Immunantwort und einem proteolytischen Abbau zu schützen. Diese Strategie verteuert die Produktion solcher Bioscavenger aber zusätzlich.^[40]

2.2 Niedermolekulare synthetische Scavenger

Eine kostengünstigere und immunologisch unbedenklichere Alternative zu Bioscavengern stellen niedermolekulare synthetische Scavenger dar. Erstmals wurde der Einfluss solcher Verbindungen auf

die Entgiftung von Organophosph(on)aten in den 70er und 80er Jahren getestet.^[41,58] Bei der Untersuchung des Einflusses von α - und β -Cyclodextrin auf die Hydrolyse von Sarin, Soman und weiteren G-Stoffen wurde eine erhebliche Beschleunigung der Entgiftung in Gegenwart der Cyclodextrine (CD) festgestellt. Hierbei erfolgte die Desaktivierung des OPs durch eine unter den basischen Reaktionsbedingungen teilweise deprotonierte OH-Gruppe am Cyclodextrinring und führte zur Phosphorylierung des CDs. Die Autoren postulierten, dass CD eine geeignete Basis für OP-Scavenger darstellen können und dass deren Aktivität durch entsprechende Funktionalisierung verbessert werden kann.

Erste mit Oximen und Iodosobenzoesäure funktionalisierte β -Cyclodextrinderivate wurden von Lafont *et al.* und Worek *et al.* bezüglich ihrer Wirkung auf die Cyclosarin- und VX-Entgiftung getestet.^[59,60] Einige Derivate konnten unter physiologischen Bedingungen den Kampfstoff Cyclosarin mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2} < 10$ min entgiften. Gegenüber VX zeigten die CDs jedoch keine nennenswerte Wirkung. Auf Grundlage dieser Daten wurden im Arbeitskreis Kubik von Michael Zengerle im Rahmen seiner Doktorarbeit eine Reihe weiterer β -CD-Derivate hergestellt.^[61] Als geeignete Gruppen wurden α -Effekt-Nucleophile wie Oxime oder Hydroxamsäuren gewählt, von denen bekannt war, dass sie die Entgiftung von OPs induzieren.^[34,62]

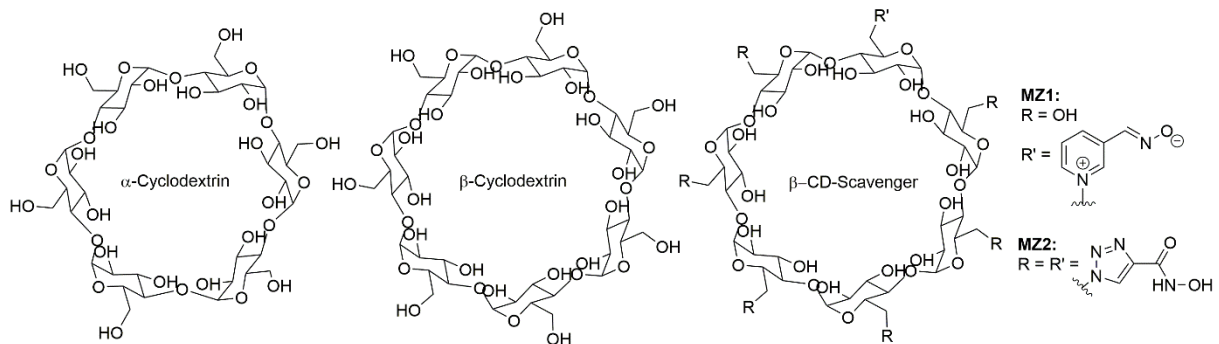


Abbildung 2.2: Strukturen von Cyclodextrinen und der von β -Cyclodextrin abgeleiteten Scavenger **MZ1** und **MZ2**.

Dabei zeigten die funktionalisierten β -CDs einen besonders großen Effekt auf die Entgiftung der G-Stoffe Tabun und Cyclosarin. Der Kampfstoff Cyclosarin wurde beispielsweise in Gegenwart des Scavengers **MZ1** unter physiologischen Bedingungen mit einer Halbwertszeit $t_{1/2} < 1$ min und Tabun durch **MZ2** mit $t_{1/2} < 3$ min entgiftet. Eine Entgiftung von V-Stoffen wurde jedoch durch keines dieser β -CD-Derivate in ausreichendem Maße erreicht.^[63] Der wohl entscheidendste Grund hierfür ist, dass die unter physiologischen Bedingungen protonierten V-Stoffe nicht oder in nicht ausreichendem Maße von CDs gebunden werden.^[61] Scavenger für V-Stoffe sind aber von besonderem Interesse, da durch die lange Verweildauer der V-Stoffe im Organismus ein Scavenger auch über längere Zeit wirksam sein

kann.^[56] Auf Basis der kationenbindenden Sulfonatocalix[4]arene wurde in der Folge im Arbeitskreis Kubik von Christian Schneider der erste niedermolekulare VX-Scavenger **CS1** erhalten (Abb. 2.3).^[64]

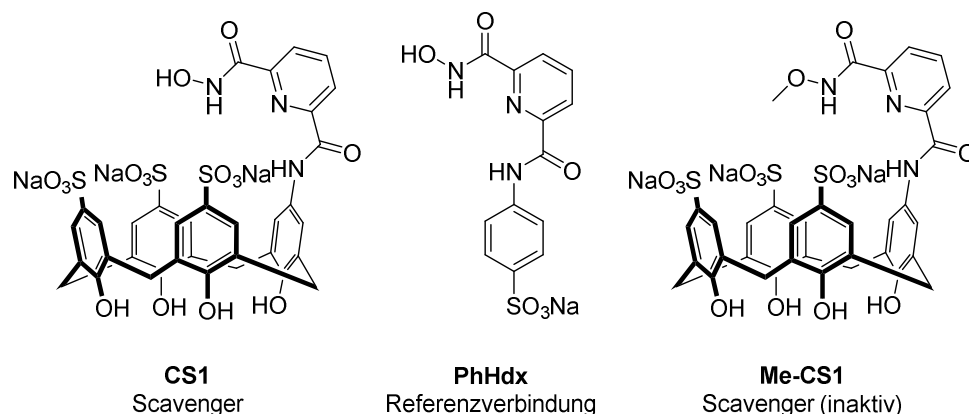


Abbildung 2.3: Struktur des VX-Scavengers **CS1** und Strukturen der davon abgeleiteten Referenzverbindungen **PhHdx** und **Me-CS1**.^[43]

Dieser Scavenger entgiftet den Kampfstoff VX *in vitro* (pH = 7.4, 37 °C) mit einer Halbwertszeit $t_{1/2} < 4$ min.^[43] Verglichen mit der Spontanhydrolyse von VX unter denselben Bedingungen entspricht dies einer Beschleunigung der Entgiftung um mehr als das 3500fache. **CS1** zeigt dabei nicht nur eine hohe Entgiftungsaktivität gegenüber VX, sondern auch gegenüber anderen getesteten V-Stoffen. Durch Bindungsstudien mit der inaktiven Referenzverbindung **Me-CS1** wurde für den Komplex zwischen **Me-CS1** und VX eine Bindungskonstante $K_a = 1.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ ermittelt. Dies bedeutet, dass unter den bei der Aktivitätsmessung gewählten Bedingungen zu Beginn der Messung etwa 83 % des OPs im Komplex gebunden vorliegt.^[65]

Um den Einfluss der Komplexbildung auf die Entgiftungseigenschaften zu testen, wurde auch die Aktivität des Modellsubstrats **PhHdx** untersucht, das keinen Sulfonatocalix[4]arenring enthält (Abb. 2.3, Mitte). Diese Verbindung war inaktiv, was die Relevanz des initialen Komplexbildungsschritts zwischen Makrocyclus und OP für eine effiziente Entgiftung verdeutlicht. Die Entgiftung von G-Stoffen wird von Calix[4]arenscauengern erwartungsgemäß weniger effizient vermittelt als von Cyclodextrinderivaten. Die Hydroxamsäuregruppe in **CS1** wurde gewählt, da bereits in vorhergehenden Studien gezeigt wurde, dass Hydroxamsäuren die Zersetzung von V-Stoffen vermitteln.^[34,62] Mechanistische Studien zeigten, dass bei Reaktion zwischen **CS1** und VX lediglich der untoxische Metabolit Methylphosphonsäuremonoethylester (EMPA) durch selektive P-S-Bindungsspaltung gebildet wird (Abb. 2.4). Das toxische Hydrolyseprodukt S-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-methylphosphonothioat (EA2192), das bei der Spontanhydrolyse ebenfalls gebildet wird, wurde in Anwesenheit des Scavengers nicht beobachtet.

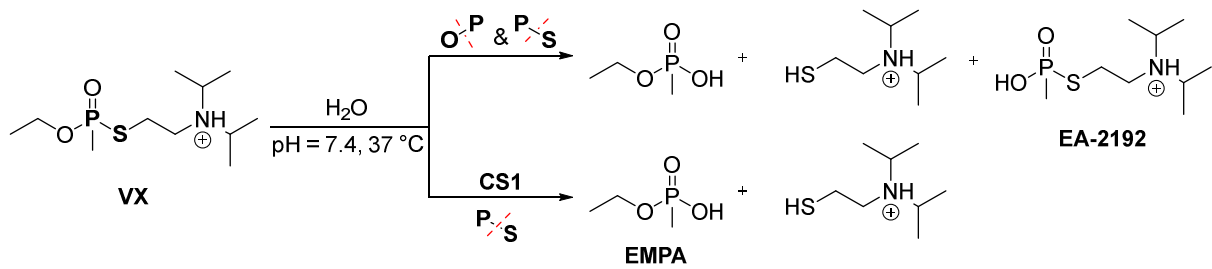


Abbildung 2.4: Spontanhydrolyse von VX (oben) und in Anwesenheit von CS1 (unten).^[43]

Theoretischen Studien zufolge sollte die Halbwertszeit eines Scavengers im Sekundenbereich liegen, um eine ausreichend schnelle Entgiftung im Organismus erreichen zu können.^[56] CS1 ist entsprechend für eine Anwendung *in vivo* noch nicht aktiv genug. Eine Verbesserung der Entgiftungseigenschaften von CS1 kann möglicherweise durch eine strukturelle Veränderung erzielt werden. Alternativ können andere kationenbindende Wirtmoleküle geeignete Grundstrukturen für die Scavengerentwicklung darstellen.

2.3 Cucurbiturile

Im Jahr 1981 reproduzierten Mock *et al.*^[66] die erstmals von Behrend^[67] beschriebene Methode der Kondensation von Glycoluril und Formaldehyd und zeigten, dass bei dieser Reaktion das cyclische Hexamer des Glycolurils in 82 % Ausbeute gebildet wird. Heute ist diese Verbindung unter dem Namen Cucurbit[6]uril (CB[6]) bekannt (Abb 2.5), wobei die Zahl in Klammern die Anzahl der Glycoluriluntereinheiten angibt. Der Familienname dieser Makrocyclen ist auf ihre kürbisähnliche Struktur (Kürbis = lat. *Cucurbita*) zurückzuführen.^[66]

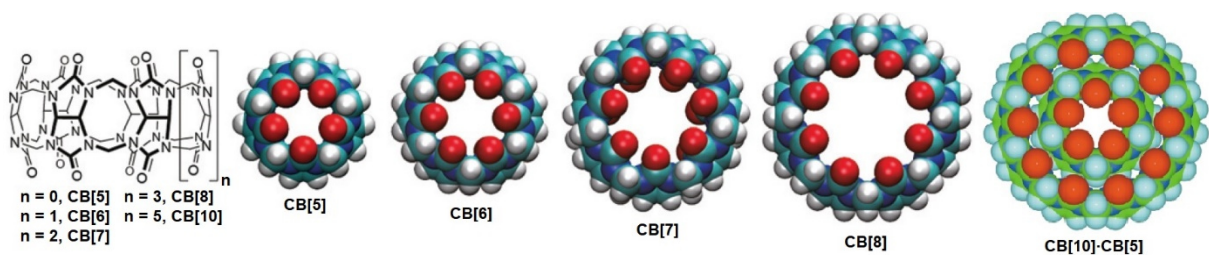


Abbildung 2.5: Strukturen verschiedener Cucurbiturile. S. Zhang, L. Grimm, Z. Miskolczy, L. Biczók, F. Biedermann, W. M. Nau, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 14131–14134 – Published by The Royal Society of Chemistry; A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 275–277 - Published by John Wiley and Sons. © WILEY-VCH Verlag GmbH, 69451 Weinheim, Germany, 2002.

Unter den beschriebenen Synthesbedingungen fallen noch weitere cyclische Oligomere mit fünf, sieben, acht und zehn Glycoluriluntereinheiten (CB[n]) an, jedoch in sehr geringer Ausbeute. Unter mildereren Reaktionsbedingungen entstehen nach Ergebnissen von Kim,^[68] Day^[69] und Isaacs^[45] die

größeren Ringe in höheren Ausbeuten. Das Volumen ihres Hohlraums hängt von der Anzahl der Glycolurileinheiten ab und variiert von 82 \AA^3 für CB[5] bis zu 870 \AA^3 für CB[10], wobei das CB[10] groß genug ist, um CB[5] in seinen Hohlraum aufzunehmen.^[70,45] Aufgrund ihrer bemerkenswert hohen Affinitäten gegenüber einer Vielzahl an kationischen und neutralen Gästen mit Bindungskonstanten bis zu $K_a = 10^{17} \text{ M}^{-1}$ in Wasser stellen Cucurbiturile herausragende supramolekulare Wirtverbindungen dar.^[71] Die hohe Kationenaffinität ist vor allem auf die cyclische Anordnung der Carbonylgruppen an den Rändern der Kavität zurückzuführen, die intermolekulare Kation-Dipol-Wechselwirkungen mit einem gebundenen Gast ermöglichen.^[72] Dabei werden Diammoniumverbindungen besonders stark gebunden, da in diesem Fall Wechselwirkungen zwischen den positiv geladenen Gruppen und den Carbonylgruppen sowohl am oberen als auch am unteren Rand des Hohlraums möglich sind. Zusätzlich weisen Cucurbiturile im Inneren der Kavität eine hydrophobe Oberfläche auf, die für dispersive Wechselwirkungen mit einem eingelagerten Gast zur Verfügung steht.

Neben hohen Bindungsaffinitäten weisen Cucurbiturile zudem teilweise sehr hohe Selektivitäten auf.^[45] So ist die Bindungsaffinität von CB[7] gegenüber Adamantanamin beispielsweise um mehr als drei Größenordnungen höher als die des nur eine Glycolurileinheit größeren CB[8], während dieser Gast von CB[6] gar nicht gebunden wird. Diese vorteilhaften Eigenschaften machen Cucurbiturile für vielfältige Anwendungen interessant. Diese erstrecken sich über die Entwicklung molekularer Schalter^[73] oder molekularer Maschinen^[74] und dem Einsatz als Sensoren^[75] hin zur Verwendung als Transporter^[76] für Wirkstoffe in der Krebstherapie. Ein Nachteil, der eine umfassende Anwendung verhindert, ist die geringe Wasserlöslichkeit einiger Cucurbiturile. So besitzen CB[6], CB[8] und CB[10] eine sehr geringe Wasserlöslichkeit $< 50 \text{ \mu M}$,^[45] während die Wasserlöslichkeit von CB[5] und CB[7] mit 20–30 mM akzeptabel ist.^[77] Darüber hinaus ist die Funktionalisierung von Cucurbiturilen mit einem hohen Synthesaufwand verbunden und sie führt in den meisten Fällen zu Derivaten mit divergierenden funktionellen Gruppen, die sich an der Substratbindung nicht beteiligen können.^[78]

2.4 Acyclische Cucurbiturile

Ein vielversprechendes Konzept, die mit der Anwendung cyclischer Cucurbiturile verbundenen Nachteile zu umgehen, ist die Verwendung der von Isaacs entwickelten acyclischen Cucurbiturile (aCB). Das erste beschriebene Derivat^[46] basiert auf einer zentralen Einheit aus vier über Methylengruppen verknüpften Glycolurileinheiten (rot) analog zu den cyclischen Cucurbiturilen (Abb. 2.6). Beide Seiten des Grundgerüsts sind mit einer auf Hydrochinon basierenden aromatischen Einheit (grün) verknüpft, die für die offenkettige Struktur der aCB sorgt und eine Funktionalisierung möglich macht. Dabei sorgen die Carboxylatgruppen (blau) für die Wasserlöslichkeit der Verbindung und tragen durch Coulombwechselwirkungen zu ihrer Affinität für kationische Gäste bei.

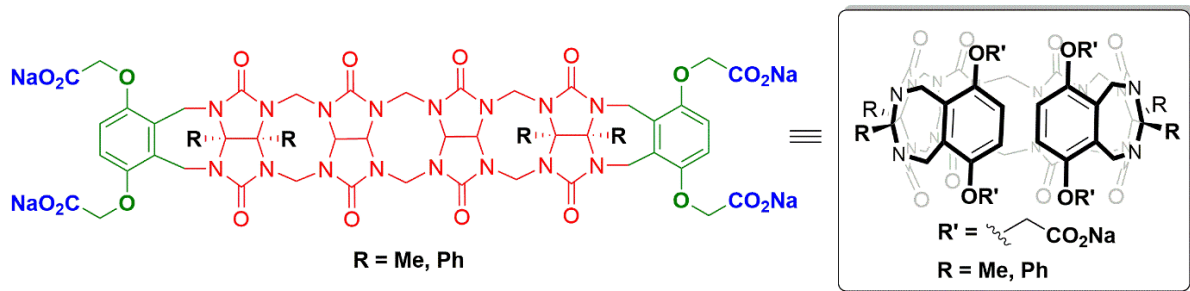


Abbildung 2.6: Struktur des ersten acyclischen Cucurbiturils.

Die äußeren Glycolurileinheiten des tetrameren Grundgerüsts sind mit je zwei Substituenten **R** am Brückenkopf funktionalisiert, die durch sterische Effekte die Krümmung solcher aCB induzieren. Durch diese Krümmung und die dadurch bedingte C-förmige Struktur sind aCB gut für eine Gastbindung vororganisiert. Die hohen Affinitäten der aCB gegenüber kationischen Gästen in Wasser (bevorzugt Ammoniumionen) sind mit denen von cyclischen Cucurbiturilen vergleichbar.^[46] Zwar führt die Verringerung der Anzahl an Carbonylgruppen im Vergleich zu cyclischen Cucurbiturilen zu schwächeren Ion-Dipol-Wechselwirkungen und die schlechtere Vororganisation der aCB ist zusätzlich nachteilig für die Komplexbildung, jedoch werden diese ungünstigen Effekte durch die aromatischen Gruppen und die damit verbundenen Kation- π -Wechselwirkungen annähernd kompensiert.

In der Arbeitsgruppe um Lyle Isaacs wurden zahlreiche weitere aCB hergestellt und hinsichtlich ihrer Bindungseigenschaften untersucht. Dabei können die strukturellen Modifikationen im Wesentlichen in drei Strategien unterteilt werden (Abb. 2.7): (1) Variation des Grundgerüsts (rot) durch Veränderung der Anzahl der Glycoluriluntereinheiten;^[79] (2) Veränderung der Struktur der aromatischen Einheit (grün);^[80] (3) strukturelle Veränderung der Substituenten (blau) durch Variation der Kettenlänge oder der endständigen funktionellen Gruppen.^[81–86]

Die Synthese von aCB erfolgt nach einem Bausteinprinzip, indem das zunächst synthetisierte Glycolurilgrundgerüst mit der gewünschten aromatischen Einheit unter elektrophiler aromatischer Substitution umgesetzt wird.^[87] Als aromatische Einheiten wurden mit wenigen Ausnahmen 1,4-dialkylierte Hydrochinone verwendet, die aufgrund der mesomeren Effekte der Substituenten die Reaktion in den beiden jeweiligen *ortho*-Position begünstigen.

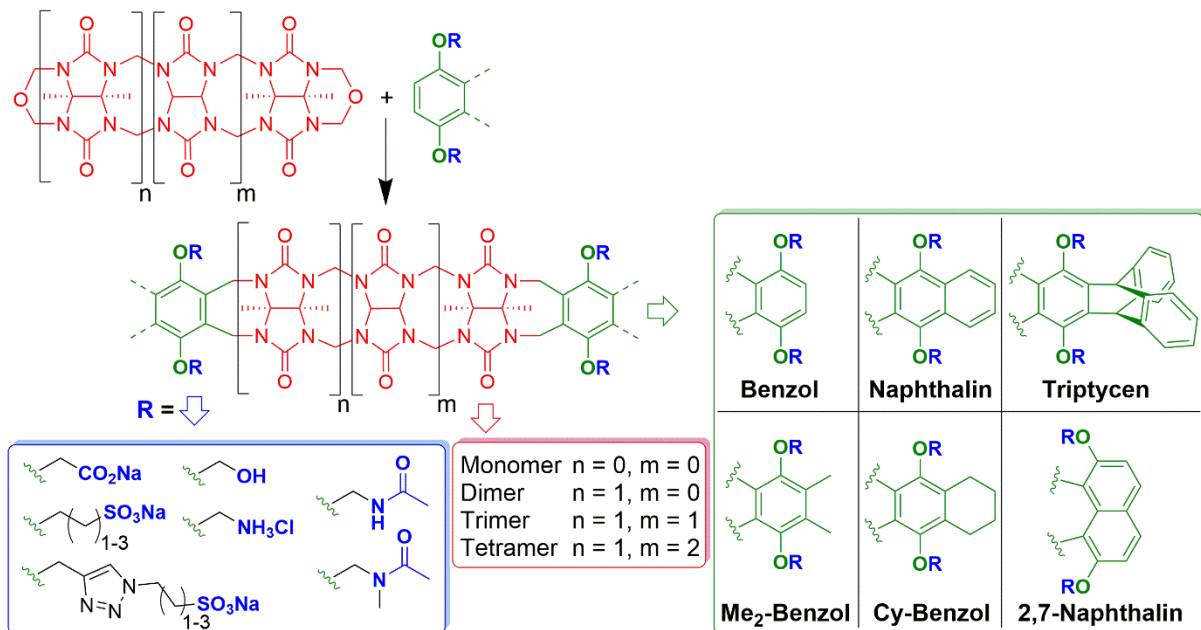


Abbildung 2.7: Beispiele für acyclische Cucurbiturile.

Die Anzahl der Glycolurilunterheiten (Abb. 2.7, roter Kasten) variiert bei den bisher beschriebenen aCB von eins (Monomer) bis vier (Tetramer), wobei mit der Zunahme der Anzahl der Glycoluriluntereinheiten die Bindungsaffinität der betreffenden Verbindungen sowohl für kationische als auch für neutrale Gäste zunimmt.^[79,88–92] Diese Abhängigkeit steht im Einklang mit der Annahme, dass ein wesentlicher Beitrag zur Komplexstabilität auf Dipol-Wechselwirkungen zwischen den Gästen und den Carbonylgruppen zurückzuführen ist. Obwohl es sich bei den Derivaten mit einer, zwei oder drei Glycoluriluntereinheiten um von Cucurbit[n]uril abgeleitete, offenkettige Wirtmoleküle handelt, werden lediglich die Verbindungen mit vier Glycolurileinheiten als acyclische Cucurbiturile bezeichnet. Hierfür sind aufgrund ihrer hohen Bindungsaffinitäten auch die meisten Anwendungsbeispiele beschrieben. Die weitere Diskussion beschränkt sich daher auf diese Verbindungen.

Die Vergrößerung des aromatischen Systems der peripheren Gruppen (Abb. 2.7, grüner Kasten) führt typischerweise zu einer Erhöhung der Bindungsaffinität.^[80,89] Eine Ausnahme bildet das Derivat mit Triptycenuntereinheiten. Trotz der großen aromatischen Systeme ähneln die Bindungseigenschaften dieser aCB etwa denen der Benzolderivate.^[89–92] Ein Grund für diese Eigenschaft ist, dass im Vergleich zum Benzolderivat (Abb. 2.8, links) drei der vier zusätzlichen aromatischen Ringe des Triptycen-aCB (Abb. 2.8, rechts) entweder von der Kavität wegzeigen oder durch intramolekulares π - π -Stacking nicht gut für eine Wechselwirkung mit dem Gast positioniert sind.^[89] Im Gegensatz dazu können beim Naphthalinderivat (Abb. 2.8, Mitte) alle aromatischen Ringe durch Kation- π -Wechselwirkungen zur Wirt-Gast-Bindung beitragen.

Kenntnisstand

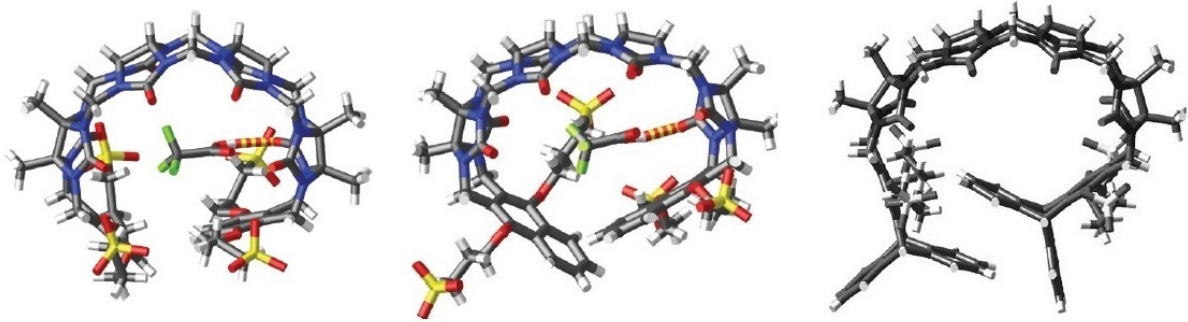


Abbildung 2.8: Kristallstrukturen verschiedener aCB mit Benzol- (links), Naphthalin- (Mitte) und Triptycenen-Untereinheiten (rechts). Reprinted by permission from Springer Nature: Springer, Nature Chemistry, Da Ma, G. Hettiarachchi, D. Nguyen, B. Zhang, J. B. Wittenberg, P. Y. Zavalij, V. Briken, L. Isaacs, Nat. Chem. **2012**, 4, 503–510, © Macmillan Publishers Limited (2012); X. Lu, S. K. Samanta, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, Angew. Chem. Int. Ed. **2018**, 57, 8073–8078 - Published by John Wiley and Sons, © 2018 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Von den unterschiedlichen endständigen Substituenten der aCB (Abb. 2.7, blauer Kasten) führen besonders Carboxylat- oder Sulfonatgruppen zu einer hohen Kationenaffinität im wässrigen Medium,^[46,80] was auf attraktive Coulombwechselwirkungen zurückzuführen ist. Die Länge der Alkylgruppe zwischen Grundgerüst und der endständigen anionischen Gruppe beeinflusst ebenfalls die Gastbindung. Durch eine größere unpolare Linkereinheit wird die Bindung meist negativ beeinflusst.^[93,94] Dies ist besonders bei den Triazol-haltigen Linkern (Abb. 2.7, blauer Kasten, unten) zu beobachten, was einerseits auf die größere Distanz zwischen der endständigen funktionellen Gruppe und dem Gast zurückgeführt werden kann, wodurch der elektrostatische Beitrag zur Wirt-Gast-Bindung verringert wird. Andererseits wurden Hinweise auf eine teilweise Selbstinklusion langer Alkylketten in der aCB-Kavität erhalten.^[83,85,95] Die notwendige Dekomplexierung dieser Molekülteile bei der Gastbindung beeinflusst die Komplexstabilität negativ.

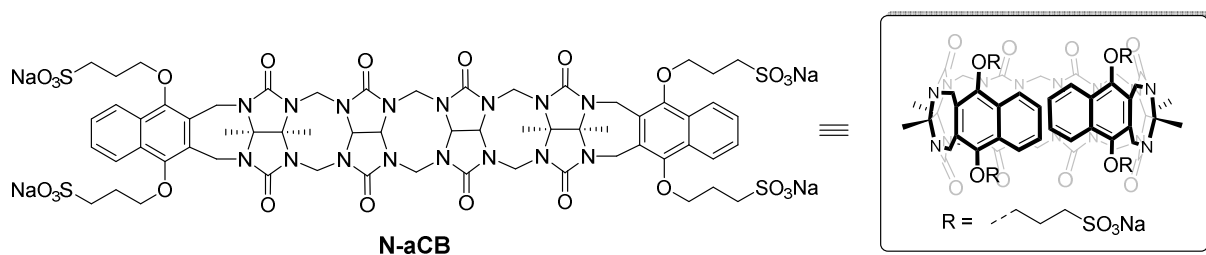


Abbildung 2.9: Struktur des aCB mit Naphthalinuntereinheiten **N-aCB**.

Die höchste Kationenaffinität in Wasser und die größte Anwendungsbreite besitzt das aCB mit vier 3-Sulfonatopropylgruppen an Naphthalineinheiten **N-aCB** (Abb. 2.9).^[94] Im Arbeitskreis Kubik wurde für den Komplex aus diesem aCB und einem Mimetikum für V-Stoffe eine Bindungskonstante K_a von 10^6 M^{-1} bestimmt.^[96] Die guten Bindungseigenschaften solcher aCB machen diese als

Formulierungshilfen zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit und Löslichkeit von Arzneimitteln interessant.^[87,97] Außerdem wurde gezeigt, dass bestimmte Anästhetika im Organismus durch aCB komplexiert werden können, wodurch die Dauer ihrer Wirkung verkürzt wird.^[98] Analoge Effekte beobachtet man auf die Wirkung von Opiaten,^[99] die mit geeigneten aCB zudem auch detektiert werden können.^[86,100] Wichtig für alle diese Anwendungen ist, dass sich alle bisher getesteten aCB-Derivate als untoxisch erwiesen haben.^[87,101]

Niedermolekulare OP-Scavenger auf Basis von aCB sind bisher nicht beschrieben. Für deren Entwicklung müsste zunächst eine geeignete Synthesestrategie etabliert werden, die aCB, welche neben löslichkeitsvermittelnden anionischen funktionellen Gruppen auch nucleophile funktionelle Gruppen enthalten, zugänglich macht. Dabei wäre es analog zu den bisher beschriebenen Scavengern auf Basis von Cyclodextrinen und Calix[4]arenen von Vorteil, zunächst eine einfach modifizierbare Ausgangsverbindung zu synthetisieren. Ausgehend hiervon könnten dann mithilfe einer modularen Synthesestrategie Scavenger auf Basis acyclischer Cucurbiturile dargestellt werden. Als Positionen für die Einführung der nucleophilen Gruppe bieten sich die Substituenten an den aromatischen Einheiten an, wobei genügend anionische Gruppen erhalten bleiben müssen, um die Wasserlöslichkeit der aCB zu gewährleisten.

Entsprechend funktionalisierbare aCB wurden bisher nur von Isaacs beschrieben.^[95] Dabei handelt es sich um aCB-Derivate, die eine Naphthalineinheit und eine Benzoleinheit enthalten, wobei letztere für die weitere Funktionalisierung eine bzw. zwei 2-Bromomethylgruppen trägt (Abb. 2.10).

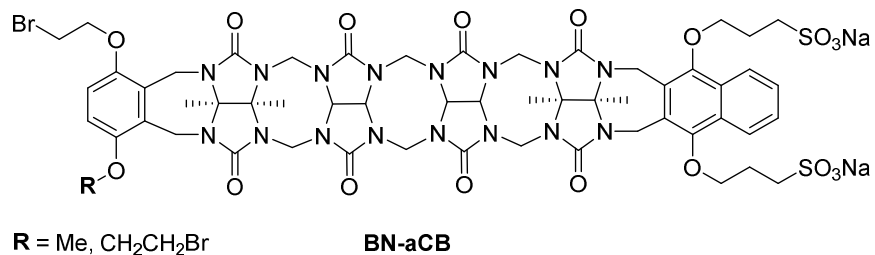


Abbildung 2.10: Strukturen literaturbeschriebener funktionalisierbarer aCB.

Die geringen Ausbeuten dieser Derivate, die auf die statistische Reaktion zwischen dem Glycolurilgrundgerüst und den beiden aromatischen Bausteinen zurückzuführen ist, macht diese Synthesestrategie für die Darstellung aCB-basierter Scavenger nicht besonders attraktiv. Für die Darstellung potentieller Scavenger auf aCB-Basis muss daher eine alternative Synthesestrategie gefunden werden.

3 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war es, erstmals geeignet funktionalisierte acyclische Cucurbiturile (aCB) zu synthetisieren und deren Einfluss auf die Entgiftung von V-Stoffen am *Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr* (InstPharmToxBw) zu testen. Das vorrangige Ziel lag in der Entwicklung einer möglichst modularen Synthese, die es gestattet, ausgehend von zentralen Vorstufen eine möglichst große strukturelle Vielfalt der Testverbindungen zu realisieren. Aufgrund der günstigen Bindungseigenschaften waren aCB mit Naphthalineinheiten attraktive Zielverbindungen. Anlehnend an die Referenzverbindung **N-aCB** sollten neue aCB-basierte Scavenger mit der in Abbildung 3.1 gezeigten allgemeinen Struktur **Sc-N** dargestellt werden, wobei die strukturelle Variation in den farblich markierten Positionen Zugang zu einer Serie von Testverbindungen eröffnen sollte.

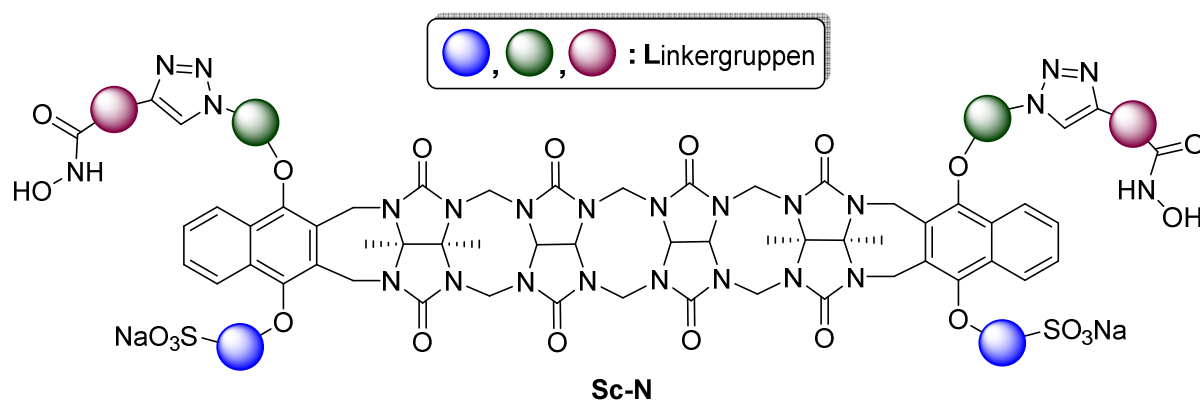


Abbildung 3.1: Allgemeine Struktur der Naphthalin-aCB-basierten Testverbindungen. Die strukturell variierbaren Positionen sind als farbige Kugeln dargestellt.

Um die Wasserlöslichkeit der Produkte und die Coulomb-Wechselwirkungen zwischen den aCB und den V-Stoffen zu gewährleisten, sollten zwei der ursprünglichen vier Sulfonatgruppen erhalten bleiben. Die zweite Ethergruppe in jeder Naphthalineinheit sollte für die Einführung der funktionellen Gruppen genutzt werden. Dabei sollte die Kupplung der für die OP-Entgiftung verantwortlichen reaktiven Gruppe an ein aCB-Diazid mittels Kupfer(I)-katalysierter Azid-Alkin-Cycloadditionen (CuAAC) erfolgen, da diese Vorgehensweise sich bereits bei Synthesen von Cyclodextrin-basierten Scavengern bewährt hat.^[61] Das aCB-Diazid muss dafür in den entsprechenden Positionen Azidgruppen enthalten. Als nucleophile Gruppen sollten Hydroxamsäuren dienen, da diese bekanntermaßen die Entgiftung von V-Stoffen induzieren.^[64]

Zusätzlich zu den zuvor beschriebenen aCB mit Naphthalineinheiten sollten auch funktionalisierte aCB-Derivate mit Triptycenuntereinheiten dargestellt werden. Die allgemeine Struktur solcher

Triptycyl-aCB-basierten Testverbindungen **Sc-T** ist in Abbildung 3.2 gezeigt. Wiederum sind die strukturell variierbaren Positionen farbig hervorgehoben.

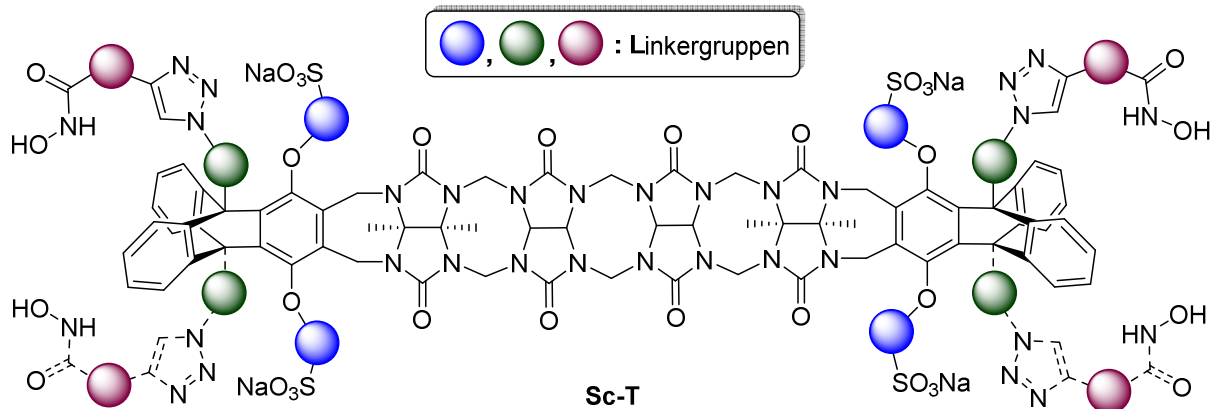


Abbildung 3.2: Allgemeine Struktur der Triptycyl-aCB-basierten Testverbindungen. Die strukturell variierbaren Positionen sind als farbige Kugeln dargestellt.

Im Vergleich zu den Naphthalin-basierten aCB sollte bei den Triptycyl-aCB-basierten Testverbindungen die Einführung der reaktiven Gruppen an den Brückenkopf-Atomen der Triptyceneinheiten erfolgen. Auf diese Weise wären aCB-Derivate mit vier wasserlöslichkeitsvermittelnden Sulfonatgruppen zugänglich, die gleichzeitig bis zu vier Hydroxamsäuregruppen tragen können. Als Methode zur Verknüpfung der Substituenten mit den Hydroxamsäuregruppen und dem aCB-Diazid sollten wiederum Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloadditionen dienen. Hierzu muss die Vorstufe in den erforderlichen Positionen entsprechend Azidgruppen enthalten.

Um Informationen über die Wechselwirkung der dargestellten Verbindungen mit Kationen in Wasser zu erhalten, sollten mit ausgewählten Zwischen- und Endprodukten Bindungsstudien durchgeführt werden. Als Mimetikum für V-Stoffe sollte Acetylcholin (**ACh**) dienen, wodurch auch eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit bereits in anderen Zusammenhängen durchgeführten Bindungsstudien gegeben wäre.

4 Darstellung Naphthalin-basierter funktionalisierter aCB

4.1 Synthesestrategie

Für die Synthese funktionalisierbarer aCB-Derivate mit Naphthalineinheiten war es zunächst notwendig, eine Strategie zu erarbeiten, die geeignet funktionalisierte Vorstufen zugänglich macht. Die meisten der bisher bekannten aCB Derivate enthalten vier identische Substituenten an den aromatischen Endgruppen.^[81,83,84,102,103] Die wenigen bekannten Synthesen von aCB-Derivaten mit unterschiedlichen Substituenten^[85,95] waren aufgrund niedriger Ausbeuten und geringer Kationenaffinitäten nicht für die hier verfolgten Zwecke geeignet. Für die Synthese von aCB-basierten Testverbindungen **Sc-N** sollte daher die in Abbildung 4.1 dargestellte Strategie verwendet werden.

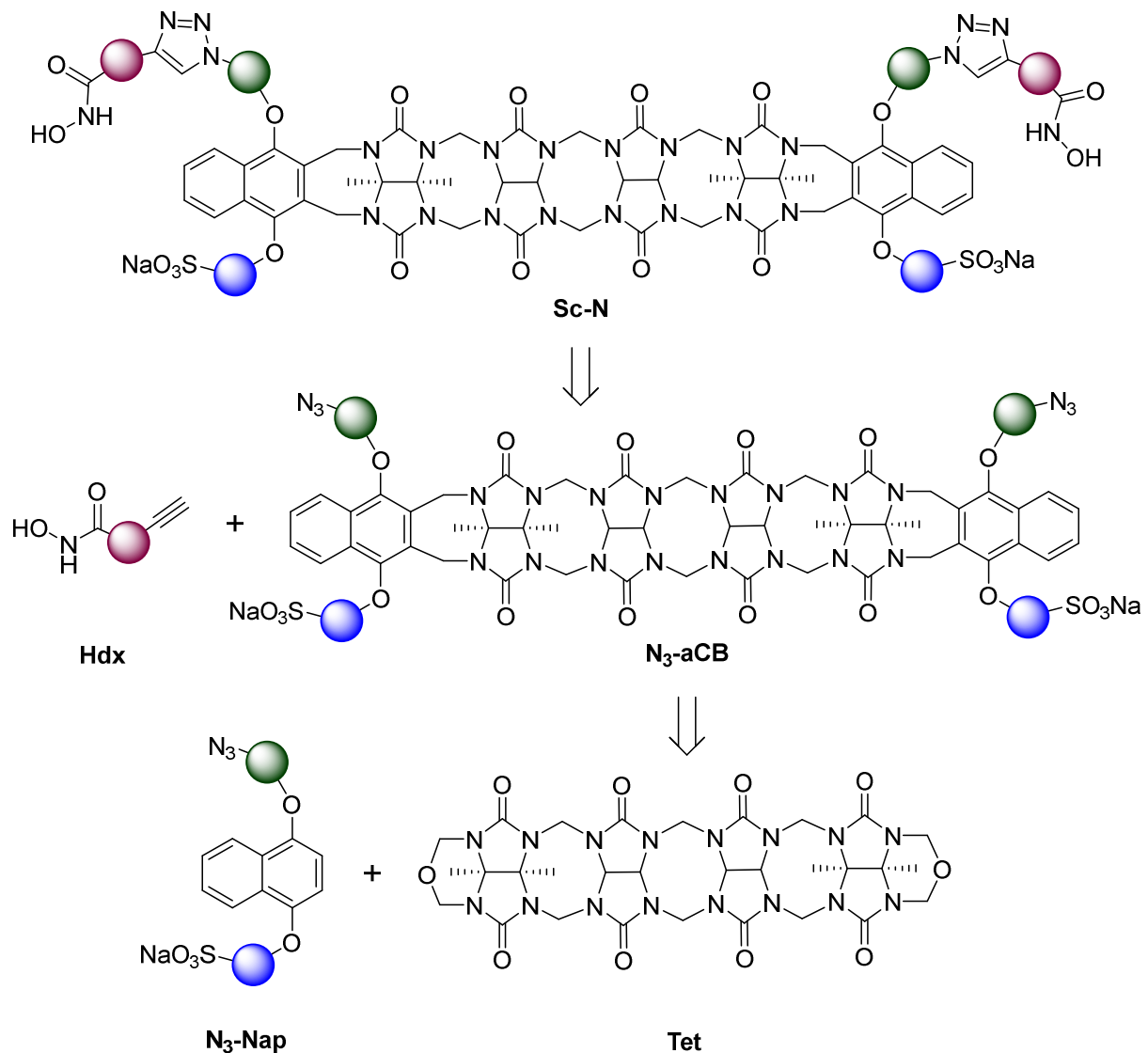


Abbildung 4.1: Strategie zur Darstellung funktionalisierbarer aCB mit Naphthalineinheiten.

Hierbei erfolgt die Anbindung der Substituenten mit den Hydroxamsäuregruppen im letzten Schritt durch Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition. Eine Vielzahl von hierfür geeigneten Alkinen mit Hydroxamsäuregruppen wurde bereits von Michael Zengerle für die Darstellung Cyclodextrin-basierter Scavenger beschrieben.^[61] Als Vorstufe wird entsprechend das Azid **N₃-aCB** benötigt, das analog zu literaturbeschriebenen aCB-Synthesen mittels Kupplung eines geeigneten Naphthalinderivats **N₃-Nap** mit dem bekannten Glycoluriltetramer **Tet** darstellbar sein sollte. Zu bedenken ist dabei, dass bei der Reaktion zwischen einem Naphthalinderivat mit zwei unterschiedlichen Substituenten und **Tet** die Bildung eines Gemisches aus einem C_s-symmetrischen und einem C₂-symmetrischen Regioisomer des Produkts zu erwarten ist (Abb. 4.2).

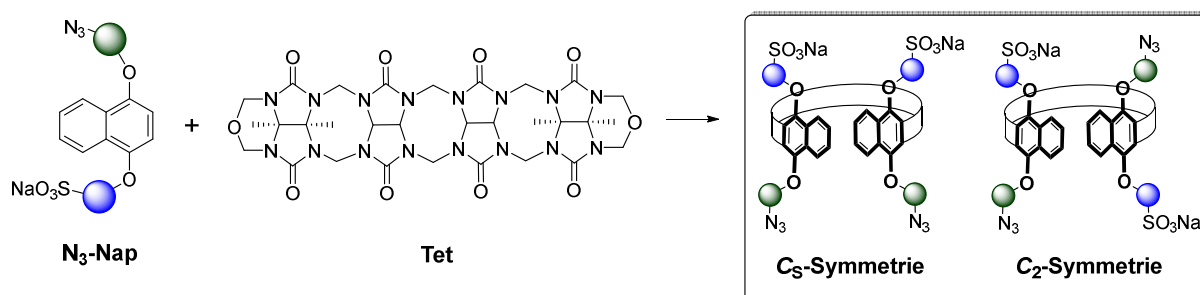


Abbildung 4.2: Reaktion des Naphthalinderivats **N₃-Nap** mit **Tet** unter Bildung eines Isomerengemischs.

Die Trennung der beiden Isomere sollte zunächst nicht erfolgen. Nur bei wirksamen Testverbindungen sollte die Entgiftungsaktivität der einzelnen Isomere getrennt bestimmt werden. Für diese Synthese musste entsprechend ein Zugang zu dem Naphthalinderivat **N₃-Nap** mit zwei unterschiedlichen Substituenten erarbeitet werden.

4.2 Synthese Naphthalin-basierter aCB-Diazide mit Sulfonatoalkoxy substituenten

4.2.1 Synthese des zentralen Glycoluriltetramerbausteins

Da alle geplanten funktionalisierten Scavengerderivate als zentrales Strukturelement dasselbe Methylen-verbrückte Glycoluriltetramer enthalten, wurde dieses zunächst mithilfe einer literaturbekannten, vierstufigen Synthese dargestellt (Abb. 4.3).^[46] Ausgehend von Harnstoff und Butadion wurde zunächst durch Umsetzung in salzsaurer Lösung das Dimethylglycoluril **1** synthetisiert. Dieses wurde anschließend mit Paraformaldehyd unter stark sauren Bedingungen zum cyclischen Glycolurildiether **2** umgesetzt. Aus Glycoluril und Paraformaldehyd wurde durch Umsetzung in konzentrierter Salzsäure das Glycolurildimer **3** dargestellt, welches im Folgenden mit **2** in Methansulfonsäure zum gewünschten Tetramer **Tet** gekoppelt wurde. Im Vergleich zur literaturbeschriebenen Synthese wurde die Methansulfonsäure zuvor frisch destilliert und zur

weiteren Trocknung mit zehn Gewichtsprozent Phosphorpentoxid versetzt (Eaton-Reagenz).^[104] Unter Verwendung dieses Reagenzes konnte die Ausbeute von 36 % auf 56 % gesteigert werden.

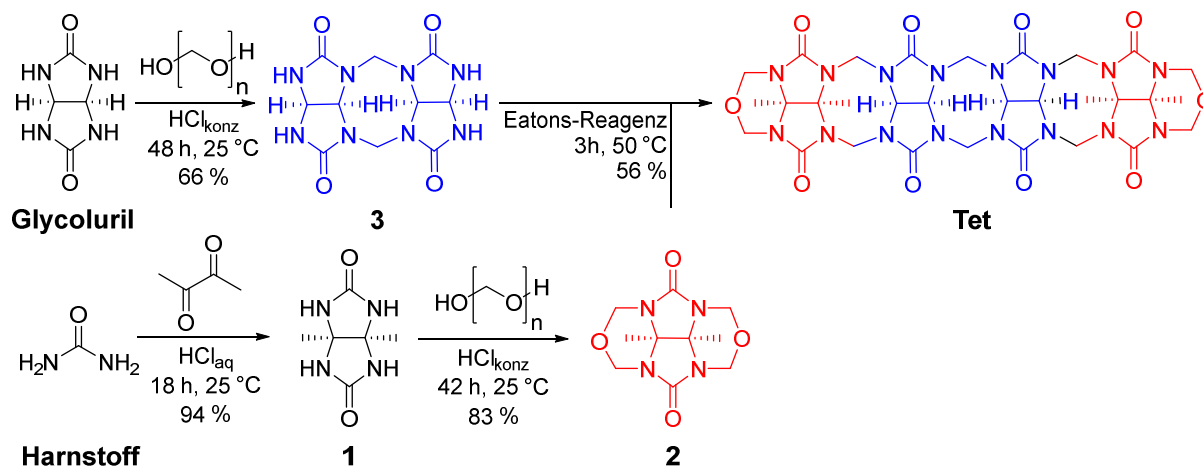


Abbildung 4.3: Literaturbeschriebene Synthese des Glycoluriltetramers **Tet**.

Die Aufreinigung der jeweiligen Produkte war bei dieser Synthese teilweise problematisch. Während ein Auskristallisieren von **3** nur bei sorgfältiger Einhaltung der beschriebenen Bedingungen gelang, konnte die Umkristallisation des Tetramers **Tet** nicht wie beschrieben realisiert werden. Auch bei Verwendung analysenreiner Lösungsmittel, Reagenzien und Edukte gelang die Kristallisation nicht. Die Aufreinigung zur Analysenreinheit von **Tet** wurde daher durch mehrmaliges Ausfällen erzielt.

4.2.2 Synthese des benötigten Naphthalinderivats

Um ein geeignetes Naphthalinderivat **N₃-Nap** für die Synthese von funktionalisierbaren aCB darzustellen, musste zunächst ein geeignetes Syntheseverfahren für ein Naphthohydrochinonderivat mit zwei unterschiedlichen funktionellen Gruppen entwickelt werden. Eine besonders attraktive Methode für die Monofunktionalisierung von 1,4-Dihydroxynaphthalin ist ein von Laatsch beschriebenes Verfahren,^[105] mit dem eine OH-Gruppe des Edukts selektiv mit hohen Ausbeuten 2-chlorethyliert werden kann. Das Chloratom in diesem Substituenten kann im weiteren Verlauf der Synthese durch andere Substituenten ersetzt werden. Die Ethylgruppe ist die kürzest mögliche Gruppe, die zwischen dem Naphthohydrochinonsauerstoffatom und der funktionellen Gruppe dienen kann. Als zweiter Substituent sollte eine 3-Sulfonatopropylgruppe verwendet werden, die in entsprechenden Naphthalin-basierten aCB eine hohe Kationenaffinität induziert.^[94] Für die Synthese eines aCB mit zwei Azid- und zwei Sulfonatgruppen wurde daher das Naphthohydrochinonderivat **6** benötigt, das an einem der Sauerstoffatome einen Sulfonatopropylsubstituenten und am zweiten Sauerstoffatom einen Azidoethylsubstituenten enthält (Abb. 4.4).

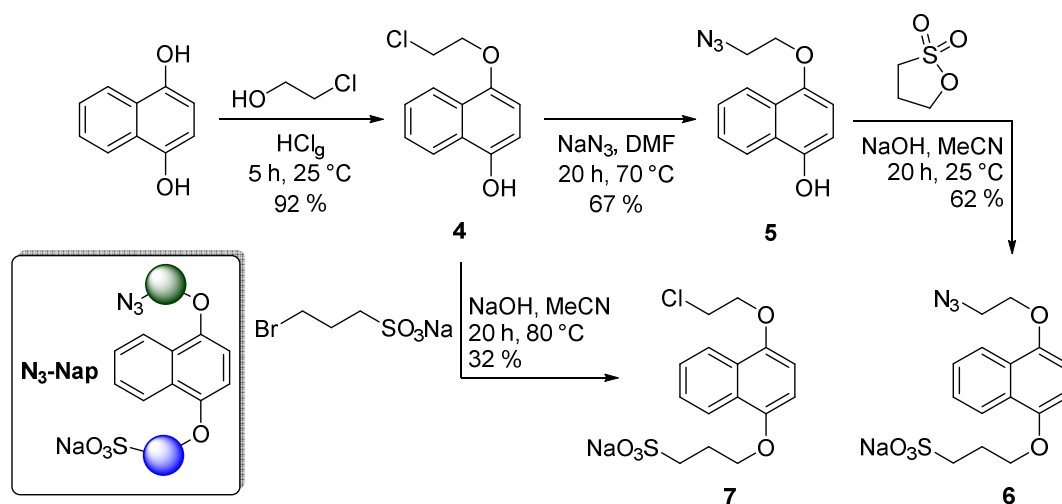


Abbildung 4.4: Synthese der Naphthalinderivate **6** und **7** mit zwei unterschiedlichen funktionellen Gruppen.

Für die Darstellung von **6** wurde 1,4-Dihydroxynaphthalin zunächst durch säurekatalysierte Reaktion mit 2-Chlorethanol in das Chlorid **4** überführt.^[105] Die nucleophile Substitution des Chlorids mit NaN_3 in DMF lieferte das Azid **5**. Die Veretherung der zweiten OH-Gruppe in 4-Position des Naphthalins mit Propansulton und NaOH in MeCN führte zur wasserlöslichen Azidvorstufe **6**, die mittels Umkristallisation aus einem Ethanol/Wasser-Gemisch aufgereinigt wurde. Ausgehend von **4** wurde das entsprechende Analogon **7** mit einer 2-Chlorethyl- anstelle der 2-Azidoethylgruppe dargestellt. Anstelle des kanzerogenen Propansulton wurde für diese Reaktion das unbedenklichere 3-Brompropylsulfonat verwendet. Die Ausbeute dieser Reaktion belief sich allerdings selbst bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C nur auf 32 %.

4.2.3 Synthese der funktionalisierbaren aCB mit Naphthalineinheiten

Bei der Umsetzung von **6** mit **Tet** unter typischen für aCB-Synthesen bewährten Bedingungen konnte das erwartete Kupplungsprodukt nicht detektiert werden, jedoch war in NMR- und Massenspektren eine Vielzahl an Nebenprodukten erkennbar. Wurde stattdessen unter analogen Bedingungen das Chlorid **7** verwendet, konnte das Isomergemisch der Dichloride **8a** und **8b** in insgesamt 68 % Ausbeute erfolgreich isoliert werden (Abb. 4.5). Die Aufreinigung zu einem analysereinen Produkt wurde durch Waschen mit Methanol und mehrmaligem Ausfällen aus wässriger Lösung erreicht. Anschließend wurden die erhaltenen Dichloride mit NaN_3 in DMSO analog zu von Isaacs beschriebenen Bedingungen umgesetzt^[84] und das Gemisch der Diazide **9a** und **9b** erhalten. Eine Aufreinigung bis zur Analysereinheit wurde auch hier durch mehrmaliges Waschen und Ausfällen aus wässriger Lösung erreicht.

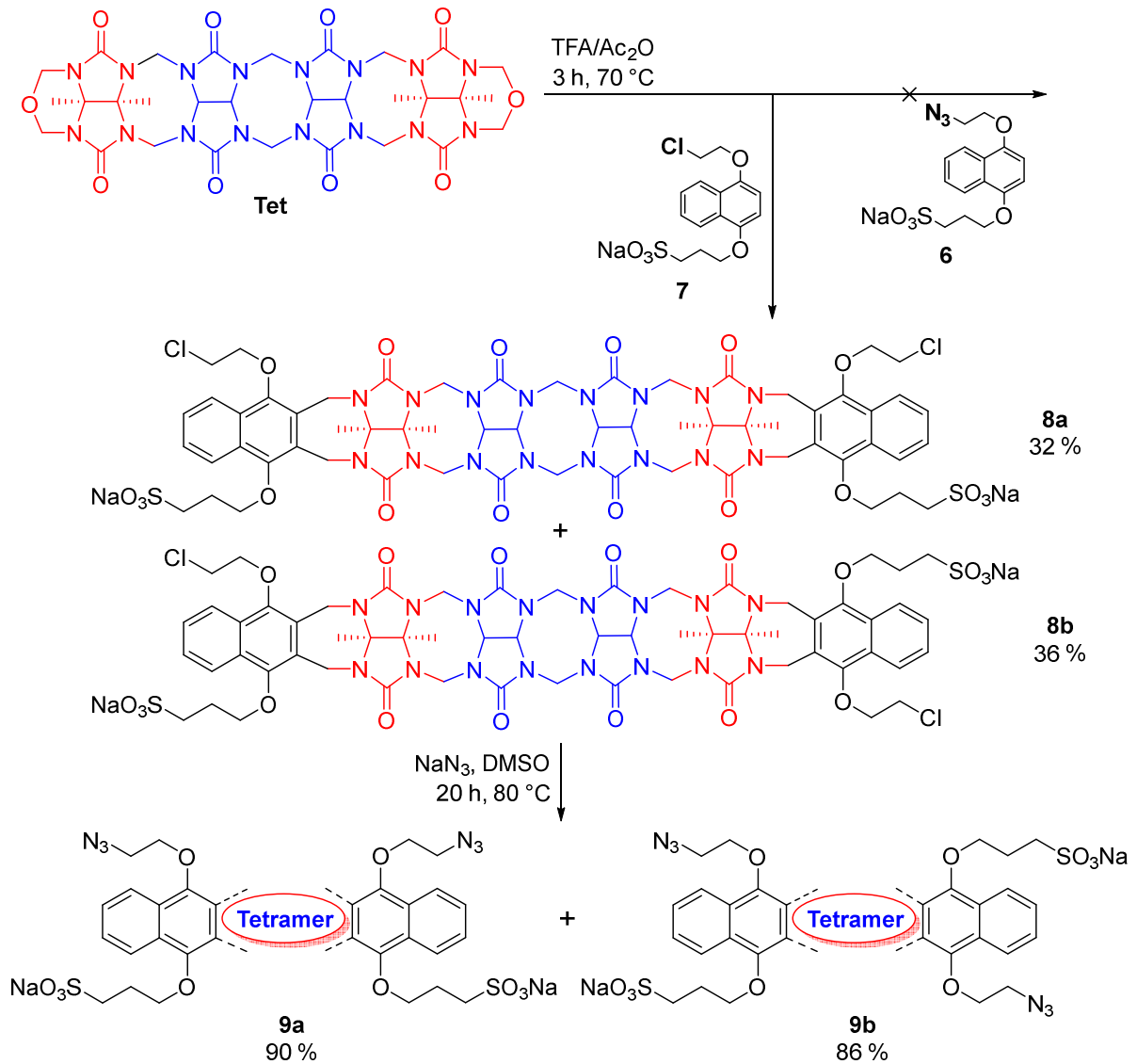


Abbildung 4.5: Synthese der Isomere **9a** und **9b** der Naphthalin-basierten aCB-Diazide.

Hinweise auf die Bildung eines Isomerengemischs bei der Kupplung von **7** mit **Tet** lieferte das HPLC-Chromatogramm des erhaltenen Produkts (Abb. 4.6).

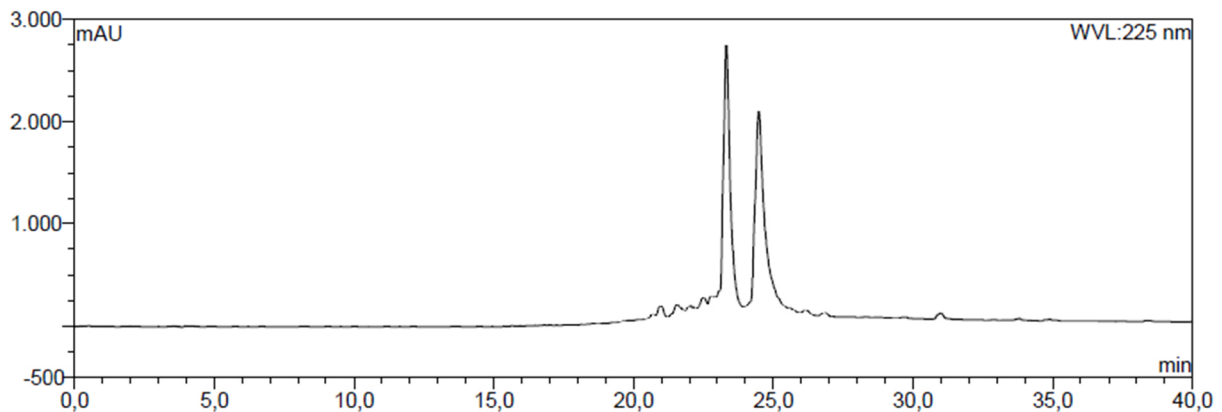


Abbildung 4.6: HPLC-Chromatogramm des Produkts, das durch Umsetzung von **7** mit **Tet** erhalten wurde.

Dieses Chromatogramm enthielt zwei scharfe, eng beieinanderliegende Signale, im Einklang mit dem Vorliegen der beiden Isomere **8a** und **8b**. Eine Trennung der Isomere war nicht geplant. Jedoch fiel bei der Aufreinigung auf, dass durch Neutralisation einer heißen wässrigen Lösung des Isomerengemischs beim Abkühlen ein perlmuttartig schimmernder Feststoff ausfiel. Das HPLC-Chromatogramm des nach Abtrennung und Waschen dieses Feststoffs erhaltenen Produkts **8a** enthielt im Wesentlichen nur noch das Signal mit der höheren Retentionszeit aus dem Chromatogramm des ursprünglichen Gemischs (Abb. 4.7). Das Produkt **8b**, das durch Einengen des Zentrifugats und mehrfachem Ausfällen aus wässriger Lösung erhalten wurde, zeigte dagegen im Chromatogramm nur das andere Signal.

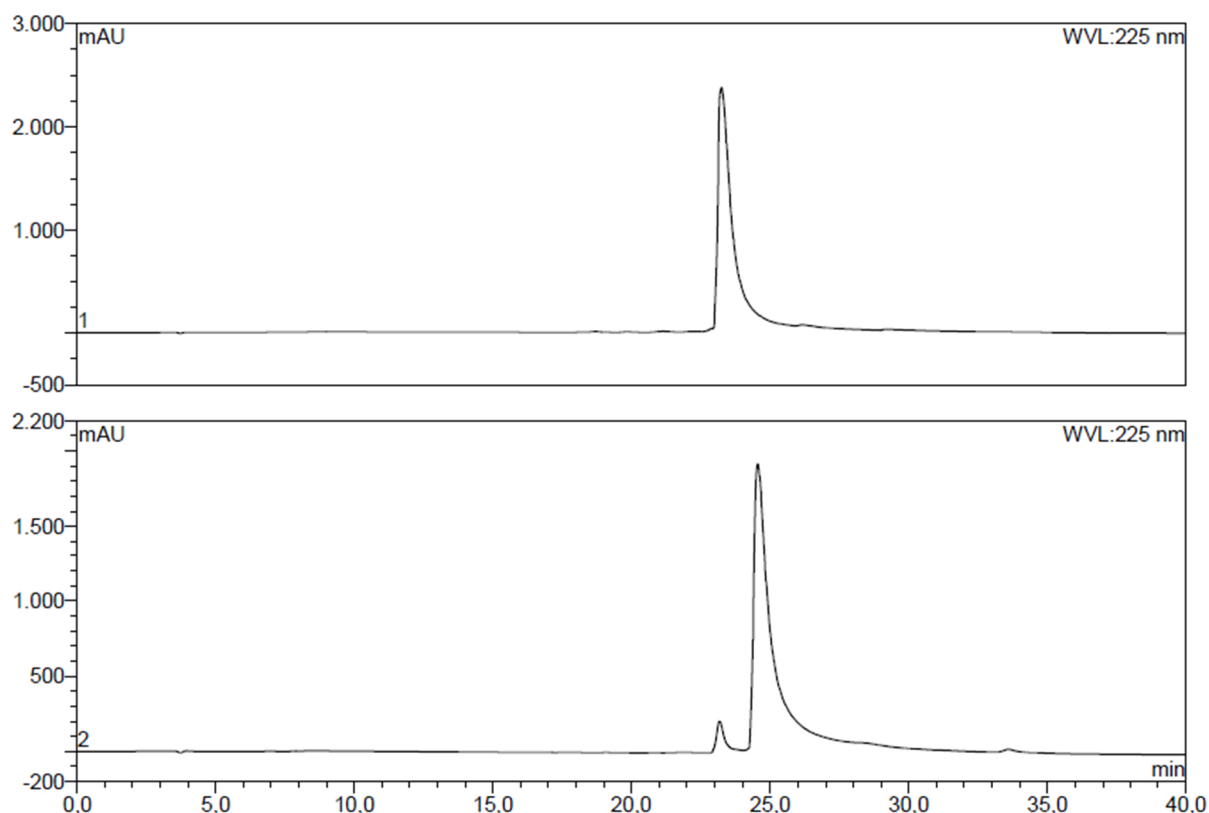


Abbildung 4.7: HPLC-Chromatogramme der getrennten Fraktionen des Isomerengemischs. Unten ist das Chromatogramm des ausgefallenen Feststoffs (**8a**) gezeigt, während oben das Chromatogramm des aus der überstehenden Lösung erhaltenen Feststoffs (**8b**) zu sehen ist.

Die ^1H -NMR-Spektren der getrennten Isomere sind jeweils im Einklang mit der erwarteten Konstitution des Produkts. Die beiden Spektren unterscheiden sich aber im Aufspaltungsmuster und der chemischen Verschiebung einzelner Signale deutlich, wobei sich das ^1H -NMR-Spektrum des Isomerengemischs aus der Überlagerung der Spektren der einzelnen Isomere ergibt (Abb. 4.8).

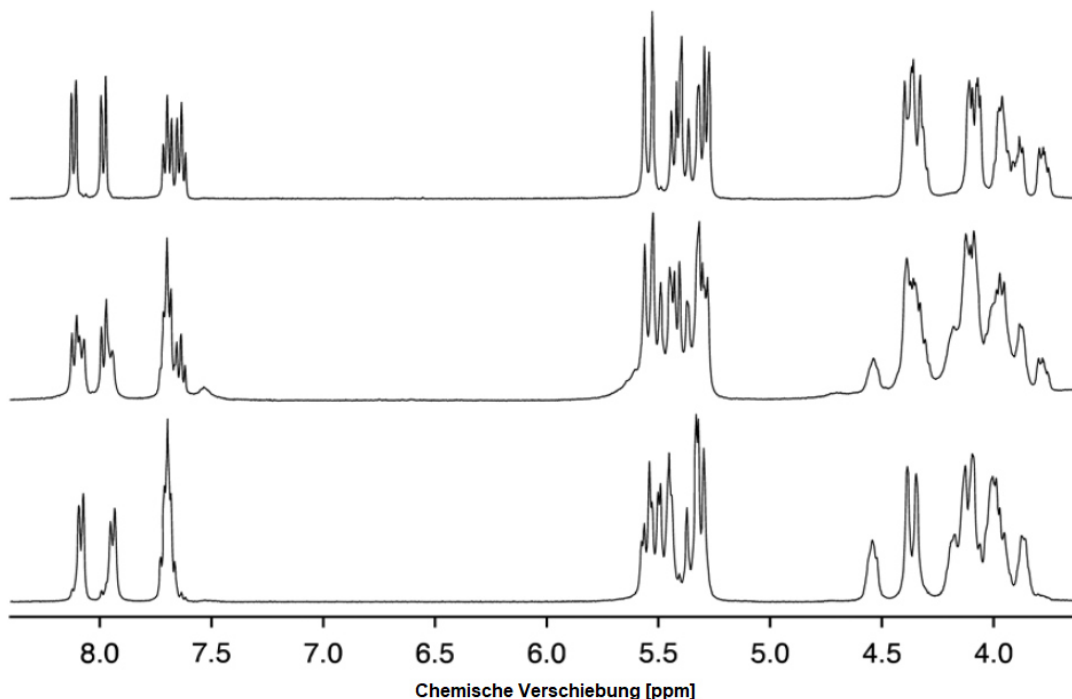


Abbildung 4.8: ^1H -NMR-Spektren in DMSO-d_6 des Isomerengemischs von **8a** und **8b** (Mitte), des ausgefallenen Feststoffs (**8a**, unten) sowie des aus dem Zentrifugat erhaltenen Feststoffs (**8b**, oben).

Um eine strukturelle Zuordnung der beiden isolierten Isomere treffen zu können, bei welchem es sich um das chirale C_2 -symmetrische bzw. das achirale C_s -symmetrische Isomer handelt, wurden Lösungen der beiden Isomere mit dem chiralen Salz (*S*)-*N,N,N*-Trimethyl-1-phenylethylammoniumiodid versetzt. Dabei wurde erwartet, dass die Komplexbildung des chiralen Kations beim chiralen Isomer **8b** zu einer Aufspaltung der NMR-Signale der beiden Enantiomere führt. Leider waren die Signale in den resultierenden Spektren verbreitert, so dass sie keine Zuordnung zuließen.

Durch langsame Diffusion von MeCN in eine Lösung des aus dem Zentrifugat isolierten Feststoffs **8b** in EtOH/H₂O wurden allerdings Kristalle erhalten, die sich für Kristallstrukturanalysen eignen. Analog gelang durch langsame Ethanol-Diffusion die Kristallisation von **9a** aus einem EtOH/H₂O Gemisch. Letzteres wurde ausgehend von dem isomerenreinen Dichlorid **8a** durch Reaktion mit NaN_3 in DMSO erhalten. Ebenso wurde auch **9b** ausgehend von **8b** dargestellt. Die erhaltenen Kristallstrukturen sind in Abbildung 4.9 dargestellt.

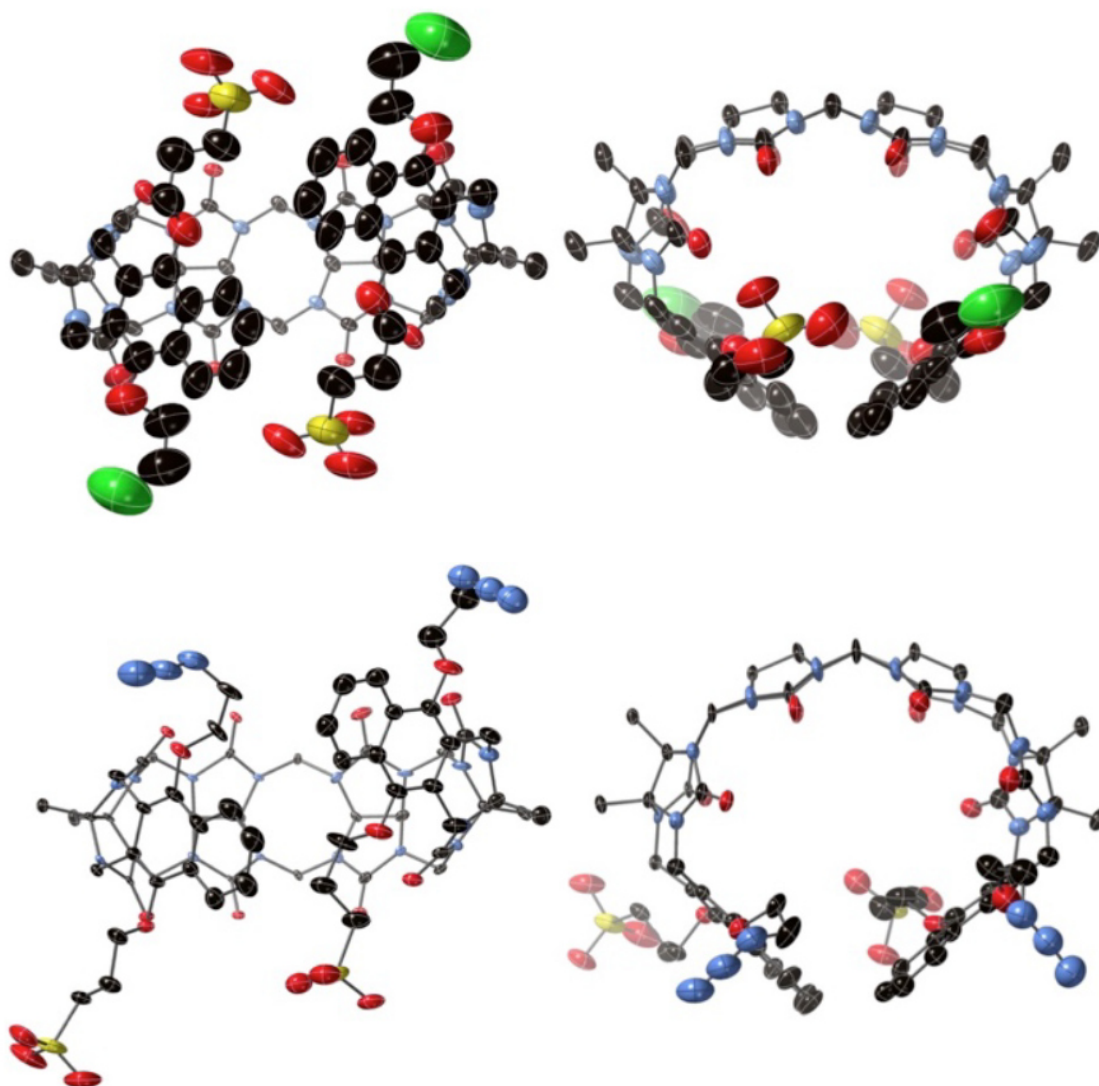


Abbildung 4.9: Kristallstrukturen des C_2 -symmetrischen Dichlorid-Isomers **8b** (oben) und des C_5 -symmetrischen Diazid-Isomers **9a** (unten) jeweils in Seitenansicht (links) und Draufsicht (rechts). Reproduced from D. Bauer, B. Andrae, P. Gaß, D. Trenz, S. Becker, S. Kubik, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1555–1560, with permission from The Royal Society of Chemistry.

Die beiden Kristallstrukturen zeigen die relative Orientierung der funktionellen Gruppen in den beiden Verbindungen, wobei in **8b** (oben) die beiden Chloratome (grüne Kugeln) auf gegenüberliegenden Seiten des Molekülgerüsts positioniert sind, während sich die beiden Azidgruppen in **9a** (unten, blaue Kugeln) auf der gleichen Seite befinden. Bei **8b** handelt es sich also um das C_5 -symmetrische und bei **9a** um das C_2 -symmetrische chirale Regioisomer. Diese Zuordnung konnte durch HPLC-Analyse der beiden Isomere **8a** und **8b** auf einer chiralen Säule bestätigt werden.^[106]

Wie bereits für andere aCB beschrieben, kann auch in den Kristallstrukturen dieser aCB eine helikale Anordnung der Moleküle beobachtet werden.^[46,87,89] In Lösung ist zu erwarten, dass die beiden enantiomeren helikalen Formen schnell equilibrieren, sodass **8a** und **9a** im zeitlichen Mittel achiral sind, während bei **8b** und **9b** im zeitlichen Mittel zwei enantiomere Formen vorliegen.

Die unterschiedliche Symmetrie der regioisomeren aCB-Derivate äußert sich auch in den charakteristisch unterschiedlichen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Dies ist anhand der Spektren von **8a** und **8b** bzw. **9a** und **9b** in Abbildung 4.10 verdeutlicht.

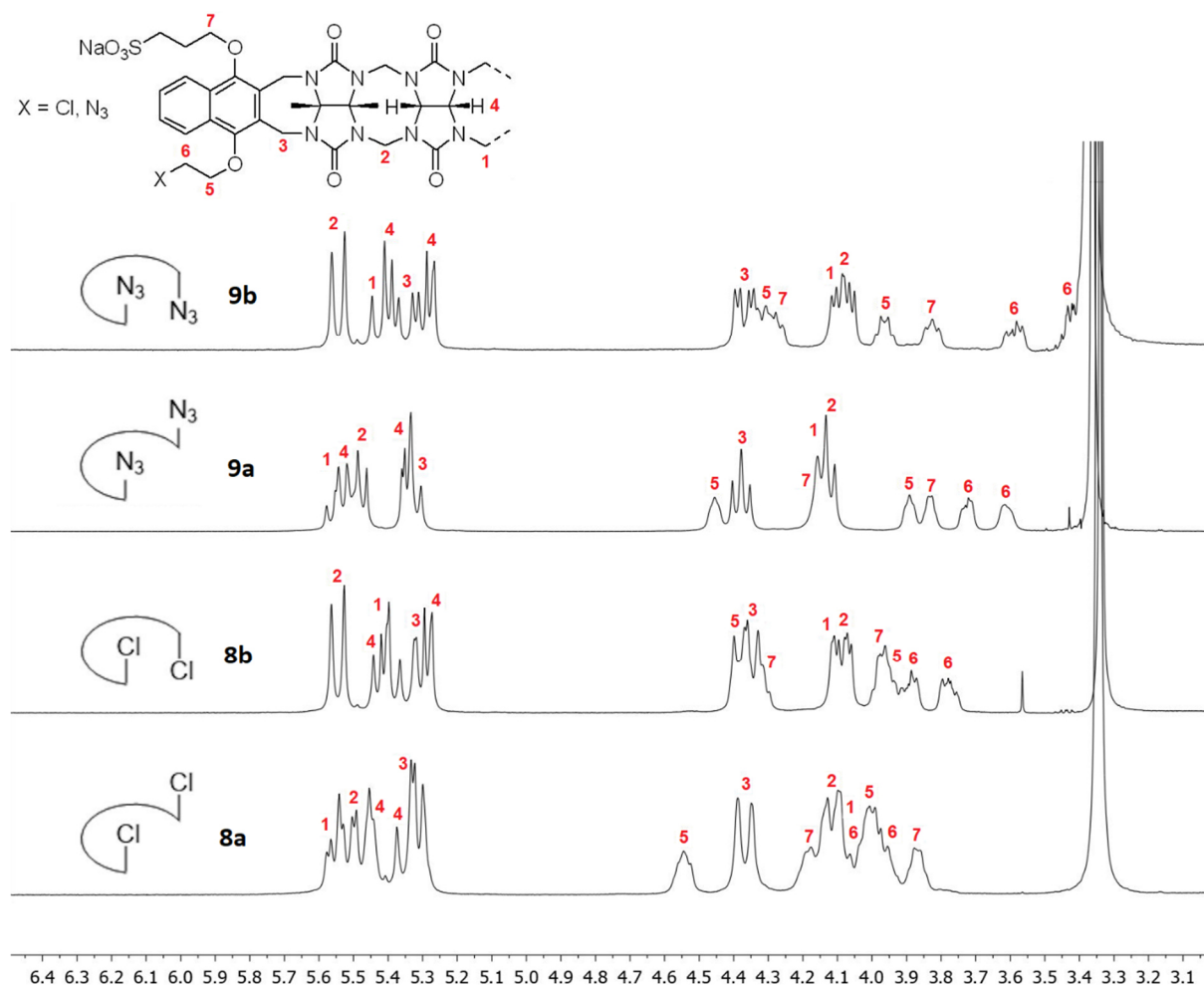


Abbildung 4.10: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Isomere **8a** und **8b** sowie **9a** und **9b**.

Aufgrund der schlechten Löslichkeit des C_5 -symmetrischen Isomers **8a** in wässriger Lösung wurden die Spektren in deuteriertem DMSO aufgenommen. Die Zuordnung der Signale wurde mittels H,H-COSY-, HSQC-, HMBC- und ROESY-Spektroskopie getroffen. Die Spektren der Isomere weisen vor allem im Bereich von 3–6 ppm deutliche Unterschiede auf. Wie auch in den Spektren anderer beschriebener aCB spalten die Protonen der Methylenbrücken (Signale 1–3) in zwei Signalsätze in den Bereichen > 5 ppm sowie ca. 4 ppm auf. Die beiden Protonen einer Methylenbrücke sind aufgrund der Krümmung und Starrheit des Moleküls diastereotop und eines der beiden zeigt von der Kavität weg, während das zweite nach innen gerichtet ist, wo seine Resonanz durch die ebenfalls dorthin gerichteten Carbonylgruppen beeinflusst wird.^[107]

Vergleicht man die Signale der beiden Isomere, so ist die Abfolge der Signale 1 und 2 bei den Isomeren **8b** und **9b** vertauscht. Der größte Unterschied in den Spektren der Isomere ist jedoch bei den Signalen

der aliphatischen Linkerprotonen (Abb. 4.10, Signale 5–7) zu erkennen. Der Abstand der Signale zweier Protonen einer CH₂-Gruppe kann dabei Werte von > 0.5 ppm annehmen (Isomer **8a**, rote 5). Die Signale der Protonen in den CH₂-Gruppen der Seitenketten, die unmittelbar mit den Ethersauerstoffen verbunden sind (rote 5 und 7), scheinen bei den Isomeren **8b** und **9b** zudem etwas weiter tieffeldverschoben als bei den jeweils anderen Isomeren.

Um die weitere Derivatisierung der Diazide zu testen, wurden **9a** und **9b** getrennt unter den Bedingungen der Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition in einem DMSO/H₂O-Gemisch mit Phenylacetylen umgesetzt. Die beiden Bistriazole **10a** und **10b** wurden auf diese Weise in 57 % bzw. 66 % Ausbeute erhalten (Abb. 4.11). Sie wurden nach mehrfachem Ausfällen und anschließender Umkristallisation aus EtOH/H₂O analysenrein erhalten.

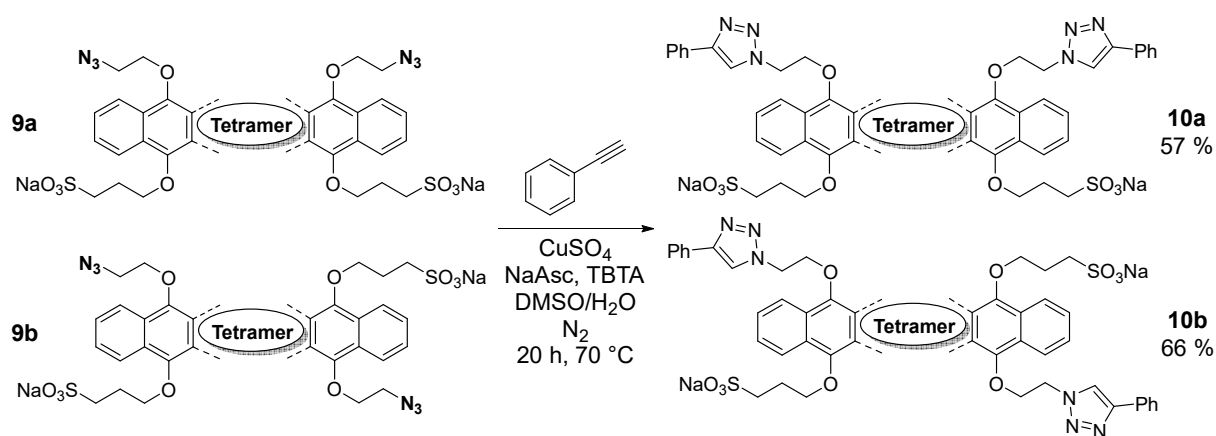


Abbildung 4.11: Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition der Diazide **9a** und **9b** mit Phenylacetylen zu den entsprechenden Triazolderivaten **10a** und **10b**.

Diskussion der Ergebnisse

Die Ausgangsverbindung 1,4-Dihydroxynaphthalin wurde mit einem literaturbekanntem Verfahren ohne den Einsatz von Schutzgruppen selektiv zum Monoether **4** umgesetzt. Die Veretherung der zweiten OH-Gruppe erfordert laut Literaturangaben wesentlich längere Reaktionszeiten.^[105] Mechanistisch verläuft die Reaktion formal über ein Halbacetal unter Aufgabe der Aromatizität des einen Naphthalinrings (Abb. 4.12).

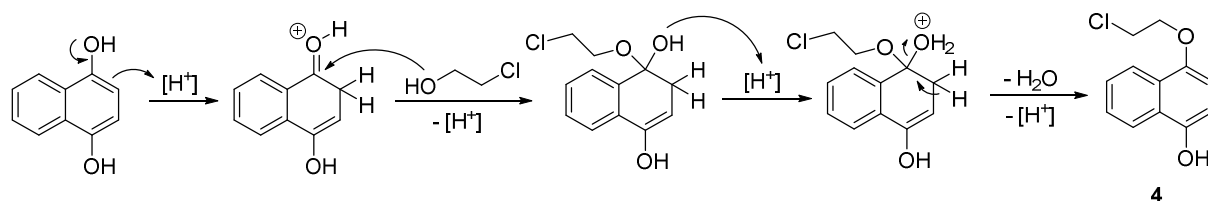


Abbildung 4.12: Mechanismus der säurekatalysierten Ethersynthese von **4**.^[105]

Für die Synthese der aCB wurden das Azid **6** und das Chlorid **7** dargestellt. Die geringere Ausbeute bei der Darstellung von **7** ausgehend von **4** ist auf Schwierigkeiten bei der Abtrennung zurückzuführen, welche aus den ähnlichen Polaritäten des verwendeten 3-Brompropylsulfonats und des Produkts resultieren.

Bei der Umsetzung von **6** mit dem Glycoluriltetramer **Tet** wurde massenspektrometrisch und NMR-spektroskopisch die Bildung eines komplexeren Produktgemischs beobachtet. Die Umsetzung von **Tet** mit **7** verlief dagegen einheitlich und lieferte das Isomerengemisch der Dichloride **8a** und **8b**. Dieser Befund deutet an, dass **6** unter den Reaktionsbedingungen instabil ist, was möglicherweise auf die Instabilität von Aziden unter stark sauren Bedingungen zurückzuführen ist.^[108] Beispielsweise können Azide säurekatalysiert in einer Schmidt-Reaktion zu Aminen oder Amidinen reagieren.^[109] Auch bereits von Isaacs beschriebene Azid-funktionalisierte aCB wurden in gleicher Reihenfolge dargestellt, indem ein Halogenid-funktionalisiertes Hydrochinon- oder Naphthochinonderivat zuerst mit dem Glycoluriltetramer **Tet** verknüpft und anschließend durch nucleophile Substitution in das entsprechende Azid überführt wurde.^[81,84]

Die Ausbeute des Isomerengemischs der Dichloride **8a** und **8b** ist mit 68 % ungewöhnlich hoch. So fällt die literaturbekannte Referenzverbindung **N-aCB**^[87] in dieser Reaktion typischerweise lediglich in einer Ausbeute von 30 % an. Möglicherweise ist ein Grund für die hohe Ausbeute, dass eines der beiden Produktisomere in hoher Reinheit während der Aufarbeitung aus der Lösung ausfiel. Wurde das Isomerengemisch wie in der Literatur beschrieben aufgearbeitet, war die Ausbeute deutlich geringer. Nach der Abtrennung des unlöslichen Isomers musste lediglich das zweite Isomer einer aufwändigeren Aufreinigungsprozedur unterzogen werden, was sich letztlich positiv auf die Gesamtausbeute auswirkte.

Vergleichbare Peakflächen der einzelnen Isomere im HPLC-Chromatogramm und Signalintegrale der einzelnen Isomere im ¹H-NMR-Spektrum deuten an, dass die beiden Produkte während der Reaktion in etwa gleichem Umfang gebildet wurden. Die Isomere **8a** und **8b** konnten einzeln und auch im Gemisch mit NaN₃ in die entsprechenden Diazide **9a** und **9b** mit Ausbeuten von 85–90 % überführt werden.

In den ¹H-NMR-Spektren der isolierten Isomere der Dichloride **8a** und **8b** sowie der Diazide **9a** und **9b** sind zwar klare Unterschiede erkennbar, diese können jedoch für eine eindeutige strukturelle Zuordnung nicht herangezogen werden. Diese Zuordnung gelang aber mithilfe von Kristallstrukturen, wobei sich ergab, dass es sich bei dem schwerlöslichen Dichlorid **8a** um das C₅-symmetrische Isomer und bei **8b** um das C₂-symmetrische Isomer handelt.

Die hier beschriebene Synthese und Funktionalisierung der aCB wurde in der nachfolgenden Publikation veröffentlicht:

4.2.4 Publikation

Der folgende Artikel beschreibt die Synthese der aCB **8**, **9** und **10** und deren strukturelle Charakterisierung sowie Bindungsstudien, die in dieser Arbeit in Kapitel 4.4 beschrieben werden. Darüber hinaus wird in diesem Artikel die Derivatisierung der Isomere **9a** und **9b** zu aCB mit Amin- und Amidgruppen beschrieben. Diese Derivatisierung wurde von Beatrice Römer (geb. Andrae) durchgeführt und sind Bestandteil ihrer Dissertation.^[106]

Die zu dieser Publikation gehörige *Supporting Information* in Kapitel 9.1 beinhaltet die Synthesevorschriften, die spektroskopischen und kristallographischen Daten sowie Details zur Durchführung der Bindungsstudien.

Mein Anteil an dieser Publikation war die Darstellung der verschiedenen aCB-Derivate in Zusammenarbeit mit Frau Römer. Mein Fokus lag dabei auf der Synthese der Diazide **9a** und **9b** und deren Isomerentrennung sowie die anschließende Derivatisierung mittels Kupfer(I)-katalysierter Azid-Alkin-Cycloaddition. Darüber hinaus bestand meine Aufgabe in der Durchführung vergleichender Bindungsstudien unter Verwendung der Isomere **9a** und **9b** und in der Kristallisation der aCB für die Strukturaufklärung. Frau Römer beschäftigte sich mit der Synthese der Amin-funktionalisierten aCB und deren Derivatisierbarkeit mittels Amidkupplung. Herr Danjano Trenz führte zusammen mit Frau Römer die Untersuchungen mit der chiralen HPLC durch. Herr Patrick Gaß war für die Bindungsstudien des literaturbekannten aCB als Vergleichsverbindung zuständig. Die Aufgabe von Frau Jun.-Prof. Dr. Sabine Becker bestand in der Durchführung der Kristallstrukturanalysen. Herr Prof. Dr. Stefan Kubik war als Projektleiter mit der wissenschaftlichen Betreuung und Koordination der Arbeiten betraut.



RESEARCH ARTICLE



Functionalisable acyclic cucurbiturils†‡

Cite this: *Org. Chem. Front.*, 2019, 6, 1555

Daniel Bauer,^a Beatrice Andrae,^a Patrick Gaß,^a Danjano Trenz,^b Sabine Becker^{id}^c and Stefan Kubik^{id}*^a

Synthetic strategies are described to prepare acyclic cucurbituril derivatives with two different types of appended functional groups, one that mediates water solubility and another one that allows further functionalisation. The syntheses started with the coupling of a 1,4-disubstituted naphthalene derivative containing one 2-chloroethoxy and one 3-sulfonatopropoxy group to a suitable tetrameric glycoluril-derived precursor. This reaction afforded two regioisomers, differing in the relative orientation of the peripheral substituents, which could be separated in a straightforward fashion and structurally characterised. Both isomers were then converted into the corresponding diazides and diamines that served to append further residues by, respectively, copper(i)-catalysed azide-alkyne cycloaddition or amide formation. Binding studies showed that the functionalised dianionic acyclic cucurbiturils thus obtained possess a notable cation affinity in water, albeit a lower one than an analogue with four peripheral negatively charged substituents. This work constitutes the basis for the development of water-soluble acyclic cucurbiturils whose applications could potentially go beyond the use as receptors.

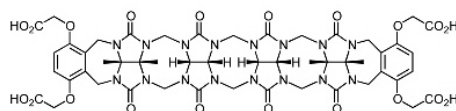
Received 29th January 2019,
Accepted 21st February 2019

DOI: 10.1039/c9qo00156e

rsc.li/frontiers-organic

Introduction

In 2010 the Isaacs group introduced the acyclic cucurbituril **1** as a potent receptor for cationic guests in water.^{1,2} This compound features a chain of four methylene-linked glycoluril units, terminated at both ends by hydroquinone-derived aromatic rings. The central part mirrors the arrangement of the subunits in cyclic cucurbit[*n*]urils, causing **1** to feature an overall C-shaped structure and a relatively well defined cavity for guest binding. The terminal aromatic end-groups converge, allowing them to contribute to the complexation of cationic guests by cation- π interactions. Further contributions to substrate affinity come from the negatively charged substituents that also mediate the water solubility of **1**.



The structural design of **1** was based on previous work of the groups of Isaacs,³ Sindelar,^{3*h,i,4*} and Nolte,⁵ which revealed that glycoluril-derived molecular clips and related acyclic systems are potent and versatile synthetic receptors. Receptor **1**, in particular, proved to possess outstanding affinity for ammonium ions in 20 mM NaH₂PO₄ buffer, with binding constants log *K*_a ranging between 5 and 9, clearly comparable to those of the cyclic and more rigid cucurbit[*n*]urils themselves.¹ A major advantage of **1** over the cyclic analogues is the possibility to change the number of the central glycoluril units, the structure of the terminating aromatic residues, and the nature of the solubilising group, thus giving rise to a wide variety of receptors with characteristic binding properties.² In this context, it was shown that sulfonate groups are typically better suited as solubilising groups than carboxylates because of the wider pH range in which they exist in the deprotonated form. The terminal aromatic substituents also profoundly influence binding properties. Naphthalene units, for example, typically lead to an improvement of cation affinity with respect to the benzene analogues, and triptycene-terminated acyclic cucurbiturils, the most recent addition to this family of receptors, exhibit high cation affinity in water, too.⁶

^aTechnische Universität Kaiserslautern, Fachbereich Chemie - Organische Chemie, Erwin-Schrödinger-Straße, 67663 Kaiserslautern, Germany.

E-mail: kubik@chemie.uni-kl.de

^bOrganic Chemistry II, Saarland University, Campus C 4.2, 66123 Saarbrücken, Germany

^cTechnische Universität Kaiserslautern, Fachbereich Chemie - Anorganische Chemie, Erwin-Schrödinger-Straße, 67663 Kaiserslautern, Germany

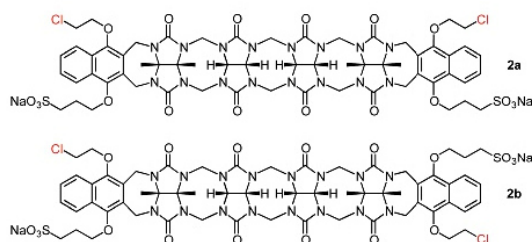
† Dedicated to J. Rebek Jr. on the occasion of his 75th birthday.

‡ Electronic supplementary information (ESI) available: Synthetic details including the ¹H NMR, ¹³C NMR, and MS spectra of the described compounds, details of the binding studies, and of the X-ray crystallographic structural analyses. CCDC 1890948 and 1890949. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c9qo00156e

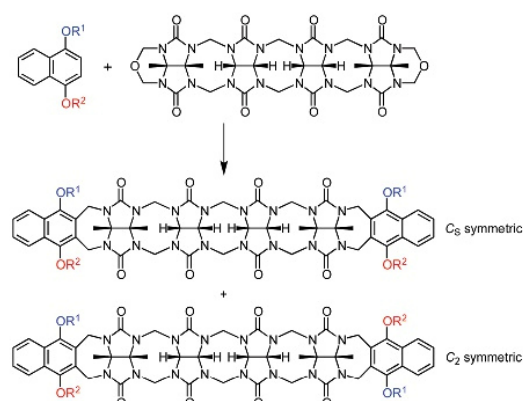
These acyclic cucurbiturils developed over the past years into one of the most promising families of synthetic receptors for bio-medical applications. It was shown, for example, that they efficiently solubilise water-insoluble drugs, thus improving bioavailability.⁷ In addition, acyclic cucurbiturils can counteract the effect of neuromuscular blocking agents,⁸ and can be used to sequester drugs such as methamphetamine in the blood stream.⁹ Importantly, acyclic cucurbiturils are non-toxic and biocompatible according to extensive *in vitro* and *in vivo* studies and not metabolised to a substantial degree.¹⁰

So far, mostly acyclic cucurbiturils with four identical substituents on the aromatic subunits are known, the only exception being, to the best of our knowledge, a recently described disulfonate in which the two flanking aromatic substituents are intramolecularly linked on one side.¹¹ It could be useful for certain applications and would significantly extend the scope of acyclic cucurbiturils if derivatives would be available containing different types of substituents, one that mediates water solubility, for example, and another one that directly interacts with the substrate. However, the synthesis of such compounds is complicated by the fact that the terminal aromatic units carrying the functional groups are only introduced in the final step of the synthesis, which is difficult to control.^{2,7a} If, for example, two different aromatic building blocks are coupled in this step to the required tetrameric glycoluril precursor, a mixture of three products will be obtained. A single aromatic building block with two different substituents, on the other hand, will give rise to the formation of two regioisomers, an achiral C_s symmetric one and a chiral C_2 symmetric one (Scheme 1).

Here, we describe the synthesis of the novel acyclic cucurbiturils **2a** and **2b** in which two chlorine atoms allow facile functionalisation.



Both isomers were obtained simultaneously by using a strategy similar as the one shown in Scheme 1. They could subsequently be separated in a straightforward fashion by selective precipitation followed by recrystallisation, affording valuable precursors for further synthetic transformations. In this context, we describe the preparation of the corresponding diazides and diamines, both of which can serve to anchor a variety of different substituents either by copper(I)-catalysed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) or by amide formation, respectively. The structural assignment of the two regioisomers was achieved by X-ray crystallography and chiral HPLC and we also performed binding studies to assess whether the relative



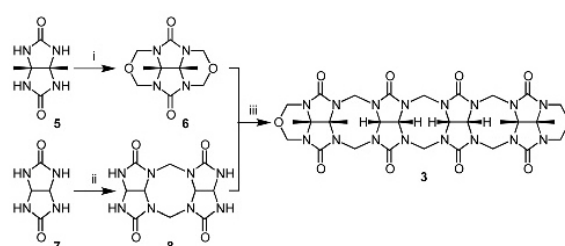
Scheme 1 Formation of two regioisomeric acyclic cucurbiturils in the reaction between a tetrameric glycoluril precursor and a naphthohydroquinone derivative with two different substituents R^1 and R^2 .

orientation of the substituents in the two regioisomers has an effect on cation affinity.

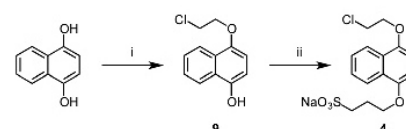
Results and discussion

Syntheses

Compounds **2a** and **2b** were obtained from the glycoluril-derived tetrameric building block **3** and the naphthohydroquinone derivative **4** (Schemes 2 and 3). Precursor **3** was prepared as described in the literature with one noteworthy improvement in the final step.^{7a} Specifically, dimethylglycoluril **5** was converted into the corresponding diether **6** by treatment with paraformaldehyde in aqueous HCl. The dimer **8** was prepared



Scheme 2 Synthetic sequence affording precursor **3**. (i) paraformaldehyde, aq. HCl, 24 h, 25 °C, 59%; (ii) paraformaldehyde, aq. HCl, 24 h, 50 °C, 62%; (iii) Eaton's reagent, 3 h, 50 °C, 56%.



Scheme 3 Synthesis of naphthohydroquinone derivative **4**. (i) 2-Chloroethanol, HCl, 25 °C, 5 h, 99%; (ii) 3-bromopropane-1-sulfonate, NaOH, MeCN, 80 °C, 24 h, 32%.

from glycoluril **7** and paraformaldehyde under acidic conditions. Compounds **6** and **8** were then coupled to afford **3**. This step is usually performed by stirring the starting materials in anhydrous methanesulfonic acid for 3 h at 50 °C to afford the product in a typical yield of 36%.^{7a} We found that performing the reaction in a 1:10 (w/w) mixture of phosphorous(v) oxide in methanesulfonic acid, *i.e.* in Eaton's reagent,¹² reproducibly leads to an at least 10% higher yield under otherwise identical conditions. This method is thus particularly attractive for the synthesis of **3** on a larger scale.

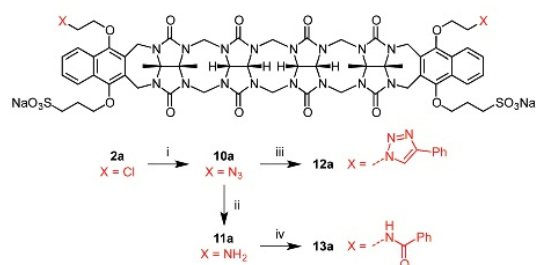
The naphthohydroquinone derivative **4** was prepared by treating naphthohydroquinone in 2-chloroethanol in the presence of gaseous HCl, selectively affording the monoether **9** in almost quantitative yield.¹³ The etherification of the remaining hydroxy group in **9** was performed by using 3-bromopropane-1-sulfonate to avoid the use of the carcinogenic 1,3-propanesultone (Scheme 3).

Both precursors were then coupled in TFA/Ac₂O, 1:1 (v/v) to afford **2a** and **2b** as a mixture of regioisomers in an overall yield of 80% (Scheme 4).

The separation of both isomers simply involved dissolving the product mixture in water and adjusting the pH to 10–11 with NaOH. From this solution, one isomer (later shown to represent **2a**, *vide infra*) precipitated in relatively high purity while the other isomer remained in solution from which it could be precipitated by the addition of ethanol. This way, both isomers were obtained in >80% purity. Further purification involved repeated dissolution and precipitation steps and the final recrystallisation from EtOH/H₂O, 2:1 (v/v).

Subsequently, two strategies were pursued to separately convert **2a** and **2b** into easily functionalisable derivatives. Only the reactions starting from isomer **2a** will be described in the following but analogous reactions were also performed with **2b**, yielding comparable results. Specific information in this respect is provided in the ESI.†

Isomer **2a** was initially converted into the corresponding diazide **10a** by treatment with sodium azide in DMSO (Scheme 5). Compound **10a** then served to prepare the diamine **11a** under Staudinger conditions.^{7c} To test whether **10a** allows further functionalisation, **10a** was treated with phenylacetylene under standard CuAAC conditions.¹⁴ This reaction afforded the respective bis(1,2,3-triazole) **12a** in a yield of 57%. Conversely, diamine **11a** was reacted with benzoic acid in the presence of chlorotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyCloP) as coupling agent to afford the diamide **13a** in a yield of 37% (yields not optimised). These reactions thus indicate that **10a** and **11a** (and



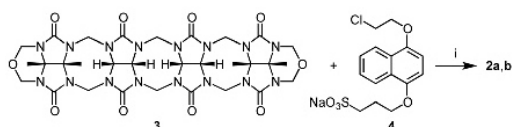
Scheme 5 Synthesis of diazide **10a** and diamine **11a** from **2a** and further functionalisation of **10a** and **11a** into, respectively, the bis(1,2,3-triazole) **12a** and diamide **13a**. (i) NaN₃, DMSO, 80 °C, 20 h, 90%; (ii) PPh₃, DMSO/H₂O, 4:1 (v/v), 80 °C, 24 h, 44%; (iii) phenylacetylene, CuSO₄·5H₂O, sodium ascorbate, TBTA, DMSO/H₂O, 1:1 (v/v), 70 °C, 20 h, 57%; (iv) benzoic acid, PyCloP, diisopropylethylamine, 25 °C, 24 h, 37%.

also **10b** and **11b**, see ESI.†) can serve as convenient starting materials to access a wide range of functionalised acyclic cucurbiturils.

Structural characterisation

The ¹H NMR spectra of the mixture of **2a** and **2b** and those of the pure regioisomers are depicted in Fig. 1. Distinct differences are visible between the spectra of the pure compounds. Thus, NMR spectroscopy allows qualitatively differentiating them but does not provide direct information, which of the spectra belongs to the achiral and which to the chiral isomer because chemically equivalent protons in the former are enantiotopic and in the latter homotopic.

We tried to make the assignment by examining the effect of the addition of a chiral salt, namely, *S*-*N,N,N*-trimethyl-1-phenylethylammonium iodide to the solutions of **2a** and **2b**, expecting that complexation of the chiral cation should give rise to a splitting of the NMR signals in the case of the racemic compound. Unfortunately, we observed pronounced broadening of the signals in the corresponding spectra, rendering the experiment inconclusive. Fortunately, we were able



Scheme 4 Synthesis of **2a** and **2b**. (i) TFA, Ac₂O, 1:1 (v/v), 50 °C, 3 h, 32% (**2a**)/36% (**2b**).

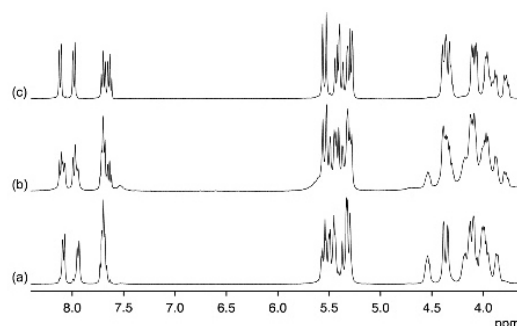


Fig. 1 ¹H NMR spectra in DMSO-d₆ of the mixture of **2a** and **2b** obtained in the reaction between **3** and **4** (b) and of the separated pure (>90%) regioisomers **2a** (a) and **2b** (c).

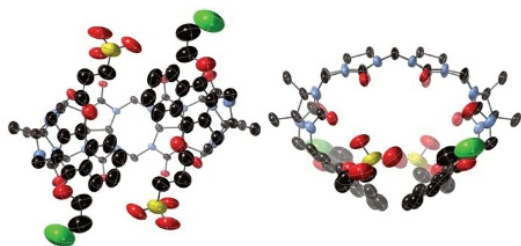


Fig. 2 Side view (left) and top view (right) of the molecular structure of $2b \cdot H_2O \cdot 2CH_3CN$, showing that identical peripheral substituents in this compound are oriented on opposite sides. Hydrogen atoms, solvent molecules, and sodium atoms are omitted for clarity. Thermal ellipsoids set at 50% probability.

to crystallise the regioisomer **2b**, which allowed assigning the relative orientation of the peripheral substituents by X-ray crystallography.

Fig. 2 shows that identical peripheral substituents are oriented on opposite sides of the molecule, demonstrating that **2b** represents the chiral regioisomer. This crystal structure moreover illustrates the folding of the central glycoluril-derived building block that causes **2b** to feature a well-defined cavity, consistent with other, structurally related acyclic cucurbiturils.¹

Attempts to obtain crystals from **2a** failed, but we succeeded in obtaining crystals of the diazide **10a** that immediately derives from **2a**. The respective crystal structure, depicted in Fig. 3, confirms that the two azide groups are now arranged on the same side of the molecule as expected for the achiral regioisomer. Because of the helical arrangement of the cucurbituril backbone, both solid-state structures feature an additional element of chirality. In solution, however, the acyclic cucurbiturils seem to be sufficiently flexible to allow interconversion of the enantiomeric helical conformations since no indications for the presence of diastereomers were found in the ¹H NMR spectra of the derivatives with the two peripheral substituents arranged on opposite sides of the scaffold. Moreover,

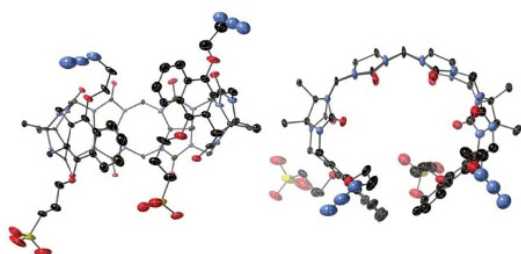


Fig. 3 Side view (left) and top view (right) of the molecular structure of $10a \cdot 2H_2O \cdot EtOH$, which derives from **2a**, showing that the azide groups are both oriented on the same side of the cucurbituril scaffold, thus confirming that **2a** represents the achiral regioisomer. Hydrogen atoms, solvent molecules, and sodium atoms are omitted for clarity. Thermal ellipsoids set at 50% probability.

the HPLC analysis of **2a** and **2b** on a chiral column yielded only one peak for the achiral regioisomer and two for the chiral counterpart (*vide infra*), indicating that in solution **2a** is indeed achiral on average and **2b** comprises a racemate.

Both crystal structures thus allowed the unambiguous structural assignment of the products obtained in the coupling reaction of **3** and **4**. The achiral regioisomer **2a** is less soluble than the chiral one and precipitated from the aqueous solution of the product mixture separately. Based on these crystal structures, the NMR spectra of the dichlorides **2a** and **2b** and also the very similar ones of the diazides **10a** and **10b** could now be assigned to the two regioisomers. Unfortunately, the further structural modification of these compounds to yield **12a/12b** or **13a/13b** had so profound effects on the ¹H NMR spectra that reliable rules to structurally assign a wider range of derivatives on the basis of their NMR spectra alone could not be derived (see ESI†).

It should be noted that also chiral HPLC allowed the differentiation of the products. Compounds **2a** and **2b**, for example, could be separated on a Reprosil column with **2a** eluting as a single peak whereas **2b** gave rise to two peaks as expected for the chiral regioisomer (see ESI†). The chromatograms of both products moreover showed that the isomers were obtained in high purity (>90%) after repeated recrystallisation, with **2a** containing *ca.* 6% of the other isomer and **2b** < 1%.

Binding studies

Binding studies were performed to assess whether the relative orientation of the substituents in the synthesised acyclic cucurbiturils has an influence on cation affinity. Because of a better solubility in water, compounds **10a** and **10b** were used as representative receptors, and the chloride salt of acetylcholine as substrate. At first, complex formation was qualitatively probed by using ¹H NMR spectroscopy. To this end, the ¹H NMR spectra of the free binding partners in 10 vol% CD₃OD/D₂O were compared to the spectra of the corresponding equimolar mixtures (CD₃OD in the mixture served as an internal standard and improved the resolution of the spectra).

Fig. 4 and 5 show that both receptors affected the resonances of the acetylcholine protons in a similar manner. In both cases, the receptor caused upfield shifts of the acetylcholine signals of up to *ca.* 0.9 ppm, accounting for the incorporation of the cationic guest in the cucurbituril cavity where the guest protons experience the shielding effects of the aromatic moieties of **10a** and **10b**. Since both the signal of the cationic head group of acetylcholine and the signal of the opposite methyl group were shifted to an almost equal extent, the guest is either fully encapsulated in the cavity or the complex is highly dynamic without a pronounced preference of the guest arrangement. Changes were also visible in the spectra of the receptor signals upon complex formation.

Importantly, the extents to which the acetylcholine signals shifted upon complex formation depended on the arrangement of the substituents on the receptor, with the achiral regioisomer **10a** having a larger effect than **10b**. Thus, NMR

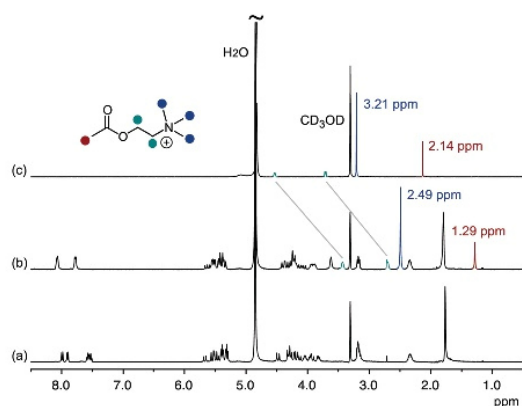


Fig. 4 ^1H NMR spectra of **10a** (2 mM) (a) and acetylcholine chloride (2 mM) (c) in 10 vol% $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ and of an equimolar mixture of both compounds (b). The signals of acetylcholine are marked.

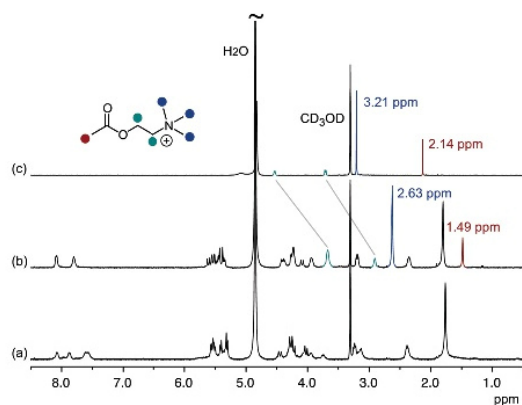
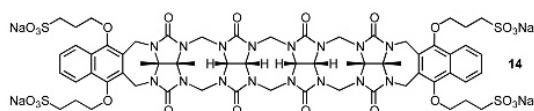


Fig. 5 ^1H NMR spectra of **10b** (2 mM) (a) and acetylcholine chloride (2 mM) (c) in 10 vol% $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ and of an equimolar mixture of both compounds (b). The signals of acetylcholine are marked.

spectroscopy indicated that the structures of both complexes slightly differ. To assess whether these differences also translate into different complex stabilities, isothermal titration calorimetric measurements were performed and the results compared with the stability of the acetylcholine complex of the parent tetrasulfonate **14**.^{7a}



According to these measurements, the complex between **14** and acetylcholine has a $\log K_a$ of 5.97 in water at 298 K (Table 1). Under the same conditions, the acetylcholine complexes of **10a** and **10b** have $\log K_a$ values of 3.61 and 3.56, respectively. The replacement of two negatively charged substituents

Table 1 Thermodynamic parameters of the interaction of acetylcholine chloride with **14**, **10a**, and **10b** in H_2O at 298 K

Receptor	$\log K_a$	ΔG° ^a	ΔH° ^a	$T\Delta S^\circ$ ^a
14	5.97 ± 0.02	-34.1 ± 0.2	-30.2 ± 0.1	3.9 ± 0.1
10a	3.61 ± 0.02	-20.6 ± 0.2	-15.1 ± 0.1	5.5 ± 0.1
10b	3.56 ± 0.04	-20.3 ± 0.2	-10.2 ± 0.1	10.1 ± 0.1

^a ΔG° , ΔH° and $T\Delta S^\circ$ in kJ mol^{-1} .

tents in **14** with two neutral ones therefore causes a substantial drop of affinity, whose thermodynamic origin is the significantly smaller exothermicity of complex formation with respect to **14**. A drop of affinity with respect to the respective tetrasulfonate was also observed for the recently described dianionic intramolecularly linked acyclic cucurbiturils where it was attributed to the self-inclusion of the aliphatic linker chain.¹¹ Although the crystal structures and NMR spectra provided no direct indications for self-inclusion of the side chains in the case of **10a** and **10b**, the partial self-inclusion of the neutral substituents in the cavity of these cucurbiturils would provide a straightforward explanation of the effect of the substituents on the thermodynamics of acetylcholine binding with respect to **14**: complex formation in the case of **10a** and **10b** would then be associated with the release of a lower amount of cavity water, explaining the less negative reaction enthalpies.^{15a} A reduced contribution of electrostatic interactions to complex formation could also play a role although this explanation would be less consistent with the observed thermodynamic effects.^{15b}

While the affinities of **10a** and **10b** for acetylcholine in terms of the overall Gibbs free energy of complex formation are practically indistinguishable, in spite of the differences observed in the ^1H NMR spectra of the respective complexes, differences were observed in the individual thermodynamic contributions of complex formation. Compound **10a** bound acetylcholine in a more exothermic process than **10b** but with a less favourable entropy term. Unfortunately, the lower water solubility of the other cucurbituril derivatives prepared in this study prevented the characterisation of their acetylcholine affinity under the same conditions. We therefore have no information at present whether similar effects can also be observed for other derivatives and attempts to establish a correlation between structure and the thermodynamics of binding for these receptors would therefore be premature.

Conclusions

Coupling an easily accessible naphthohydroquinone derivative to a tetrameric glycoluril-derived precursor afforded a mixture of regioisomeric acyclic glycolurils as products. These isomers could be easily separated and subsequently allowed the straightforward functionalisation in a few steps. The compounds and synthetic strategies described here thus represent attractive starting points for the development of acyclic cucur-

biturils whose properties and applications go beyond molecular recognition. In this context, it has to be considered that the replacement of negatively charged groups in acyclic cucurbiturils containing four identical substituents with uncharged residues inevitably causes a substantial drop of cation affinity.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This research was supported by a contract of the German Armed Forces (E/U2AD/GD008/GF565). The generous funding is gratefully acknowledged. We also thank F. Worek and M. Koller, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr in Munich, for helpful discussions, S. Schindler and J. Becker, Justus-Liebig-University, for providing assistance with the crystal measurement, and J. Jauch, Saarland University, for his support in the chiral HPLC measurement.

Notes and references

- 1 D. Ma, P. Y. Zavalij and L. Isaacs, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 4786–4795.
- 2 For a review, see: S. Ganapati and L. Isaacs, *Isr. J. Chem.*, 2018, **58**, 250–263.
- 3 (a) D. Witt, J. Lagona, F. Damkaci, J. C. Fettinger and L. Isaacs, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 755–758; (b) L. Isaacs, D. Witt and J. Lagona, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 3221–3224; (c) A. Chakraborty, A. Wu, D. Witt, J. Lagona, J. C. Fettinger and L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8297–8306; (d) A. Wu, A. Chakraborty, J. C. Fettinger, R. A. Flowers II and L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 4028–4031; (e) A. Wu, A. Chakraborty, D. Witt, J. Lagona, F. Damkaci, M. A. Ofori, J. K. Chiles, J. C. Fettinger and L. Isaacs, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 5817–5830; (f) C. A. Burnett, D. Witt, J. C. Fettinger and L. Isaacs, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 6184–6191; (g) D. Lucas and L. Isaacs, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 4112–4115; (h) L. Gilberg, B. Zhang, P. Y. Zavalij, V. Sindelar and L. Isaacs, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 4041–4050; (i) N. She, D. Moncelet, L. Gilberg, X. Lu, V. Sindelar, V. Briken and L. Isaacs, *Chem. – Eur. J.*, 2016, **22**, 15270–15279.
- 4 (a) M. Stancl, M. Necas, J. Taraba and V. Sindelar, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 4671–4675; (b) M. Stancl, M. Hodan and V. Sindelar, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4184–4187; (c) M. Stancl, Z. Gargulakova and V. Sindelar, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 10945–10948; (d) M. Stancl, L. Gilberg, L. Ustrnul, M. Necas and V. Sindelar, *Supramol. Chem.*, 2014, **26**, 168–172.
- 5 (a) A. E. Rowan, J. A. A. W. Elemans and R. J. M. Nolte, *Acc. Chem. Res.*, 1999, **32**, 995–1006; (b) S. J. Holder, J. A. A. W. Elemans, J. Barberá, A. E. Rowan and R. J. M. Nolte, *Chem. Commun.*, 2000, 355–356; (c) R. J. Jansen, R. de Gelder, A. E. Rowan, H. W. Scheeren and R. J. M. Nolte, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 2643–2653; (d) J. N. H. Reek, J. A. A. W. Elemans, R. de Gelder, P. T. Beurskens, A. E. Rowan and R. J. M. Nolte, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 175–185; (e) J. A. A. W. Elemans, A. E. Rowan and R. J. M. Nolte, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2000, **39**, 3419–3428.
- 6 (a) W. Liu, X. Lu, Z. Meng and L. Isaacs, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 6499–6506; (b) W. Liu, X. Lu, W. Xue, S. K. Samanta, P. Y. Zavalij, Z. Meng and L. Isaacs, *Chem. – Eur. J.*, 2018, **24**, 14101–14110; (c) X. Lu, S. K. Samanta, P. Y. Zavalij and L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 8073–8078.
- 7 (a) D. Ma, G. Hettiarachchi, D. Nguyen, B. Zhang, J. B. Wittenberg, P. Y. Zavalij, V. Briken and L. Isaacs, *Nat. Chem.*, 2012, **4**, 503–510; (b) B. Zhang and L. Isaacs, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 9554–9563; (c) B. Zhang, P. Y. Zavalij and L. Isaacs, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 2413–2422; (d) D. Sigwalt, D. Moncelet, S. Falcinelli, V. Mandadapu, P. Y. Zavalij, A. Day, V. Briken and L. Isaacs, *ChemMedChem*, 2016, **11**, 980–989.
- 8 (a) D. Ma, B. Zhang, U. Hoffmann, M. G. Sundrup, M. Eikermann and L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 11358–11362; (b) U. Hoffmann, M. Grosse-Sundrup, K. Eikermann-Haerter, S. Zaremba, C. Ayata, B. Zhang, D. Ma, L. Isaacs and M. Eikermann, *Anesthesiology*, 2013, **119**, 317–325; (c) F. Haerter, J. C. P. Simons, U. Foerster, I. Moreno Duarte, D. Diaz-Gil, S. Ganapati, K. Eikermann-Haerter, C. Ayata, B. Zhang, M. Blobner, L. Isaacs and M. Eikermann, *Anesthesiology*, 2015, **123**, 1337–1349; (d) D. Diaz-Gil, F. Haerter, S. Falcinelli, S. Ganapati, G. K. Hettiarachchi, J. C. P. Simons, B. Zhang, S. D. Grabitz, I. Moreno Duarte, J. F. Cotten, K. Eikermann-Haerter, H. Deng, N. L. Chamberlin, L. Isaacs, V. Briken and M. Eikermann, *Anesthesiology*, 2016, **125**, 333–345; (e) S. Ganapati, P. Y. Zavalij, M. Eikermann and L. Isaacs, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 1277–1287.
- 9 S. Ganapati, S. D. Grabitz, S. Murkli, F. Scheffenbichler, M. I. Rudolph, P. Y. Zavalij, M. Eikermann and L. Isaacs, *ChemBioChem*, 2017, **18**, 1583–1588.
- 10 R. Oun, R. S. Floriano, L. Isaacs, E. G. Rowan and N. J. Wheate, *Toxicol. Res.*, 2014, **3**, 447–455.
- 11 S. Ganapati and L. Isaacs, *Supramol. Chem.*, 2019, **31**, 114–126.
- 12 P. E. Eaton, G. R. Carlson and J. T. Lee, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 4071–4073.
- 13 H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.*, 1980, 140–157.
- 14 T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless and V. V. Fokin, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2853–2855.
- 15 (a) F. Biedermann, W. M. Nau and H.-J. Schneider, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**, 11158–11171; (b) F. Biedermann and H.-J. Schneider, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 5216–5300.

4.3 Synthese Naphthalin-basierter aCB-Diazide mit Carboxylatoalkoxy substituenten

4.3.1 Synthese von aCB-Diaziden mit zwei Carboxylatgruppen

Auf Basis der Ergebnisse der Bindungsstudien und Aktivitätsstudien, die in Kapitel 4.4 und 4.6 beschrieben werden, erschien es im Verlaufe der Arbeit attraktiv, auch die Synthese von funktionalisierbaren aCB-Derivaten zu verfolgen, die anstelle von Sulfonatgruppen Carboxylatgruppen enthalten (Abb. 4.13).

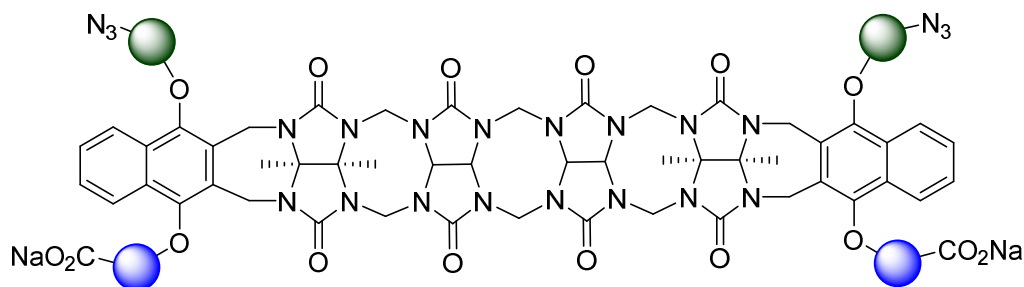


Abbildung 4.13: Allgemeine Struktur eines aCB-Diazids mit zwei Carboxylatgruppen.

Um eine Vergleichbarkeit mit den zuvor beschriebenen aCB-Diaziden mit Sulfonatgruppen zu gewährleisten, sollten auch diese Derivate 2-Chlorethyl- bzw. 2-Azidoethylgruppen als funktionalisierbare Substituenten enthalten. In Analogie zu bereits beschriebenen aCB mit Carboxylatgruppen^[46] sollte es sich bei den Carboxylatsubstituenten um Carboxymethylgruppen handeln. Die grünen Kugeln in Abbildung 4.13 symbolisieren also Ethylgruppen und die blauen Kugeln Methylengruppen.

Für die Synthese einer geeigneten Naphthalin-Vorstufe wurde **4** zunächst mit Bromessigsäuremethylester in Gegenwart von K_2CO_3 in das einfach carboxymethylierte Derivat **11** überführt (Abb. 4.14). Diese Verbindung wurde analog zu beschriebenen Verfahren mit dem Glycoluriltetramer **Tet** in einem 1:1-Gemisch aus Trifluoressigsäure und Essigsäureanhydrid zum aCB-Diester **12E** umgesetzt.^[46] Durch Umsetzung von **12E** mit NaN_3 in DMSO wurde das Diazid **13E** erhalten, dessen Estergruppen in der Folge mit Lithiumhydroxid in einem MeOH/ H_2O -Gemisch verseift wurden, wobei das wasserlösliche aCB-Diazid **13** erhalten wurde. Durch saure Aufarbeitung und anschließendes Ausfällen aus einer mit NaOH neutralisierten, wässrigen Lösung wurde **13** als Dinatriumsalz und Regioisomerenmischung analysenrein erhalten. Aufgrund schlechter Löslichkeit konnten die beiden Zwischenprodukte **12E** und **13E** nicht mit den üblichen Methoden gereinigt und charakterisiert werden und sie wurden deshalb ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

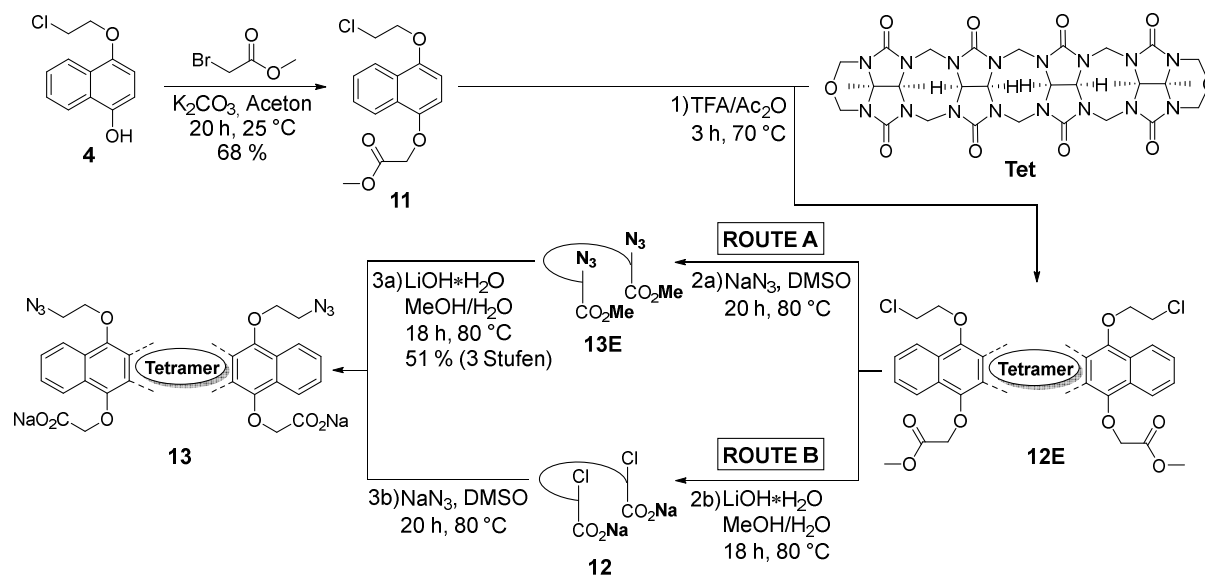


Abbildung 4.14: Synthese des aCB-Derivats **13** mit zwei Carboxylatgruppen. Zu beachten ist hierbei, dass **12E** und alle Folgeprodukte stets als Isomerengemisch vorliegen. Für eine bessere Übersicht ist hier nur das C_5 -symmetrische Isomer gezeigt.

Bei Durchführung der letzten beiden Syntheseschritte (Abb. 4.14, Route B) in umgekehrter Reihenfolge, also der Verseifung des Diesters **12E** mit Lithiumhydroxid in MeOH/H₂O gefolgt von Umsetzung von **12** mit NaN₃ in DMSO zum entsprechenden Diazid **13**, wurde im zweiten Schritt HPLC-chromatographisch die Bildung eines Nebenprodukts beobachtet. Dieses Nebenprodukt besaß eine ähnliche Retentionszeit wie das gewünschte Produkt und das entsprechende Massenspektrum war von dem des Produkts nicht zu unterscheiden, weshalb eine Abtrennung und strukturelle Aufklärung des Nebenprodukts nicht erfolgreich war. Da diese Nebenproduktbildung bei der Durchführung der Verseifung nach der nucleophilen Substitution (Route A) nicht beobachtet wurde und das HPLC-Chromatogramm unter diesen Bedingungen nur die beiden Signale der Regioisomere aufwies, war Syntheseroute A vorteilhafter und wurde für die Darstellung des aCB-Diazids **13** gewählt.

Diskussion der Ergebnisse

Die Umsetzung des initial synthetisierten Naphthalinderivats **11** mit dem Tetramer **Tet** führte erwartungsgemäß zum Isomerengemisch der Diester **12E**. Das gewünschte Diazid wurde gemäß Route A durch Substitution der Chloratome durch Azidgruppen gefolgt von basischer Verseifung der Estergruppen erhalten. Bei Durchführung der letzten beiden Reaktionsschritte in der umgekehrten Reihenfolge entstand im zweiten Schritt das gewünschte Produkt, ebenfalls aber zusätzlich ein Nebenprodukt, das strukturell nicht aufgeklärt werden konnte. Da das Nebenprodukt nur gebildet wurde, wenn die Ester vorher hydrolysiert wurden, ist seine Bildung möglicherweise auf eine Reaktion zwischen der freien Carbonsäuregruppe und dem Azidion zurückzuführen. Denkbar wäre die Bildung

eines Carbonsäureazids, das in der Folge unter Curtius-Umlagerung zum entsprechenden Amin und im Anschluss zu potentiellen weiteren Produkten reagiert. Eine analoge Reaktion wäre jedoch auch für die aktivierten Carbonsäureester von **12E** mit NaN_3 zu erwarten, wurde hier jedoch nicht beobachtet. Weitere Untersuchung zur Aufklärung des Nebenprodukts wurden nicht durchgeführt, da das Diazid **13** nach Route A erhalten werden konnte.

Im Unterschied zu den in Kapitel 4.2.3 beschriebenen Dichloriden **8a** und **8b** besaßen die entsprechenden Isomere des Dichlorids **12** oder des Diazids **13** eine sehr ähnliche Löslichkeit in den verwendeten Lösungsmittelgemischen. Da eine Isomerentrennung daher wohl nur mittels präparativer HPLC möglich und sehr wahrscheinlich mit Ausbeuteverlusten verbunden gewesen wäre, wurde für die weitere Umsetzung von **13** (siehe Kapitel 4.5.2) das Isomerengemisch eingesetzt.

4.3.2 Synthese von aCB-Diaziden mit vier Carboxylatgruppen

Neben den in Kapitel 4.3.1 beschriebenen aCB-Derivaten mit zwei Carboxylatgruppen wurden auch analoge Verbindungen mit vier Carboxylatgruppen synthetisiert. Die allgemeine Struktur dieser Verbindungen ist in Abbildung 4.17 gezeigt. Zur besseren Vergleichbarkeit mit den zuvor beschriebenen aCB-Diaziden sollten als funktionalisierbare Substituenten ebenfalls 2-Azidoethylgruppen eingeführt werden. Bei den grünen Kugeln in Abbildung 4.17 handelt es sich also um Ethylengruppen.

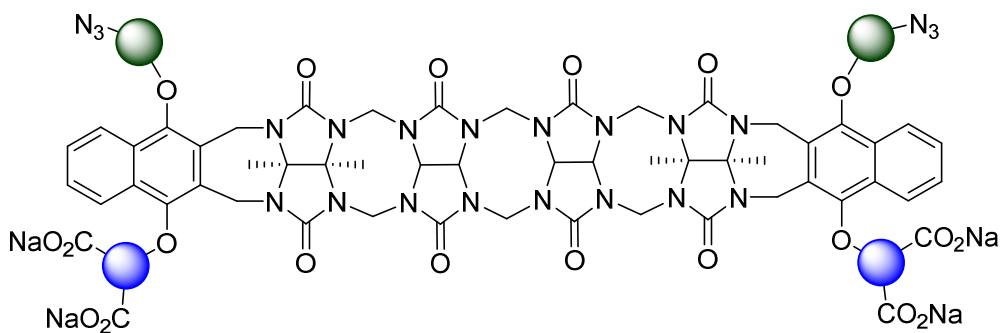


Abbildung 4.17: Allgemeine Struktur von aCB-Diaziden mit vier Carboxylatgruppen.

Durch Variation der Struktur der anderen Substituenten sollte der Abstand der Carboxylatgruppen von den Naphthalineinheiten verändert werden. Dabei sollten aber nur symmetrische Substituenten verwendet werden, um die Anzahl der aCB-Isomere nicht durch zusätzliche Stereozentren in den Substituenten zu erhöhen.

4.3.2.1 Substituenten auf Basis von Malonsäure

Für die Synthese von Naphthalin-basierten aCB mit von Malonsäure abgeleiteten Substituenten wurde das Naphthohydrochinonderivat **4** ausgehend von **4** durch Umsetzung mit Diethylbrommalonat **14** in Gegenwart von K_2CO_3 dargestellt (Abb. 4.18).

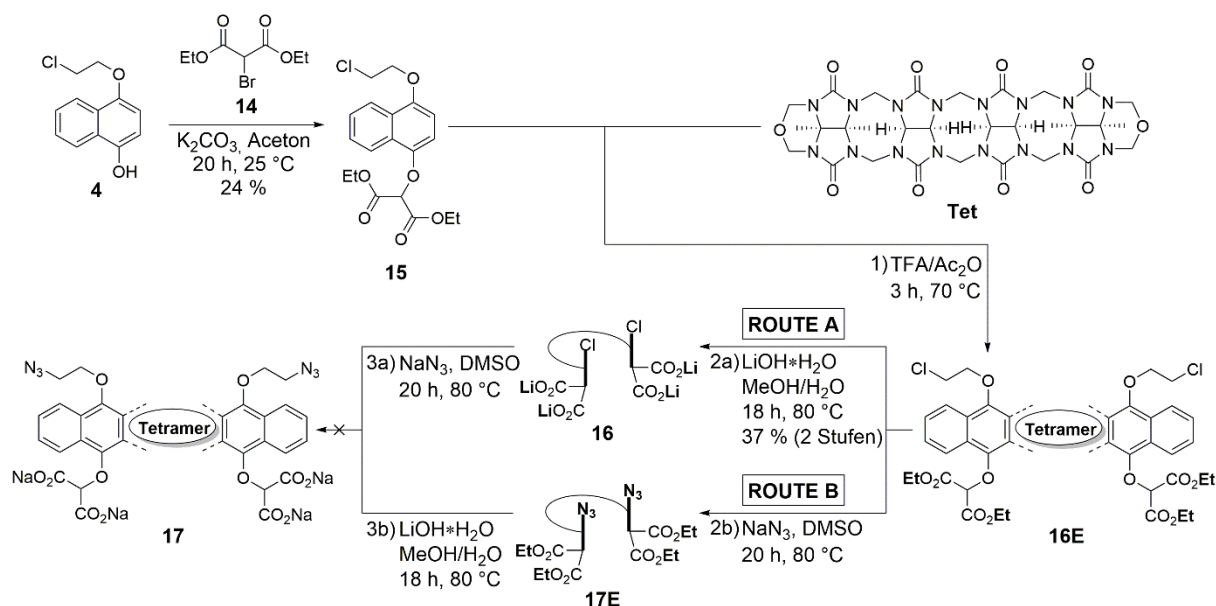


Abbildung 4.18: Gescheiterte Synthese eines aCB-Diazids mit von Malonsäure abgeleiteten Substituenten in den Naphthalineinheiten.

Die anschließende Reaktion mit **Tet** in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure und Essigsäureanhydrid führte zum Dichlorid **16E**, das aufgrund seiner geringen Löslichkeit nicht charakterisiert und ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde. Durch Verseifung der Estergruppen mit Lithiumhydroxid in einem Methanol-Wasser-Gemisch (Route A) wurde das wasserlösliche Tetracarboxylat **16** dargestellt. Da es bei saurer Aufarbeitung zu einer Zersetzung des Produkts kam, wurde **16** durch mehrfaches Waschen und Ausfällen aus wässriger Lösung zur Analysenreinheit aufgereinigt.

Die Synthese des Diazids **17** durch Umsetzung von **16** mit NaN_3 in DMSO verlief uneinheitlich und führte zu einer Vielzahl an Produkten. Daran änderte auch ein Absenken der Reaktionstemperatur nichts. Auch bei Umsetzung des Esters **17E** mit NaN_3 kam es laut HPLC-Chromatographie zur Bildung mehrerer Produkte. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von **17E** konnten Informationen über den Reaktionsverlauf aber erst nach Verseifung zum wasserlöslichen Tetracarboxylat **17** erhalten werden. Laut massenspektroskopischer Analyse war das Produktspektrum identisch, unabhängig davon, ob die Synthese nach Route A oder Route B erfolgte. Das gewünschte Diazid **17** konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Ein prominentes Signal in den Massenspektren besaß dasselbe m/z -Verhältnis wie das Dicarboxylat **13**. Hieraus wurde geschlossen, dass es im Reaktionsverlauf in substantiellem Umfang zur Decarboxylierung der ursprünglichen Malonsäurereste gekommen war.

4.3.2.2 Substituenten auf Basis von Glutarsäure

Für die Synthese von aCB mit von Glutarsäure abgeleiteten Substituenten an den Naphthalineinheiten sollte der kommerziell erhältliche 3-Hydroxyglutarsäurediethylester (**18**) unter den Bedingungen einer Mitsunobu-Reaktion mit **4** umgesetzt werden (Abb. 4.19). Unabhängig davon, ob als Azokomponente Diisopropylazodicarboxylat (DIAD)^[110] oder 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (ADDP)^[111,112] verwendet wurde, wurde bei dieser Reaktion keine Produktbildung beobachtet.

Für eine alternative Reaktionsführung wurde **18** mit PBr₃ in Et₂O in das entsprechende Bromid **19** überführt. Außerdem wurde durch Umsetzung mit Tosylchlorid und Pyridin in DCM das Tosylat **20** dargestellt. Weder bei Umsetzung von **19** noch von **20** mit dem Naphthalinderivat **4** unter den Bedingungen einer Williamson-Ethersynthese war allerdings eine Umsetzung des Edukts erkennbar.

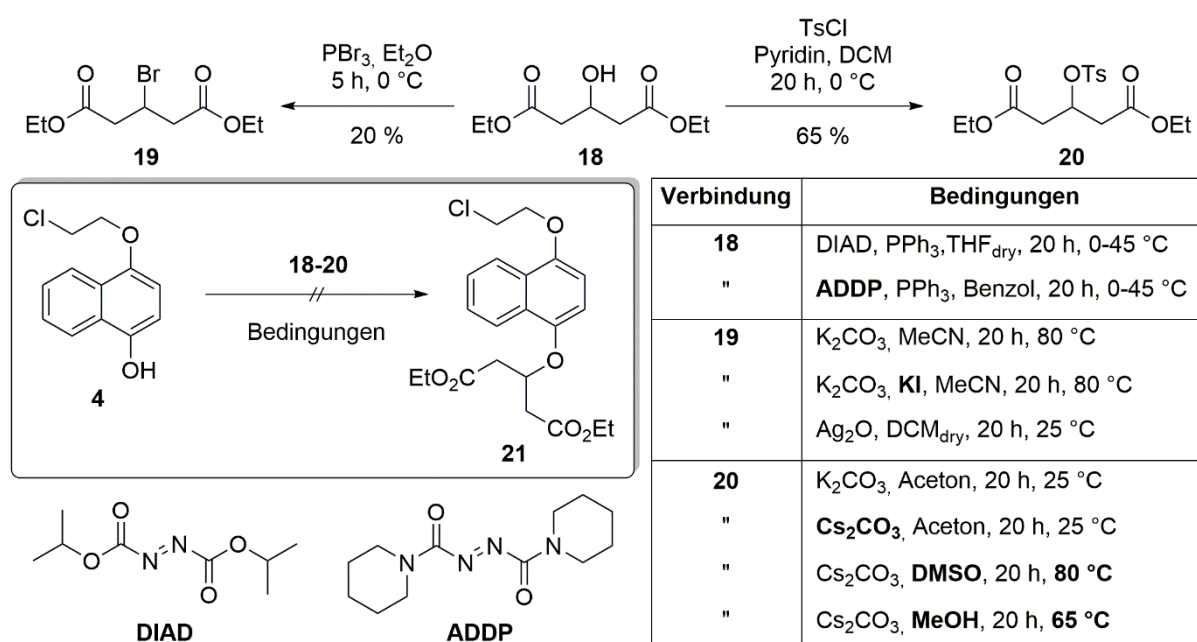


Abbildung 4.19: Versuche zur Synthese des Diesters **21**.

Wie in Abbildung 4.19 gezeigt wurden unterschiedliche Reaktionsbedingungen getestet, wobei die Base, das Lösungsmittel und die Reaktionstemperatur verändert wurden. Entsprechend konnte das für ein aCB mit von Glutarsäure abgeleiteten Substituenten an den Naphthalineinheiten benötigte Naphthalinderivat nicht erhalten werden.

4.3.2.3 Substituenten auf Basis von Pimelinsäure

Für die Synthese von Naphthalin-basierten aCB mit von Pimelinsäure abgeleiteten Substituenten wurde zunächst ausgehend vom kommerziell erhältlichen 4-Oxopimelinsäurediethylester (**21**) der entsprechende Alkohol **23** durch Reduktion mit NaBH₄ in einem 1:1-Gemisch aus EtOH und Et₂O in 93 % Ausbeute dargestellt (Abb. 4.20). Dabei musste darauf geachtet werden, dass Säurespuren

während der Reaktion und der Aufarbeitung sorgfältig vermieden wurden.^[113] Die Mitsunobu-Reaktion zwischen **23** und dem Naphthohydrochinonderivat **4** führte unter Verwendung von ADDP als Azokomponente und PPh₃ in Benzol in 79 % Ausbeute zur benötigten Naphthalinvorstufe **24**.

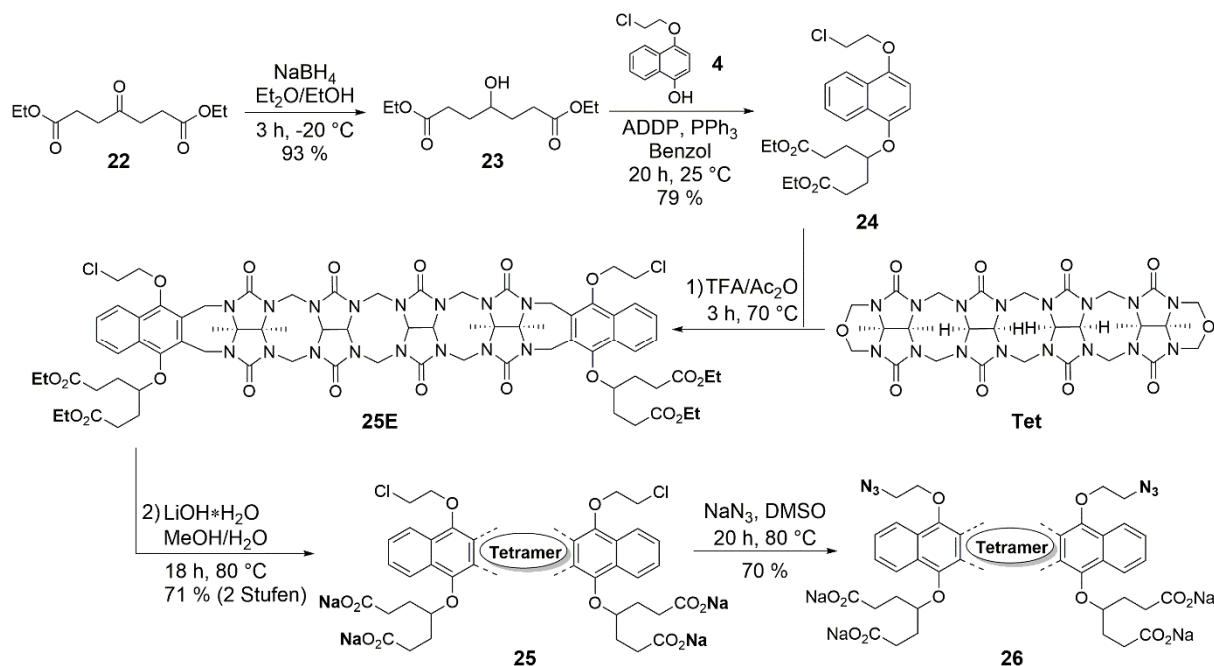


Abbildung 4.20: Synthese des aCB-Diazids **26** mit von Pimelinsäure abgeleiteten Substituenten an den Naphthalineinheiten.

Wurde DIAD in der Mitsunobu-Reaktion anstelle von ADDP verwendet, war der Umsatz nie vollständig. Diese Beobachtung war unabhängig davon, in welcher Reihenfolge die Reagenzien zugegeben wurden, ob die Reaktion unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss stattfand oder wie schnell die Zugabe des Azodicarboxylats DIAD erfolgte.

Durch Kupplung von **24** mit dem Tetramer **Tet** wurde das Regioisomeregemisch des Tetraesters **25E** erhalten, das aufgrund seiner schlechten Löslichkeit ohne weiter Aufreinigung umgesetzt wurde. Die Verseifung der Ester mit Lithiumhydroxid lieferte das wasserlösliche aCB-Dichlorid **25**, das durch saure Aufarbeitung und mehrfaches Ausfällen aus einer mit NaOH neutralisierten Lösung als Tetranatriumsalz analysenrein erhalten wurde. Die Umsetzung von **25** mit NaN₃ in DMSO lieferte das Diazid **26** in 70 % Ausbeute, welches durch mehrfaches Waschen und Ausfällen analysenrein erhalten wurde. Eine Trennung der Regioisomere von **25** oder **26** erfolgte nicht.

Diskussion der Ergebnisse

Die Darstellung von aCB-Diaziden mit vier Carboxylatgruppen wurde ausgehend von Estern der Malon-, Glutar- und Pimelinsäure durchgeführt. Dabei konnten die aCB mit Malonsäuresubstituenten nicht erhalten werden, da sie zur Decarboxylierung neigten. Die Synthese Glutarsäure-funktionalisierter aCB

gelang nicht, da die Einführung der Glutarsäuresubstituenten in das benötigte Naphthalinderivat an der zu geringen Reaktivität der verwendeten Glutarsäurediester scheiterte. Das aCB mit von Pimelinsäure abgeleiteten Substituenten verlief dagegen erfolgreich.

Die Decarboxylierung der freien Säuren **16** und **17** unter sauren Bedingungen war nicht überraschend und erfolgt wahrscheinlich über den typischen sechsgliedrigen Übergangszustand (Abb. 4.21).^[114]

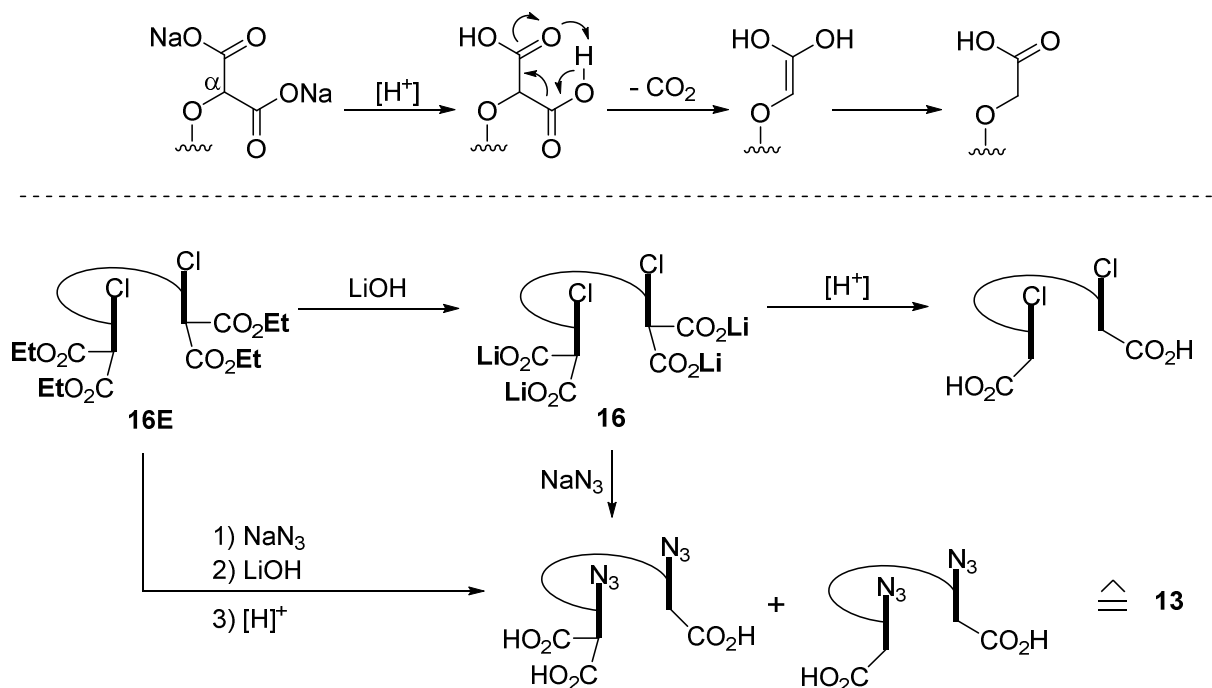


Abbildung 4.21: Nebenreaktionen der Decarboxylierung der aCB mit Malonsäure-Funktionalität.

Bei strikter Vermeidung von sauren Bedingungen und Aufarbeitung im Basischen konnte **16** dagegen erwartungsgemäß isoliert werden. Die umfangreiche Bildung von Nebenprodukten bei der Umsetzung des Esters **16E** mit Natriumazid deutet an, dass möglicherweise auch der Ester zur Zersetzung durch Decarboxylierung neigt. Grund dafür könnte einerseits die hohe Temperatur der Reaktion sein. Andererseits wurden auch für α,α -Dicarbonsäureester bereits Decarboxylierungen beschrieben.^[115] Diese erfolgen unter dem Einfluss eines Nucleophils, das zunächst eine der beiden Estergruppen zur Carbonsäure spaltet. Der gebildete Monoester decarboxyliert dann nach dem üblichen Mechanismus (Krapcho-Decarboxylierung). In Abbildung 4.22 ist diese Reaktion unter dem Einfluss eines Azids als Nucleophil, das in der Umsetzung von **16E** zu **17** verwendet wurde, verdeutlicht.^[116]

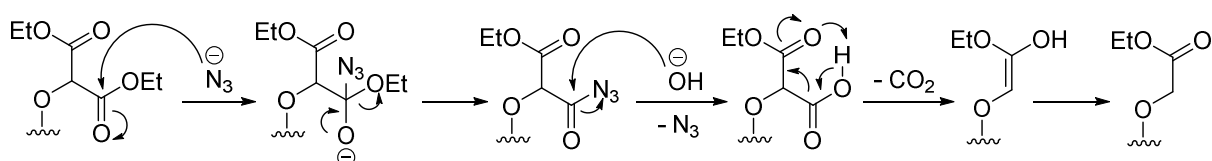


Abbildung 4.22: Krapcho-Decarboxylierung eines Malonsäurediesters unter dem Einfluss eines Azidions.

Da entsprechend das aCB mit von Malonsäure abgeleiteten Substituenten nicht erhalten werden konnte, wurde die Synthese eines aCB mit von Glutarsäure abgeleiteten Substituenten untersucht. In diesem Fall konnte allerdings das benötigte Naphthalinderivat ebenfalls nicht erhalten werden, da bei Reaktion der Glutarsäurederivate **18-20** mit **4** weder unter den Bedingungen einer Mitsunobu-Reaktion noch in Williamson-Ethersynthesen eine Produktbildung beobachtet werden konnte. Der Grund ist wahrscheinlich, dass die beiden Carboxymethylgruppen in dem verwendeten Glutarsäurederivat den Rückseitenangriff auf das C³-Atom aus sterischen Gründen erschweren (Abb. 4.23).

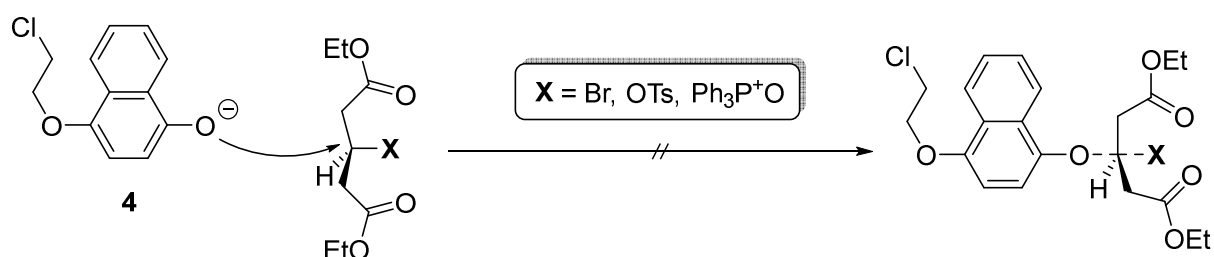


Abbildung 4.23: Ethersynthese von **4** mit den Glutarsäurederivaten **18-20** nach S_N2.

Die Darstellung eines aCB-Diazids mit zwei von Pimelinsäure abgeleiteten Substituenten wurde dagegen erfolgreich realisiert. Für die Synthese des benötigten Naphthalinderivats aus 4-Hydroxypimelinsäurediethylester und dem Naphthohydrochinonmonoester **4** unter Mitsunobu-Bedingungen war die Verwendung von ADDP als Azokomponente entscheidend. Bei Verwendung von DIAD verlief die Reaktion selbst bei Zugabe mehrerer Äquivalente ohne vollständigen Umsatz und führte zu einer Vielzahl von Nebenprodukten. Dieser unvollständige Umsatz könnte auf die Bildung des Nebenprodukts **MH** zurückzuführen sein (Abb. 4.24). Dabei reagiert anstelle des Pronucleophils **4** die Azokomponente **HD** mit dem Phosphoniumion **AP** (Reaktionsweg b).^[112] Dieser Reaktionsweg findet bevorzugt bei schwach sauren Pronucleophilen mit $pK_a \leq 11$ statt.^[111] Da der pK_a des Pronucleophils **4** nur knapp unter 11 liegt,^[117] wird unter diesen Bedingungen möglicherweise ein Überschuss des Nebenprodukts **MH** gebildet.

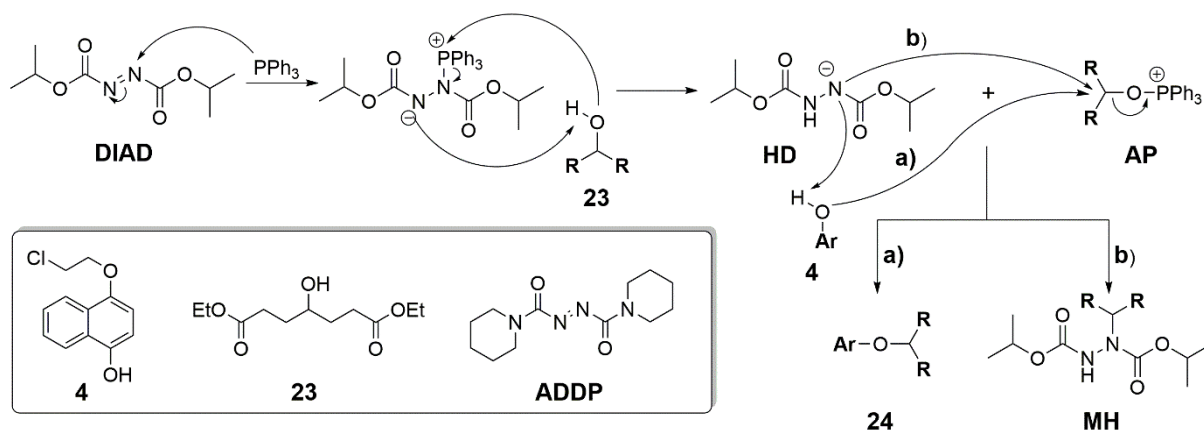


Abbildung 4.24: Mechanismus und Nebenreaktionen der Mitsunobu-Reaktion von **4** und **23**.^[112,118]

Von Tsunoda *et al.* wurde bereits beschrieben, dass besonders bei Reaktionen unter Verwendung schwach saurer Pronucleophile, bei welchen mit der Azokomponente DIAD das Produkt gar nicht gebildet wird, mit ADDP sehr hohe Ausbeuten erzielt werden können.^[118] Dies wurde auf die höhere Basizität des intermediär gebildeten Betains von ADDP zurückgeführt, das somit leichter das Pronucleophil deprotoniert, sodass das Produkt bevorzugt gebildet wird (Reaktionsweg a). Die Bildung von **MH** wäre eine Erklärung für den geringen Umsatz unter Verwendung von DIAD. Untersuchungen, ob **MH** bei Verwendung von DIAD in größerem Umfang gebildet wird als in Gegenwart von ADDP wurden aber nicht durchgeführt.

4.4 Charakterisierung der Kationenwechselwirkungen der funktionalisierbaren aCB

Mit den in dieser Arbeit erstmals dargestellten funktionalisierbaren aCB-Derivaten **9**, **13** und **26** wurden Bindungsstudien durchgeführt, um den Einfluss der funktionellen Gruppen auf die Kationenaffinität zu evaluieren. Die erhaltenen Ergebnisse wurden mit den unter analogen Bedingungen ermittelten Eigenschaften einer Reihe von Referenzverbindungen verglichen, die im Rahmen der Arbeit ebenfalls synthetisiert wurden.

Abbildung 4.25 zeigt die fünf dargestellten Referenzverbindungen. Sie unterscheiden sich in der Struktur der endständigen aromatischen Einheiten, in der Art der solubilisierenden, anionischen Gruppen sowie in der Länge der Linker zwischen den Aromaten und diesen Gruppen.

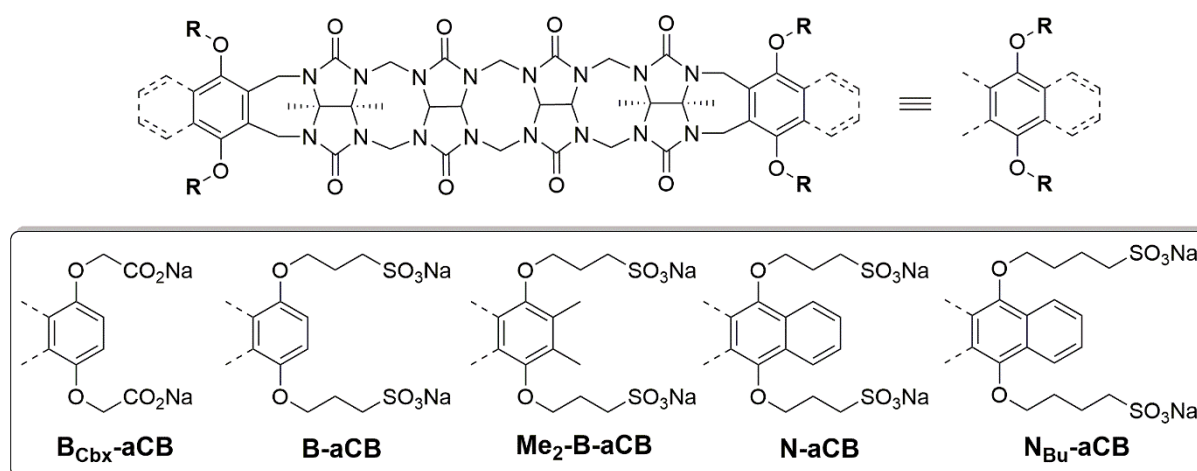


Abbildung 4.25: Dargestellte literaturbekannte Referenzverbindungen.

Die Referenzverbindungen wurden mithilfe etablierter Verfahren^[46,80,87,94] aus den jeweiligen Hydrochinon- bzw. Naphthochinonderivaten durch Kupplung mit dem Glycoluriltetramer **Tet** analysenrein dargestellt. Das acyclische Cucurbituril **N_{Bu}-aCB** wurde von Yuriy Chertkov im Rahmen seiner Bachelorarbeit unter meiner Betreuung synthetisiert.^[119]

Um die Bindungseigenschaften der aCB zu untersuchen, wurden sowohl quantitative Bindungsstudien mithilfe von isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) als auch strukturelle Untersuchungen mittels ¹H-NMR-Spektroskopie durchgeführt. Als Gast wurde Acetylcholin (**ACh**) verwendet, das laut den Ergebnissen vorangegangener Bindungsstudien mit verschiedenen Kationenrezeptoren ähnlich stark wechselwirkt wie das Salz der Hünig-Base Diisopropylethylaminhydrochlorid (**DIPEA·HCl**).^[65] Letzteres ist ein strukturelles Analogon des unter physiologischen Bedingungen protonierten Kampfstoffs **VX** (Abb. 4.26). **ACh** besitzt gegenüber **DIPEA·HCl** den Vorteil, dass seine Ladung unabhängig vom pH-Wert ist, wodurch Veränderungen des Ladungszustands des Gasts, die bei protonierten Aminen während der Titration in ungepufferter Lösung potentiell auftreten können, die Messung nicht verfälschen. Die ITC-Messungen wurden daher in Wasser ohne die Anwesenheit eines Puffers durchgeführt. Hierdurch

wurden zudem konkurrierende Effekte der Kationen des Puffers auf die Wechselwirkung zwischen aCB und dem Ammoniumion vermieden.^[120]

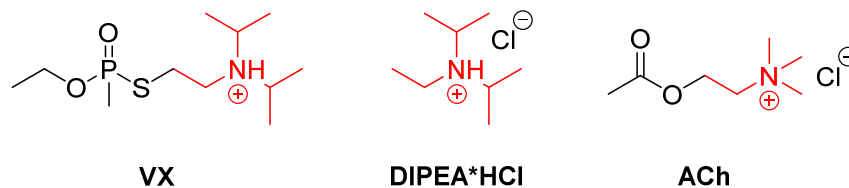


Abbildung 4.26: Vergleich der Strukturen des unter physiologischen Bedingungen protonierten Kampfstoffs **VX**, dem strukturellen Analogon **DIPEA·HCl** sowie der verwendeten Referenzverbindung Acetylcholin (**ACh**).

4.4.1 Quantitative Bindungsstudien

Die quantitativen Bindungsstudien wurden mithilfe von isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) durchgeführt. Dazu wurde unter adiabatischen Bedingungen zu einer Wirtlösung definierter Konzentration eine Gastlösung portionsweise zutitriert und die Wärme gemessen, die bei der Komplexbildung verbraucht oder freigesetzt wird. Die Messung, bei der Verbindung **N_{Bu}-aCB** eingesetzt wurde, wurde von Yuriy Chertkov im Rahmen seiner Bachelorarbeit unter meiner Betreuung durchgeführt.^[119] Die Daten zu **N-aCB** wurden der Masterarbeit von Patrick Gaß entnommen.^[65] Die Ergebnisse aller Messungen sind in Tabelle 4.1 aufgelistet.

Tabelle 4.1: Mittels isothermer Titrationskalorimetrie in H₂O bei 25 °C ermittelte thermodynamische Parameter der Bindung von **ACh** an die untersuchten aCB. Die erhaltenen Werte sind Mittelwerte aus drei Messungen.

aCB	logKa	ΔG^0 [kJ/mol]	ΔH^0 [kJ/mol]	$T\Delta S^0$ [kJ/mol]	aCB	logKa	ΔG^0 [kJ/mol]	ΔH^0 [kJ/mol]	$T\Delta S^0$ [kJ/mol]
 B_{Cbx}-aCB	5.0 ± 0.1	-28.4 ± 0.2	-25.5 ± 0.1	2.9 ± 0.1	 9a	3.4 ± 0.1	-19.6 ± 0.2	-17.5 ± 0.1	2.1 ± 0.1
 B-aCB	5.0 ± 0.1	-28.2 ± 0.2	-25.0 ± 0.1	3.2 ± 0.1	 9b	3.6 ± 0.1	-20.3 ± 0.2	-10.2 ± 0.1	10.1 ± 0.1
 Me₂-B-aCB	5.1 ± 0.1	-29.2 ± 0.2	-26.7 ± 0.1	2.5 ± 0.1	 13	3.2 ± 0.1	-18.0 ± 0.6	-16.5 ± 0.3	1.5 ± 0.1
 N-aCB	6.0 ± 0.1	-34.0 ± 0.2	-30.1 ± 0.1	3.9 ± 0.1	 26	3.4 ± 0.1	-19.4 ± 0.6	-14.9 ± 0.3	4.5 ± 0.1
 N_{Bu}-aCB	5.2 ± 0.1	-29.8 ± 0.2	-17.5 ± 0.1	12.3 ± 0.1	 ACh				

Die Referenzverbindungen (linke Seite) weisen Bindungskonstanten im Bereich von 5–6 auf. Mit einem $\log K_a$ von 6.0 besitzt das Naphthalin-basierte **N-aCB** die höchste Bindungsaffinität. Die Bindungskonstanten der Diazide **9**, **13** und **26** sind mit $\log K_a$ -Werten von ca. 3.5 um etwa zweieinhalb Größenordnungen kleiner. Die Komplexbildung ist in den meisten Fällen hauptsächlich enthalpiegetrieben, während die Entropiewerte deutlich kleiner aber immer positiv sind. Ausnahmen sind das Naphthalinderivat **N_{Bu}-aCB** und das C₂-symmetrische Diazid **9b**, bei denen die Enthalpie- und Entropiebeiträge zur Komplexbildung etwa gleich groß sind.

Diskussion der quantitativen Bindungsstudien

Die erhaltenen Bindungskonstanten der Referenzverbindungen und insbesondere die hohe Kationenaffinität von **N-aCB** stehen im Einklang mit der Literatur.^[80,121] Der wesentliche Beitrag zur ACh-Bindung der verschiedenen aCB ist auf die Enthalpie der Komplexbildung zurückzuführen. Analoge stark enthalpiegetriebene Komplexbindungen wurden auch für die Komplexbildungen anderer aCB beobachtet.^[83,85,89,103] Die beobachteten hohen enthalpischen Beiträge können auf die Freisetzung der in der Kavität eingeschlossenen Wassermoleküle bei der Komplexbildung zurückgeführt werden. Diese Freisetzung von Wassermolekülen ist entscheidend für die hohen Bindungsaffinitäten und die stark enthalpisch getriebene Gastbindung von Cucurbiturilen.^[72,122] Da diese Wassermoleküle in der Kavität weniger Wasserstoffbrücken zueinander ausbilden können als in Lösung, ist die Freisetzung dieser Moleküle durch die Bildung neuer Wasserstoffbrücken enthalpisch begünstigt.^[123] Die Entropie wird bei der Gastbindung nur wenig beeinflusst, da zwar mehrere Wassermoleküle aus der Kavität entlassen werden, deren Beweglichkeit aber durch das geordnete Wasserstoffbrückennetzwerk in Lösung stärker eingeschränkt ist als im aCB-Hohlraum.

Vergleicht man die für die Referenzverbindungen ermittelten Werte, so fällt auf, dass die enthalpischen und entropischen Beiträge der ACh-Bindung und somit auch die Bindungsaffinitäten bei allen Benzol-basierten aCB **B_{Cbx}-aCB**, **B-aCB** und **Me₂-B-aCB** nahezu identisch sind. Die Thermodynamik der Komplexbildung scheint von der Struktur des Substituenten und der Art der anionischen Gruppe nicht signifikant beeinflusst zu werden. Dies steht im Einklang damit, dass ein wesentlicher Beitrag zur Komplexbildungsenthalpie auf aus dem aCB-Hohlraum freigesetzte Wassermoleküle zurückzuführen ist. Da durch die Struktur der peripheren Substituenten eine signifikante Veränderung des aCB-Hohlraums nicht zu erwarten ist, sollte auch die Anzahl der eingelagerten und bei Komplexbildung freigesetzten Wassermoleküle etwa gleich sein, woraus eine ähnlich starke enthalpiegetriebene Komplexbildung resultiert. Auch beim Vergleich der thermodynamischen Komplexbildungsparameter der Diazide **9**, **13** und **26** fällt auf, dass diese mit Ausnahme von **9b**, dessen Gastbindung stark entropisch getrieben ist, nahezu gleich sind. Selbst **26** zeigt trotz vier anionischer Gruppen die gleiche

Bindungsaffinität für **ACh** wie **13** mit nur zwei anionischen Gruppen. Auch dies zeigt, dass die Komplexbildung wahrscheinlich im Wesentlichen auf Lösungsmittelleffekte zurückzuführen ist.

Die Bindungsaffinität des Naphthalin-basierten **N-aCB** fällt mit $\log K_a = 6.0$ um eine Größenordnung höher aus als die der Benzol-basierten Referenzverbindungen, da wahrscheinlich durch das größere aromatische System der Beitrag von Kation- π -Wechselwirkungen zur Komplexbildung ausgeprägter ist. Gleichzeitig ist der $\log K_a$ -Wert des Naphthalin-basierten **N_{Bu}-aCB**, das im Vergleich zu **N-aCB** nur um jeweils eine CH₂-Einheit verlängerte Linkergruppen besitzt, um etwa eine Größenordnung kleiner und vergleichbar mit den schlechter bindenden Benzolderivaten. Diese geringere Bindungsaffinität wurde auch in anderen Arbeiten beobachtet und dort auf die in der Kristallstruktur beobachtete Einlagerung der Substituenten von **N_{Bu}-aCB** in die aCB-Kavität zurückgeführt.^[94] Die Energie, die für die Freisetzung der eingelagerten Gruppen erforderlich ist, muss bei Gastbindung aufgebracht werden und verringert so die Bindungsaffinität.

Analoge auf die Einlagerung aliphatischer Gruppen zurückgeführte Reduktionen der Kationenaffinität wurden auch bei anderen aCB-Derivaten beobachtet.^[85,103] In einer kürzlich von Isaacs *et al.* veröffentlichten Publikation wurde beispielsweise eine deutliche Abnahme der Kationenaffinität bei Substitution zweier anionischer Gruppen durch aliphatische Gruppen im betreffenden aCB beschrieben.^[85] Die Selbstinklusion der aliphatischen Gruppen wurde dabei aus der ungewöhnlich großen Abschirmung der Protonen dieser Gruppen im ¹H-NMR-Spektrum abgeleitet. Analoge Effekte wurden bei den Verbindungen **9**, **13** und **26** allerdings nicht beobachtet und auch die Kristallstrukturen gaben keine Hinweise auf eine Selbstinklusion. Die wesentlich geringeren **ACh**-Affinitäten der Diazide **9**, **13** und **26** im Vergleich zu den Referenzverbindungen deutet jedoch darauf hin, dass die Reduktion der Komplexstabilität bei diesen Verbindungen entweder auf die Gegenwart der hydrophoben 2-Azidoethylgruppen oder auf die geringere Anzahl anionischer Gruppen zurückzuführen ist. Die Einlagerung dieser 2-Azidoethylgruppen in der aCB-Kavität könnte die deutlich geringeren Affinitäten erklären, da hierdurch auch die Anzahl und der Einfluss der Kavitätswassermoleküle auf die Komplexbildung abnehmen würde.

Die stark entropisch getriebene **ACh**-Bindung des C₂-symmetrischen Diazid-Isomers **9b** hat wahrscheinlich ebenso strukturelle Gründe. Ob dies auf eine bevorzugte Einlagerung beider 2-Azidoethylgruppen durch die gegenläufige Positionierung zurückzuführen ist, konnte jedoch aufgrund fehlender experimenteller Hinweise auf eine Selbstinklusion dieser Gruppen nicht geklärt werden.

4.4.2 Strukturelle Aspekte der Komplexe

Die Wechselwirkung aller aCB mit **ACh** wurde qualitativ mithilfe von NMR-Spektroskopie untersucht. Hierfür wurden die ^1H -NMR-Spektren äquimolarer Mischungen der aCB und **ACh** mit den jeweiligen Spektren der einzelnen Komponenten verglichen und die Effekte der Komplexbildung auf die Lage der Wirt- bzw. Gastsignale ermittelt. Beispielhaft sind in Abbildung 4.27 die für die aCB **13** und **26** erhaltenen Spektren dargestellt.

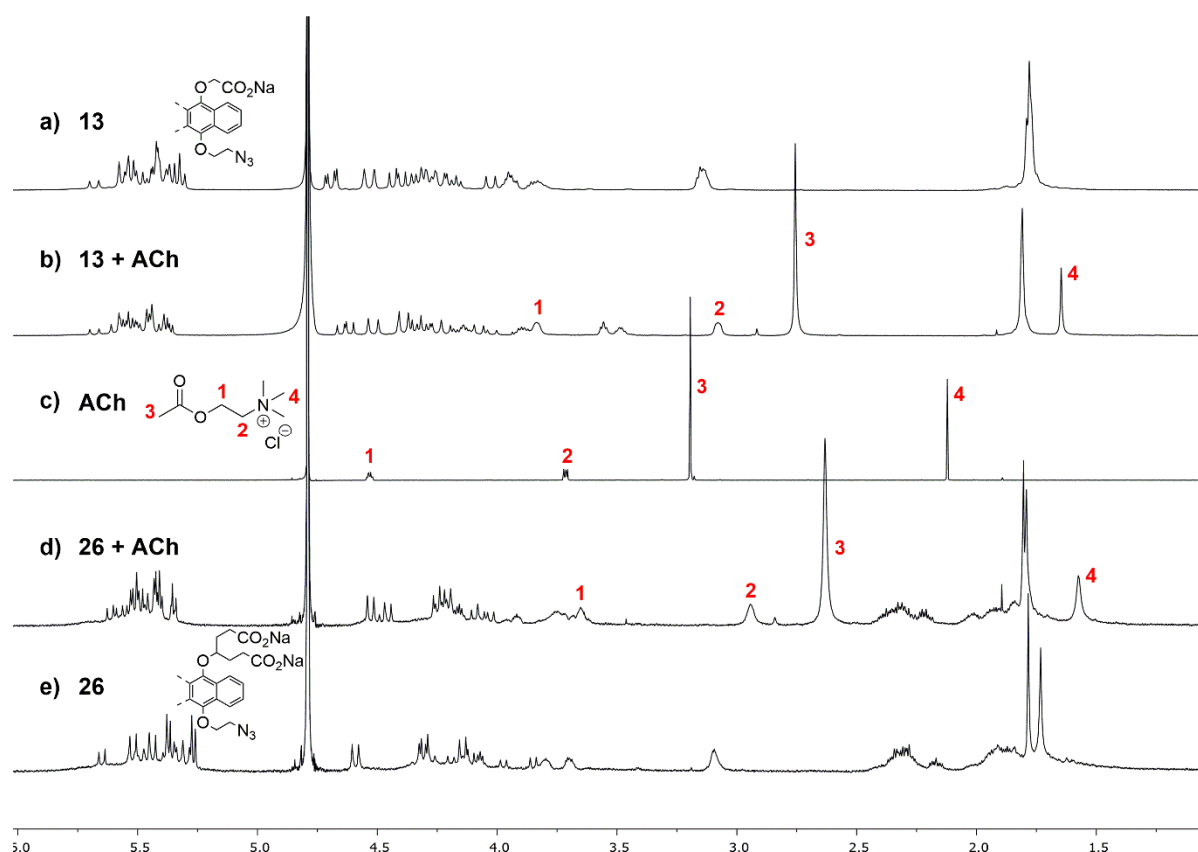


Abbildung 4.27: ^1H -NMR-Spektren der Wirte **13** (a) und **26** (e), des Gasts **ACh** (c) und äquimolarer Mischungen von **13** und **ACh** (b) sowie **26** und **ACh** (d) in D_2O .

Die aCB wurden als Isomerengemische eingesetzt, was anhand der Komplexität der Spektren von **13** und **26** in Abbildung 4.27a und e ersichtlich ist. In den Spektren der Mischungen von **13** (b) bzw. **26** (d) mit dem Gast **ACh** sind die **ACh**-Signale im Vergleich zum Spektrum des reinen Gasts deutlich zu höherem Feld verschoben, was typisch für eine Komplexbildung ist. Dabei führt **26** zu einer etwas größeren Hochfeldverschiebung der **ACh**-Signale als **13**. Zusätzlich ist eine Verbreiterung der Gastsignale bei Komplexbildung zu erkennen. Analoge Spektrenvergleiche wurden für alle anderen aCB durchgeführt. Die so ermittelten Verschiebungen $\Delta\delta$ der Gastsignale bezogen auf die Resonanzlagen der entsprechenden Signale im Spektrum von **ACh** sind in Abbildung 4.28 zusammengefasst.

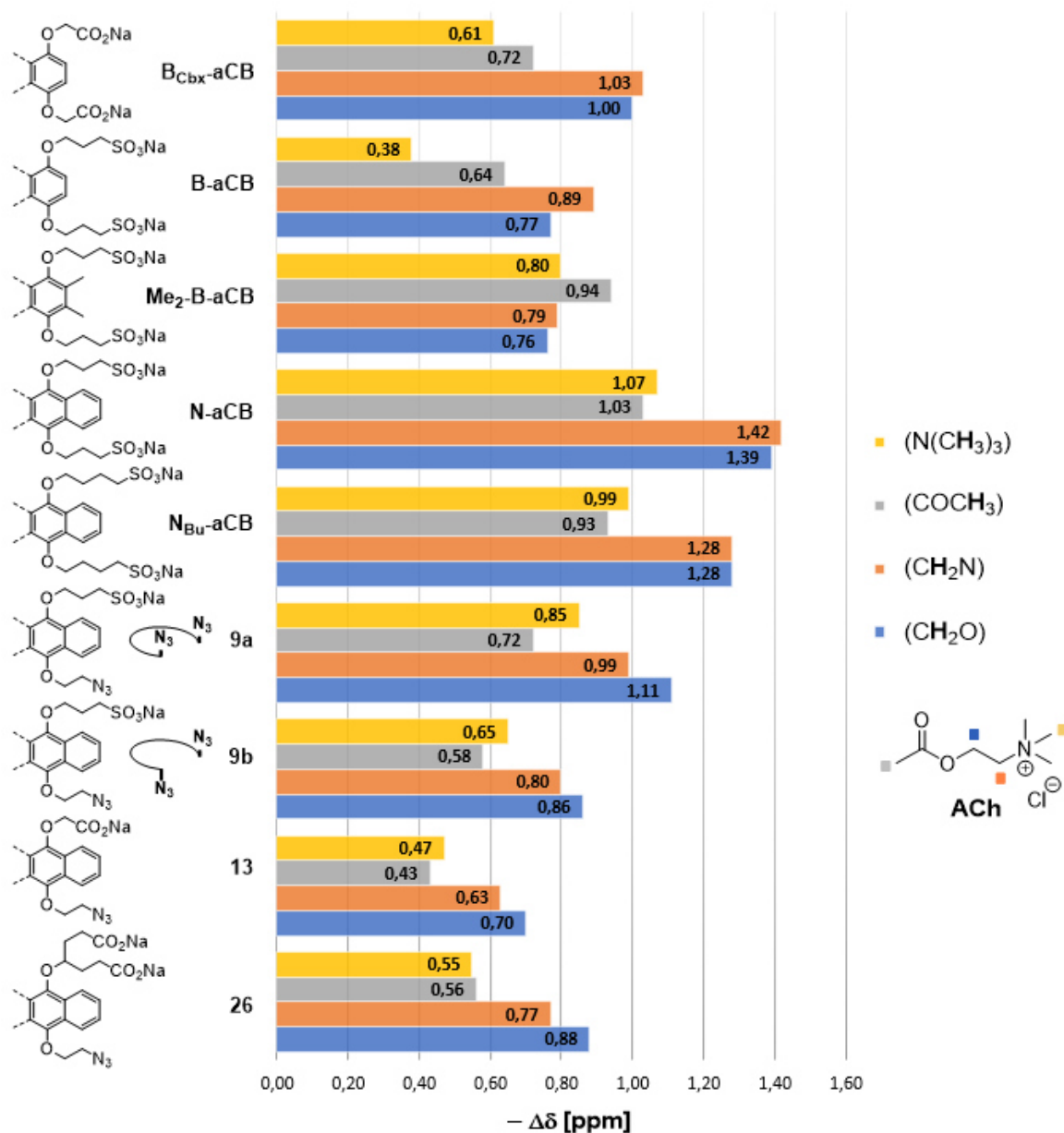


Abbildung 4.28: Veränderung der chemischen Verschiebung der Protonensignale von **ACh** in Gegenwart von jeweils einem Äquivalent der verschiedenen aCB. Negative $\Delta\delta$ -Werte stehen für die Abschirmung der Gastsignale.

Auf der Ordinate des Diagramms sind die unterschiedlichen aCB aufgetragen, wobei im oberen Teil die Referenzverbindungen aufgeführt sind und im unteren Teil die in dieser Arbeit dargestellten Diazide. Der Umfang, in dem die vier Protonensignale von **ACh** in Gegenwart von einem Äquivalent eines aCB abgeschirmt werden, ist für jedes Signal durch Balken gekennzeichnet und spezifiziert.

Die Abbildung zeigt, dass von den Referenzverbindungen das auf Naphthalin basierende Derivat **N-aCB** betragsmäßig zu den größten Werten für $\Delta\delta$ der **ACh**-Signale führt. Dabei sinken die $\Delta\delta$ -Werte etwas, wenn die 3-Sulfonatopropylreste in **N-aCB** durch 4-Sulfonatobutylreste in **N_{Bu}-aCB** ausgetauscht werden. Für die Diazide **9**, **13** und **26** sind insgesamt geringere $\Delta\delta$ -Werte zu beobachten als für die

Referenzverbindung **N-aCB** mit vier Sulfonatgruppen. Die $\Delta\delta$ -Werte fallen für die Carboxylat-Derivate **13** und **26** noch etwas geringer aus als für das Sulfonatderivat **9**. Die Anwesenheit von zwei Carboxylatgruppen pro aromatischer Einheit (**26**) führt im Vergleich zu **13** nur zu einer unwesentlich höheren Hochfeldverschiebung der Gastsignale.

Die Signale der Methylenprotonen von **ACh** (blaue und orange Balken) werden bei Komplexbildung in fast allen Fällen stärker hochfeldverschoben als die Methylprotonen der Ammonium- bzw. Acetylgruppe von **ACh** (graue und gelbe Balken). Lediglich bei der Referenzverbindung **Me₂-B-aCB** ist dies nicht der Fall. Beim Vergleich der Benzol-basierten aCB im Vergleich zu den Naphthalin-basierten aCB fällt auf, dass die **ACh**-Signale in Gegenwart der aCB mit Naphthalineinheiten zwar in unterschiedlichem Umfang, aber stets in gleichem Verhältnis verschoben werden. Die Hochfeldverschiebung der peripheren Methylsignale beträgt hier etwa 70–75 % der Verschiebung der inneren Methylensignale von **ACh**. Bei den Benzol-basierten Referenzverbindungen **B_{cbx}-aCB**, **B-aCB** und **Me₂-B-aCB** ist ein derartiger Trend nicht erkennbar.

Diskussion der Ergebnisse

Die Verschiebung der Gastsignale in Gegenwart der untersuchten aCB spricht für eine Komplexierung von **ACh** durch diese Wirte. Dabei kommt es grundsätzlich zu einer Hochfeldverschiebung der Gastsignale, was im Einklang mit der Einlagerung des Gasts in den aCB-Hohlraum steht, wodurch die **ACh**-Protonen in den abschirmenden Bereich der Anisotropiekegel der aromatischen Systeme gelangen.^[124] Aufgrund der größeren aromatischen Systeme der Naphthalin-basierten aCB ist dieser abschirmende Effekt dort stärker ausgeprägt als bei den Benzol-basierten aCB.

Aus dem Ausmaß, in dem die verschiedenen Gastsignale beeinflusst werden, kann man auf die bevorzugte Einlagerungsgeometrie schließen. Die geringeren $\Delta\delta$ -Werte für die peripheren Methylprotonen der Ammonium- bzw. der Acetylgruppe von **ACh** (gelbe und graue Balken) deuten darauf hin, dass diese Gruppen näher an den Carbonyl-Portalen der aCB positioniert sind. Die Methylenprotonen (orange und blaue Balken) werden dagegen tiefer in die Kavität eingelagert. Da alle **ACh**-Protonen bei Komplexbildung eine Hochfeldverschiebung erfahren, ist es wahrscheinlich, dass der Gast vollständig in den Hohlraum der aCB eingelagert wird.^[125]

Bevor man die Unterschiede der $\Delta\delta$ -Werte in Gegenwart der untersuchten aCB interpretiert, muss zunächst berücksichtigt werden, dass auch die Komplexstabilität das Ausmaß der Signalverschiebungen beeinflusst. Bei zwei Komplexen mit formal identischer Struktur aber unterschiedlicher Stabilität sind für den weniger stabilen Komplex geringere Signalverschiebungen zu erwarten als für den stabileren Komplex, da der Anteil des Komplexes im Gleichgewicht geringer ist. In

den quantitativen Bindungsstudien wurden für die Diazide **9**, **13** und **26** deutlich geringere Komplexstabilitäten bestimmt als für die Referenzverbindungen **N-aCB** und **N_{Bu}-aCB**. Gleichzeitig werden die **ACh**-Signale in Gegenwart der Diazide weniger stark verschoben als durch die Naphthalin-basierten Referenzverbindungen, was vermutlich im Wesentlichen auf die geringeren Komplexstabilitäten zurückzuführen ist.

Die Tatsache, dass jedes der Benzol-basierten aCB **B_{Cbx}-aCB**, **B-aCB** und **Me₂-B-aCB** die Gastsignale auf charakteristische Weise beeinflusst, zeigt, dass geringe strukturelle Änderungen im Wirt einen charakteristischen Einfluss auf die bevorzugte Komplexstruktur haben können. Die **ACh**-Signale werden hingegen bei allen Naphthalin-basierten aCB in gleichem Verhältnis verschoben, was auf eine ähnliche Einlagerungsgeometrie des Gasts hindeutet. Gleichzeitig fällt auf, dass für die Diazide **9**, **13** und **26** sehr unterschiedliche $\Delta\delta$ -Werte der **ACh**-Signale zu erkennen sind, obwohl für diese in den quantitativen Bindungsstudien annähernd gleiche Bindungsaffinitäten bestimmt wurden. Dieser Befund spricht dafür, dass die Substituenten in diesen Verbindungen die Art der **ACh**-Einlagerung in den aCB-Hohlraum in unterschiedlichem Maße beeinflussen. Beispielsweise könnte die Selbstinklusion der 2-Azidoethylgruppen in den aCB-Hohlraum, die zu einer Verdrängung des eingelagerten Gasts und so zu einer geringeren Hochfeldverschiebung der Gastsignale führen würde, diese Unterschiede erklären. Derartige, auf den hydrophoben Effekt zurückzuführende partielle Einlagerungen der hydrophoben Seitenketten wurde von Isaacs für andere aCB-Derivate bereits beobachtet.^[85,94,103]

Der Unterschied der $\Delta\delta$ -Werte der beiden Isomere **9a** und **9b** könnte ebenso strukturelle Gründe haben. Während durch die gegenläufige Positionierung der beiden Azidoethylgruppen bei **9b** eine Selbstinklusion von beiden Seiten des Hohlraums möglich wäre, kann die Einlagerung beider Azidoethylgruppen bei **9a** möglicherweise aus sterischen Gründen nicht erfolgen. Ein eingelagerter Gast würde dadurch bei **9b** stärker aus dem Hohlraum verdrängt werden, was wiederum zu geringeren $\Delta\delta$ -Werten führt. Hinweise auf eine Selbstinklusion aliphatischer Gruppen wurden bei den von Isaacs beschriebenen aCB-Derivaten in Kristallstrukturdaten oder in ¹H-NMR-Spektren gefunden.^[85,94,103] Die Signale der Azidoethylgruppen in den ¹H-NMR-Spektrum der reinen Wirte **9a** und **9b** weisen zwar deutliche Unterschiede auf (siehe Abb. 4.10), in diesem Fall zeigen sie jedoch keine entsprechend starke Hochfeldverschiebung, die auf eine Einlagerung der Azidoethylgruppen hindeutet. Auch in den ermittelten Kristallstrukturdaten (siehe Abb. 4.9) ist eine Selbstinklusion dieser Gruppen nicht erkennbar.

4.5 Synthese von aCB mit Hydroxamsäuregruppen

4.5.1 Synthese der benötigten Alkine

Im Rahmen der Arbeit wurden die acht in Abbildung 4.29 dargestellten Hydroxamsäurederivate **27a-h** synthetisiert. Diese enthalten zusätzliche terminale Alkingruppen und können entsprechend mit den Diaziden **9**, **13** und **26** mittels Kupfer(I)-katalysierter Azid-Alkin-Cycloaddition gekuppelt werden.

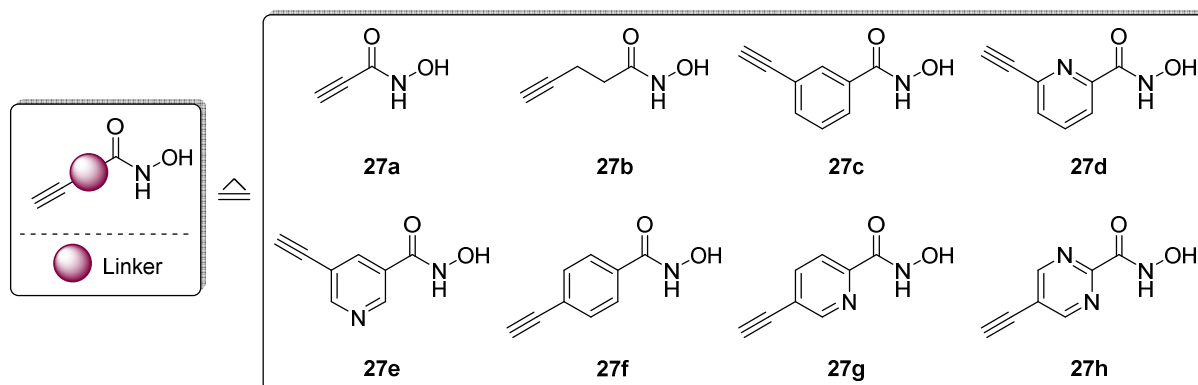


Abbildung 4.29: Strukturen der dargestellten Alkine mit Hydroxamsäurefunktion.

Es wurden aliphatische und aromatische von Benzol, Pyridin und Pyrimidin abgeleitete Hydroxamsäuren gewählt, um strukturelle Einflüsse der Hydroxamsäuregruppen auf die Entgiftungsaktivität der Produkte zu untersuchen. Die Synthesen der Verbindungen **27a-e** waren bekannt,^[61,126] die drei Derivate **27f-h** wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmals dargestellt. Dabei wurden **27f** und **27g** von Sven Schaefer im Rahmen seiner Bachelorarbeiten unter meiner Betreuung synthetisiert.^[127] Die für die Darstellung der beiden Verbindungen **27g** und **27h** verwendete Synthesestrategie ist in Abbildung 4.30 gezeigt.

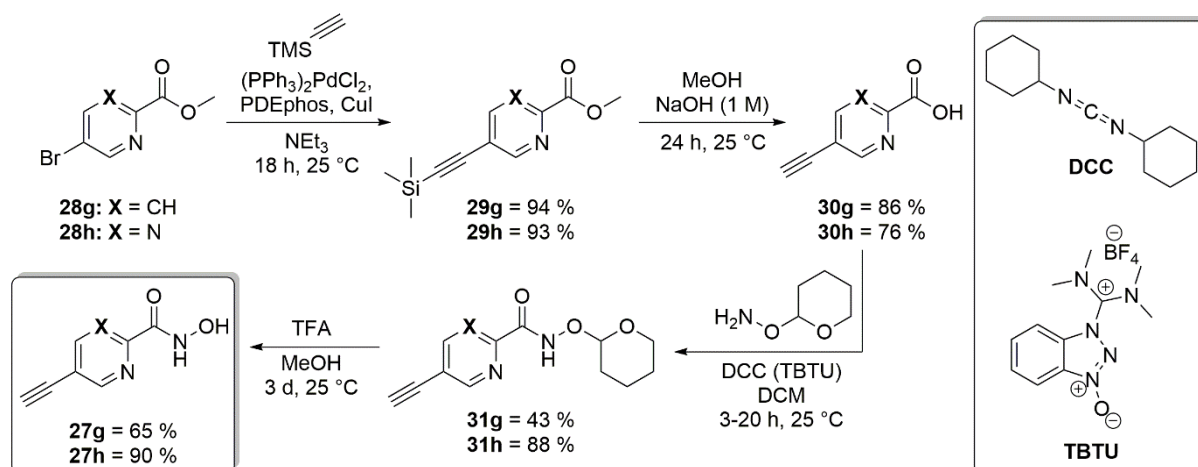


Abbildung 4.30: Synthese der beiden Hydroxamsäurederivate **27g** und **27h**.

Die kommerziell erhältlichen Methylester **28g** bzw. **28h** wurden zunächst in palladiumkatalysierten Sonogashira-Hagihara-Kupplungen in die entsprechenden Trimethylsilyl-geschützten Alkine **29g** bzw. **29h** überführt. Die nachfolgende basische Hydrolyse mit NaOH in Methanol führte in beiden Fällen zur Verseifung der Ester und zur Abspaltung der Trimethylsilyl-Schutzgruppen. Die so erhaltenen Carbonsäuren **30g** und **30h** wurden anschließend mit THP-geschütztem Hydroxylamin und einem geeigneten Kupplungsreagenz in die THP-geschützten Hydroxamsäuren **31g** bzw. **31h** überführt. Für die Reaktion des Pyrimidinderivats **30h** wurde als Kupplungsreagenz TBTU verwendet, da eine Kupplung in Anwesenheit von DCC nicht gelang. Die nachfolgende Entschützung der Hydroxamsäuren wurde mit Trifluoressigsäure in MeOH durchgeführt.

Die Hydroxamsäure **27d** wurde im Gegensatz dazu in einer zweistufigen Synthese dargestellt (Abb. 4.31).

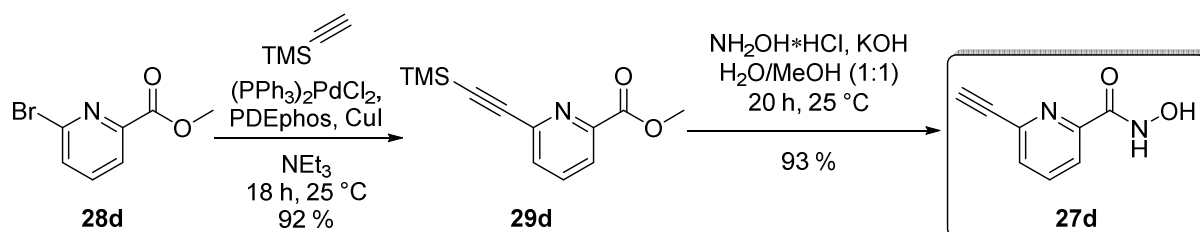


Abbildung 4.31: Synthese von **27d** ausgehend von 6-Brompicolinsäuremethylester.

Hierbei wurde das durch Sonogashira-Hagihara-Reaktion aus 6-Brompicolinsäuremethylester erhaltene Produkt **29d** mit Hydroxylaminhydrochlorid und KOH in einem H₂O/Methanol-Gemisch in die entsprechende Hydroxamsäure **27d** überführt. Diese zweistufige Synthesestrategie führte bei Verwendung der von Pyridin bzw. Pyrimidin abgeleiteten Methylester **28e**, **28g** und **28h** nicht zur gewünschten Hydroxamsäure.

Die Hydroxamsäuren **27a–c** und **27f** wurden in zweistufigen Synthesen ausgehend von entsprechenden kommerziell erhältlichen aliphatischen bzw. aromatischen Carbonsäuren dargestellt. Die Synthesestrategie ist am Beispiel der Darstellung von **27f** in Abbildung 4.32 gezeigt.

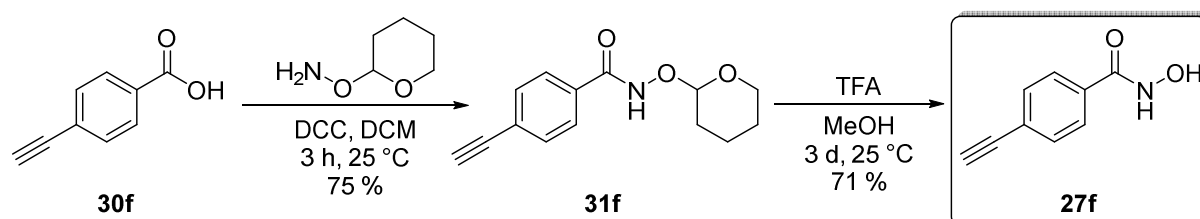


Abbildung 4.32: Synthese von **27f** ausgehend von *p*-Ethynylbenzoesäure.

Hierbei wurde die Carbonsäure **30f** mit THP-geschütztem Hydroxylamin gekuppelt und das erhaltene Produkt mit TFA entschützt und **27f** in 71 % Ausbeute erhalten. Alle Hydroxamsäuren **27a–h** wurden analysenrein erhalten.

Diskussion der Ergebnisse

Die Hydroxamsäurederivate **27a-h** wurden unter Verwendung einer im Arbeitskreis etablierten vierstufigen Syntheseroute erfolgreich synthetisiert. Für die Synthese der THP-geschützten Hydroxamsäure **31h** musste für die Kupplung von Carbonsäure und THP-geschütztem Hydroxylamin das Kupplungsreagenz TBTU verwendet werden. Bei Einsatz von DCC fand keine Kupplung statt, sondern es fiel das Salz von Carbonsäure und Amin **30S** aus der Reaktionslösung aus, was massenspektrometrisch und durch Elementaranalyse belegt wurde (Abb. 4.33).

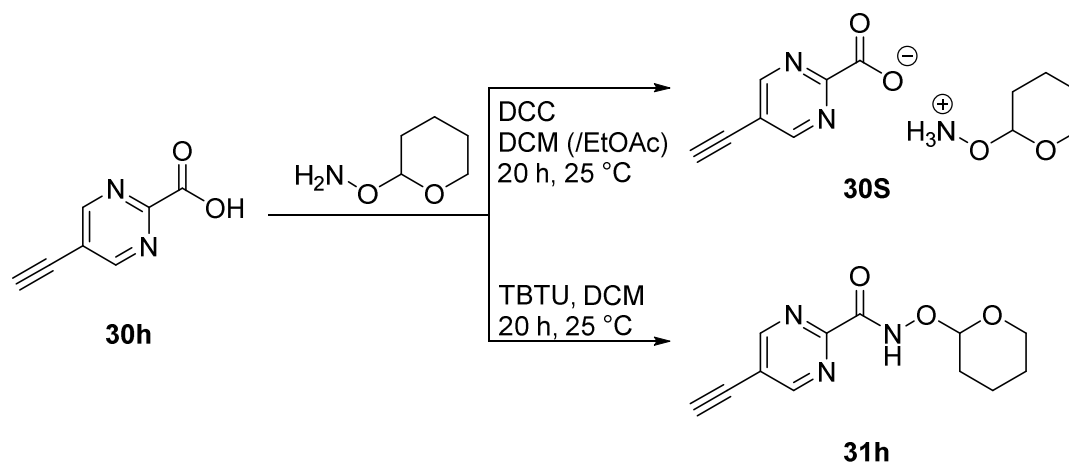


Abbildung 4.33: Amid-Kupplung zur THP-geschützten Pyrimidin-Hydroxamsäure **31h**.

Scheinbar war dieses Salz in dem verwendeten Lösungsmittel zu schlecht löslich und die DCC vermittelte Kupplungsreaktion zu langsam, um die eigentliche Reaktion auszulösen. Auch bei Verwendung eines polareren Lösungsmittels wie Ethylacetat konnte diese Salzbildung nicht verhindert werden. Mithilfe des reaktiveren und besser löslichen Kupplungsreagenz TBTU wurde das gekuppelte Produkt jedoch in 88 % Ausbeute erhalten.

Anders als in der Literatur beschrieben,^[126] wurde für die Entschützung der THP-geschützten Hydroxamsäuren **31a-c** und **31e-h** Trifluoressigsäure anstelle von Toluolsulfonsäure verwendet. Grund dafür ist die leichtere Aufreinigung des Produkts, das in vielen Fällen bereits sauber aus der Reaktionslösung ausfiel oder nach der Reaktion durch Umkristallisation analysenrein erhalten werden konnte. Die Abtrennung der Toluolsulfonsäure gestaltete sich selbst bei säulenchromatographischer Aufreinigung deutlich schwieriger.

Wie bereits von Michael Zengerle in seiner Doktorarbeit erwähnt,^[61] aber in diesem Zusammenhang nicht näher diskutiert, konnte die Hydroxamsäure **27d** in einer zweistufigen Synthese erhalten werden, während für die Synthese von **27e** vier Schritte notwendig waren. Der Grund war, dass **29d** mit Hydroxylamin unter basischen Bedingungen^[126] direkt in die Hydroxamsäure **27d** überführt werden konnte, während bei **29e** kein Umsatz stattfand. Es ist denkbar, dass das Carbonylkohlenstoffatom in

29d aufgrund der direkten Konjugation mit dem Ringstickstoffatom elektrophiler ist als das in **29e**, was einen Angriff des Nucleophils begünstigen sollte. Entsprechend wurde versucht, auch die Methylester **29g** und **29h** auf analoge Weise umzusetzen. In beiden Fällen wurde eine Produktbildung beobachtet. Aufgrund der Bildung von Nebenprodukten und dem nicht zufriedenstellenden Umsatz dieser Reaktionen, wurde für die Synthese der Hydroxamsäuren **27g** und **27h** jedoch die vierstufige Syntheseroute bevorzugt.

4.5.2 Kupplung der Alkine an die aCB-Diazide

Die Synthese der aCB-basierten potentiellen Scavenger erfolgte mittels Kupfer(I)-katalysierter Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)^[128] zwischen den Diaziden **9**, **13** und **26** und den Hydroxamsäuren **27a–h** (Abb. 4.34). Dabei wurde je nach Löslichkeit des Diazids bzw. der Hydroxamsäure entweder EtOH/H₂O (1:1, v/v) oder DMSO/H₂O (4:1, v/v) als Lösungsmittel verwendet.

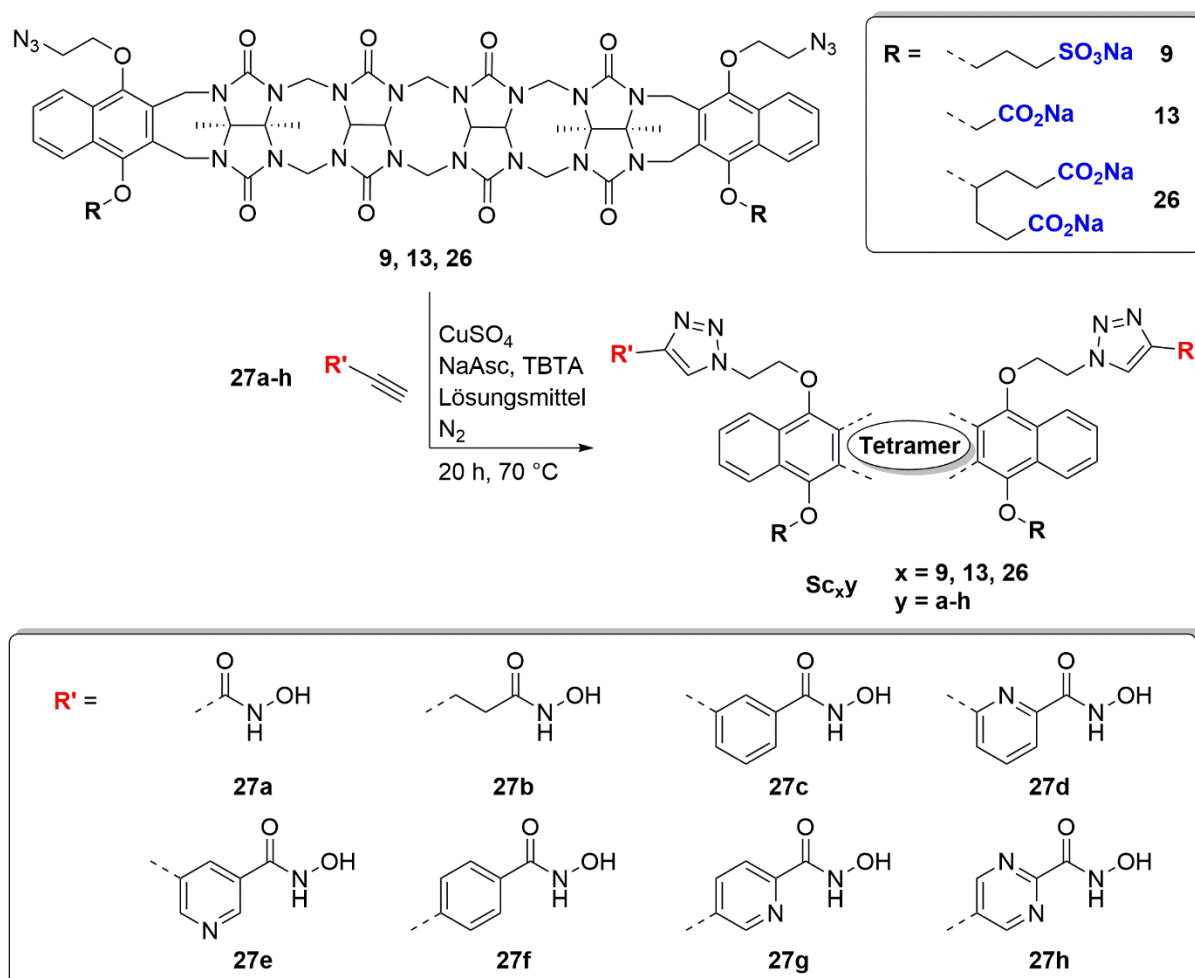


Abbildung 4.34: Synthese der aCB-basierten potentiellen Scavenger durch CuAAC-Reaktion von **9**, **13** und **26** mit den Alkinen **27a–h**. Für die Reaktionen wurde stets das Isomerengemisch des jeweiligen Diazids verwendet. Zur besseren Übersicht ist hier nur das C_s-symmetrische Isomer abgebildet.

Die für die so dargestellten Produkte verwendeten Abkürzungen lassen erkennen, welches Diazid ($x = 9, 13, 26$) und welches Alkin ($y = a-h$) für die Synthese verwendet wurde. In Fällen, bei denen das Produkt aus der Reaktionslösung ausfiel, konnte es durch Waschen und Umfällen analysenrein isoliert werden. Wenn das Produkt in Lösung blieb, wurde zunächst durch Ausfällen ein Rohprodukt isoliert, das mittels semi-präparativer HPLC gereinigt wurde. Auf diese Weise wurden die dreizehn in Abbildung 4.35 gezeigten Verbindungen erfolgreich analysenrein dargestellt.

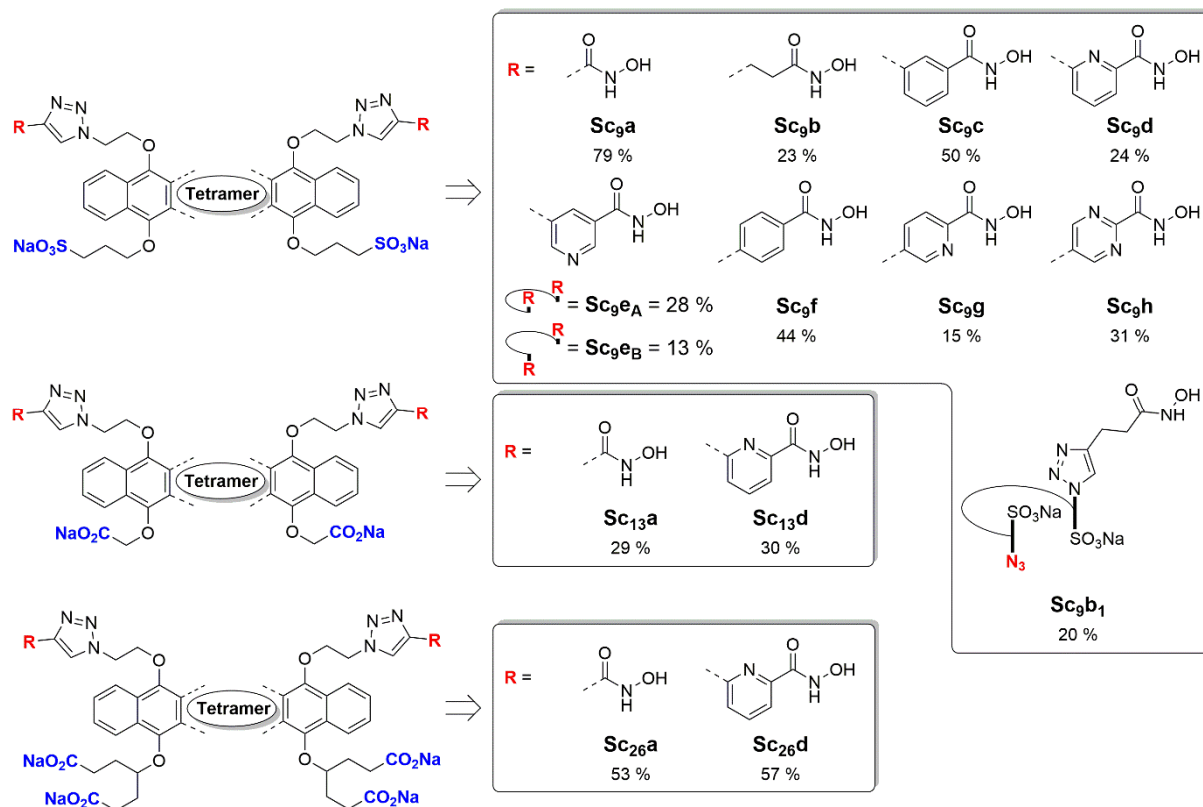


Abbildung 4.35: Übersicht der dargestellten potentiellen Scavenger.

Bei der Synthese von Sc_9b fiel auch das Monoadditionsprodukt Sc_9b_1 aus der Reaktionslösung aus, welches daher ebenfalls zur Analysenreinheit aufgereinigt wurde. Die Produkte Sc_9e und Sc_9g wurden erstmals von Sven Schaefer und Sc_9f von Lisa Schulz im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten unter meiner Betreuung analysenrein erhalten.^[127,129]

Diskussion der Ergebnisse

Bei den CuAAC-Reaktionen wurde beobachtet, dass sie zumeist bei 70 °C durchgeführt werden mussten, um innerhalb von 20 h einen vollständigen Umsatz zu erzielen und die Bildung von Nebenprodukten zu reduzieren. Vor allem bei den auf Pyridin und Pyrimidin basierenden Hydroxamsäuren fand bei 25 °C selbst nach 7 d Reaktionszeit kein vollständiger Umsatz statt.

Möglicherweise hat die Gegenwart der elektronenarmen aromatischen Systeme einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit davon abgeleiteter Alkine in der CuAAC-Reaktion.

Bei CuAAC-Reaktionen unter Verwendung von **9** erwies es sich als vorteilhaft, **9** zunächst durch Ansäuern und Ausfällen in die entsprechende Disulfonsäure **9S** zu überführen (Abb. 4.36).

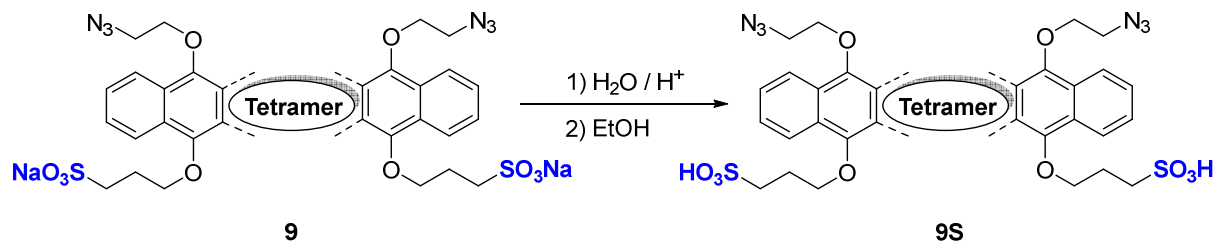


Abbildung 4.36: Überführung des Sulfonats **9** in die entsprechende Säure **9S**.

Die Disulfonsäure **9S** ist im Vergleich zum Disulfonat **9** im Lösungsmittelgemisch (DMSO/H₂O, 1:1, v/v) wesentlich besser löslich, sodass das Diazid in einer höheren Konzentration eingesetzt werden konnten. Außerdem fielen bei höheren Konzentrationen die gebildeten Produkte meist aus dem Reaktionsgemisch aus, was die Produktisolierung und -aufreinigung wesentlich vereinfachte. Bei den aCB **13** und **26** mit Carboxylatgruppen gelang diese Strategie nicht.

Die Ausbeuten der Produkte variierten trotz stets vollständigem Umsatz von 15 % **Sc_{9g}** bis zu 79 % für **Sc_{9a}**. Die größten Ausbeuteverluste waren mit der Reinigung der Produkte mittels präparativer HPLC verbunden. Bei Produkten, die aus der Reaktionslösung ausfielen oder durch Ausfällen analysenrein erhalten werden konnten, fielen die Ausbeuten entsprechend höher aus. Das Isomerengemisch von Scavenger **Sc_{9e}** konnte von Sven Schaefer im Rahmen seiner Bachelorarbeit unter meiner Betreuung mithilfe präparativer HPLC in die beiden Isomere **Sc_{9eA}** (C₅-symmetrisch, achiral) und **Sc_{9eB}** (C₂-symmetrisch, chiral) aufgetrennt werden.^[127] Die strukturelle Zuordnung der beiden Isomere erfolgte auf Basis des Vergleichs ihrer Elutionsreihenfolge mit der Elutionsreihenfolge der Isomere **8a** und **8b** (siehe Kap. 4.2.3).

4.6 Entgiftungsstudien der aCB-basierten potentiellen Scavenger

Die Entgiftungsaktivitäten der dargestellten potentiellen Scavenger wurden am *InstPharmToxBw* mithilfe eines *in vitro* Ellman-Assays bestimmt.^[59,130] Dazu wurde ein Organophosph(on)at (OP) in Gegenwart eines Überschusses einer Testverbindung in wässrigem TRIS-Puffer (pH = 7.4, 37 °C) inkubiert. In regelmäßigen Zeitabständen wurde eine Probe dieser Lösung entnommen, zu einem Gemisch aus AChE und dem Dithiol DTNB gegeben und das Neurotransmitter-Mimetikum ATCh zugesetzt (Abb. 4.37).

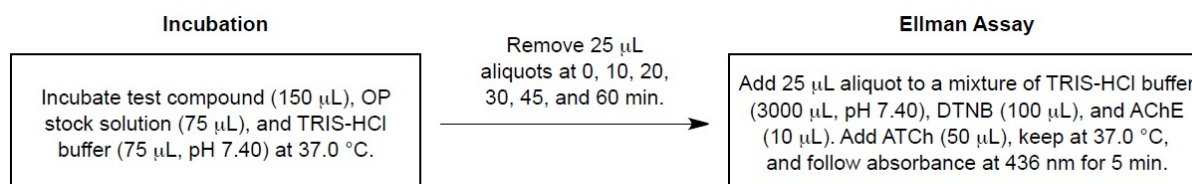


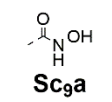
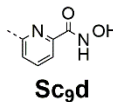
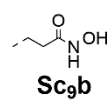
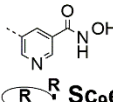
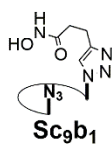
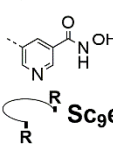

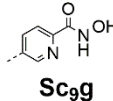

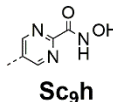
Abbildung 4.37: Durchführung des Ellman-Assays zur Bestimmung der Halbwertszeiten der Entgiftung.^[43]

Anschließend wurde die AChE-Aktivität photometrisch anhand der Bildungsgeschwindigkeit des gefärbten Produkts ermittelt (siehe Kap. 1.3). Je aktiver ein Scavenger ist, desto schneller wird das OP während der Inkubation zersetzt, was zu einer geringeren Hemmung der AChE und somit zu einer schnelleren Bildung des Farbstoffs TNB im Ellman-Assay führt. Auf diese Weise wurden mithilfe zeitabhängiger Messungen der UV-Absorption die Halbwertszeiten der OP-Entgiftung bestimmt.^[30]

4.6.1 Ergebnisse der Entgiftungsstudien

Die Halbwertszeiten, mit denen die ausgehend vom Diazid **9** erhaltenen Testverbindungen die V-Stoffe VX, VR und CVX entgiften, sind in Tabelle 4.2 aufgeführt. Jede Aktivitätsmessung wurde dreimal durchgeführt. Die Verbindungen wurden jeweils als Isomergemisch eingesetzt. Lediglich bei Scavenger **Sc₉e** wurde die Entgiftungsaktivität der beiden Isomere **Sc₉e_A** und **Sc₉e_B** separat bestimmt. Zur besseren Übersicht ist neben der Tabelle nur das C₅-symmetrische Isomer dargestellt.

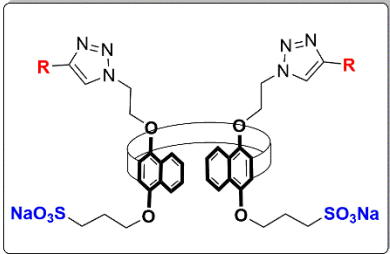

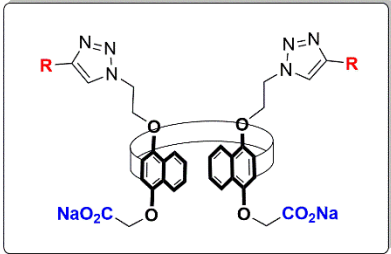

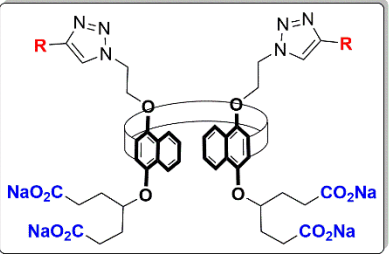

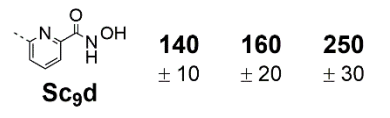



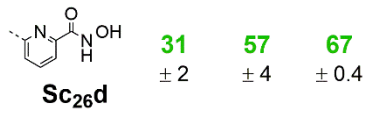

Tabelle 4.2: Halbwertszeiten der Entgiftung von VX, VR und CVX in Gegenwart der ausgehend von **9** dargestellten Testverbindungen unter den Bedingungen des Assays. Alle Werte sind Mittelwerte aus drei Messungen mit den jeweiligen Fehlern.

	t _{1/2} [min]			t _{1/2} [min]					
	R =	VX	VR	CVX	R =	VX	VR	CVX	
	Sc_{9a}	99	>1000	>1000		Sc_{9d}	140 ± 10	160 ± 20	250 ± 30
	Sc_{9b}	190 ± 20	>1000	>1000		Sc_{9eA}	170 ± 20	>1000	>1000
	Sc_{9b1}	400 ± 30	200 ± 130	>1000		Sc_{9eB}	240 ± 30	>1000	>1000
	Sc_{9c}	>1000	>1000	>1000		Sc_{9g}	590 ± 40	510 ± 60	280 ± 10
	Sc_{9f}	750 ± 200	>1000	>1000		Sc_{9h}	430 ± 90	860 ± 130	340 ± 20

In der linken Tabelle sind die Halbwertszeiten der Testverbindungen mit aliphatischen oder benzolischen Hydroxamsäuren aufgeführt, während in der rechten Tabelle die für die heteroaromatischen Hydroxamsäuren erhaltenen Ergebnisse gezeigt sind.

Auf analoge Weise wurden auch die Testverbindungen, die ausgehend von **13** und **26** dargestellt wurden, hinsichtlich ihrer Entgiftungsaktivität gegenüber den V-Stoffen VX, VR und CVX untersucht. Die Halbwertszeiten der vier dargestellten Derivate mit Carboxylatgruppen sind in Tabelle 4.3 aufgeführt. Auch diese Verbindungen wurden jeweils als Regioisomerenmisch eingesetzt. Die Ergebnisse für die beiden Derivate, die ausgehend von Diazid **13** dargestellt wurden, sind in der mittleren Tabelle gezeigt, während die Halbwertszeiten der ausgehend von **26** dargestellten Testverbindungen in der rechten Tabelle aufgeführt sind. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die beiden ausgehend von **9** synthetisierten Derivate **Sc_{9a}** und **Sc_{9d}**, die analoge Hydroxamsäuregruppen besitzen, nochmals in der linken Tabelle dargestellt.

Tabelle 4.3: Halbwertszeiten der Entgiftung von VX, VR und CVX in Gegenwart der ausgehend von **13** und **26** dargestellten Bis(hydroxamsäuren) unter den Bedingungen des Assays. Für einen besseren Vergleich wurden die ausgehend von **9** dargestellten Derivate mit äquivalenten Hydroxamsäuregruppen nochmals mit aufgeführt. Alle Werte sind Mittelwerte aus drei Messungen mit den jeweiligen Fehlern.

	$t_{1/2}$ [min]				$t_{1/2}$ [min]				$t_{1/2}$ [min]					
	R =	VX	VR	CVX	R =	VX	VR	CVX	R =	VX	VR	CVX		
		99	>1000	>1000			>1000	>1000	>1000			167 ± 2	305 ± 4	213 ± 3
		140 ± 10	160 ± 20	250 ± 30			>1000	>1000	>1000			31 ± 2	57 ± 4	67 ± 0.4

Diskussion der Ergebnisse

Die in Tabelle 4.2 und 4.3 aufgeführten Testverbindungen besitzen insgesamt sehr geringe Entgiftungsaktivitäten gegenüber VX und den anderen getesteten V-Stoffen. Überraschenderweise sind die meisten Derivate bei VR und CVX völlig inaktiv, während sie für VX eine gewisse Aktivität besitzen. Die aCB-basierten Derivate sind jedoch insgesamt signifikant weniger aktiv als Calix[4]aren-basierte Scavenger, die von Christian Schneider dargestellt wurden.^[43] Selbst das aktivste aCB-basierte Derivat **Sc26d** entgiftet VX und die anderen V-Stoffe etwa 10fach langsamer als das bisher aktivste Derivat auf Calixaren-Basis **CS1** (Abb. 4.38).

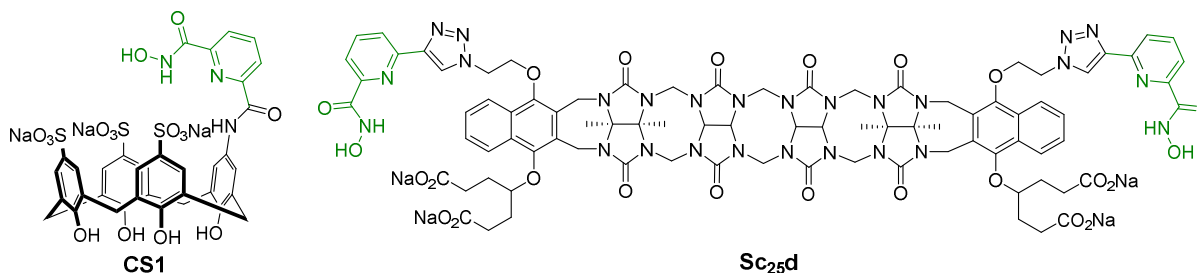


Abbildung 4.38: Struktur der aktivsten Derivate auf Calixaren-Basis (**CS1**) und auf aCB-Basis (**Sc26d**).

Analoge von Beatrice Römer während ihrer Doktorarbeit dargestellte aCB-basierte Bis(hydroxamsäuren), die anstelle der Triazolgruppen Amidgruppen enthalten, zeigen vergleichbar geringe Entgiftungsaktivitäten wie die in dieser Arbeit dargestellten Derivate.^[106] Diese auffallend geringen Entgiftungsaktivitäten könnten mehrere mögliche Ursachen haben. Einerseits könnte der Abstand der Hydroxamsäuregruppe vom aCB-Hohlraum und die Flexibilität des Linkers zwischen der Hydroxamsäuregruppe und dem aCB eine Rolle spielen. Die Reaktion zwischen Hydroxamsäuregruppe und einem im aCB-Hohlraum gebundenen OP erfordert die Aufgabe von konformativen Freiheitsgraden, was thermodynamisch ungünstig ist. Bereits bei den auf Cyclodextrin basierenden Scavengern von Michael Zengerle wurde ein Einfluss der Länge des Linkers zwischen reaktiver Gruppe und dem Cyclodextrinring auf die Entgiftungsaktivität beobachtet.^[131] Ein entsprechender Trend ist auch beim Vergleich der Derivate **Sc_{9a}**, **Sc_{9b}**, **Sc_{9d}** und **Sc_{9f}** zu erkennen, da dort mit steigender Linkerlänge die Aktivität gegenüber **VX** immer weiter abnimmt. Die größere Linkereinheit im Vergleich zu **CS1** (Abb 4.38) könnte daher ein Grund für die hohen Halbwertszeiten sein.

Entscheidend könnte außerdem die Einlagerungsgeometrie der Kampfstoffe in der Kavität der aCB sein. Wie bereits in den strukturellen Untersuchungen der Diazide **9**, **13** und **26** festgestellt (siehe Kapitel 4.4.2), wird die Referenzsubstanz **ACh** vollständig in der Kavität der aCB eingelagert. Analoge strukturelle Untersuchungen zeigen, dass auch **VX** vollständig in den aCB-Hohlraum eingeschlossen wird.^[132] Im Unterschied zu Calix[4]arenkomplexen, bei welchen das Phosphoratom des OP in der Nähe der nucleophilen Gruppe positioniert ist,^[64] ist das Phosphoratom des OP aufgrund einer ungünstigen Komplexgeometrie wahrscheinlich nur schwer von der Hydroxamsäure erreichbar.

Ein weiterer Grund könnten die geringen Bindungsaffinitäten gegenüber **ACh** sein, die für die Diazid-Vorstufen **9**, **13** und **26** im Vergleich zur Referenzverbindung **N-aCB** um etwa zweieinhalb Größenordnungen geringer ausfallen. Die Kationenaffinitäten der Diazide ist damit um etwa eine Größenordnung kleiner als die des bisher aktivsten Calixaren-basierten Scavengers **CS1**. Entsprechende Studien am *InstPharmToxBw* zeigen, dass durch Verringerung der Bindungsaffinität auch die nachfolgende Entgiftung eines Scavengers langsamer stattfindet.^[133] Zudem zeigen in anderem Zusammenhang durchgeführte Studien, dass die Bindungsaffinitäten der hier dargestellten aCB-Derivate für V-Stoffe wahrscheinlich noch geringer ausfällt, als gegenüber der Testverbindung **ACh** gemessen wurde.^[132] Die Halbwertszeiten der ausgehend von den Diaziden **9**, **13** und **26** dargestellten Bis(hydroxamsäuren) in Tabelle 4.3 weisen jedoch große Unterschiede auf, obwohl für die Diazide sehr ähnliche ACh-Affinitäten ermittelt wurden. Die Kationenaffinität scheint daher nicht der ausschlaggebende Grund für die geringen Entgiftungsaktivitäten der aCB-Derivate zu sein.

Die Inaktivität der ausgehend von **13** dargestellten Derivate **Sc_{13a}** und **Sc_{13d}** ist wahrscheinlich auf deren Carboxymethylgruppen zurückzuführen. Denn die analogen Derivate **Sc_{9a}** und **Sc_{9d}**, die anstelle

der Carboxymethylgruppen 3-Propylsulfonatgruppen tragen, zeigen eine messbare Entgiftungsaktivität gegenüber den V-Stoffen. Die kurzen aliphatischen Linkergruppen von **Sc_{13a}** und **Sc_{13d}** scheinen daher die geringen Entgiftungsaktivitäten zu verursachen. Auch die vergleichsweise hohen Aktivitäten der Derivate mit vier Carboxylatgruppen **Sc_{26a}** und **Sc_{26d}** sind wahrscheinlich auf die Art der aliphatischen Linkergruppen zwischen den Naphthalinsauerstoffatomen und den Carboxylatgruppen zurückzuführen. Möglicherweise führen die längeren Alkyl linker von **Sc_{26a}** und **Sc_{26d}** zu einer bevorzugten Einlagerungsgeometrie der V-Stoffe im aCB-Hohlraum, wodurch die Reaktion zwischen OP und Hydroxamsäure stärker begünstigt wird als bei den anderen aCB. Diese Annahme kann jedoch anhand bisheriger Untersuchungen nicht belegt werden.

Da die Entgiftungsassays lediglich über einen Zeitraum von 60 min erfolgen, wurden alle Halbwertszeiten, mit Ausnahme der Halbwertszeiten von **Sc_{26d}**, mittels Extrapolation bestimmt. Eine belastbare Aussage über die Unterschiede der verschiedenen reaktiven Gruppen auf die Entgiftungsaktivität der entsprechenden aCB-Derivate ist daher schwierig. Trotzdem sind Trends erkennbar, die teilweise die Beobachtungen der auf Cyclodextrin oder Calix[4]aren basierenden Scavenger widerspiegeln. Auffällig ist beispielsweise, dass analog zu den Calix[4]aren-basierten Scavengern auch unter den aCB-basierten Derivaten die Verbindungen mit 2-(Hydroxycarbamoyl)-6-ylgruppen **Sc_{9d}** und **Sc_{25d}** die höchste Entgiftungsaktivität zeigen (Abb. 4.38). Zudem besitzen die vier aCB-Derivate **Sc_{9d}**, **Sc_{9g}**, **Sc_{9h}** und **Sc_{26d}**, die gegenüber allen drei getesteten Kampfstoffen eine Aktivität zeigen, einen Pyridinsubstituenten mit der Hydroxamsäuregruppe in 2-Position. Bei den beiden Isomeren **Sc_{9eA}** und **Sc_{9eB}**, bei welchen sich die Hydroxamsäuregruppe in 3-Position befindet, wird lediglich der Kampfstoff VX entgiftet, während die Verbindungen **Sc_{9c}** und **Sc_{9f}** mit disubstituierten Benzolringen insgesamt die geringste Entgiftungsaktivität besitzen. Nucleophile Gruppen, die 2-substituierte Pyridinderivate enthalten, scheinen daher die Entgiftungsaktivität günstig zu beeinflussen. Eine mögliche Ursache könnten intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen dem Ringstickstoffatom und der NH-Gruppe der Hydroxamsäure bzw. dem Wasserstoff des Triazol-Rings in diesen Derivaten sein, die den Substituenten möglicherweise vororganisieren. Dieser Effekt ist in Abbildung 4.39 verdeutlicht.

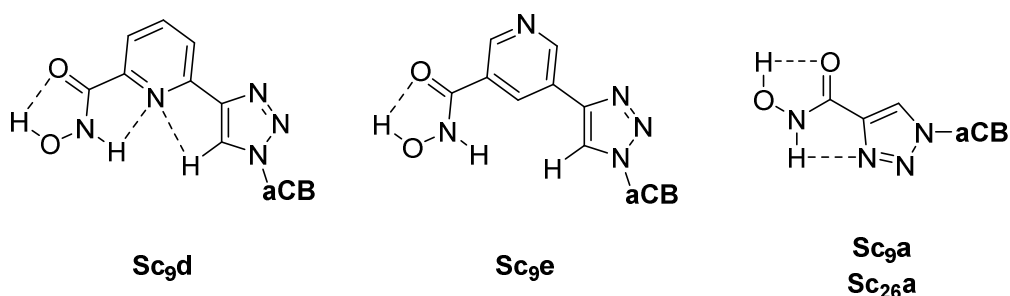


Abbildung 4.39: Mögliche intramolekulare Wasserstoffbrücken in den Hydroxamsäuren.

Die für aCB-Derivate hohen Aktivitäten der beiden Derivate **Sc_{9a}** und **Sc_{26a}**, bei denen die Hydroxamsäure unmittelbar am Triazolring gebunden ist, könnte analog erklärt werden, da auch durch den Triazolring eine Stabilisierung über Wasserstoffbrücken erfolgen kann (Abb. 4.39, rechts). Aktuelle Arbeiten mit Calixaren-basierten Scavengern lieferten ebenfalls Hinweise auf den Einfluss solcher Wasserstoffbrücken auf die Entgiftungsaktivität.^[134]

Der Vergleich der beiden Testverbindungen **Sc_{9b}** und **Sc_{9b1}** zeigt, dass durch die Erhöhung der Anzahl reaktiver Gruppen am Rezeptor die Entgiftungsaktivität zunimmt. Dies steht im Einklang mit den von Michael Zengerle für Cyclodextrin-basierte Scavenger erhaltenen Ergebnissen.^[61] Um zu erkennen, ob die Anordnung der Substituenten in den beiden Regioisomeren **Sc_{9eA}** und **Sc_{9eB}** einen Einfluss auf die Entgiftung hat, sind die erhaltenen Halbwertszeiten zu hoch.

Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die geringen Entgiftungsaktivitäten sowohl auf die Flexibilität der Hydroxamsäuregruppen als auch auf die geringen Bindungsaffinitäten der aCB und die ungünstige Einlagerungsgeometrie des Gasts zurückzuführen sein könnten. Eine Strategie zur Verbesserung der Entgiftungsaktivität könnte darin bestehen, die Hydroxamsäure näher am Hohlraum zu orientieren. Dadurch könnte auch die Vororganisation der Hydroxamsäure für die Reaktion mit dem gebundenen OP verbessert und der mögliche ungünstige Einfluss der Flexibilität des Substituenten auf die Entgiftungsaktivität verringert werden. Gleichzeitig sollten aCB-basierte Scavenger wenn möglich nicht nur zwei, sondern vier anionische Gruppen enthalten, wodurch eine höhere Kationenaffinität zu erwarten ist. Da diese Aspekte mithilfe von Triptycen-basierten aCB adressiert werden können, wurde im Rahmen der Dissertation auch die Synthese von funktionalisierbaren aCB mit Triptyceneinheiten verfolgt.

5 Darstellung Triptycen-basierter funktionalisierter aCB

5.1 Synthesestrategie

Im Vergleich zu Naphthalin-basierten Bis(hydroxamsäuren) könnten potentielle Scavenger der allgemeinen Struktur **Sc-T** (Abb. 5.1) auf Triptycenbasis mit vier Sulfonatgruppen und bis zu vier Hydroxamsäuregruppen erhalten werden, wenn die Brückenkopf-atome zur Anbindung der funktionellen Gruppen herangezogen werden.

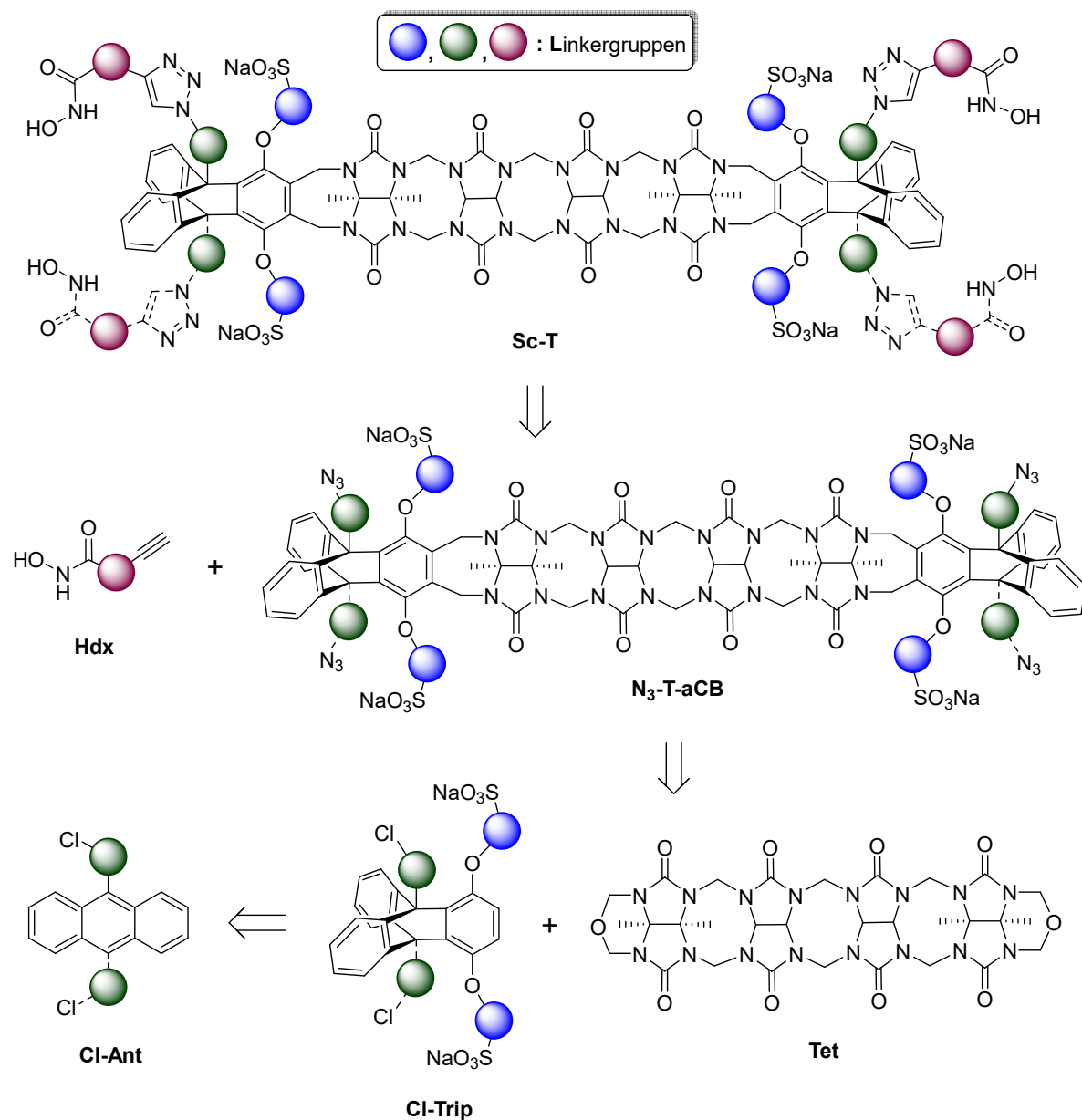


Abbildung 5.1: Strategie zur Darstellung Triptycen-aCB-basierter potentieller Scavenger. Abhängig von der Anzahl der funktionellen Gruppen am Anthracen könnten Bis- oder Tetra(hydroxamsäuren) dargestellt werden.

Eine modulare Synthese strukturell unterschiedlicher Testverbindungen könnte realisiert werden, indem zunächst ein geeignetes aCB mit Azidgruppen, z.B. **N₃-T-aCB**, synthetisiert wird, das mit Hydroxamsäurederivaten **Hdx** mittels CuAAC in die gewünschten Produkte überführt wird. Die Synthese von **N₃-T-aCB** wäre dabei durch Kupplung des Glycoluriltetramer **Tet** mit einem geeignet funktionalisierten Triptycenderivat **Cl-Trip** möglich. Wie in den zuvor beschriebenen Synthesen könnten die Azidgruppen ausgehend von Chloriden durch nucleophile Substitution eingeführt werden. Die Darstellung geeigneter Triptycenen-Vorstufen **Cl-Trip** könnte, analog der literaturbeschriebenen dreistufigen Synthese von Triptycenen-Vorstufen für die aCB-Synthese,^[89] ausgehend von geeigneten Anthracenderivaten **Cl-Ant** durch Diels-Alder-Reaktion mit Benzochinon, säurekatalysierte Enolisierung und anschließende Ethersynthese erfolgen (Abb. 5.2).

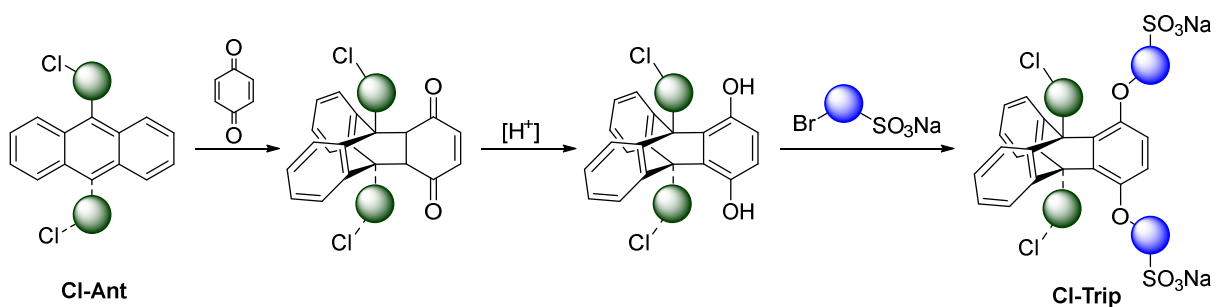


Abbildung 5.2: Strategie zur Darstellung geeigneter Triptycenen-Vorstufen **Cl-Trip** in einer dreistufigen Synthese ausgehend von entsprechenden Anthracenderivaten **Cl-Ant**.

Dabei kann der Abstand vom Hohlraum zusätzlich durch Variation der Länge der Linkereinheiten zwischen Brückenkopf und Hydroxamsäuregruppe (Abb. 5.2, grüne Kugeln) variiert werden, wobei ein möglichst geringer Abstand wahrscheinlich vorteilig ist. Durch Verwendung von in 9-Position und/oder 10-Position funktionalisierten Anthracenderivaten wäre die Darstellung von aCB-Derivaten mit zwei oder vier Hydroxamsäuregruppen möglich. Diese funktionellen Gruppen an den Brückenkopf-Atomen der Triptycenen-Untereinheiten wären sehr nah am Hohlraum und damit geeignet für eine Reaktion mit einem eingelagerten Kampfstoff positioniert (Abb. 5.3).

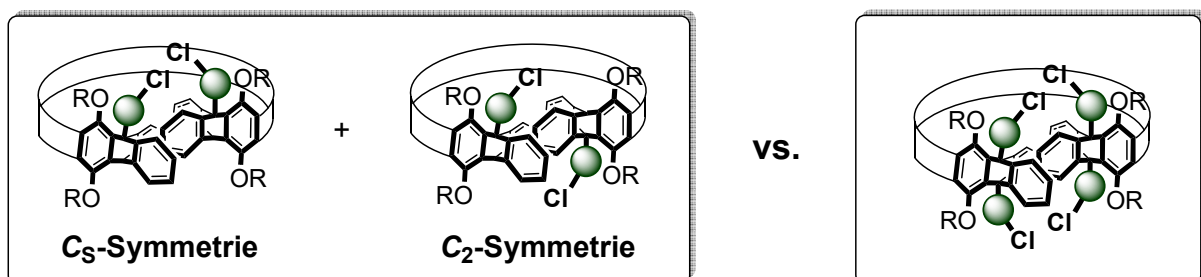


Abbildung 5.3: Regioisomere Produkte bei Verwendung einfach substituierter Anthracenderivate in der aCB-Synthese im Vergleich zur Struktur des Endprodukts bei Verwendung zweifach substituierter Anthracenderivate.

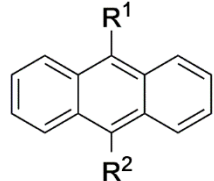





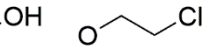








Bei der Synthese von Anthracenderivaten mit zwei funktionellen Gruppen können wie bei den zuvor beschriebenen Naphthalin-basierten aCB zwei Regioisomere entstehen, während bei Derivaten mit vier funktionellen Gruppen durch die höhere Symmetrie lediglich ein Produkt gebildet werden kann.

Auch entsprechende Triptycyl-basierte aCB-Azide **N₃-T-aCB** sollten im Hinblick auf ihre Kationenaffinität untersucht werden, um Informationen über den Einfluss der Substituenten an den Brückenkopfatom auf die Bindungseigenschaften zu erhalten.

5.2 Synthesen der Triptycyl-Vorstufen

Als Anthracenvorläufer für die Triptycyl-Synthese wurden die in Tabelle 5.1 gezeigten 9-substituierten bzw. 9,10-disubstituierten Anthracenderivate untersucht.

Tabelle 5.1: Strukturen der untersuchten Anthracenderivate.

	$R^1 =$       						
	$R^2 =$       						
32a-g	32a	32b	32c	32d	32e	32f	32g

Die Anthracenderivate **32a–b** und **32d** waren kommerziell erhältlich. Die Derivate **32c** und **32e** wurden ausgehend vom Dichlorid **32b** mithilfe von literaturbekannten Synthesen dargestellt.^[135] Für eine bessere Vergleichbarkeit mit den zuvor beschriebenen Naphthalin-basierten aCB wurde auch das 2-Chlorethoxyfunktionalisierte Anthracenderivat **32f** mithilfe einer bekannten Vorschrift ausgehend von Anthron dargestellt.^[136] Das Derivat **32g** wurde unter analogen Bedingungen als Referenzverbindung für das 2-Chlorethoxyderivat **32f** synthetisiert.

Für die Darstellung von Triptycyl-Vorstufen wurden die Anthracenderivate **32a-g** zunächst in einer Diels-Alder-Reaktion mit Benzochinon in Xylol unter Stickstoffatmosphäre umgesetzt. Dabei reagierten unter den thermischen Bedingungen lediglich **32d** und **32e** mit einer bzw. zwei Hydroxymethylgruppen zu den gewünschten Addukten **33d** und **33e** (Abb. 5.4). Bei allen anderen getesteten Anthracenderivaten fand unter den verwendeten Bedingungen keine Reaktion statt und die Edukte blieben unregiert zurück.

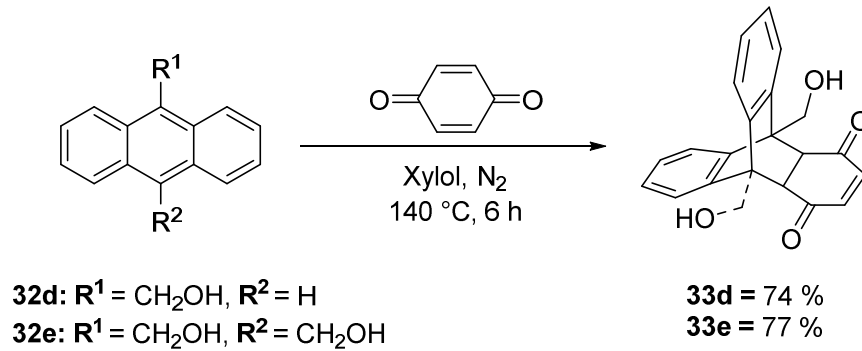


Abbildung 5.4: *Synthese der Diels-Alder-Addukte **33d** und **33e** ausgehend von den Anthracenderivaten **32d** bzw. **32e**.*

Die beiden Anthracenderivate **32f** und **32g** wurden alternativ unter Lewis-Säure-Katalyse mit AlCl_3 in DCM umgesetzt und die entsprechenden Diels-Alder-Addukte **33f** und **34g** auf diese Weise in 29 % bzw. 27 % erhalten (Abb. 5.5). Im Vergleich zur Reaktion in Abwesenheit des Katalysators wurden bei den Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen eine Reihe von Nebenprodukten gebildet, die durch säulenchromatographische Aufreinigung und anschließende Kristallisation unter Ausbeuteverlust abgetrennt werden mussten.

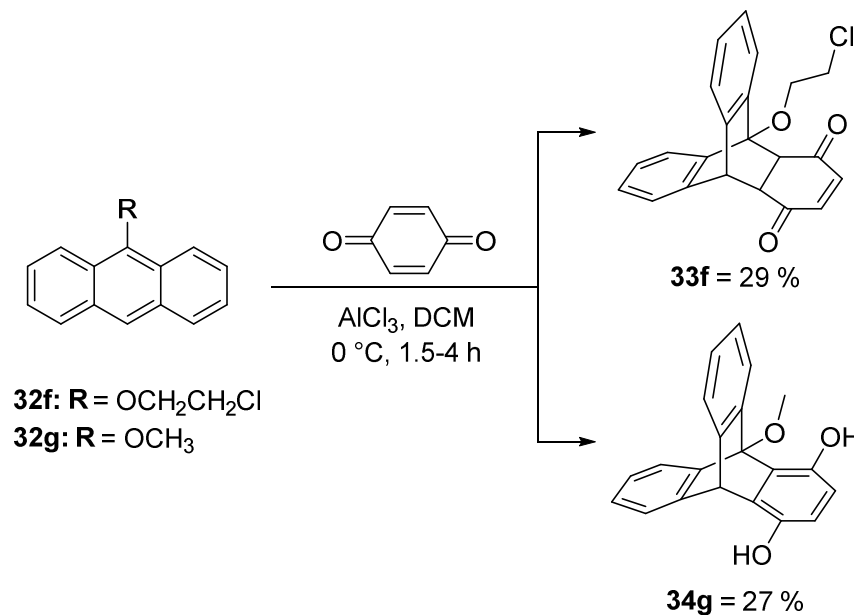


Abbildung 5.5: *Lewis-Säure-katalysierte Synthesen der Diels-Alder-Addukte **33f** und **34g** ausgehend von den Anthracenderivaten **32f** bzw. **32g** mithilfe von AlCl_3 .*

Bei der Reaktion des Anthracenderivats **32g** mit Benzochinon fiel das Produkt direkt als das gewünschte Hydrochinonderivat **34g** an. Die anderen Addukte **33d-f** mussten in einem zusätzlichen Reaktionsschritt durch säure- oder basenkatalysierte Reaktion zu den Hydrochinonderivaten tautomerisiert werden.

Die Enolisierung von **33d** und **33e** erfolgte unter basischen Bedingungen mit NaOEt in EtOH und führte zu den Triptycylenderivaten **34d** und **34e** in quantitativer bzw. 64 % Ausbeute (Abb. 5.6).

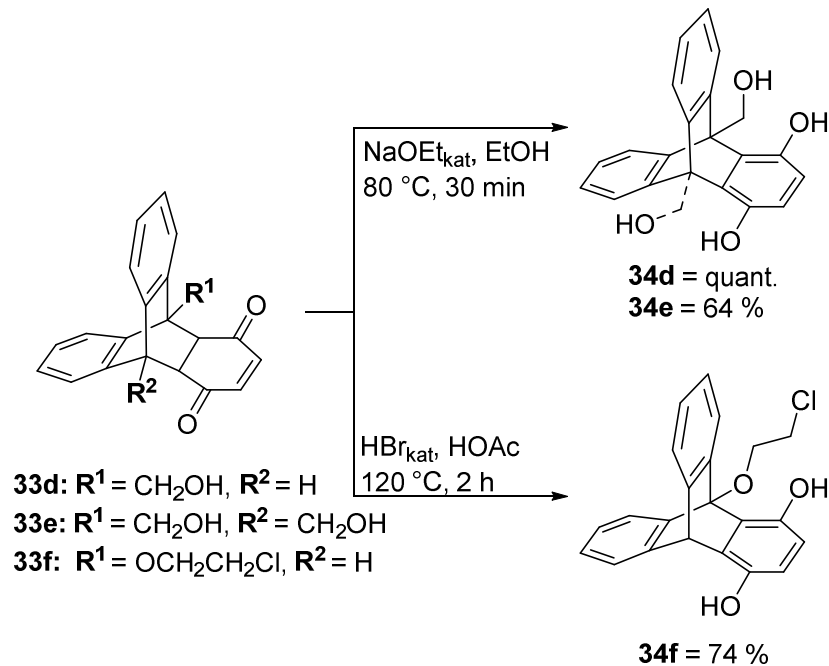


Abbildung 5.6: Enolisierung der Addukte **33d-f** unter basischen bzw. sauren Bedingungen zu den Enol-Tautomeren **34d-f**.

Im Gegensatz dazu wurde die Enolisierung von **33f** analog der von Isaacs beschriebenen Triptycyl-Synthese^[89] in Essigsäure unter Einsatz von HBr in katalytischen Mengen durchgeführt, wobei das Triptycyl **34f** in 74 % Ausbeute anfiel. Wurde die Enolisierung von **33d** und **33e** unter diesen Bedingungen durchgeführt, wurden die einfach bzw. zweifach cyclisierten Produkte **34x** und **34y** gebildet, was durch massenspektrometrische Analysen belegt wurde (Abb. 5.7).

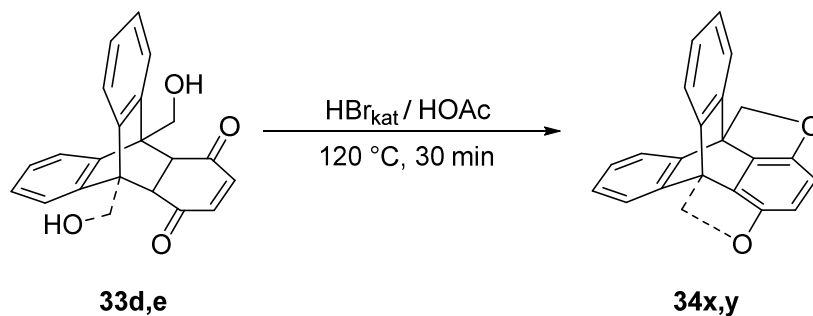


Abbildung 5.7: Intramolekulare Cyclisierung von **33d** und **33e** unter sauren Bedingungen.

Die Enolisierung von **33d** war zwar auch unter sauren Bedingungen in Anwesenheit konzentrierter Salzsäure unter gleichzeitiger Substitution der Hydroxygruppe zum entsprechenden Chlorid **34d_{Cl}** möglich, jedoch erfolgte nun bei der nachfolgenden Ethersynthese unter basischen Bedingungen ein intramolekularer Ringschluss (Abb. 5.8).

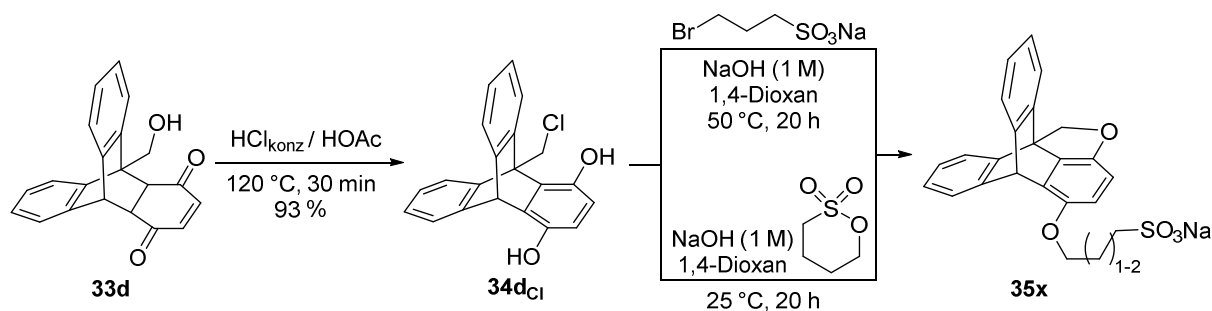


Abbildung 5.8: Enolisierung mit gleichzeitiger Substitution der Hydroxygruppe von **33d** in Anwesenheit konzentrierter Salzsäure und intramolekulare Cyclisierung des Chlorids **34d_{Cl}** unter basischen Bedingungen.

Die Enolisierungsreaktionen von **33d** und **33e** wurde daher unter basischen Bedingungen in Gegenwart von NaOEt durchgeführt und für die Einführung der Sulfonatgruppen wurden die enolisierten Triptycenderivate **34d-g** verwendet.

Die Hydroxymethyl-funktionalisierten Triptycene **34d** und **34e** wurden dazu mit 3-Brompropylsulfonat zu den Disulfonaten **35d** und **35e** in 48 % und 65 % Ausbeute umgesetzt, wobei die Produkte durch mehrmaliges Ausfällen aus H₂O und anschließender Umkristallisation aus einem EtOH/H₂O-Gemisch zur Analysenreinheit aufgereinigt wurden (Abb. 5.9).

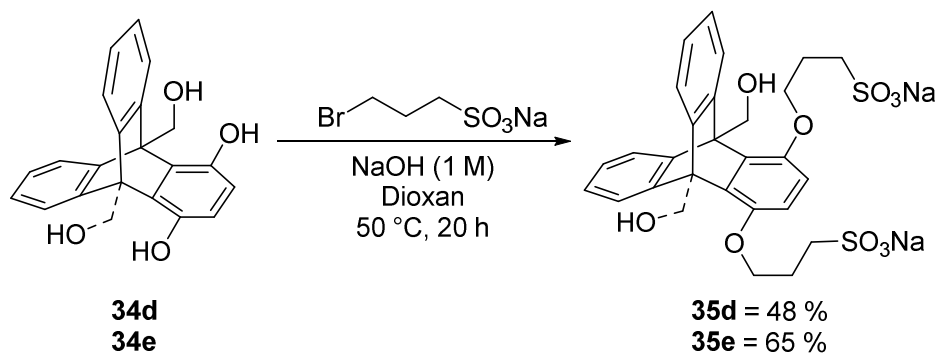


Abbildung 5.9: Darstellung der Disulfonate **35d** und **35e** ausgehend von den enolisierten Triptycenen **34d** und **34e**.

Das Triptycenderivat **34f** wurde anstelle von 3-Brompropylsulfonat mit Butansulfonat umgesetzt, um das kanzerogene Propansulfonat zu vermeiden (Abb. 5.10). Außerdem sollten Nebenreaktionen des 2-Chlorsubstituenten bei höheren Temperaturen vermieden werden, die für entsprechende Reaktionen unter Einsatz von 3-Brompropylsulfonat notwendig sind. Die Referenzverbindung **34g** wurde unter analogen Bedingungen umgesetzt. Die beiden Disulfonate **35f** und **35g** wurden so in 62 % bzw. 53 % Ausbeute erhalten und durch Umkristallisation aus einem EtOH/H₂O-Gemisch analysenrein dargestellt.

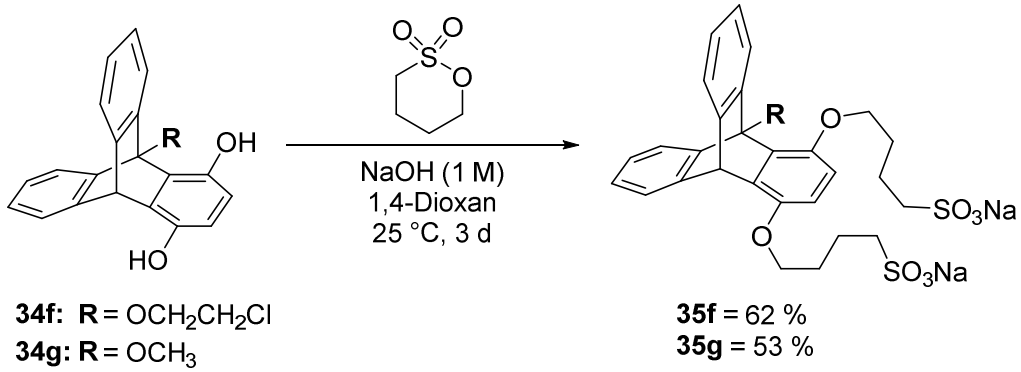


Abbildung 5.10: Darstellung der Disulfonate **35f** und **35g** ausgehend von den Triptycenderivaten **34f** und **34g** mithilfe von Butansulton.

Bei der Charakterisierung der vier Triptycene **35d-g** fiel auf, dass **35d** und **35e** im ¹H-Spektrum bei Raumtemperatur sehr breite Signale aufwiesen, **35f** und **35g** aber nicht. Um Informationen über die Gründe für diese Eigenschaft zu erhalten, wurde die Temperaturabhängigkeit des ¹H-NMR-Spektrums von **35d** verfolgt (Abb. 5.11).

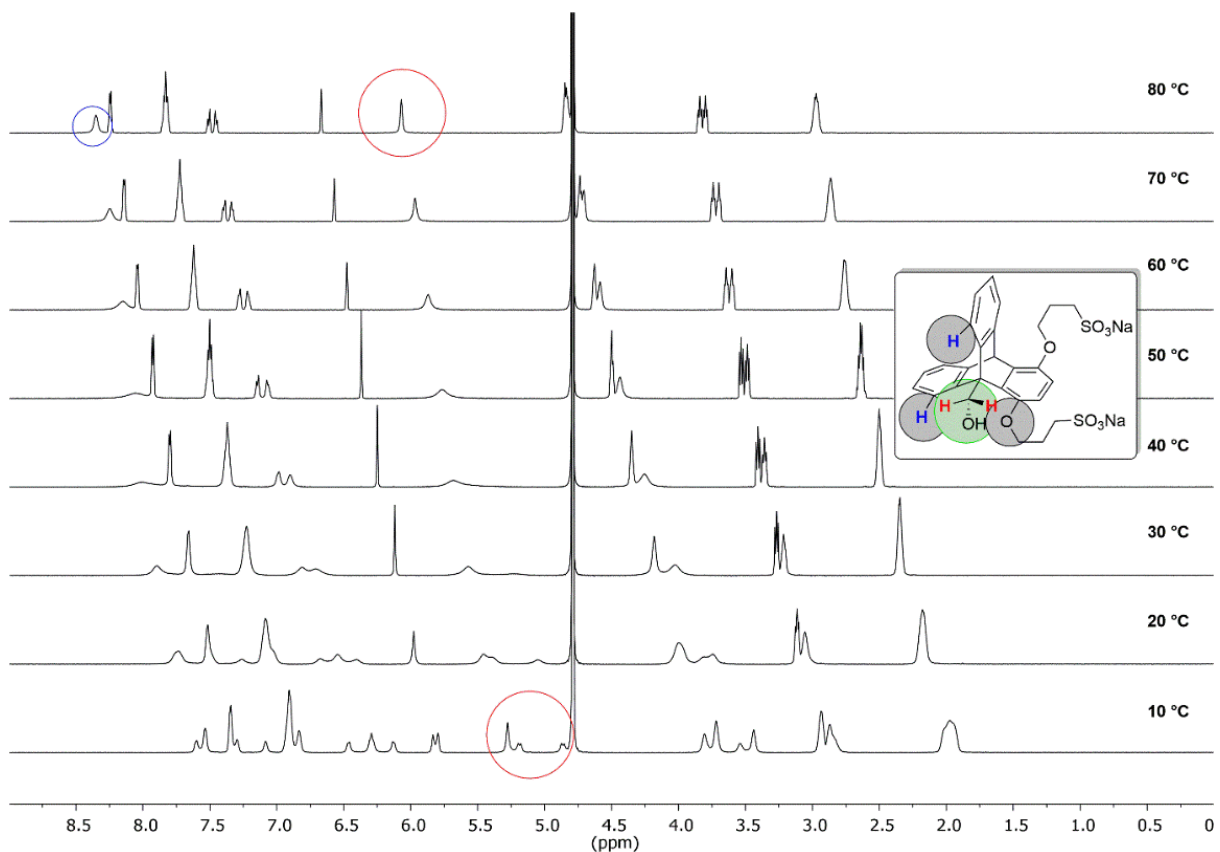


Abbildung 5.11: Temperaturabhängigkeit des ¹H-NMR-Spektrums von **35d** in D₂O. Die Signale der rotationsgehinderten Protonen sind rot markiert.

Abbildung 5.11 zeigt, dass das ¹H-NMR-Spektrum von **35d** bei 80 °C scharfe Peaks aufweist, die eine eindeutige Zuordnung erlauben. Bei Verringerung der Temperatur tritt eine deutliche Verbreiterung

der Signale auf, die ab etwa 40 °C (Koaleszenztemperatur)^[137] in ein komplexeres Aufspaltungsmuster übergehen. Diese Aufspaltung deutet an, dass mehrere Rotationsisomere in einem langsamen Gleichgewicht stehen. Aufgrund sterischer Effekte der Substituenten in den *peri*-Positionen des Triptycyngrundgerüsts (graue Kreise) ist die Rotation um die Bindung zwischen dem Brückenkopfatom und der Hydroxymethylgruppe offensichtlich so stark gehindert, dass die Rotationsisomere bei Raumtemperatur im NMR-Spektrum unterscheidbar sind. Bei 80 °C ist die Rotation der Hydroxymethylgruppe dagegen schnell auf der NMR-Zeitskala, wodurch die beiden Methylenprotonen im Spektrum ein Singulett ergeben. Bei 10 °C tritt neben einem Singulett für das antiperiplanare Rotationsisomer zusätzlich ein Dublett vom Dublett für die beiden diastereotopen Methylen-Protonen der synclinalen Rotationsisomere auf (Abb. 5.12).

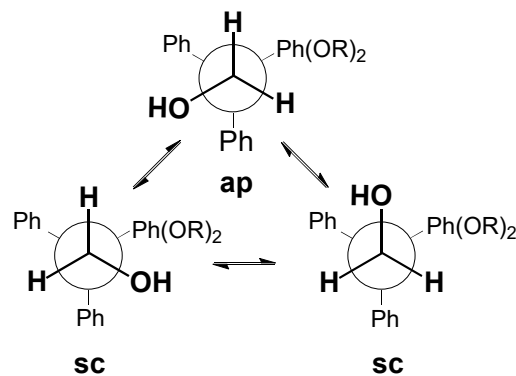


Abbildung 5.12: Antiperiplanare und synclinalen Konformationen der Hydroxymethylgruppe von **35d**.

Die Aktivierungsenergie der Rotation der Hydroxymethylgruppen wurde aus den bei verschiedenen Temperaturen erhaltenen ¹H-NMR-Spektren durch Linienformanalyse mithilfe des Programms WinDNMR^[138] bestimmt (Abb. 5.13).

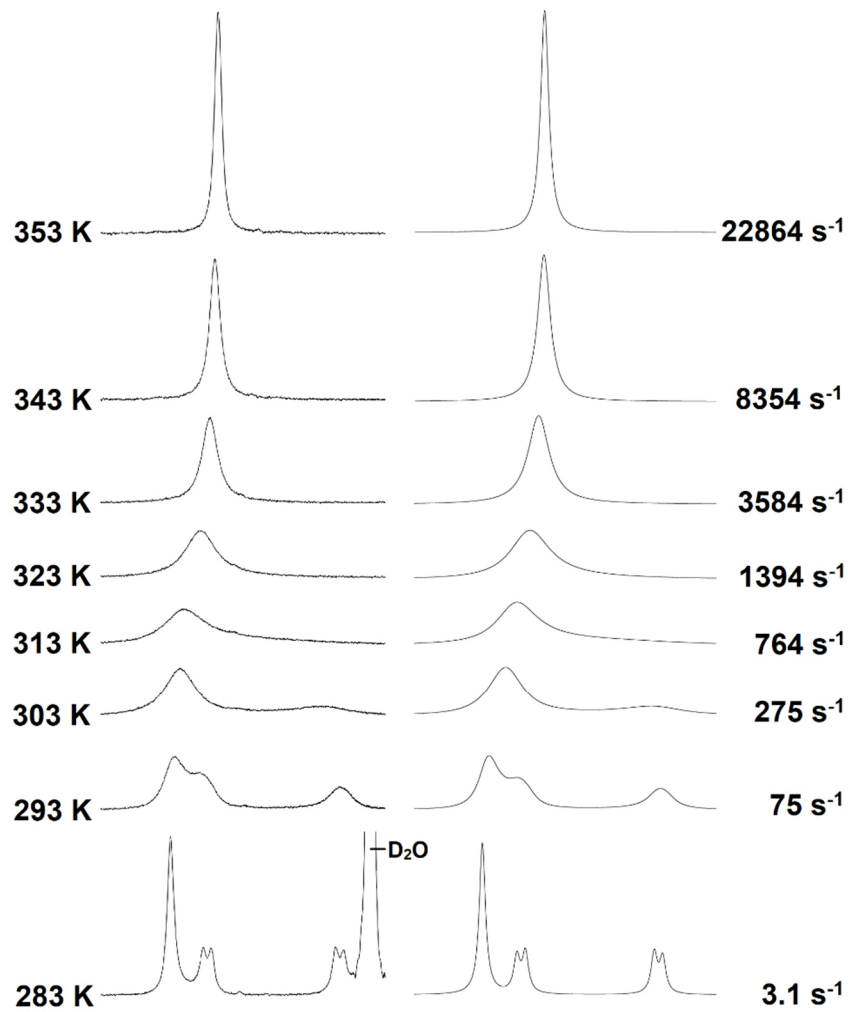


Abbildung 5.13: Gemessene 1H -NMR-Signale der rotationsgehinderten Methylenprotonen von **35d** in Abhängigkeit der Temperatur (links) und berechnete Signale (rechts). Die Simulationen wurden mit dem Programm WinDNMR^[138] durchgeführt.

Unter der Annahme, dass der Übergang der beiden synclinalen Rotationsisomere ineinander vernachlässigbar langsam im Vergleich zum Übergang des synclinalen in das antiperiplanare Isomer verläuft,^[139] wurde eine gute Übereinstimmung der simulierten mit den gemessenen Spektren erhalten. Aus den so erhaltenen Geschwindigkeitskonstanten und der Eyring-Gleichung wurde die freie Aktivierungsenthalpie der Rotation ermittelt, wobei sich eine Rotationsbarriere von 60.3 kJ/mol ergab.

Auch bei den temperaturabhängigen 1H -NMR-Spektren des Triptycenderivats **35e** mit zwei Hydroxymethylgruppen wurde ein komplexeres Spektrum mit Abnahme der Temperatur beobachtet (Abb. 5.14).

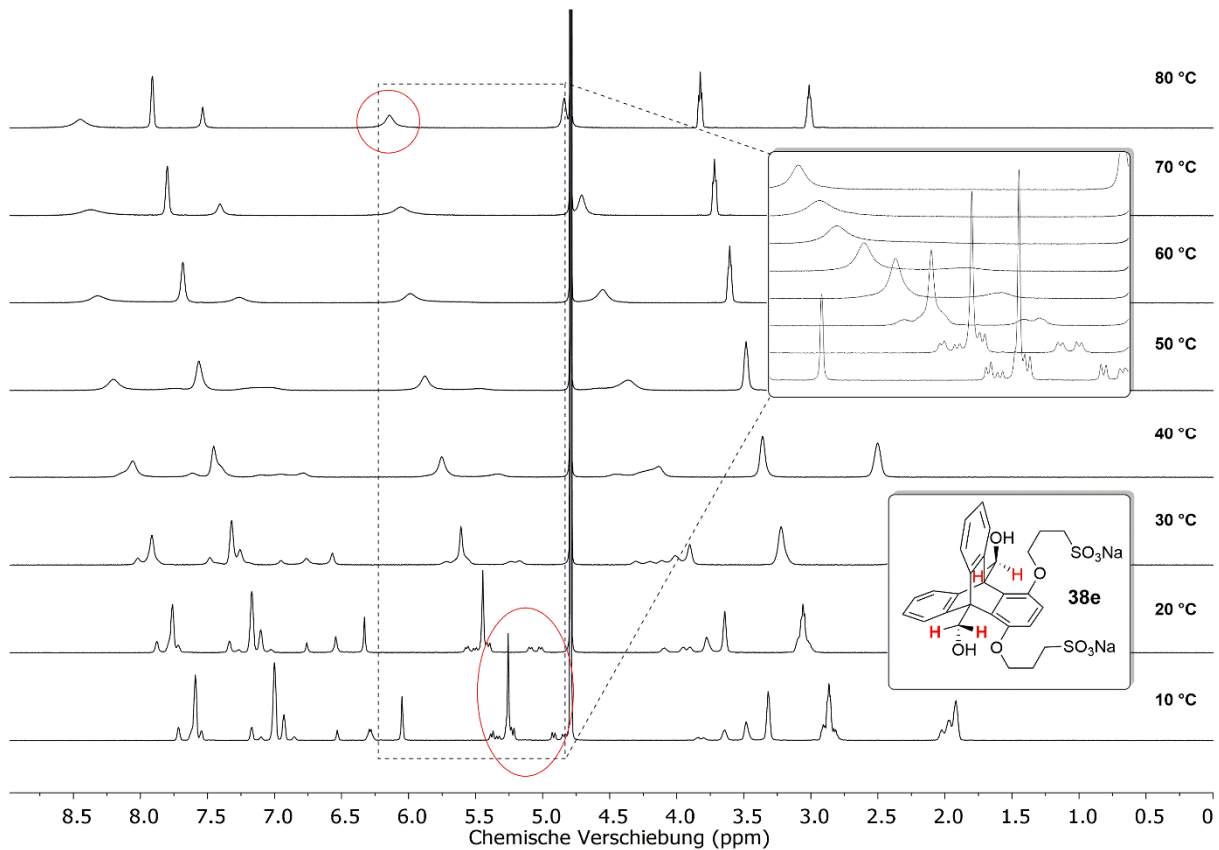


Abbildung 5.14: Temperaturabhängigkeit des ^1H -NMR-Spektrums von **35e** in D_2O . Die Signale der rotationsgehinderten Protonen sind rot markiert.

Aufgrund der zwei Hydroxymethylgruppen existiert bei **35e** eine größere Zahl von Rotationsisomeren als von **35d**, sodass das Spektrum bei niedrigen Temperaturen (10 °C) deutlich komplexer als das von **35d** ist. Das Singulett der Methylenprotonen bei 80 °C geht dabei bei niedrigeren Temperaturen in mindestens vier Signalsätze über (Kasten oben rechts). Aufgrund der höheren Anzahl an Rotationsisomeren existieren scheinbar auch mehrere Koaleszenztemperaturen, bei denen zwei oder mehrere Rotationsisomere auf der NMR-Zeitskala nicht mehr unterschieden werden können. Die NMR-Spektren von **35e** zeigen im Vergleich zum Spektrum von **35d** auch bei 80 °C noch teilweise breite Signale. Die einzelnen Rotationsisomere können zwar ebenfalls nicht mehr unterschieden werden, jedoch ist die Rotation der Hydroxymethylgruppen bei 80 °C noch nicht schnell genug, um ein scharfes, gemitteltes Signal zu erzeugen. Diese Beobachtung lässt auf eine höhere Rotationsbarriere der Hydroxymethylgruppen von **35e** im Vergleich zu **35d** schließen. Eine Berechnung der Rotationsbarriere von **35e** war aufgrund der Komplexität der Spektren analog zu **35d** nicht möglich.

Um die Hydroxygruppen von **35d** und **35e** in geeignete Abgangsgruppen für die weiteren Synthesen zu überführen, wurde **35d** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen umgesetzt, jedoch konnte das chlorierte Analogon **35d_{Cl}** in keinem Fall isoliert werden (Abb. 5.15).

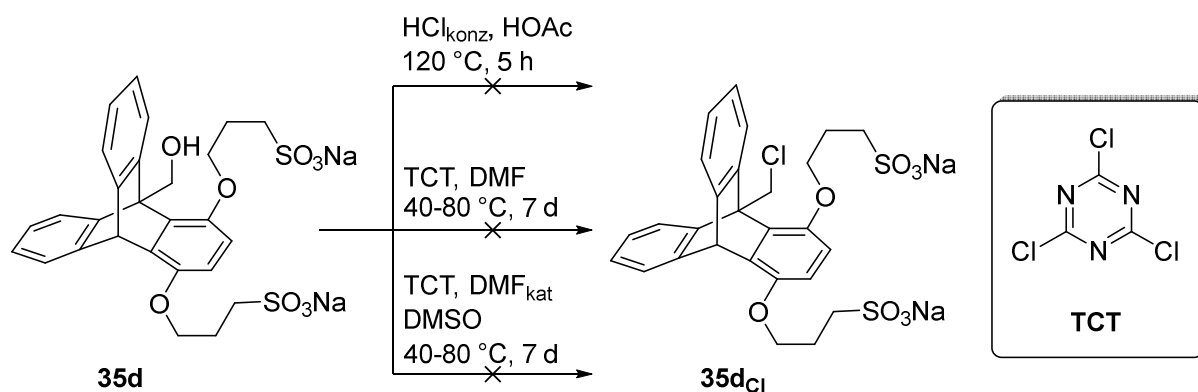


Abbildung 5.15: Untersuchte Reaktionsbedingungen zur Überführung der Hydroxygruppe in **35d** in die Chlormethylgruppe in **35d_{Cl}**.

So wurde **35d** mit konzentrierter Salzsäure oder nach einer von Huy publizierten Methode^[140] mit Trichlortriazin (TCT) und DMF behandelt. Unabhängig von der Reaktionstemperatur fand jedoch keine Reaktion statt. Da die Überführung der Hydroxymethylgruppe zur Chlormethylgruppe nicht möglich war, wurden für die im Folgenden beschriebenen aCB-Synthesen die beiden Hydroxymethylsubstituierten Triptycenderivate **35d** und **35e** verwendet.

Diskussion der Ergebnisse

Der ausbleibende Umsatz bei den meisten Diels-Alder-Reaktionen ist sehr wahrscheinlich auf Effekte der Substituenten in den verwendeten Anthracenderivaten zurückzuführen. Da 9-Methylantracen und 9,10-Dimethylantracen eine höhere Reaktivität in Diels-Alder-Reaktionen zeigten als das unsubstituierte Anthracen,^[141] muss das Ausbleiben der Cycloadditionen bei **32a-c** auf die elektronegativen Chlor- bzw. Acetat-Substituenten zurückzuführen sein. Die mangelnde Reaktivität des 9,10-Bis(chlormethyl)anthracens **32b** gegenüber Benzochinon unter analogen Bedingungen wurde bereits in der Literatur beschrieben^[142] und auf elektronische Effekte der Substituenten zurückgeführt. Da die elektronischen Eigenschaften der Hydroxymethylsubstituenten von **32d** und **32e** mit denen der Chlormethylsubstituenten von **32a** und **32b** vergleichbar sind, die Hydroxymethyllderivate aber durchaus mit Benzochinon reagieren, können elektronische Effekte nicht der ausschlaggebende Grund für die geringe Reaktivität von **32b** sein.

Studien von Kiselev *et al.* weisen darauf hin, dass Cycloadditionen bei **33d** und **33e** durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zum Reaktionspartner begünstigt werden können.^[143] In diesem Zusammenhang wurden die Reaktionen von 9,10-Bis(hydroxymethyl)anthracen (**32e**) mit Maleinsäureanhydrid^[144] und *N*-Ethylmaleinimid untersucht und Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxygruppen und den Carbonylgruppen der Maleinsäurereste in den Produkten **Kis** gefunden, die auch eine Stabilisierung des Übergangszustands bewirken sollten (Abb. 5.16).

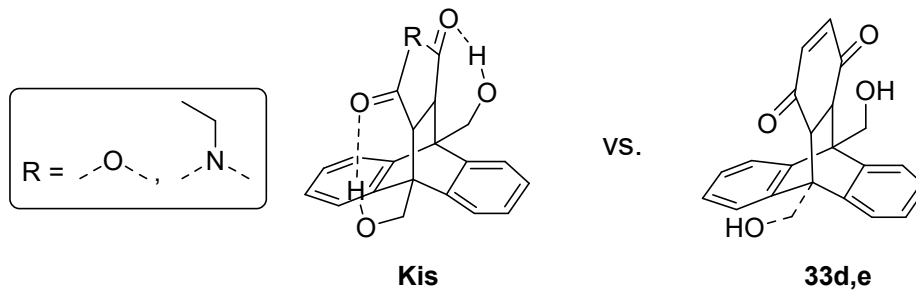


Abbildung 5.16: Struktur der Diels-Alder-Addukte **Kis** von 9,10-Bis(hydroxymethyl)anthracen mit Maleinsäureanhydrid^[144] bzw. N-Ethylmaleinimid^[143] im Vergleich zu **33d** und **33e**.

Analoge Wasserstoffbrücken sind auch bei **33d** und **33e** denkbar, sodass deren Bildung aus Benzochinon und den entsprechenden Anthracenderivaten plausibel ist. Hinzu kommt, dass Wasserstoffbrücken in unpolaren Lösungsmitteln wie Xylol besonders effizient sind, wobei die hohe Reaktionstemperatur der Stabilisierung durch Wasserstoffbrücken aber entgegenwirkt.

Die geringe Reaktivität der Alkoxy-substituierten Anthracene **32f** und **32g** in Abwesenheit eines Katalysators kann durch unvorteilhafte Orbitalwechselwirkungen der Reaktion begründet werden. Da die Reaktionen der Anthracenderivate mit Benzochinon nur in Gegenwart der Lewis-Säure AlCl_3 stattfinden und in Abwesenheit des Katalysators keine Reaktion zu beobachten ist, scheint die Energiedifferenz der beiden wechselwirkenden Orbitale von Dien und Dienophil zu groß zu sein. Durch den Einsatz von AlCl_3 , das durch Koordination an die Carbonylgruppen des Benzochinons die Energie von dessen LUMO-Orbital senkt,^[145] wird die Aktivierungsbarriere der Reaktion verringert und die Diels-Alder-Reaktionen finden statt.

Die intramolekularen Cyclisierungen von **33d** in Anwesenheit von katalytischen Mengen HBr bzw. von **34d_{Cl}** unter basischen Bedingungen ist sehr wahrscheinlich auf die räumliche Nähe der beteiligten funktionellen Gruppen zurückzuführen (Abb. 5.17). Analoge Reaktionen von Triptycycenderivaten wurden bereits mehrfach von Oki beschrieben.^[146]

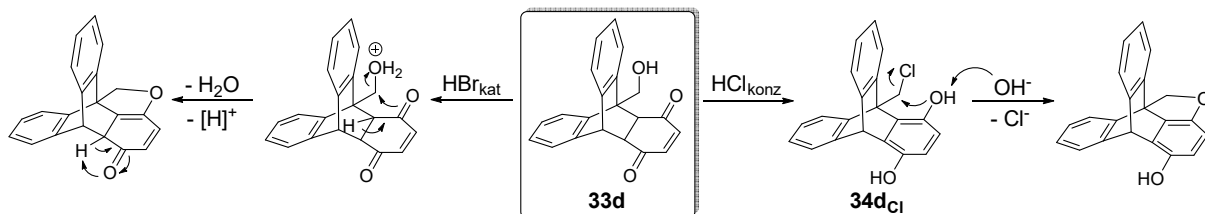


Abbildung 5.17: Intramolekulare Cyclisierung von **33d** unter sauren bzw. von **34d_{Cl}** unter basischen Bedingungen.

Mechanistisch betrachtet wird im Fall von **33d** unter sauren Bedingungen wahrscheinlich die Hydroxygruppe am Brückenkopfsubstituenten zunächst protoniert, wodurch eine gute Abgangsgruppe für die Reaktion mit dem benachbarten Sauerstoffatom entsteht. Bei **34d_{Cl}** erfolgt die Cyclisierung

durch Deprotonierung der Hydroxygruppe am Aromaten und anschließende nucleophile Substitution, bei der unter Abspaltung des Chlorids der Fünfring gebildet wird.

Da diese Nebenreaktionen nicht verhindert werden konnten, wurden die Enolisierungen von **33d** und **33e** unter basischen Bedingungen durchgeführt. Die Einführung eines für weiterführende Synthesen geeigneten Substituenten am Brückenkopfatom musste daher in einem späteren Syntheseschritt erfolgen. Jedoch war auch ausgehend vom Disulfonat **35d** unter verschiedenen Synthesebedingungen die Einführung eines Chloridsubstituenten nicht möglich. Ähnliche Substitutionsreaktionen in α -Position des Brückenkopfs substituenten vergleichbarer Triptycenderivate sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Zwar sind analoge Derivate mit unterschiedlichen Substituenten in α -Position bekannt (Abb. 5.18, links),^[147] diese wurden jedoch stets ausgehend von den jeweiligen Anthracenderivaten dargestellt und anschließende Substitutionen in α -Position wurden damit nicht durchgeführt.

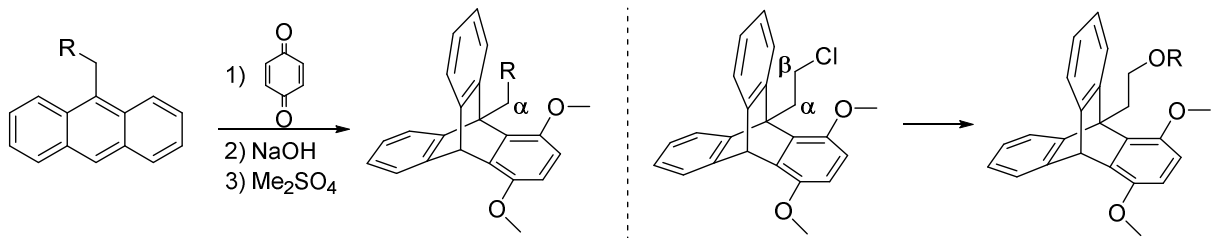
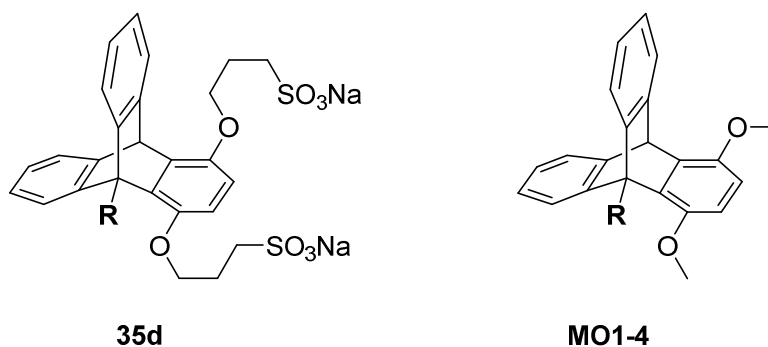


Abbildung 5.18: Beispiele für literaturbekannte Triptycenderivate mit Brückenkopfsubstitution.

Substitutionsreaktionen in β -Stellung zum Brückenkopf ausgehend von einem 9-Chlorethyl-funktionalisierten Triptycycen wurden hingegen beschrieben (Abb. 5.18, rechts).^[148] Die mangelnde Reaktivität von **35d** könnte daher möglicherweise auf sterische Wechselwirkungen der Hydroxymethylgruppe am Brückenkopf mit den benachbarten Substituenten zurückzuführen sein. Den Einfluss dieser sterischen Effekte auf die Rotation der Hydroxymethylgruppe um die Bindung zum Brückenkopfatom verdeutlichte die Temperaturabhängigkeit des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **35d**. Die mittels Linienformanalyse der Hydroxymethylsignale bestimmte Rotationsbarriere wird in Tabelle 5.2 mit für analoge Triptycenderivate beschriebenen Rotationsbarrieren verglichen.^[149–152]

Tabelle 5.2: Vergleich der freien Aktivierungsenergie der Rotation der Hydroxymethylgruppe in **35d** mit den literaturbeschriebenen Werten für die Rotation von vergleichbaren Brückenkopfsubstituenten an analogen Triptycenderivaten.



	35d	MO1 ^[149]	MO2 ^[150]	MO3 ^[151]	MO4 ^[152]
R					
$\Delta G^\ddagger \left[\frac{\text{kJ}}{\text{mol}} \right]$	60.3 ± 6.2	< 33	69.0 ± 1.7	98.7 ± 8.1	90.0 ± 0.4

Die ermittelte Rotationsbarriere von 60.3 kJ/mol steht in guter Übereinstimmung mit von Oki für andere Triptycenderivate bestimmten Werten.^[153] So ist sie mit dem für **MO2** bestimmten Wert vergleichbar, das in 9-Position des Triptycens eine Chlormethylgruppe trägt. Für die Derivate **MO3** und **MO4** mit sterisch anspruchsvolleren Substituenten wurden entsprechend höhere Rotationsbarrieren bestimmt. Das 9-Methylderivat **MO1** hat dagegen eine signifikant kleinere Rotationsbarriere. Die hohe Barriere bei **35d** verdeutlicht die sterische Blockade des Substituenten, die möglicherweise die Ursache für die mangelnde Reaktivität in seiner α -Position ist.

5.3 Synthese von aCB mit Triptyceneinheiten

Im nächsten Schritt wurde versucht, die Derivate **35d–g** mit dem Glycoluriltetramer **Tet** zu kuppeln. Hierfür wurden neben der literaturbeschriebenen Methode für die Synthese Triptycyl-basierter aCB^[89] auch alternative Synthesebedingungen getestet, die für derartige Kupplungen geeignet sind.^[80,87,154] Die getesteten Synthesebedingungen sind in Abbildung 5.19 zusammengefasst. Zur besseren Übersicht sind wiederum nur die C₃-symmetrischen Produkte dargestellt. Bei Verwendung der einfach substituierten Triptycylenderivate **35d**, **35f** und **35g** kann darüber hinaus auch hier ein C₂-symmetrisches Regioisomer entstehen.

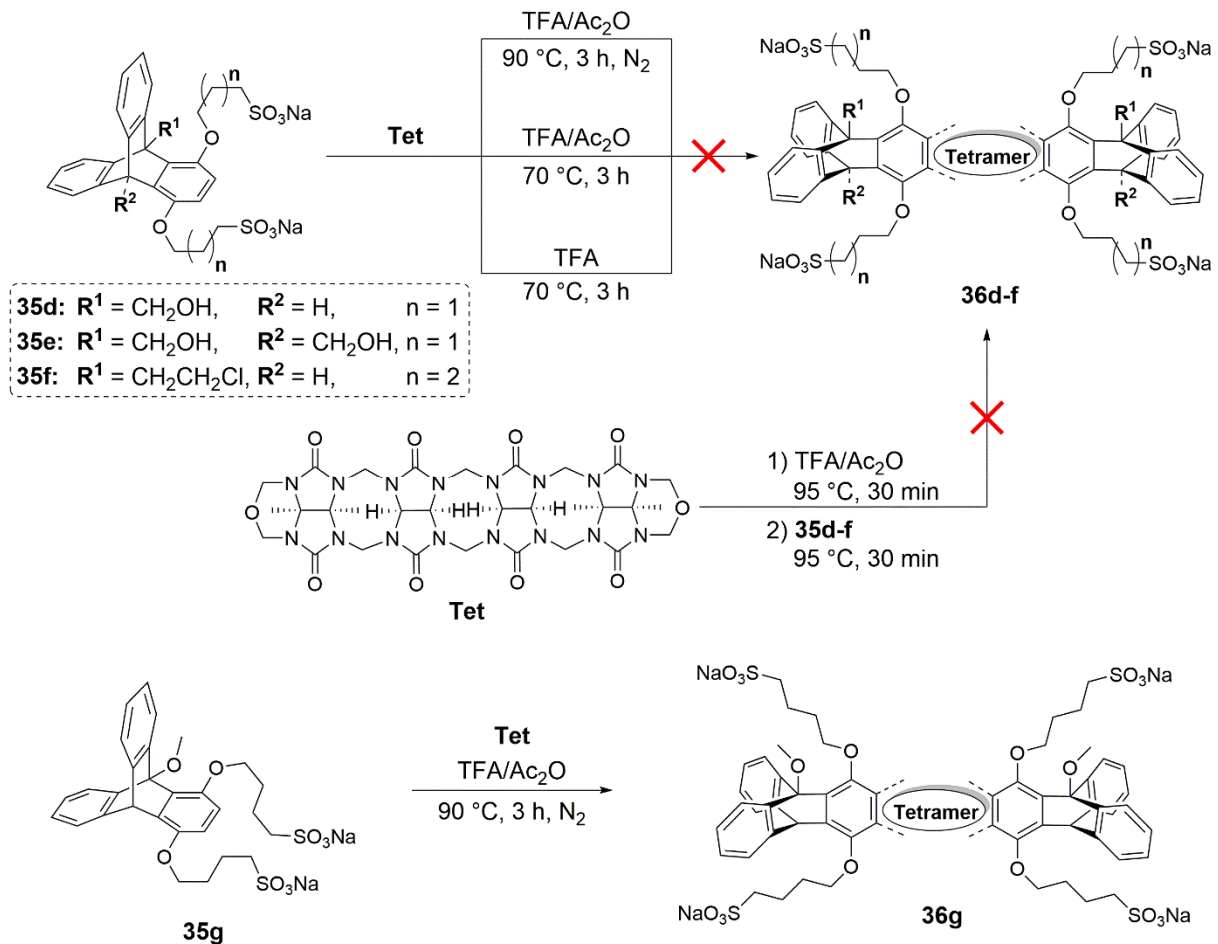


Abbildung 5.19: Reaktionen der Triptycylenderivate **35f–g** mit dem Glycoluriltetramer **Tet**.

Für die Kupplung wurde das entsprechende Triptycylderivat entweder in Trifluoressigsäure oder in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure und Essigsäureanhydrid mit **Tet** umgesetzt. Bei Verwendung der Triptycylenderivate **35d**, **35e** und **35f** wurde unter keinen Bedingungen eine Produktbildung beobachtet. Die Referenzverbindung **35g** hingegen ging eine Reaktion mit **Tet** unter Bildung des aCB **36g** ein, wobei unter den verwendeten Bedingungen die Reaktion nicht vollständig ablief und laut massenspektrometrischer Analyse der Reaktionsmischung in großem Umfang auch das einseitig gekuppelte Nebenprodukt gebildet wurde. Aus diesem Grund wurde **36g** nicht isoliert.

Bei der Reaktion der beiden Hydroxyderivate **35d** und **35g** fand zwar keine Kupplung mit **Tet** statt, aber bei den Reaktionen in Anwesenheit von Essigsäureanhydrid wurden die acylierten Derivate der Edukte **37d** und **37e** isoliert (Abb. 5.20). Diese acylierten Produkte wurden auch in Abwesenheit von **Tet** gebildet. Bei Umsetzung dieser Verbindungen mit **Tet** fand wiederum keine Reaktion statt.

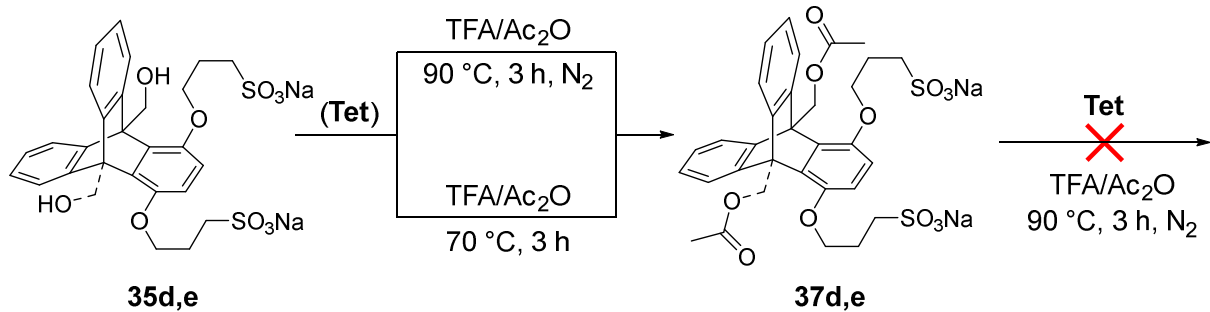


Abbildung 5.20: Bildung der acylierten Triptycycenderivate **37d** und **37e** in Anwesenheit von Essigsäureanhydrid und anschließender Kupplungsversuch mit **Tet**.

Das Triptycycenderivat **35f** wurde in allen Reaktionsansätzen größtenteils umgesetzt, eine Produktbildung konnte jedoch nicht beobachtet werden. Die ¹H-NMR-Spektren der isolierten Feststoffe enthielten breite Signal und eine Zuordnung war nicht möglich. Aufgrund dessen wurde **35f** bei verschiedenen Temperaturen in einem Trifluoressigsäure/Essigsäureanhydrid-Gemisch ohne die Zugabe von **Tet** behandelt und nach der Aufarbeitung ¹H-NMR-Spektren der erhaltenen Feststoffe gemessen (Abb. 5.21).

In Abwesenheit von **Tet** ist bereits bei 40 °C (b) eine Nebenproduktbildung (schwarze Kreise) zu erkennen, die mit steigender Temperatur in immer stärkerem Umfang zunimmt. Die Signale des Produkts der bei 70 °C durchgeführten Reaktionen (e und f) sind bereits so breit, dass von zahlreichen Nebenprodukten oder einer Zersetzung des Edukts ausgegangen werden kann. Selbst bei 40 °C ist nach 20 h (g) eine deutliche Verbreiterung der NMR-Signale zu erkennen, die keine Zuordnung mehr ermöglicht.

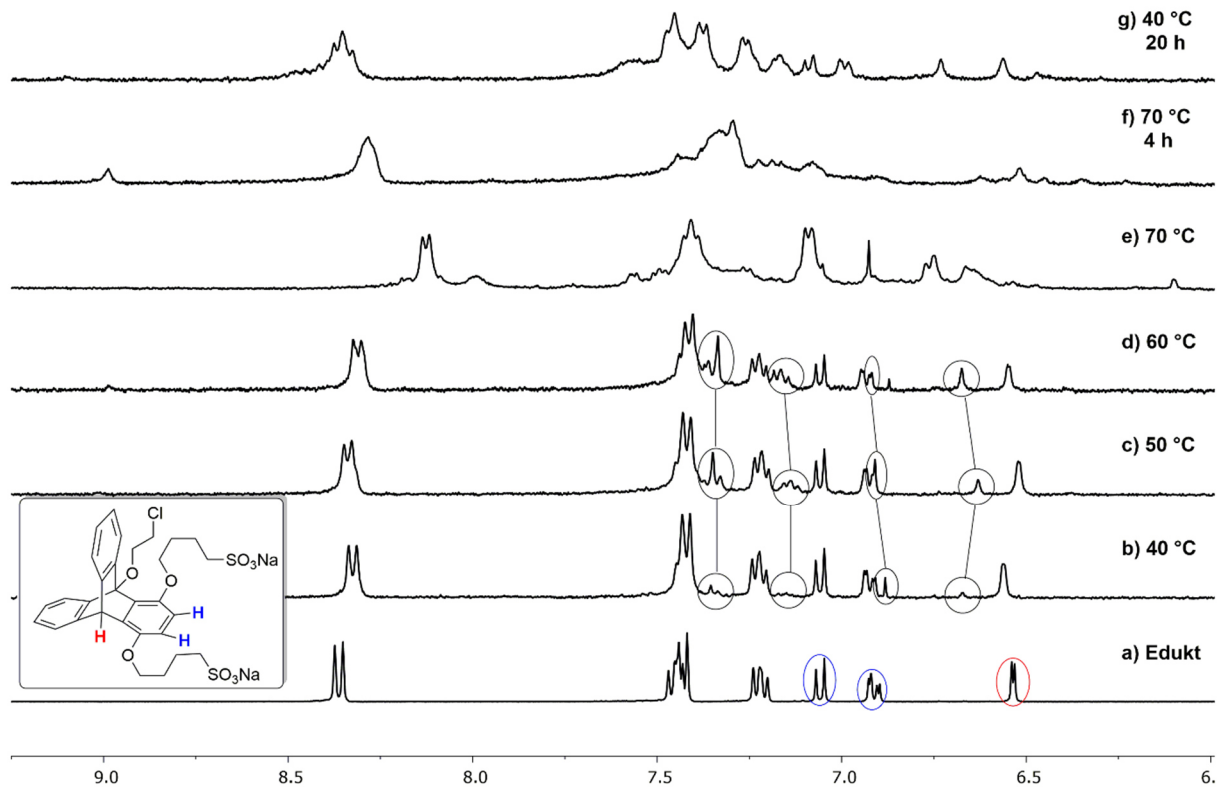


Abbildung 5.21: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Edukts **35f** (a) und der erhaltenen Feststoffe nach Reaktion von **35f** in TFA/ Ac_2O nach 1 h bei 40–70°C (b–e), nach 4 h bei 70 °C (f) und nach 20 h bei 40 °C (g). Die Signale entscheidender Protonen des Edukts (blaue und rote Kreise) und des Nebenprodukts (schwarze Kreise) sind markiert. Die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der Eduktsignale sind auf unterschiedliche pH-Werte der Lösungen zurückzuführen.

Ähnlich wie bei den zuvor beschriebenen Triptycenderivaten **35d** und **35e** gaben massenspektrometrische Untersuchungen Hinweise auf die Bildung eines acylierten Produkts (Abb. 5.22). Die beiden Peaks mit m/z -Verhältnissen von 657 und 699 wurden dem Edukt **35f** bzw. einem acylierten Derivat zugeordnet. Beiden Signalen können zwei weitere Peaks mit jeweils einem um 58 verringerten m/z -Verhältnis zugeordnet werden. Anhand der Aufspaltungsmuster der beiden Signale enthalten die entsprechenden Fragmentionen kein Chlor. Das um 58 verringerte m/z -Verhältnis im Vergleich zu den dazugehörigen Signalen ergibt sich entsprechend aus einer formalen Abspaltung von NaCl.

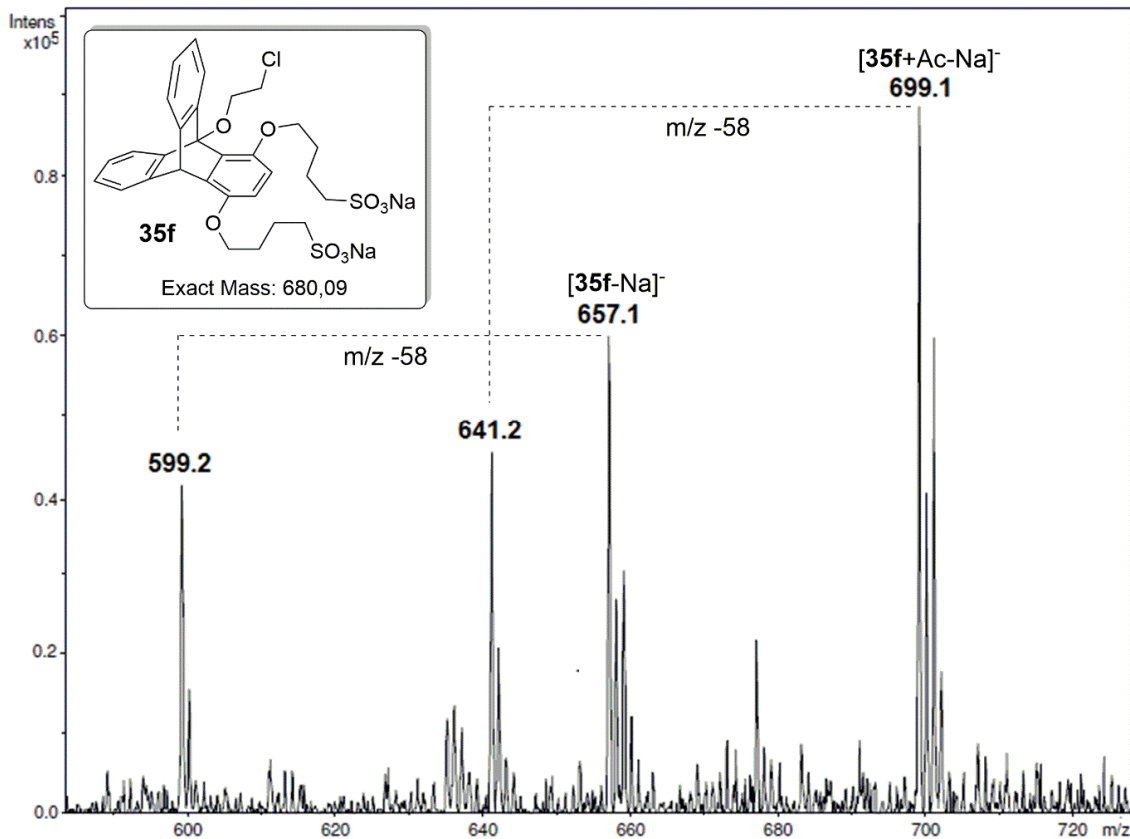


Abbildung 5.22: ESI-MS-Spektrum von **35f** nach 4 h bei 70 °C in TFA/Ac₂O (1:1, v/v).

Auch bei der Kupplung der Referenzverbindung **35g** mit **Tet** wurde massenspektrometrisch ein acetyliertes Nebenprodukt beobachtet (Abb. 5.23, $m/z = 314$), dass neben dem Kupplungsprodukt **36g** ($m/z = 479$ und 639) und dem einseitig gekuppelten Nebenprodukt ($m/z = 674$) in umfangreichem Maße gebildet wird.

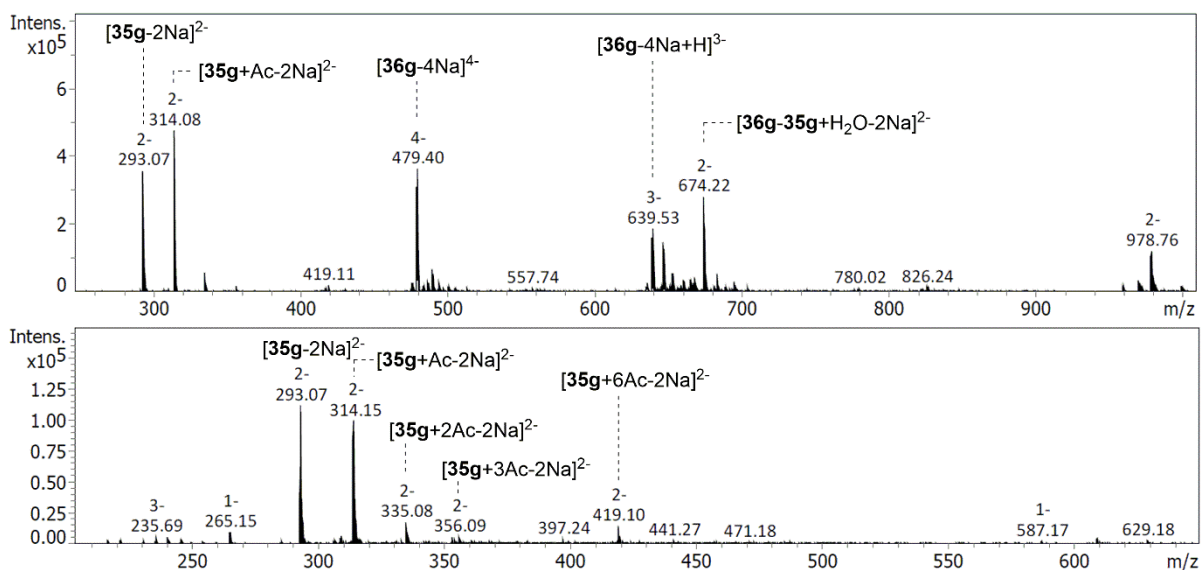


Abbildung 5.23: ESI-MS-Spektrum von **35g** nach 3 h in TFA/Ac₂O (1:1) bei 90 °C in Gegenwart von **Tet** (oben) und in Abwesenheit von **Tet** (unten).

Dieses Nebenprodukt entstand sowohl in Gegenwart (Abb. 5.23, oben) als auch in Abwesenheit von **Tet**, wenn ansonsten analoge Reaktionsbedingungen vorlagen (Abb. 5.23, unten). Dabei tauchten in den Spektren auch Signale auf, die höher acylierten Produkten ($m/z = 335, 356, 419$) zugeordnet werden können.

Um zu untersuchen, an welcher Position die Acylierung von **35f** und **35g** unter den Reaktionsbedingungen stattfindet, wurden die beiden von Yuriy Chertkov^[119] und Patrick Gaß^[65] dargestellten Referenzverbindungen **YC** und **PG** analog in TFA/Ac₂O bei 70 °C für 3 h umgesetzt. Auch bei diesen beiden Referenzverbindungen wurde eine Acylierung beobachtet, die beim Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der Edukte **PG** und **YC** mit den jeweiligen Produkten **YC-A** und **PG-A** zu erkennen ist (Abb 5.26).

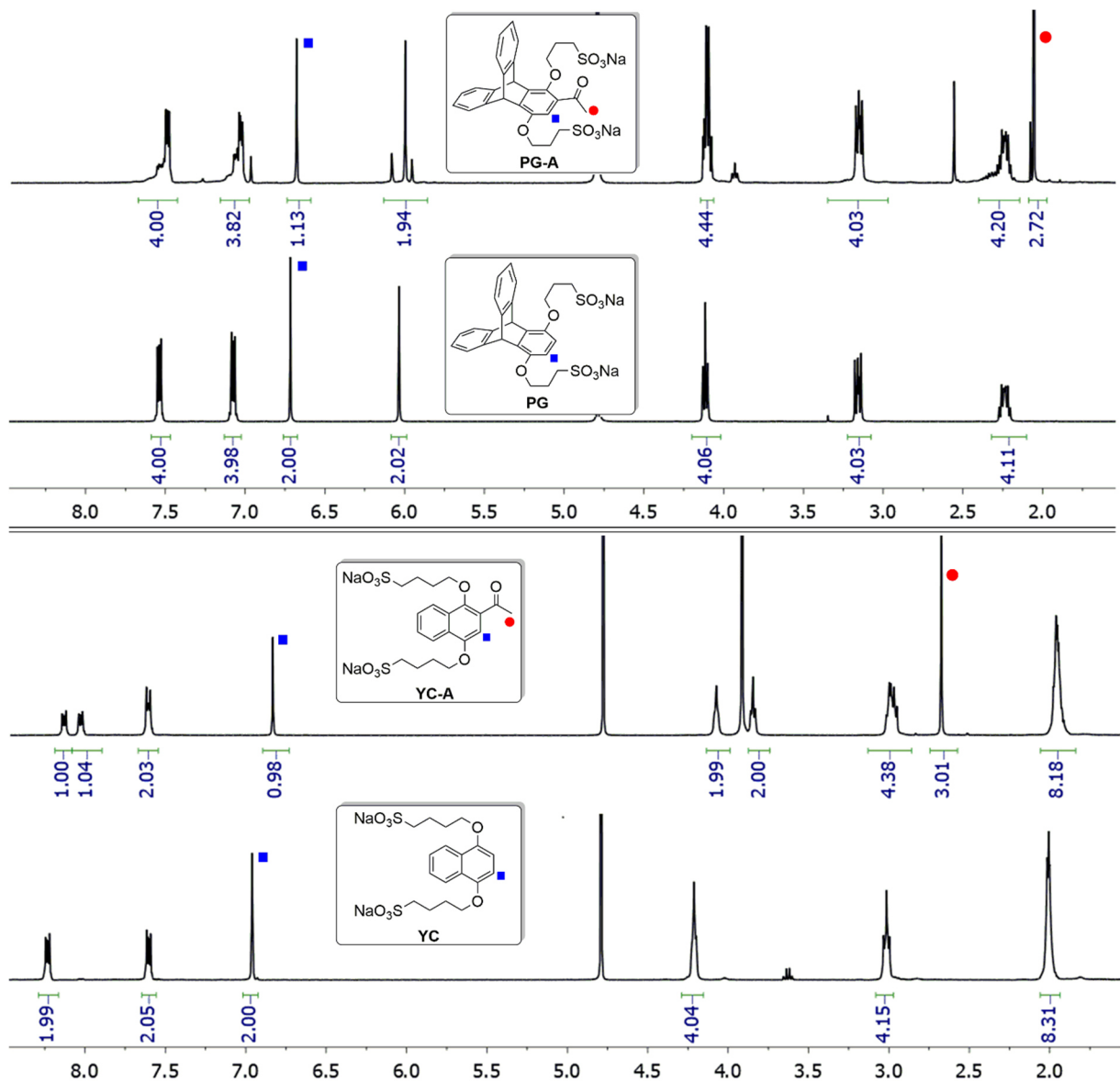


Abbildung 5.24: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von **YC** und **PG** mit den Spektren der jeweiligen acylierten Produkte **YC-A** und **PG-A** in D₂O.

Im unteren Bereich sind die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Naphtalin-basierten Referenzverbindung **YC** und vom entsprechenden acylierten Produkt **YC-A** gezeigt, während oben die Spektren der Triptycyl-basierten Referenzverbindung **PG** sowie des entsprechenden acylierten Derivats **PG-A** abgebildet sind. Die Spektren deuteten dabei auf eine Acylierung an einer der elektronenreichen *ortho*-Positionen an den Sauerstoff-substituierten Aromaten (blaue Rechtecke) von **YC-A** und **PG-A** hin.

Diskussion der Ergebnisse

Während die geringe Reaktivität der Hydroxymethyl-derivate **35d** und **35e** bei der Kupplung mit **Tet** wahrscheinlich im Wesentlichen auf deren geringe Löslichkeit in dem Reaktionsmedium zurückzuführen sein dürfte, ist die ausbleibende Produktbildung bei Umsetzung von **35f** mit **Tet** vielmehr auf die ausgeprägte Bildung von Nebenprodukten zurückzuführen. Dabei wurde in Gegenwart von Ac_2O vorrangig eine Acylierung in *ortho*-Position der Sauerstoff-substituierten Aromaten beobachtet, welche die gewünschte Substitutionsreaktion mit **Tet** verhindert. Diese Reaktion findet nicht nur bei **35f**, sondern ebenso bei **35g** und den beiden Referenzverbindungen **YC** und **PG** statt. Die drei letztgenannten Derivate gehen jedoch unter Standardbedingungen der aCB-Synthese in Gegenwart von Ac_2O eine Reaktion mit **Tet** ein. Da **35f** zudem auch in reiner Trifluoressigsäure in Abwesenheit von Ac_2O nicht mit **Tet** reagiert (Abb. 5.19), kann die Acylierung nicht der einzige Grund für die ausbleibende Produktbildung sein. Die generell geringen Ausbeuten literaturbeschriebener aCB-Synthesen^[80,87] deuten daraufhin, dass bei solchen Reaktionen in gewissem Umfang Nebenprodukte gebildet werden. Derartige Acylierungsreaktionen wurden jedoch bisher nicht beschrieben.

Die Komplexität der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Produkte, die bei Verwendung von **35f** erhalten werden, deutet an, dass weitere mögliche Reaktionspfade existieren. Die erfolgreiche Bildung des aCB **36g** aus **35g** deutet darauf hin, dass die Schwierigkeiten bei der aCB-Synthese ausgehend von **35f** auf die 2-Chlorethylgruppe zurückzuführen sind. Eine Abspaltung des 2-Chlorethoxysubstituenten unter den sauren Reaktionsbedingungen ist unwahrscheinlich, da Carbeniumionen am Triptycyl-Brückenkopf nicht bevorzugt gebildet werden.^[155] Da zudem auch eine vergleichbare Reaktivität für **35g** zu erwarten wäre, muss der 2-Chlorethylsubstituent auf andere Weise reagieren. Im Massenspektrum von **35f** sind zwei weitere Signale zu erkennen, die auf die Abspaltung eines Fragments mit der Masse 58 zurückzuführen sind. Das Isotopenmuster der Produktsignale deutet an, dass diese Verbindung kein Chlor mehr enthält. Die Masse von 58 stünde im Einklang mit der Masse von NaCl . Die Struktur des Produkts konnte aber nicht abschließend aufgeklärt werden. Möglich ist weiterhin, dass es nur unter den Ionisierungsbedingungen entsteht. Dennoch sei darauf hingewiesen, dass für 9-substituierte

Triptycenderivate bereits mehrfach komplexe intramolekulare Ringbildungs- und Umlagerungsreaktionen beobachtet wurden.^[153]

Ein weiterer Faktor für die geringe Reaktivität der Triptycene in den Kupplungsreaktionen könnten sterische Effekte der Brückenkopfsubstituenten sein. Wie anhand der temperaturabhängigen ¹H-NMR-Spektren von **35d** und **35e** sowie der ermittelten Rotationsbarriere der Hydroxymethylgruppe von **35d** ersichtlich, ist die Flexibilität dieser Derivate stark eingeschränkt. Auch die Referenzverbindung **35g** reagiert unter den literaturbeschriebenen Bedingungen deutlich langsamer mit **Tet** als das unsubstituierte Derivat **PG**, was durch den sterischen Anspruch des Brückenkopfsubstituenten erklärt werden könnte.

In Anbetracht dieser Ergebnisse scheint der Einsatz von Triptycenderivaten mit Substituenten an den Brückenkopfatomem in aCB-Synthesen mit grundsätzlichen Schwierigkeiten verbunden zu sein. Möglicherweise wären die unsubstituierten aromatischen Einheiten der Triptycene günstigere Positionen für die Einführung der Substituenten. Zu bedenken ist dabei jedoch, dass im aCB nur einer dieser Aromaten in direkter Nähe zur Kavität positioniert ist (siehe Abb. 2.8). Bei Verwendung eines Triptycenderivats in den aCB-Synthesen, das neben dem substituierten Hydrochinonring einen weiteren Substituenten an einem der verbleibenden Aromaten enthält, können zudem bei der aCB-Synthese entsprechend sehr viel mehr als nur zwei regioisomere Produkte entstehen. Diese würden sich in der Positionierung der Substituenten in dem von der Kavität abgewandten oder der Kavität zugewandten aromatischen Ring sowie der relativen Orientierung unterscheiden. Eine Trennung der Produktisomere dürfte mit einem sehr hohen Aufwand verbunden sein. Daher ist die Entwicklung von Scavengern ausgehend von Triptycen-basierten aCB wohl kein vielversprechender Ansatz.

6 Zusammenfassung & Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals die Eignung funktionalisierter acyclischer Cucurbiturile (aCB) als niedermolekulare Scavenger für V-Stoffe evaluiert. Hierfür wurden Synthesen erarbeitet, die die drei in Abbildung 6.1 gezeigten, funktionalisierbaren aCB-Diazide **9**, **13** und **26** zugänglich machen. Diese aCB-Derivate enthalten je zwei 2-Azidoethylgruppen und zwei oder vier anionische Gruppen, wobei die Azidgruppen eine weitere Funktionalisierung mittels CuAAC ermöglichen und die anionischen Gruppen die Wasserlöslichkeit der Verbindungen gewährleisten und sich an der Kationenbindung beteiligen.

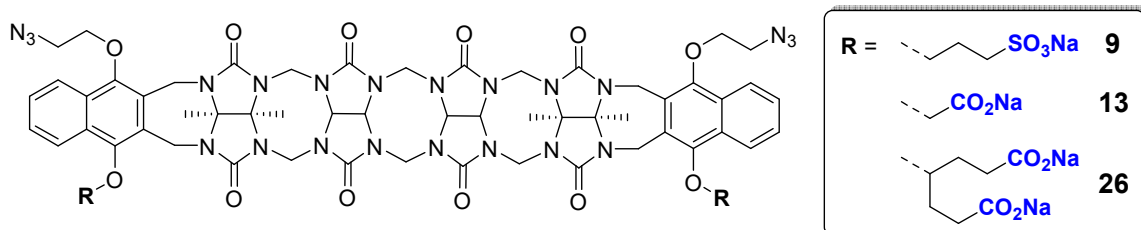


Abbildung 6.1: Überblick der dargestellten aCB-Diazide. Zur besseren Übersicht ist nur das C₅-symmetrische Regioisomer gezeigt.

Mithilfe von CuAAC-Reaktionen wurden die aCB-Diazide in die dreizehn in Abbildung 6.2 dargestellten Produkte überführt, deren Hydroxamsäuregruppen die Entgiftung eines im Hohlraum des betreffenden aCB gebundenen V-Stoffs induzieren sollen.

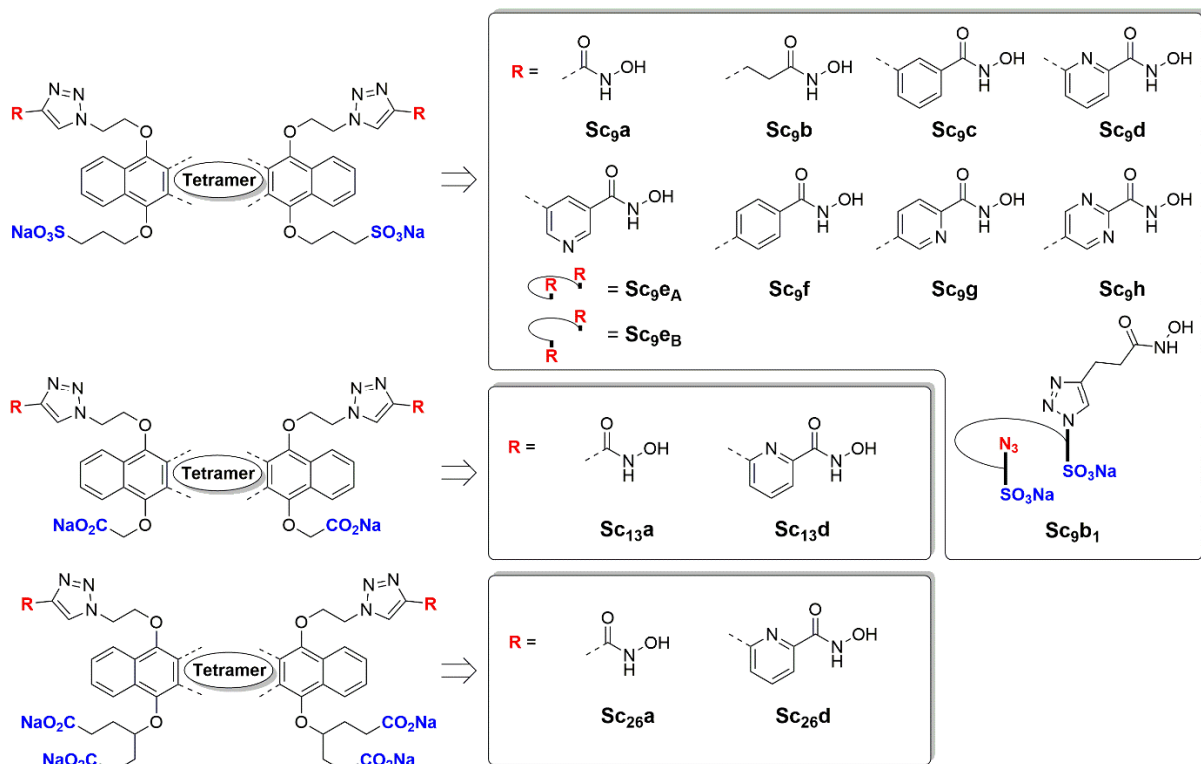


Abbildung 6.2: Überblick über die dargestellten und untersuchten Testverbindungen.

Alle dargestellten Testverbindungen erwiesen sich als signifikant weniger aktiv als der bisher aktivste Scavenger für V-Stoffe auf Basis eines Sulfonatocalix[4]arens.^[64] Von den aCB waren **Sc_{26a}** und **Sc_{26d}** am aktivsten, wobei **Sc_{26d}** den Kampfstoff VX mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2} = 31$ min entgiftet und damit eine 10fach geringere Aktivität als das bisher aktivste Calix[4]arenderivat besitzt. Die Bindungsstudien und Aktivitätsmessungen ergaben, dass die geringe Aktivität der aCB wahrscheinlich mehrere Ursachen hat. So führt vermutlich die Flexibilität der Gruppen mit Hydroxamsäurefunktionalität am aCB zu einer ungünstigen Vororganisation für die Reaktion mit einem im aCB-Hohlraum befindlichen OP. Andererseits ist die Kationenaffinität der funktionalisierten aCB etwa eine Größenordnung geringer als die des bisher aktivsten Calixaren-basierten Scavengers. Der wahrscheinlich entscheidende Faktor für die geringe Entgiftungsaktivität ist jedoch die ungünstige Einlagerungsgeometrie der V-Stoffe in der Kavität der aCB, die dazu führt, dass das in der Kavität befindliche Phosphoratom des V-Stoffs nicht gut mit der Hydroxamsäuregruppe reagieren kann.

Um die Kationenaffinität zu erhöhen und die Linkerlänge zwischen Hydroxamsäuregruppen und aCB zu verkürzen, wurde die Synthese Triptycenen-basierter aCB verfolgt, die vier Sulfonatgruppen und eine näher am Hohlraum angeordnete funktionelle Gruppe enthalten. In diesem Zusammenhang wurden die vier neuen, in 9-Position funktionalisierten Triptycenderivate **35d-g** ausgehend von substituierten Anthracenderivaten dargestellt (Abb. 6.3).

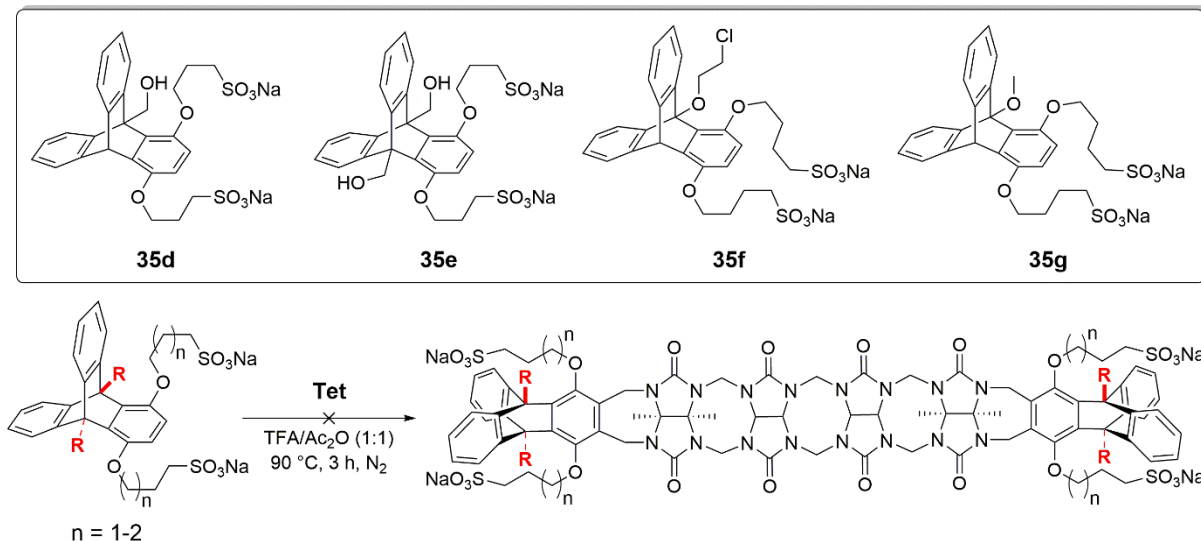


Abbildung 6.3: Dargestellte Triptycenen-Derivate und anschließende Kupplungsversuche mit **Tet**.

Versuche, ausgehend von diesen Triptycenen aCB darzustellen, blieben erfolglos. Teilweise ist das Ausbleiben der Reaktion wahrscheinlich auf den sterischen Anspruch der Substituenten an den Brückenkopf-atomen zurückzuführen. Im Falle von **35f** ist die ausbleibende Produktbildung der Reaktivität des Substituenten am Brückenkopfatom geschuldet, was durch einen Vergleich mit dem Verhalten der Referenzverbindung **35g** in der Kupplungsreaktion bestätigt wurde. Unter den für die

Kupplung mit **Tet** benötigten Reaktionsbedingungen wurde außerdem die Acylierung von **35f** und **35g** in den für die aCB-Bildung benötigten Positionen beobachtet, die die Bildung des gewünschten Produkts verhindert.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass Cucurbiturile wahrscheinlich keine geeignete Basis für V-Stoff-Scavenger darstellen. Neben den Schwierigkeiten bei der Synthese Triptycen-basierter potentieller Scavenger zeigt sich, dass die Komplexbildung durch aCB den gebundenen V-Stoff eher schützt als ihn für die Reaktion mit einer nucleophilen Gruppe vorzuorganisieren. Dadurch wäre selbst die reaktivste nucleophile Gruppe nicht in der Lage mit einem OP zu reagieren. Ohne eine Veränderung der bevorzugten Einlagerungsgeometrie wird also vermutlich jedes Derivat mit einem nach außen platzierten Substituenten eine geringe Aktivität besitzen. Die Resultate dieser Arbeiten verdeutlichen, wie wichtig die richtige Positionierung des Phosphorrests des OPs für eine effektive Entgiftung ist.

Eine Veränderung der Einlagerungsgeometrie bei acyclischen Cucurbiturilen durch strukturelle Variation, beispielsweise durch Verkürzung der Linkerlänge zwischen Hydroxamsäure und aCB bei gleichzeitigem Erhalt von vier anionischen Gruppen, die die Kationenbindung unterstützen, ist wahrscheinlich nicht möglich. Daher sollte in weiterführenden Arbeiten vorrangig die Darstellung potentieller Scavenger auf Basis alternativer kationenbindender Rezeptoren in Betracht gezogen werden. Entsprechend der erhaltenen Ergebnisse wären für eine vorteilhaftere Einlagerungsgeometrie Makrocyclen mit konkaver Kavität wie vertiefte Cavitanden^[42] auf Basis von Resorcin[4]arenen vielversprechend, in welchen die kationische Kopfgruppe des OP in der Kavität eingeschlossen wird (Abb. 6.4). Eine weitere Möglichkeit einer Grundstruktur für potentielle Scavenger stellen Calix[5]arene^[156] dar, deren Ring im Vergleich zu den bisher verwendeten Calix[4]arenen um eine Benzoleinheit erweitert ist. Entsprechende an den OH-Gruppen alkylierte Derivate könnten sich durch ihre hohen Kationenaffinitäten ebenso für die Darstellung von Scavengern für V-Stoffe eignen.

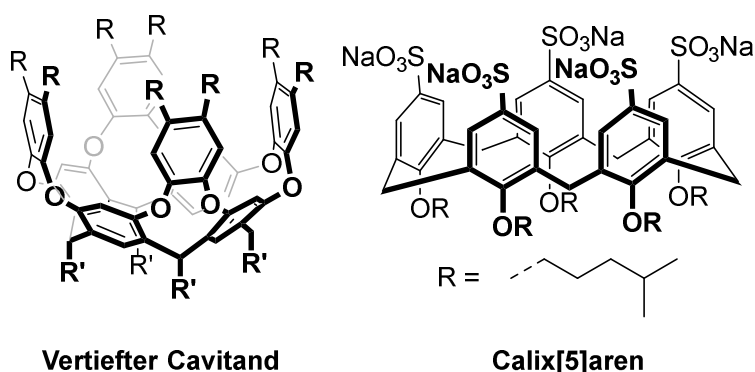


Abbildung 6.4: *Vorschläge für kationenbindende Makrocyclen mit konkaver Kavität als alternative Wirtmoleküle für OP-Scavenger.*

7 Experimenteller Teil

7.1 Chemikalien und Apparatives

Die verwendeten Ausgangsverbindungen und Lösungsmittel waren kommerziell erhältlich (Sigma-Aldrich, TCI, abcr, Acros Organics) oder im Chemikalienbestand des Arbeitskreises vorrätig und wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Für Reaktionen, die den Ausschluss von Sauerstoff oder Feuchtigkeit erforderten, wurde Stickstoff oder Argon als Schutzgas verwendet. Lösungsmittel wurden, falls erforderlich, gemäß den gängigen Verfahren getrocknet.

Kernresonanzspektren ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$):

Alle Spektren wurden an den FT-NMR-Geräten Avance III 400 und Avance 600 der Fa. Bruker aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Signale sind in Einheiten der δ -Skala angegeben [ppm]. Als interner Standard dienten bei $^1\text{H-NMR}$ -Spektren die Resonanzsignale der Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittels [7.26 (CDCl_3), 2.50 ($\text{DMSO-}d_6$), 3.31 ($\text{MeOH-}d_4$)] bzw. die entsprechenden Resonanzsignale bei $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren [77.16 (CDCl_3), 39.52 ($\text{DMSO-}d_6$), 49.00 ($\text{MeOH-}d_4$)]. Die jeweiligen Multiplizitäten werden durch folgende Abkürzungen angegeben: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett-Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = quintett, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben.

Massenspektren (MALDI/TOF):

Die MALDI-Massenspektren wurden am Gerät Daltonics Ultraflex (MALDI/TOF) der Fa. Bruker durchgeführt. Als Matrix wurde 2,5-Dihydroxybenzoesäure in Acetonitril verwendet.

Massenspektren (ESI-MS):

Die ESI-Massenspektren wurden am Gerät amaZon ETD der Firma Bruker aufgenommen.

Massenspektren (GC/MS):

Die GC/MS-Massenspektren wurden am Gerät 6890N Network Gas Chromatograph der Firma Agilent aufgenommen.

Massenspektren (HRMS):

Die HRMS-Massenspektren wurden am Gerät GCT Premier mass spectrometer der Firma Waters aufgenommen.

Schmelzpunkte:

Die Messungen der Schmelzpunkte wurden am Gerät SPM-X 300 der Fa. Müller durchgeführt.

Elementaranalysen (CHNS):

Die Bestimmung der gewichtsprozentualen Anteile an Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel wurde mit einem Elementaranalysator Vario Micro Cube der Fa. Elementar Analysentechnik GmbH in Hanau durchgeführt.

ATR-IR:

Die Messungen der IR-Spektren wurden mithilfe des Geräts FT-ATR-IR Spektrum IRspirit der Fa. Shimadzu durchgeführt.

Säulenchromatographie (SC):

Als Säulenfüllmaterial diente Kieselgel der Fa. Merck mit einer Korngröße von 0.063–0.200 mm. Die Säulen wurden nass befüllt.

Dünnschichtchromatographie (DC):

Es wurden Kieselgel-Aluminiumfolien 60 F254 der Fa. Merck verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurden die Fluoreszenzlöschungen bei 254 nm genutzt.

Analytische HPLC:

Es wurde ein UltiMate 3000 Gerät der Fa. Dionex mit einer BetaBasic-18-Säule der Fa. Thermo-Scientific verwendet (präparativ: 5 µm Korngröße, 250 x 22 mm; analytisch: 5 µm Korngröße, 250 x 4.6 mm). Die Aufreinigung der Testverbindungen erfolgte mit einem Lösungsmittelgradienten aus Wasser (mit 0.1 % TFA) und MeCN nach einer der folgenden Methoden:

Methode **A**: 0–3 min: 10 % MeCN, 3–31 min: linearer Anstieg auf 50 % MeCN, 31–36 min: 50 %, 36–37 min: linearer Abfall zu 10 % MeCN, 37–40 min: 10 % MeCN).

Methode **B**: 0–3 min: 10 % MeCN, 3–31 min: linearer Anstieg auf 95 % MeCN, 31–36 min: 95 %, 36–37 min: linearer Abfall zu 10 % MeCN, 37–40 min: 10 % MeCN).

ITC:

Alle Messungen erfolgten in Reinstwasser mit dem Gerät VP-ITC MicroCalorimeter der Fa. MicroCal.

7.2 Allgemeine Versuchsvorschriften

7.2.1 Allgemeine Vorschrift zur Sonogashira-Hagihara-Reaktion.

Das Edukt wird in frisch destilliertem NEt_3 (10 mL/3 mmol) gelöst. Unter N_2 -Atmosphäre wird Kupferiodid (0.1 Äq), Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid (0.04 Äq) und Bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether (0.04 Äq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 30 min bei 25 °C gerührt und anschließend über einen Zeitraum von 15 min Trimethylsilylacetylen (1.2 Äq) zugetropft und die Reaktionsmischung für weitere 18 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

7.2.2 Allgemeine Vorschrift zur THP-Entschützung.

Die entsprechende THP-geschützte Hydroxamsäure wird in wenig MeOH (ca. 5 mL/mmol) gelöst und mit wenigen Tropfen TFA versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 3 d bei 25 °C gerührt. Wenn ein Feststoff ausfällt, wird dieser abzentrifugiert, mit wenig MeOH (2 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Ansonsten wird das Lösungsmittel der überbleibenden Lösung unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert.

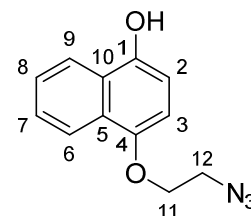
7.2.3 Allgemeine Vorschrift zur CuAAC-Reaktion.

Wenn nicht anders angegeben, wird das entsprechende Azid (300 mg für **Sc_{9a-g}**; 200 mg für **Sc_{9h}**, **Sc_{12a}** und **Sc_{12d}**; 60 mg für **Sc_{25a}** und **Sc_{25d}**) unter N_2 entweder in DMSO/ H_2O (12 mL, 1:1, v/v; für **Sc_{9c-h}**) oder EtOH/ H_2O (18 mL/mmol, 1:1, v/v; für **Sc_{9a}**, **Sc_{9b}**, **Sc_{12a}**, **Sc_{12d}**, **Sc_{25a}** und **Sc_{25d}**) gelöst, anschließend wird nacheinander $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (0.02 Äq.), Natriumascorbat (0.08 Äq.), TBTA (0.02 Äq.) und das entsprechende Alkin (2.4 Äq.) zugesetzt und das Reaktionsgemisch bei 70 °C für 20 h gerührt. Ausgefallener Feststoff wird abzentrifugiert, mit wenig des für die Reaktion verwendeten Lösungsmittelgemischs (2 x 2 mL), MeOH (3 x 5 mL) und Et_2O (3 x 5 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Fällt kein Feststoff aus, wird das Reaktionsgemisch in MeCN (120 mL) getropft. Der dabei ausgefallene Feststoff wird mit MeOH (3 x 5 mL) gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Wenn im HPLC-Chromatogramm des so erhaltenen Produkts noch Verunreinigungen zu erkennen sind, wird es mittels präparativer HPLC mit den oben genannten Methoden aufgereinigt. Das Lösungsmittel der Produktfraktionen wird unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wird in H_2O (15 mL) suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit 1 M Natronlauge auf 8-9 eingestellt. Die klare Lösung wird auf etwa 2 mL eingeeengt und mit EtOH (15 mL) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird zentrifugiert, mit EtOH (3 x 5 mL) und Et_2O (3 x 5 mL) gewaschen, im Hochvakuum vorgetrocknet, abschließend in Wasser aufgenommen und die Lösung gefriergetrocknet.

7.3 Synthesen Naphthalin-basierter acyclischer Cucurbiturile

1-Hydroxy-4-(2-azidoethoxy)naphthalin (5)

Zu einem Gemisch aus 1-Hydroxy-4-(2-chlorethoxy)naphthalin (2.00 g, 8.98 mmol) in DMF (20 mL) wurde NaN_3 (1.75 g, 26.9 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 20 h bei 80 °C gerührt. Sie wurde mit Et_2O (200 mL) verdünnt und mit H_2O (3 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel destillativ entfernt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet.



Ausbeute 1.67 g (7.29 mmol, 81 %) rotbrauner Feststoff.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ = 8.18–8.12 (m, 2H, 6-H, 9-H), 7.46–7.44 (m, 2H, 7-H, 8-H), 6.76–6.60 (m, 2H, 2-H, 3-H), 4.27–4.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H, 11-H), 3.70–3.68 (t, J = 4.8 Hz, 2H, 12-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 147.18 (C4), 143.05 (C1), 126.91 + 126.07 (C5, C10), 125.80 + 125.33 (C7, C8), 122.69 (C6), 121.46 (C9), 110.50 (C2), 108.95 (C3), 67.67 (C11), 50.11 (C12) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 2933 ($C_{sp^3}\text{-H}$), 2876 ($C_{sp^3}\text{-H}$), 2090 (N_3), 1595 (C=C), 1093 (C-O) cm^{-1} .

CHN-Analyse

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$	C	H	N	S
berechnet [%]:	62.87	4.84	18.33	-
gefunden [%]:	62.92	4.62	18.06	-

MS (MALDI) m/z = 251.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

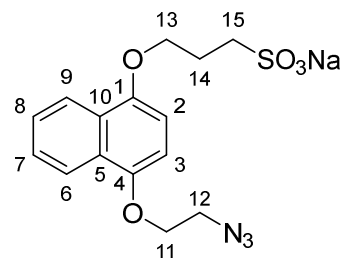
Smp. 160–162 °C

1-(3-Sulfonatopropoxy)-4-(2-azidoethoxy)naphthalin (6)

Zu einem Gemisch aus Azid 5 (500 mg, 2.18 mmol) und NaOH (87 mg, 2.18 mmol) in MeCN (10 mL) wurde Propansulton (0.19 mL, 266 mg, 2.18 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 5 h bei 80 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert, mit MeCN (3 x 5 mL) gewaschen, im Hochvakuum getrocknet und anschließend aus $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (30 mL, 1:1, v/v) umkristallisiert.

Ausbeute 513 mg (1.37 mmol, 63 %) hellbrauner Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.17–8.09 (m, 2H, 6-H, 9-H), 7.55–7.51 (m, 2H, 7-H, 8-H), 6.76 (s, 2H, 2-H, 3-H), 4.19 (t, *J* = 4.8 Hz 2H, 11-H), 4.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, 13-H), 3.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, 12-H), 3.15–3.11 (m, 2H, 15-H), 2.30–2.23 (m, 2H, 14-H) ppm.



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.70 (C12), 149.01 + 148.46 (C1, C4), 126.72 + 126.60 + 126.50 + 126.46 (C5, C7, C8, C10), 122.10 + 121.95 (C6, C9), 104.92 + 104.75 (C2, C3), 68.85 (C14), 66.32 (C11), 52.45 (C13), 42.26 (C15) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 2939 (*C*_{sp³}-H), 2873 (*C*_{sp³}-H), 2101 (N₃), 1630 (C=C), 1597 (C=C), 1058 (C-O) cm⁻¹.

CHN-Analyse

	C ₁₅ H ₁₅ ClO ₄	C	H	N	S
berechnet [%]:		61.13	5.13	-	-
gefunden [%]:		61.20	5.02	-	-

MS (MALDI) *m/z* = 395.9 [M+Na]⁺.

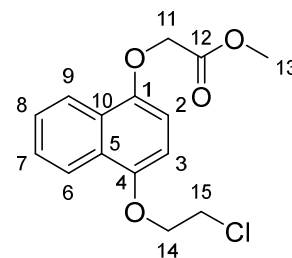
Smp. > 250 °C

2-((4-(2-Chlorethoxy)-naphthalin-1-yl)-oxy)methylacetat (11)

Zu einem Gemisch aus 1-Hydroxy-4-(2-chlorethoxy)naphthalin (445 mg, 2.00 mmol) und K₂CO₃ (442 mg, 3.20 mmol) in Aceton (5 mL) wurde Bromessigsäuremethylester (0.23 mL, 367 mg, 2.40 mmol) tropfenweise unter Rühren hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 20 h bei 25 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt, der Rückstand in EtOAc (20 mL) aufgenommen und mit H₂O (3 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wurde mit Cyclohexan angerieben. Der entstandene Feststoff wurde filtriert, mit Cyclohexan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute 417 mg (1.35 mmol, 68 %) grauer Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.31–8.24 (m, 2H, 6-H, 9-H), 7.56–7.53 (m, 2H, 7-H, 8-H), 6.69–6.61 (m, 2H, 2-H, 3-H), 4.78 (s, 2H, 11-H), 4.36 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, 14-H), 3.94 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H, 15-H), 3.83 (s, 3H, 13-H) ppm.



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.70 (C12), 149.01 + 148.46 (C1, C4), 126.72 + 126.60 + 126.50 + 126.46 (C5, C7, C8, C10), 122.10 + 121.95 (C6, C9), 104.92 + 104.75 (C2, C3), 68.85 (C14), 66.32 (C11), 52.45 (C13), 42.26 (C15) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 2956 (*C*_{sp³}-H), 1757 (C=O), 1595 (C=C), 1102 (C-O), 775 (C-Cl) cm⁻¹.

CHN-Analyse

C ₁₅ H ₁₅ ClO ₄	C	H	N	S
berechnet [%]:	61.13	5.13	-	-
gefunden [%]:	61.20	5.02	-	-

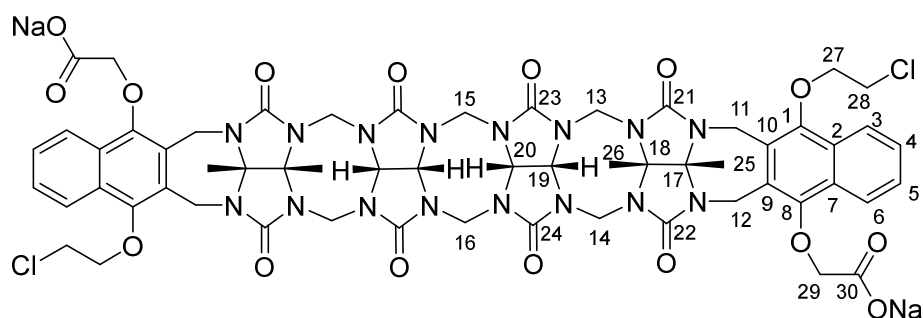
MS (GC/MS) *m/z* = 294.1 [M]⁺, 221.1 [M-C₄H₇O₂]⁺.

Smp. 84 – 85 °C.

Acyclisches Cucurbituril 12

Anlehnend an die von Isaacs beschriebene Methode^[80] wurde **11** (181 mg, 0.61 mmol) zu einer Lösung des Glycoluriltetramers **Tet** (200 mg, 0.26 mmol) in TFA/Ac₂O (2 mL, 1:1, v/v) gegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in MeOH (20 mL) getropft und der ausgefallene Feststoff zentrifugiert. Das Rohprodukt wurde wiederholt in MeOH (3 x 3 mL) suspendiert, die Suspension wurde zentrifugiert und die überstehende Lösung abdekantiert bis sie fast farblos war. Anschließend wurde der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Das Zwischenprodukt wurde in MeOH/H₂O (13 mL, 1:1, v/v) suspendiert und mit LiOH·H₂O (46 mg, 1.09 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für 18 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in heißem Wasser (5 mL) gelöst und der pH der Lösung mit 1 M Salzsäure auf 3–4 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde zentrifugiert, mit H₂O (2 x 3 mL) und EtOH (3 x 5 mL) gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in wenig heißem Wasser (2 mL) suspendiert und tropfenweise mit 0.5 M Natronlauge versetzt bis der Feststoff komplett gelöst war. Die Lösung wurde anschließend mit

EtOH (10 mL) verdünnt. Der ausgefallene Feststoff wurde zentrifugiert, mit EtOH (3 x 5 mL) und Et₂O (2 x 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde abschließend in Wasser aufgenommen und die Lösung gefriergetrocknet.



Ausbeute 143 mg (0.11 mmol, 41 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.09–7.36 (m, 8H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 5.67–5.25 (m, 14H, 11-H^{exo}, 12-H^{exo}, 13-H^{exo}, 14-H^{exo}, 15-H^{exo}, 16-H^{exo}, 19-H, 20-H), 4.69–3.83 (m, 18H, 11-H^{endo}, 12-H^{endo}, 13-H^{endo}, 14-H^{endo}, 15-H^{endo}, 16-H^{endo}, 27-H, 29-H), 3.39–3.23 (m, 4H, 28-H), 1.76–1.72 (m, 12H, 25-H, 26-H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ = 155.83, 127.21, 126.84, 126.66, 78.31, 78.12, 16.81, 16.65, 74.55, 74.17, 73.01, 72.98, 70.97, 70.89, 70.01, 69.81, 47.24, 14.67, 14.26, 13.70 ppm. Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ¹³C-Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

CHN-Analyse

C ₅₈ H ₅₆ Cl ₂ Na ₂ N ₁₆ O ₁₆ · 6.5 H ₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:	47.48	4.74	15.27	-
gefunden [%]:	47.40	4.77	15.56	-

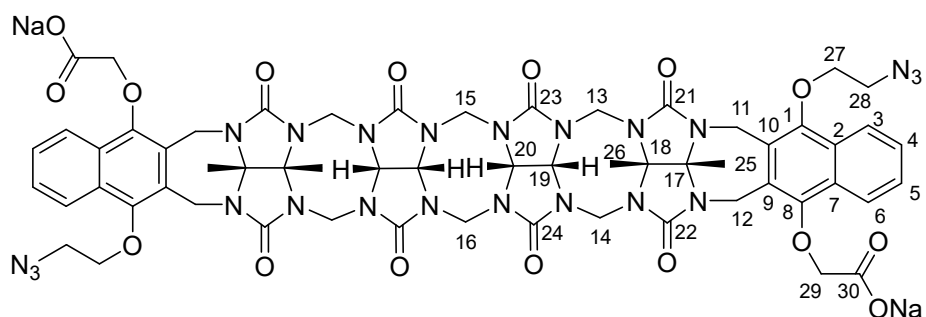
MS (ESI) $m/z = 651.2 [M-2Na]^{2-}$.

Smp. >250 °C.

Acyclisches Cucurbituril 13

Anlehnend an die von Isaacs beschriebene Methode^[80] wurde **11** (1.26 g, 4.28 mmol) zu einer Lösung von Tetramer **Tet** (1.39 g, 1.78 mmol) in TFA/Ac₂O (14 mL, 1:1, v/v) gegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in MeOH (100 mL) getropft

und der ausgefallene Feststoff abzentrifugiert. Das Rohprodukt wurde wiederholt in MeOH (3 x 15 mL) suspendiert, die Suspension zentrifugiert und die überstehende Lösung abdekantiert bis sie fast farblos war. Anschließend wurde der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Das Zwischenprodukt wurde in DMSO (15 mL) suspendiert und mit NaN₃ (706 mg, 10.9 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 20 h bei 80 °C gerührt und mit Aceton (100 mL) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert und die überstehende Lösung abdekantiert. Das Rohprodukt wurde wiederholt in MeOH (3 x 15 mL) suspendiert, die Suspension zentrifugiert und die überstehende Lösung abdekantiert bis sie fast farblos war. Anschließend wurde der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Das Zwischenprodukt wurde in MeOH/H₂O (70 mL, 1:1, v/v) suspendiert und LiOH·H₂O (318 mg, 7.57 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für 18 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel des Reaktionsgemischs unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in heißem Wasser (10 mL) gelöst und der pH der Lösung mit 1 M Salzsäure auf 3–4 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde zentrifugiert, mit H₂O (2 x 10 mL) und EtOH (3 x 15 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in wenig heißem Wasser (5 mL) suspendiert und tropfenweise 0.5 M NaOH zugegeben bis der Feststoff komplett gelöst war. Die Lösung wurde anschließend mit EtOH (20 mL) verdünnt. Der ausgefallene Feststoff wurde zentrifugiert, mit EtOH (3 x 15 mL) und Et₂O (2 x 10 mL) gewaschen, im Vakuum getrocknet, in Wasser aufgenommen und die Lösung gefriergetrocknet.



Ausbeute 1.23 g (0.90 mmol, 51 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.13–7.50 (m, 8H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 5.70–5.30 (m, 14H, 11-H^{exo}, 12-H^{exo}, 13-H^{exo}, 14-H^{exo}, 15-H^{exo}, 16-H^{exo}, 19-H, 20-H), 4.72–3.83 (m, 18H, 11-H^{endo}, 12-H^{endo}, 13-H^{endo}, 14-H^{endo}, 15-H^{endo}, 16-H^{endo}, 27-H, 29-H), 3.17–3.14 (m, 4H, 28-H), 1.79–1.77 (m, 12H, 25-H, 26-H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, D₂O): $\delta = 175.98 + 175.79$ (C30), 156.34 + 155.92 + 155.79 + 155.51 + 155.45 + 154.10 (C21, C22, C23, C24), 147.74 + 147.63 + 147.12 (C1, C8), 127.21 + 126.70 + 126.57 + 126.35 + 125.17 + 124.99 (C4, C5, C9, C10), 122.27 + 121.80 (C3, C6), 78.32 + 78.22 + 76.77 + 76.69 + 72.95 + 72.76 + 72.63 + 71.00 + 70.89 + 70.23 (C17, C18, C19, C20, C27, C29), 49.77 + 49.04 + 47.92 + 47.11 (C13, C14, C15, C16, C28), 36.12 + 36.01 + 34.74 (C11, C12), 14.50 + 14.14 + 14.07 + 13.68 (C25, C26) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu} = 3410$ (O-H), 2955 (*C_{sp}³*-H), 2108 (N=N), 1721 (C=O), 1556 (C=C), 1229 (C-O) cm⁻¹.

CHN-Analyse

C ₅₈ H ₅₆ Na ₂ N ₂₂ O ₁₆ · 9 H ₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:	45.67	4.89	20.20	-
gefunden [%]:	45.73	4.83	20.30	-

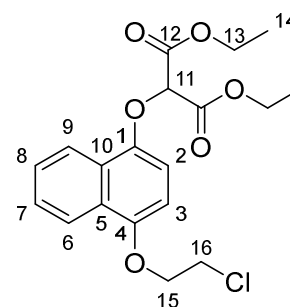
MS (ESI) $m/z = 658.2$ [M-2Na]²⁻.

Smp. >250 °C.

2-((4-(2-Chlorethoxy)naphthalin-1-yl)oxy)diethylmalonat (15)

1-Hydroxy-4-(2-chlorethoxy)naphthalin (**4**) (5.00 g, 22.5 mmol) und K₂CO₃ (4.98 g, 36.0 mmol) wurden in Aceton (50 mL) gelöst und tropfenweise mit Diethyl-2-brommalonat (6.44 g, 26.9 mmol, 4.60 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 22 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt, der Rückstand in EtOAc (50 mL) aufgenommen und mit H₂O (25 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (3 x 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das braune, ölige Rohprodukt wurde für 1 h im Vakuum getrocknet und anschließend aus ⁱPrOH umkristallisiert.

Ausbeute 2.09 g (5.49 mmol, 24 %) rotbrauner, kristalliner Feststoff.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.38 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H, 9-H), 8.25 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H, 6-H), 7.59–7.52 (m, 2H, 7-H, 8-H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 2-H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 3-H), 5.27 (s, 1H, 11-H), 4.37–4.27 (m, 6H, 13-H, 15-H), 3.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 16-H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 14-H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ = 165.85 (C12), 149.59 (C1), 147.59 (C4), 126.74 (C10), 126.59 (C5), 126.57 (C8), 126.43 (C7), 122.22 (C9), 121.80 (C6), 106.92 (C2), 104.25 (C3), 78.04 (C11), 68.62 (C15), 62.44 (C13), 42.07 (C16), 14.09 (C14) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 2986 (C_{sp³}-H), 1767 (C=O), 1630 (C=C), 1158 (C-O), 769 (C-Cl) cm⁻¹.

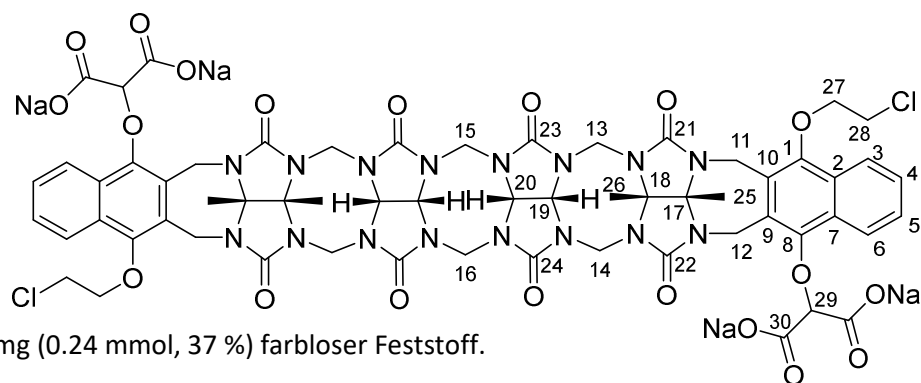
CHN-Analyse	C ₁₉ H ₂₁ ClO ₆	C	H	N	S
berechnet [%]:		59.92	5.56	-	-
gefunden [%]:		59.99	5.49	-	-

MS (GC/MS) *m/z* = 380.1 [M]⁺, 221.1 [M-C₇H₁₁O₄]⁺, 159.1 [M-ClC₁₂H₁₀ClO₂]⁺.

Smp. 62–63 °C.

Acyclisches Cucurbituril 16

Anlehnend an die von Isaacs beschriebene Methode^[80] wurde **15** (584 mg, 1.54 mmol) zu einer Lösung von Tetramer **Tet** (500 mg, 0.64 mmol) in TFA/Ac₂O (5 mL, 1:1, v:v) gegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in MeOH (30 mL) getropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert, in MeOH (3 x 15 mL) suspendiert, erneut abzentrifugiert und im Hochvakuum getrocknet. Er wurde in MeOH/H₂O (25 mL, 1:1, v/v) suspendiert und mit LiOH·H₂O (228 mg, 5.44 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für 18 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde wiederholt in heißem Wasser (3 x 5 mL) gelöst, die Lösung mit EtOH (3 x 20 mL) versetzt, der ausgefallene Feststoff abzentrifugiert und die überstehende Lösung abdekantiert. Abschließend wurde das Produkt mit EtOH (2 x 10 mL) und Et₂O (3 x 10 mL) gewaschen, im Hochvakuum getrocknet, in Wasser aufgenommen und die Lösung gefriergetrocknet.



Ausbeute 347 mg (0.24 mmol, 37 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.09–7.28 (m, 8H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 5.67–5.25 (m, 14H, 11-H^{exo}, 12-H^{exo}, 13-H^{exo}, 14-H^{exo}, 15-H^{exo}, 16-H^{exo}, 19-H, 20-H), 4.61–3.77 (m, 16H, 11-H^{endo}, 12-H^{endo}, 13-H^{endo}, 14-H^{endo}, 15-H^{endo}, 16-H^{endo}, 27-H, 29-H), 3.37–3.33 (m, 2H, 28-H), 3.19–3.18 (m, 2H, 28-H), 1.82–1.72 (m, 12H, 25-H, 26-H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ = 173.88, 148.13, 127.33, 127.20, 126.87, 126.76, 126.64, 126.47, 122.09, 87.29, 87.04, 78.28, 78.09, 76.85, 76.72, 70.88, 47.15, 41.60, 14.72, 14.36, 13.58 ppm. Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ¹³C-Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

CHN-Analyse

C ₆₀ H ₅₄ Cl ₂ N ₁₆ Na ₄ O ₂₀ · 11.5 H ₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:	42.66	4.59	13.27	-
gefunden [%]:	42.87	4.36	12.86	-

MS (ESI) $m/z = 695.11 [M-4Li+2H]^{2-}$, $698.07 [M-3Li+H]^{2-}$.

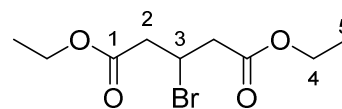
Smp. > 250 °C.

3-Bromglutarsäurediethylester (19)

Zu einer Lösung von 3-Hydroxyglutarsäurediethylester (2.04 g, 1.85 mL, 10.0 mmol) in Et₂O (25 mL) wurde bei 0 °C unter N₂ langsam PBr₃ (4.06 g, 1.42 mL, 15.0 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend 5 h bei 25 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (15 mL) gequencht und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit H₂O (2 x 15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 2:1 (v/v)].

Ausbeute 520 mg (1.95 mmol, 20 %) farblose Flüssigkeit.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.66 (m, 1H, 3-H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, 4-H), 3.04–2.91 (m, 4H, 2-H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 5-H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.84 (C1), 61.23 (C4), 43.51 (C2), 42.08 (C3), 14.32 (C5) ppm.

CHN-Analyse

C ₉ H ₁₅ BrO ₄	C	H	N	S
berechnet [%]:	40.47	5.66	-	-
gefunden [%]:	41.15	5.75	-	-

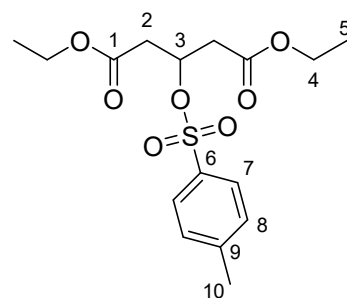
Das Produkt wurde nicht analysenrein erhalten.

MS (GC/MS) *m/z* = 268.1 [M]⁺, 221.1 [M–C₂H₅O]⁺.

3-(Tosyloxy)glutarsäurediethylester (20)

Zu einer Lösung von 3-Hydroxyglutarsäurediethylester (2.04 g, 1.85 mL, 10.0 mmol) in DCM (10 mL) und Pyridin (9.70 mL, 9.50 g, 0.12 mol) wurde bei 0 °C Tosylchlorid (7.63 g, 40.0 mmol) portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung anschließend für 20 h bei 25 °C gerührt. Das Gemisch wurde mit Et₂O (60 mL) verdünnt und nacheinander mit 1 M Salzsäure (2 x 40 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (1 x 40 mL), H₂O (1 x 40 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 40 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 3:1 (v/v)].

Ausbeute 2.34 g (6.53 mmol, 65 %) farbloses Öl.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.80\text{--}7.78$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, 7-H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 8-H), 5.22 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H, 3-H), 4.12–3.99 (m, 4H, 4-H), 2.81–2.77 (m, 4H, 2-H), 2.45 (s, 3H, 10-H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 5-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.07$ (C1), 144.90 (C6), 133.53 (C9), 129.73 (C8), 128.01 (C7), 74.71 (C3), 61.00 (C4), 39.20 (C2), 21.67 (C10), 14.07 (C5) ppm.

CHN-Analyse

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$	C	H	N	S
berechnet [%]:	53.62	6.19	-	8.95
gefunden [%]:	53.72	6.17	-	8.81

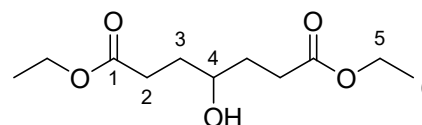
MS (GC/MS) $m/z = 358.1$ $[\text{M}]^+$, 313.1 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 203.2 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 187.2 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3\text{S}]^+$.

4-Hydroxypimelinsäurediethylester^[113] (23)

Zu einer Lösung aus 4-Oxopimelinsäurediethylester (9.00 g, 9.40 mL, 39.0 mmol) in $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (126 mL, 1:1, v/v) wurde eine Lösung von NaBH_4 (0.75 g, 19.5 mmol) in H_2O (45 mL) bei -20°C langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 5 h bei -20°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 %iger NaHCO_3 -Lösung (30 mL) gequenchet und die kalte Reaktionsmischung wurde mit Et_2O (3 x 120 mL), das vorher auf 0°C gekühlt wurde, extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck (150 mbar, 25°C) entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO_2 , Cyclohexan/ $\text{Et}_2\text{O} = 3:2$ (v/v)].

Ausbeute

8.45 g (3.64 mmol, 93 %) farblose Flüssigkeit.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.13$ (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, 5-H), 3.66 – 3.64 (m, 1H, 4-H), 2.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H, 2-H), 2.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, OH), 1.81 – 1.74 (m, 4H, 3-H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.13$ (C1), 70.60 (C4), 60.56 (C5), 32.26 (C3), 30.78 (C2), 14.24 (C6) ppm.

CHN-Analyse	C ₁₁ H ₂₀ O ₅	C	H	N	S
berechnet [%]:		56.88	8.68	-	-
gefunden [%]:		56.36	8.50	-	-

MS (GC/MS) $m/z = 187.2 [M - C_2H_5O]^+$, $159.1 [M - C_3H_5O_2]^+$, $131.1 [M - C_5H_9O_2]^+$,

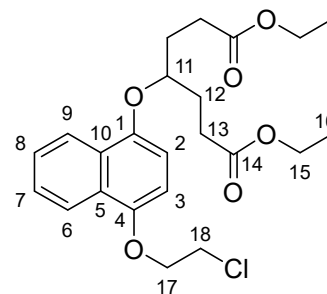
2-((4-(2-Chlorethoxy)naphthalin-1-yl)oxy)diethylpimelat (**24**)

Zu einem auf 10 °C gekühlten Gemisch aus 1-Hydroxy-4-(2-chlorethoxy)naphthalin **4** (1.11 g, 5.00 mmol), PPh₃ (1.64 g, 6.25 mmol) und 4-Hydroxypimelinsäurediethylester (**23**) (1.24 mL, 1.34 g, 5.75 mmol) in Benzol (70 mL) wurde ADDP (1.58 g, 6.25 mmol) in einer Portion zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde nochmals PPh₃ (656 mg, 2.50 mmol) und ADDP (631 mg, 2.50 mmol) zugesetzt und das Gemisch weitere 20 h bei 25 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Cyclohexan gewaschen. Das Filtrat wurde mit Cyclohexan verdünnt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Cyclohexan gewaschen, um den größten Teil der Nebenprodukte zu entfernen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, Cyclohexan/ 15 % Et₂O (v/v)].

Ausbeute 1.72 g (3.94 mmol, 79 %) hellgraues Öl.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.25\text{--}8.23$ (m, 1H, 9-H), $8.19\text{--}8.18$ (m, 1H, 6-H), $7.52\text{--}7.49$ (m, 2H, 7-H, 8-H), 6.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 2-H), 6.71 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, 3-H), 4.56 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H, 11-H), 4.36 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, 17-H), $4.11\text{--}4.04$ (m, 4H, 15-H), 3.93 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, 18-H), $2.55\text{--}2.41$ (m, 4H, 13-H), $2.18\text{--}2.03$ (m, 4H, 12-H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 16-H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.45$ (C14), 148.25 (C1 oder C4), 148.06 (C1 oder C4), 127.14 (C5 oder C10), 126.82 (C5 oder C10), 126.19 (C7 oder C8), 126.12 (C7 oder C8), 122.07 (C6 oder C9), 121.95 (C6 oder C9), 105.49 (C2 oder C3), 105.42 (C2 oder C3), 75.84 (C11), 68.99 (C17), 60.62 (C15), 42.33 (C18), 30.21 (C13), 28.98 (C12), 14.30 (C16) ppm.



ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3073 (C_{sp^3-H}), 2970 (C_{sp^2-H}), 1728 (C=O), 1594 (C=C), 1235 (CH_2), 1155 (C-O) cm^{-1} .

CHN-Analyse

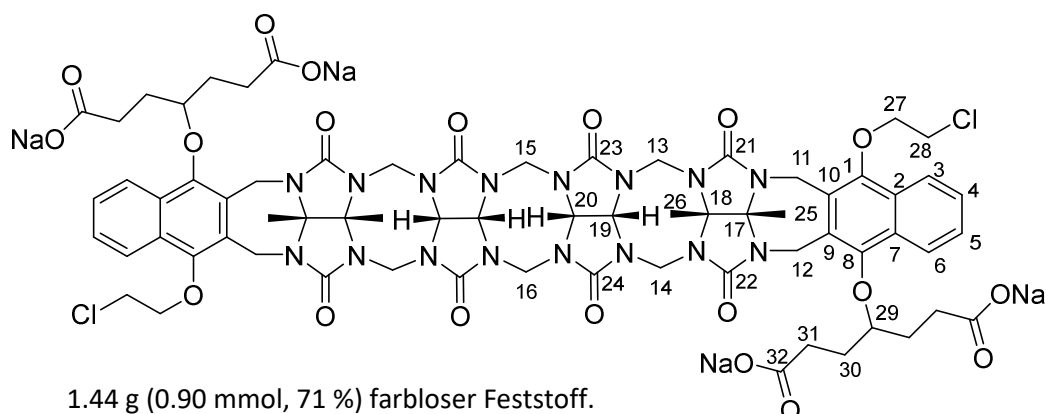
$C_{23}H_{29}ClO_6$	C	H	N	S
berechnet [%]:	63.23	6.69	-	-
gefunden [%]:	63.63	6.73	-	-

MS (ESI)

m/z = 459.6 $[M+Na]^+$, 491.6 $[M+MeOH+Na]^+$.

Acyclisches Cucurbituril **25**

Anlehnend an die von Isaacs beschriebene Methode^[80] wurde **24** (1.34 g, 3.07 mmol) zu einer Lösung von Tetramer **Tet** (1.00 g, 1.28 mmol) in TFA/ Ac_2O (10 mL, 1:1, v/v) gegeben und die Reaktionsmischung für 3.5 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in MeOH (100 mL) getropft und der ausgefallene Feststoff abzentrifugiert. Das Rohprodukt wurde wiederholt in MeOH (3 x 20 mL) suspendiert, die Suspension zentrifugiert und die überstehende Lösung abdekantiert bis sie fast farblos war. Anschließend wurde der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Er wurde in MeOH/ H_2O (60 mL, 1:1, v/v) suspendiert und mit LiOH· H_2O (457 mg, 10.9 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in heißem Wasser (15 mL) gelöst und der pH der Lösung mit 1 M Salzsäure auf 3–4 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert, mit H_2O (2 x 10 mL) und EtOH (3 x 15 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in wenig heißem Wasser (5 mL) suspendiert und tropfenweise mit 0.5 M Natronlauge versetzt bis der Feststoff komplett gelöst war. Die Lösung wurde mit EtOH (25 mL) verdünnt. Der ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert, mit EtOH (3 x 15 mL) und Et_2O (2 x 15 mL) gewaschen, im Vakuum getrocknet, in Wasser aufgenommen und die Lösung gefriergetrocknet.



Ausbeute

1.44 g (0.90 mmol, 71 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.13–7.25 (m, 8H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 5.67–5.20 (m, 14H, 11-H^{exo}, 12-H^{exo}, 13-H^{exo}, 14-H^{exo}, 15-H^{exo}, 16-H^{exo}, 19-H, 20-H), 4.63–3.79 (m, 18H, 11-H^{endo}, 12-H^{endo}, 13-H^{endo}, 14-H^{endo}, 15-H^{endo}, 16-H^{endo}, 27-H, 28-H, 29-H), 3.31–3.17 (m, 2H, 28-H), 2.33–2.24 (m, 8H, 31-H), 2.01–1.69 (m, 20H, 30-H, 25-H, 26-H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ = 181.75 + 181.70 (C32), 162.05 + 156.01 + 155.41 + 155.29 + 154.24 (C21, C22, C23, C24), 147.24 + 146.60 (C1, C8), 127.85 + 127.10 + 126.94 + 122.53 (C3, C4, C5, C6, C9, C10), 83.45 + 78.02 + 76.78 + 74.43 + 70.49 + 69.80 (C17, C18, C19, C20, C27, C29), 41.55 + 36.79 + 34.60 + 32.63 + 32.42 (C11, C12, C13, C14, C15, C16, C28, C31), 28.81 + 28.32 (C30), 14.67 + 13.88 (C25, C26) ppm.

CHN-Analyse

C ₆₈ H ₇₀ Cl ₂ N ₁₆ Na ₄ O ₂₀ · 10 H ₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:	46.03	5.62	12.63	-
gefunden [%]:	46.93	5.62	11.91	-

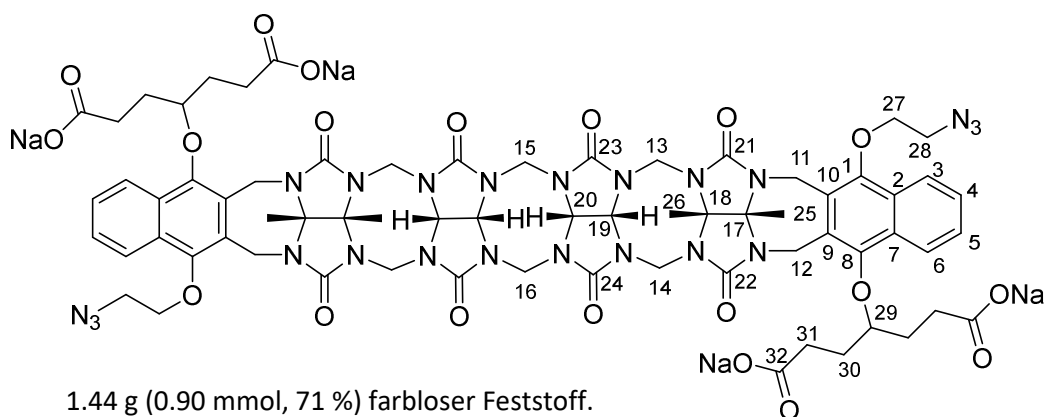
Das Produkt konnte nicht analysenrein erhalten werden.

MS (ESI) m/z = 751.17 [M-2Na]²⁻, 501.09 [M-3Na]³⁻.

Smp. > 250 °C.

Acyclisches Cucurbituril 26

Anlehnend an die von Isaacs beschriebene Methode^[84] wurde NaN₃ (94 mg, 1.44 mmol) zu einer Suspension von **25** (230 mg, 0.14 mmol) in DMSO (3 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 h bei 80 °C gerührt und danach in MeCN (20 mL) getropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert und zunächst einmal in wenig DMSO (1 mL), danach in EtOH (3 x 10 mL) und Et₂O (2 x 10 mL) suspendiert und jeweils abzentrifugiert bis die überstehende Lösung fast farblos war. Anschließend wurde der Feststoff im Vakuum vorgetrocknet, in Wasser aufgenommen und die Lösung gefriergetrocknet.



Ausbeute 1.44 g (0.90 mmol, 71 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.10–7.27 (m, 8H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 5.66–5.26 (m, 14H, 11-H^{exo}, 12-H^{exo}, 13-H^{exo}, 14-H^{exo}, 15-H^{exo}, 16-H^{exo}, 19-H, 20-H), 4.61–3.70 (m, 18H, 11-H^{endo}, 12-H^{endo}, 13-H^{endo}, 14-H^{endo}, 15-H^{endo}, 16-H^{endo}, 27-H, 28-H, 29-H), 3.10–3.08 (m, 2H, 28-H), 2.35–2.17 (m, 8H, 31-H), 1.95–1.73 (m, 20H, 30-H, 25-H, 26-H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ = 155.30, 154.26, 78.07, 76.72, 72.56, 32.35, 31.83, 14.59, 13.95 ppm. Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ¹³C-Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

CHN-Analyse

C ₆₈ H ₇₀ N ₂₂ Na ₄ O ₂₀ · 8 H ₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:	46.63	4.95	17.59	-
gefunden [%]:	46.82	5.16	17.53	-

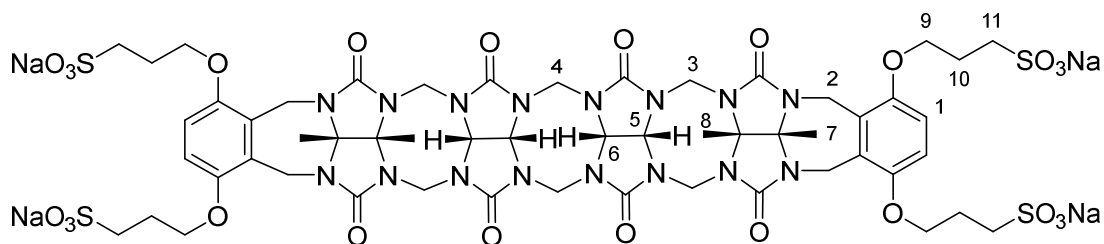
MS (ESI) *m/z* = 758.27 [M-2Na]²⁻, 505.12 [M-3Na]³⁻.

Smp. > 250 °C.

Acyclisches Cucurbituril B-aCB^[87]

Zur einer Lösung von Tetramer **Tet** (1.84 g, 2.36 mmol) in TFA/Ac₂O (19 mL, 1:1, v/v) wurde die zuvor dargestellte aromatische Vorstufe 1,4-Di(3-sulfonatopropoxy)benzol^[87] (3.74 g, 9.39 mmol) zugegeben und die Mischung für 3 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Aceton (150 mL) gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert, einige Male mit Aceton/H₂O (10 x 30 mL, 2:1, v/v)

gewaschen und abzentrifugiert bis die überstehende Lösung annähernd farblos war. Zuletzt wurde der Feststoff im Hochvakuum getrocknet.



Ausbeute 2.10 g (1.36 mmol, 58 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 6.89 (s, 4H, 1-H), 5.63 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H, 4-H^{exo}), 5.52 (d, *J* = 15.7 Hz, 4H, 3-H^{exo}), 5.41–5.35 (m, 4H, 5-H, 6-H), 5.29 (d, *J* = 16.3 Hz, 4H, 2-H^{exo}), 4.19 (d, *J* = 16.0, 8H, 2-H^{endo}, 3-H^{endo}), 4.10–3.97 (m, 10H, 4-H^{endo}, 9-H), 3.15–3.01 (m, 8H, 11-H), 2.20–2.14 (m, 8H, 10-H), 1.75–1.70 (m, 12H, 7-H, 8-H) ppm.

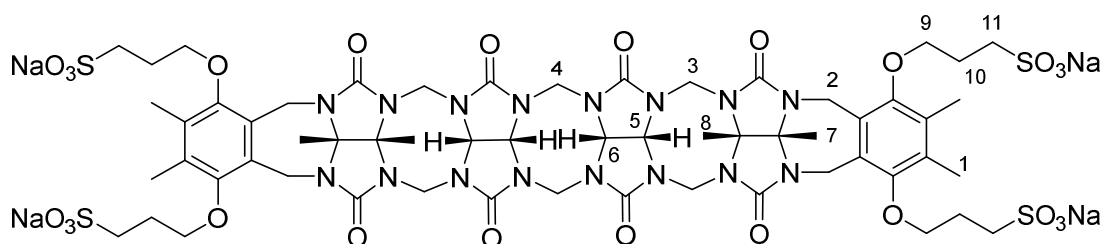
CHN-Analyse

C ₅₄ H ₆₄ N ₁₆ Na ₄ O ₂₄ S ₄ · 6 H ₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:	39.32	4.64	13.59	7.78
gefunden [%]:	38.92	4.70	13.88	7.51

MS (ESI) *m/z* = 747.02 [M–2Na]²⁻, 490.37 [M–3Na]³⁻.

Acyclisches Cucurbituril Me₂-B-aCB^[80]

Zu einer Lösung von Tetramer **Tet** (300 mg, 0.38 mmol) in TFA/Ac₂O (3 mL, 1:1, v/v) wurde die zuvor dargestellte Vorstufe 2,3-Dimethyl-1,4-di(3-sulfonatopropoxy)benzol^[80] (410 mg, 0.96 mmol) zugegeben und die Mischung für 3 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Aceton (25 mL) gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert, danach einige Male in Aceton/H₂O (10 x 10 mL, 2:1, v/v) suspendiert und jeweils abzentrifugiert bis die überstehende Lösung annähernd farblos war. Zuletzt wurde der Feststoff im Hochvakuum getrocknet.



Ausbeute 227 mg (0.14 mmol, 37 %) farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 5.64$ (d, $J = 15.4$ Hz, 2H, 4- H^{exo}), 5.54 (d, $J = 15.7$ Hz, 4H, 3- H^{exo}), 5.44–5.34 (m, 4H, 5-H, 6-H), 5.13 (d, $J = 16.3$ Hz, 4H, 2- H^{exo}), 4.34 (d, $J = 16.0$, 4H, 2- H^{endo}), 4.23 (d, $J = 16.3$ Hz, 4H, 3- H^{endo}), 4.07 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H, 4- H^{endo}), 3.97–3.91 (m, 4H, 9-H), 3.75–3.69 (m, 4H, 9-H), 3.19–3.08 (m, 8H, 11-H), 2.25–2.14 (m, 8H, 10-H), 1.82–1.71 (m, 24H, 1-H, 7-H, 8-H) ppm.

CHN-Analyse

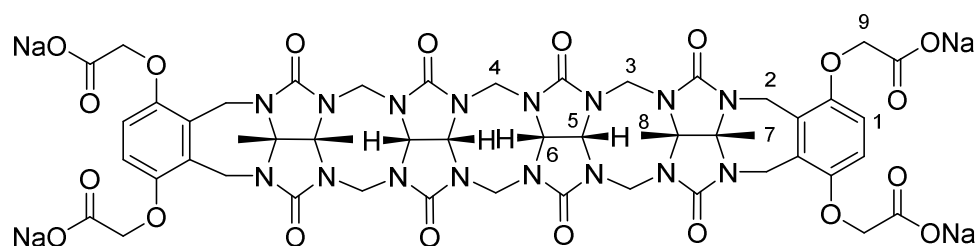
$\text{C}_{58}\text{H}_{72}\text{N}_{16}\text{Na}_4\text{O}_{24}\text{S}_4 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$	C	H	N	S
berechnet [%]:	39.59	5.16	12.74	7.29
gefunden [%]:	39.52	5.29	13.13	6.88

MS (ESI)

$m/z = 775.25$ $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$, 509.08 $[\text{M}-3\text{Na}]^{3-}$.

Acyclisches Cucurbituril $\text{B}_{\text{cbx-aCB}}^{[46]}$

Zur einer Lösung von Tetramer **Tet** (500 mg, 0.64 mmol) in TFA/ Ac_2O (5 mL, 1:1, v/v) wurde die zuvor dargestellte Vorstufe 2,2'-(1,4-Phenylbis(oxy))-di(methylacetat)^[46] (391 mg, 1.54 mmol) zugegeben und die Mischung für 3 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Et_2O (30 mL) getropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert, danach wiederholt in Et_2O (2 x 15 mL) suspendiert und abzentrifugiert und zuletzt im Hochvakuum getrocknet. Er wurde in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (5 mL, 1:1, v/v) suspendiert und mit $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (130 mg, 5.44 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der pH der Reaktionslösung durch Zugabe von konz. Salzsäure auf 3-4 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abzentrifugiert, mit TFA/ H_2O (2 x 10 mL, 1:3, v/v) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in heißem Wasser (5 mL) suspendiert und die Suspension mit 0.5 M Natronlauge auf pH 9 eingestellt. Die klare Lösung wurde mit EtOH (30 mL) versetzt, der ausgefallene Feststoff abzentrifugiert, wiederholt mit EtOH (2 x 10 mL) und Et_2O (3 x 10 mL) gewaschen und jeweils abzentrifugiert. Anschließend wurde der Feststoff im Vakuum vorgetrocknet, in Wasser aufgenommen und die Lösung gefriergetrocknet.

**Ausbeute**

296 mg (0.23 mmol, 36 %) farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 6.78$ (s, 4H, 1-H), 5.63 (d, $J = 15.4$ Hz, 2H, 4- H^{exo}), 5.53 (d, $J = 15.7$ Hz, 4H, 3- H^{exo}), 5.45–5.33 (m, 8H, 5-H, 6-H, 2- H^{exo}), 4.52 (d, $J = 16.0$, 4H, 2- H^{endo}), 4.41 (d, $J = 16.0$, 4H, 3- H^{endo}), 4.30–4.22 (m, 8H, 9-H), 4.12 (d, $J = 16.3$, 2H, 4- H^{endo}), 1.77–1.73 (m, 12H, 7-H, 8-H) ppm.

CHN-Analyse

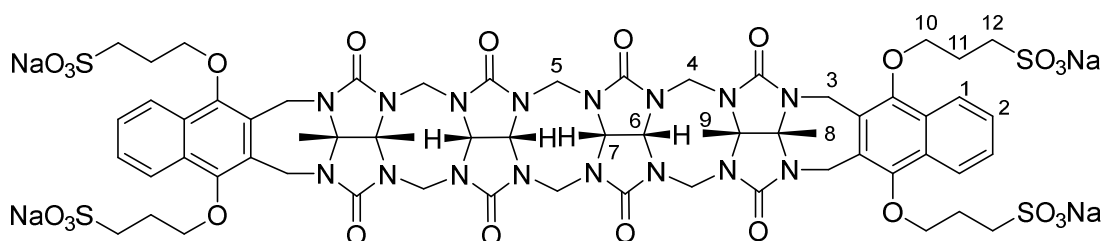
$\text{C}_{50}\text{H}_{48}\text{N}_{16}\text{Na}_4\text{O}_{20} \cdot 11 \text{H}_2\text{O}$	C	H	N	S
berechnet [%]:	40.49	4.79	15.11	-
gefunden [%]:	40.68	4.54	15.03	-

MS (ESI)

$m/z = 597.21$ $[\text{M}-4\text{Na}+2\text{H}]^{2-}$, 397.72 $[\text{M}-4\text{Na}+\text{H}]^{3-}$.

Acyclisches Cucurbituril N-aCB^[87]

Tetramer **Tet** (1.55 g, 1.99 mmol) wurde in TFA/ Ac_2O (16 mL, 1:1, v/v) bei 70 °C gelöst. Danach wurde die zuvor dargestellte Vorstufe 1,4-Di(3-sulfonatopropoxy)-naphthalin^[87] (2.14 g, 4.77 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in MeOH (150 mL) getropft und der ausgefallene Feststoff abzentrifugiert. Der so erhaltene Feststoff wurde mehrmals in MeOH (3 x 10 mL) suspendiert und abzentrifugiert bis die überstehende Lösung nur noch leicht rosa gefärbt war. Der Feststoff wurde dann bei 80 °C in EtOH (50 mL) über Nacht gerührt. Die Suspension wurde abgekühlt, zentrifugiert und der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde er in Wasser (10 mL) gelöst und der pH der Lösung durch Zugabe von 0.5 M Natronlauge auf 8-9 eingestellt. Der dabei ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert und durch wiederholtes Suspendieren und Abzentrifugieren zunächst mit EtOH (2 x 10 mL) und danach mit Et_2O (3 x 10 mL) gewaschen. Das Produkt wurde zunächst im Hochvakuum vorgetrocknet, danach in Wasser aufgenommen und die Lösung gefriergetrocknet.



Ausbeute 1.36 g (0.83 mmol, 42 %) farbloser Feststoff.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.70\text{--}7.68$ (m, 4H, 1-H), $7.14\text{--}7.12$ (m, 4H, 2-H), 5.53 (d, $J = 15.6$ Hz, 6H, 4- H^{exo} , 5- H^{exo}), $5.38\text{--}5.25$ (m, 8H, 3- H^{exo} , 6-H, 7-H), 4.50 (d, $J = 16.2$ Hz, 4H, 3- H^{endo}), $4.23\text{--}4.16$ (m, 8H, 4- H^{endo} , 10-H), $3.98\text{--}3.89$ (m, 6H, 5- H^{endo} , 10-H), $3.26\text{--}3.10$ (m, 8H, 12-H), 2.27 (qui, $J = 7.2$ Hz, 8H, 11-H), $1.79\text{--}1.78$ (m, 12H, 8-H, 9-H) ppm.

CHN-Analyse

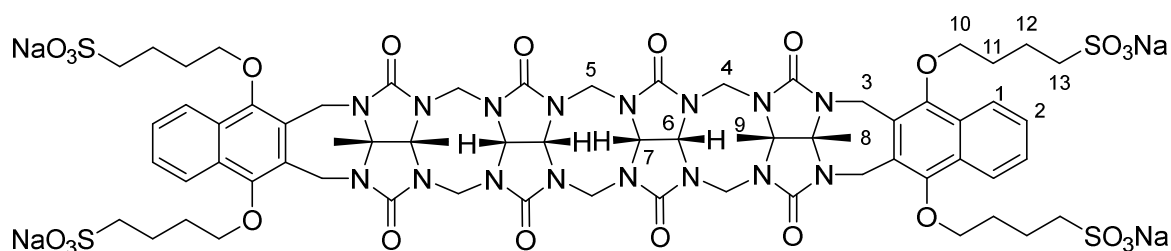
$\text{C}_{62}\text{H}_{68}\text{N}_{16}\text{Na}_4\text{O}_{24}\text{S}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$	C	H	N	S
berechnet [%]:	42.11	4.71	12.62	7.22
gefunden [%]:	42.13	4.50	12.74	7.34

MS (ESI)

$m/z = 797.2$ [$\text{M}-2\text{Na}^+$] $^{2-}$, 523.7 [$\text{M}-3\text{Na}^+$] $^{3-}$, 387.2 [$\text{M}-4\text{Na}^+$] $^{4-}$.

Acyclisches Cucurbituril $\text{N}_{\text{Bu}}\text{-aCB}^{[94]}$

Tetramer **Tet** (200 mg, 0.26 mmol) wurde in TFA/ Ac_2O (2 mL, 1:1, v/v) bei 70°C gelöst. Danach wurde die zuvor dargestellte Vorstufe 1,4-Di(3-sulfonatobutoxy)-naphthalin $^{[94]}$ (427 mg, 0.90 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in EtOH (18 mL) getropft. Der erhaltene rosafarbene Feststoff wurde abfiltriert und in Wasser (2 mL) gelöst. Der pH der Lösung wurde durch Zugabe von 0.5 M Natronlauge auf 7 eingestellt. Die Lösung wurde über Nacht bei 4°C stehen gelassen, wobei sich farblose Kristalle bildeten. Das Lösungsmittel wurde abdekantiert und die Kristalle wurden mit wenig kaltem Wasser (2 x 2 mL) gewaschen und im Hochvakuum vorgetrocknet. Der kristalline Feststoff wurde in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.



Ausbeute 180 mg (0.11 mmol, 41%) farbloser Feststoff.

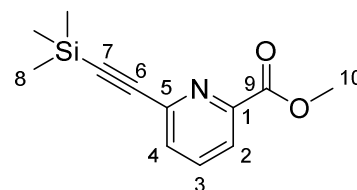
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.91\text{--}7.89$ (m, 4H, 1-H), 7.48–7.45 (m, 4H, 2-H), 5.54–5.49 (m, 6H, 4- H^{exo} , 5- H^{exo}), 5.42–5.38 (m, 6H, 3- H^{exo} , 6-H), 5.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 7-H), 4.43 (d, $J = 16.2$ Hz, 4H, 3- H^{endo}), 4.24 (d, $J = 15.7$ Hz, 4H, 4- H^{endo}), 4.14–4.08 (m, 4H, 10-H), 3.98 (d, $J = 15.3$ Hz, 2H, 5- H^{endo}), 3.88–3.83 (m, 4H, 10-H), 2.92–2.74 (m, 8H, 13-H), 1.86–1.72 (m, 8H, 11-H), 1.86–1.72 (m, 20H, 8-H, 9-H, 12-H) ppm.

CHN-Analyse	$\text{C}_{66}\text{H}_{76}\text{N}_{16}\text{Na}_4\text{O}_{24}\text{S}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$	C	H	N	S
berechnet [%]:		42.22	5.15	11.93	6.83
gefunden [%]:		41.95	4.97	11.68	6.75

MS (ESI) $m/z = 825.0$ [$\text{M}-2\text{Na}^+$] $^{2-}$, 542.4 [$\text{M}-3\text{Na}^+$] $^{3-}$, 401.0 [$\text{M}-4\text{Na}^+$] $^{4-}$.

Methyl-6-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)picolinat (29d)^[61]

Methyl-6-brompicolinat (648 mg, 3.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.1 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO_2 , Cyclohexan/ $\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ (v/v)].



Ausbeute 644 g (2.76 mmol, 92 %), orange-brauner Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.05\text{--}7.99$ (m, 2H, 2-H, 3-H), 7.77 (dd, 1H, 4-H), 3.89 (s, 3H, 10-H), 0.26 (s, 9H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 164.64$ (C9), 147.86 (C1), 141.93 (C5), 138.52 (C3), 130.53 (C4), 124.64 (C2), 103.37 (C6), 95.18 (C7), 52.67 (C10), 0.38 (C8) ppm.

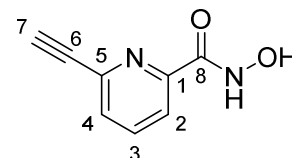
CHN-Analyse	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Si}$	C	H	N	S
berechnet [%]:		61.77	6.48	6.00	-
gefunden [%]:		61.67	6.28	5.82	-

MS (ESI) $m/z = 234.10$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Smp. 65-67°C.

6-Ethynyl-*N*-hydroxypicolinamid (27d)^[157]

Zu einer Lösung aus KOH (501 mg, 8.93 mmol) und NH₂OH·HCl (413 mg, 5.52 mmol) in H₂O (8 mL) wurde eine Lösung von **29d** (650 mg, 2.76 mmol) in MeOH (8 mL) tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 h bei 25 °C gerührt. Der pH der Mischung wurde mit 1 M Salzsäure auf 3-4 eingestellt und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde aus EtOAc (50 mL) umkristallisiert.



Ausbeute 422 mg (2.60 mmol, 93 %), orange-brauner Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.37 (s, OH), 9.16 (s, NH), 8.02–7.94 (m, 2H, 2-H, 3-H), 7.73 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H, 4-H), 4.44 (s, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 160.89 (C8), 150.72 (C1), 140.66 (C5), 138.47 (C3), 129.82 (C4), 121.98 (C2), 82.57 (C6), 81.32 (C7) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3270 (NH), 3062 (*C*_{sp²}-H), 1650 (C=O) cm⁻¹.

CHN-Analyse

	C ₈ H ₆ N ₂ O ₂	C	H	N	S
berechnet [%]:		59.26	3.73	17.29	-
gefunden [%]:		58.95	3.79	17.05	-

MS (ESI) *m/z* = 185.12 [M+Na]⁺.

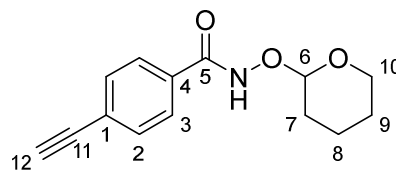
Smp.: 172–174 °C.

4-Ethynyl-*N*-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)benzamid (31f)

Zu einer Suspension aus 4-Ethynylbenzoesäure (0.95 g, 6.50 mmol) und *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-hydroxylamin (0.94 g, 8.02 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde eine Lösung von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (1.48 g, 7.17 mmol) in Dichlormethan (15 mL) bei 0 °C tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung

filtriert, das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, Hexan/Ethylacetat = 3:2 (v/v)].

Ausbeute 1.20 g (4.89 mmol, 75 %), gelblicher Feststoff.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.75 (s, 1H, N-H), 7.76 (d, ³J_d = 8.4 Hz, 2H, 3-H), 7.57 (d, ³J_d = 8.4 Hz, 2H, 2-H), 4.99 (s, 1H, 6-H), 4.38 (s, 1H, 12-H), 4.00–4.05 (m, 1H, 10-H), 3.49–3.54 (m, 1H, 10-H), 1.71 (sb, 3H, 7-H, 8-H, 9-H), 1.52–1.56 (m, 3H, 7-H, 8-H, 9-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 163.50 (C5), 132.41 (C4), 131.80 (C2), 127.57 (C3), 124.83 (C1), 101.04 (C6), 83.07 (C11), 82.83 (C12), 61.42 (C10), 27.90 (C7), 24.75 (C9), 18.29 (C8) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3279 (C≡C-H), 3165 (N-H), 2936 (C_{sp³}-H), 2852, 1640 (C=O), 1609 (C=C), 1112 (C-O-C), 903 cm⁻¹.

CHN-Analyse

C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	C	H	N	S
berechnet [%]:	68.56	6.16	5.71	-
gefunden [%]:	68.08	6.56	6.11	-

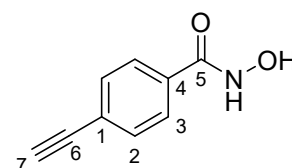
MS (MALDI) *m/z* = 129.68 [M-NH₂O⁺THP+H]⁺.

Smp.: 115 °C.

4-Ethynyl-*N*-hydroxybenzamid^[126] (**27f**)

4-Ethynyl-*N*-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]benzamid **31f** (1.06 g, 4.32 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.2 umgesetzt.

Ausbeute 492 mg (3.05 mmol, 71 %), farbloser Feststoff.



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.31 (s, 1H, N-H), 9.12 (s, 1H, O-H), 7.74 (d, ³J_d = 8.0 Hz, 2H, 3-H), 7.55 (d, ³J_d = 8.0 Hz, 2H, 2-H), 4.37 (s, 1H, 7-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 163.39 (C5), 132.90 (C4), 131.77 (C2), 127.19 (C3), 124.40 (C1), 82.88 (C6), 82.81 (C7) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3284 (C≡C-H), 3166 (N-H), 2942 (*C*_{sp³-H), 2855, 1642 (C=O), 1608 (C=C), 1112, 852 cm⁻¹.}

CHN-Analyse	C ₉ H ₇ NO ₂	C	H	N	S
berechnet [%]:		67.08	4.38	8.69	-
gefunden [%]:		66.90	4.43	8.80	-

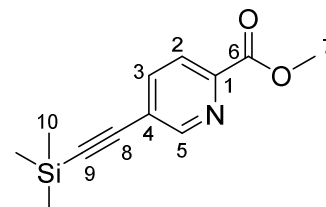
MS (MALDI) *m/z* = 161.67 [M+H]⁺.

Smp.: 170 °C.

Methyl-5-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)picolinat (29g)

Methyl-5-brompicolinat (1.06 g, 4.89 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift der in 7.2.1 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, Hexan/Ethylacetat = 3:1 (v/v)].

Ausbeute 1.07 g (4.59 mmol, 94 %), orange-brauner Feststoff.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.76 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H, 5-H), 8.10–7.98 (m, 2H, 2-H, 3-H), 3.87 (s, 3H, 7-H), 0.26 (s, 9H, 10-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.57 (C6), 151.85 (C5), 146.30 (C1), 140.18 (C3), 124.46 (C2), 122.47 (C4), 101.24 (C8), 101.03 (C9), 52.62 (C7), 0.36 (C10) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3048 (*C*_{sp²-H), 2956 (*C*_{sp³-H), 2900 (*C*_{sp³-H), 2163 (C≡C), 1713 (C=O) cm⁻¹.}}}

CHN-Analyse	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ Si	C	H	N	S
berechnet [%]:		61.77	6.48	6.00	-
gefunden [%]:		61.67	6.28	5.82	-

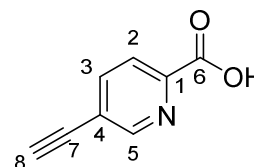
MS (MALDI) $m/z = 233.89 [M+H]^+$, $255.91 [M+Na]^+$.

Smp.: 56-58 °C.

5-Ethynylpicolinsäure (30g)

Der Ester **29g** (1.04 g, 4.44 mmol) wurde in MeOH (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit Natronlauge (2 M, 4.5 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h gerührt. Anschließend wurde der pH der Lösung mit 1 M Salzsäure auf 3 eingestellt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert (150 mL) und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 100 mL). Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (2 x 100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute 0.56 g (3.81 mmol, 86 %), hellgelber Feststoff.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.78$ (s, 1H, 5-H), 8.08 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H, 3-H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 2-H), 4.68 (s, 1H, 8-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 165.59$ (C6), 151.85 (C5), 147.53 (C1), 140.30 (C3), 124.32 (C2), 121.81 (C4), 86.73 (C8), 79.97 (C7) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu} = 3252$ (C≡C-H), 2458, 1868, 1703 (C=O), 1563, 1423, 1280 (C-N), 935, 745 cm⁻¹.

CHN-Analyse

	C ₈ H ₅ NO ₂	C	H	N	S
berechnet [%]:		65.31	3.43	9.52	-
gefunden [%]:		64.35	3.60	9.17	-

Das Produkt wurde nicht analysenrein erhalten.

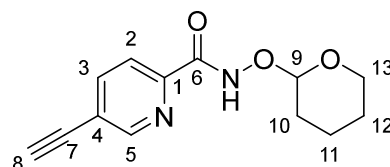
MS (MALDI) $m/z = 147.63 [M+H]^+$, $170.81 [M+Na]^+$.

Smp. 174 °C.

5-Ethynyl-*N*-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)picolinamid (31g)

Die Carbonsäure **30g** (187 mg, 1.27 mmol) und H₂NOTHP (164 mg, 1.40 mmol) wurden in DCM (10 mL) gelöst und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von DCC (288 mg, 1.40 mmol) in DCM (5 mL) zugetropft und die Reaktionslösung für 3 h bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, Hexan/Ethylacetat = 1:1 (v/v)]

Ausbeute 133 mg (0.54 mmol, 43 %), farbloser Feststoff.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.94 (s, 1H, NH), 8.71 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H, 5-H), 8.10 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H, 3-H), 7.98 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, 2-H), 5.07 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, 9-H), 4.66 (s, 1H, 8-H), 4.15 (m, 1H, 13-H), 3.50–3.46 (m, 1H, 13-H), 1.71 (m, 3H, 10-H, 11-H, 12-H), 1.54 (m, 3H, 10-H, 11-H, 12-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 160.55 (C6), 150.90 (C5), 148.77 (C1), 140.67 (C3), 121.86 (C2), 121.47 (C4), 100.51 (C9), 86.45 (C8), 80.00 (C7), 61.02 (C13), 27.73 (C10), 24.73 (C12), 17.94 (C11) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3368 (NH), 3184 (*C*_{sp²}-H), 2949 (*C*_{sp³}-H), 2855 (*C*_{sp³}-H), 1685 (C=O), 1449 (C=C) cm⁻¹.

CHN-Analyse

C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	C	H	N	S
berechnet [%]:	63.40	5.73	11.38	-
gefunden [%]:	63.48	5.92	11.30	-

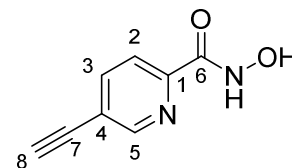
MS (MALDI) *m/z* = 268.93 [M+Na]⁺.

Smp. 147–148 °C.

5-Ethynyl-*N*-hydroxypicolinamid (27g)

Die THP-geschützte Hydroxamsäure **31g** (128 mg, 0.52 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.2 umgesetzt.

Ausbeute 55.1 mg (339 μ mol, 65 %), farbloser Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.53 (s, 1H, NH), 9.16 (s, 1H, OH), 8.68 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H, 5-H), 8.08 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H, 3-H), 7.96 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H, 2-H), 4.64 (s, 1H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 160.63 (C6), 150.86 (C5), 149.25 (C1), 140.51 (C3), 121.53 (C2), 121.04 (C4), 86.14 (C8), 80.03 (C7) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3270 (NH), 3062 (C_{sp^2} -H), 1650 (C=O) cm^{-1} .

CHN-Analyse

	$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$	C	H	N	S
berechnet [%]:		59.26	3.73	17.28	-
gefunden [%]:		59.26	3.82	17.44	-

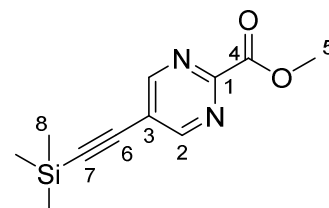
MS (MALDI) m/z = 162.64 [M+H] $^+$, 184.68 [M+Na] $^+$.

Smp.: 185–188 $^\circ\text{C}$.

Methyl-5-((trimethylsilyl)ethynyl)pyrimidin-2-carboxylat (29h)

Methyl-5-bromopyridincarboxylat (0.97 g, 4.49 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.1 umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO_2 , Hexan/Ethylacetat = 3:1 (v/v)].

Ausbeute 0.98 g (4.18 mmol, 93 %), hell-gelber Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.06 (s, 2H, 2-H), 3.90 (s, 3H, 5-H), 0.27 (s, 9H, 8-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 163.06 (C4), 159.85 (C2), 153.81 (C1), 120.30 (C3), 104.77 (C6), 97.97 (C7), 53.03 (C5), 0.46 (C8) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 2957 (*C*_{sp³}-H), 2898 (*C*_{sp³}-H), 2170 (C≡C), 1735 (C=O), 1697, 1428 (CH₂), 1326 (C-N), 1242, 1147 (C-O-C), 837 cm⁻¹.

CHN-Analyse	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ Si	C	H	N	S
berechnet [%]:		56.38	6.02	11.95	-
gefunden [%]:		56.29	5.95	11.89	-

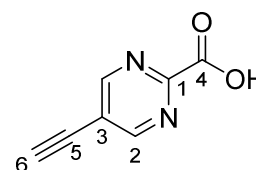
MS (MALDI) *m/z* = 234.88 [M+H]⁺.

Smp. 123 °C.

5-Ethynylpyrimidin-2-carbonsäure (30h)

Der Methylester **29h** wurde in MeOH (16 mL) gelöst, bei 0 °C mit Natronlauge (2 M, 3.8 mL) versetzt und die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei 25 °C gerührt. Der pH der Reaktionsmischung wurde mit gesättigter KHSO₃-Lösung auf 3 eingestellt und die Lösung mit Ethylacetat extrahiert (7 x 50 mL). Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute 423 mg (2.86 mmol, 76 %), brauner Feststoff.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.09 (s, 2H, 2-H), 4.91 (s, 1H, 6-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.15 (C4), 159.88 (C2), 155.25 (C1), 119.47 (C3), 89.72 (C6), 77.05 (C5) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3212 (C≡C -H), 2988 (*C*_{sp³}-H), 2112 (C≡C), 1733 (C=O) cm⁻¹.

CHN-Analyse	$C_7H_4N_2O_2$	C	H	N	S
	berechnet [%]:		56.76	2.72	18.91
gefunden [%]:		56.43	2.76	18.65	-

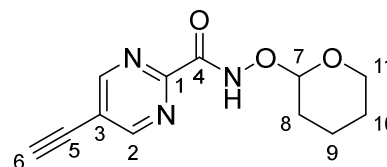
MS (MALDI) $m/z = 148.63 [M+H]^+$, $170.67 [M+Na]^+$.

Smp. 192 °C.

5-Ethynyl-*N*-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)pyrimidin-2-carboxamid (**31h**)

Die Carbonsäure **30h** (148 mg, 1.00 mmol), H_2NOTHP (117 mg, 1.00 mmol) und TBTU (321 mg, 1.00 mmol) wurden in DCM (4 mL) suspendiert. Anschließend wurde DIPEA (0.34 mL, 258 mg, 2.00 mmol) bei 0 °C zur Reaktionsmischung zugetropft und diese für 20 h bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abfiltriert, das Filtrat bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO_2 , Hexan/Ethylacetat = 1:1 (v/v)].

Ausbeute 217 mg (0.88 mmol, 88 %), braunes Harz.



1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 12.06$ (s, 1 H, NH), 9.08 (s, 2 H, 2-H), 5.08 (s, 1 H, 7-H), 4.91 (s, 1 H, 6-H), 4.16–4.10 (m, 1 H, 11-H), 3.53–3.48 (m, 1H, 11-H), 1.77–1.70 (m, 3H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.58–1.54 (m, 3H, 8-H, 9-H, 10-H) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 159.92$ (C4), 159.41 (C1), 155.81 (C2), 119.57 (C3), 100.74 (C7), 89.71 (C5), 77.22 (C6), 61.23 (C11), 27.80 (C8), 24.78 (C10), 18.04 (C9) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu} = 3275$ ($C\equiv C-H$), 2943 ($C_{sp^3}-H$), 2114 ($C\equiv C$), 1690 ($C=O$), 1424 (CH_2), 1021 ($C-O$) cm^{-1} .

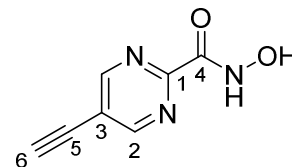
CHN-Analyse Das Produkt wurde nicht analysenrein erhalten und ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

MS (HRMS) $m/z = 247.0973 [M]^+$, berechnet: 247.0957.

5-Ethynyl-*N*-hydroxypyrimidin-2-carboxamid (27h)

Die THP-geschützte Hydroxamsäure **31h** (200 mg, 0.81 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.2 umgesetzt.

Ausbeute 119 mg (0.73 mmol, 90 %) farbloser Feststoff.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶): δ = 11.64 (sb, 1 H, NH), 9.29 (sb, 1 H, OH), 9.04 (s, 2 H, 2-H), 4.88 (s, 1 H, 6-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.82 (C4), 159.59 (C1), 156.35 (C2), 119.21 (C3), 89.44 (C5), 77.22 (C6) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3273 (C≡C-H), 3026 (*C*_{sp²-H), 1691 (C=O), 1429 (CH₂), 1053 (C-O) cm⁻¹.}

CHN-Analyse

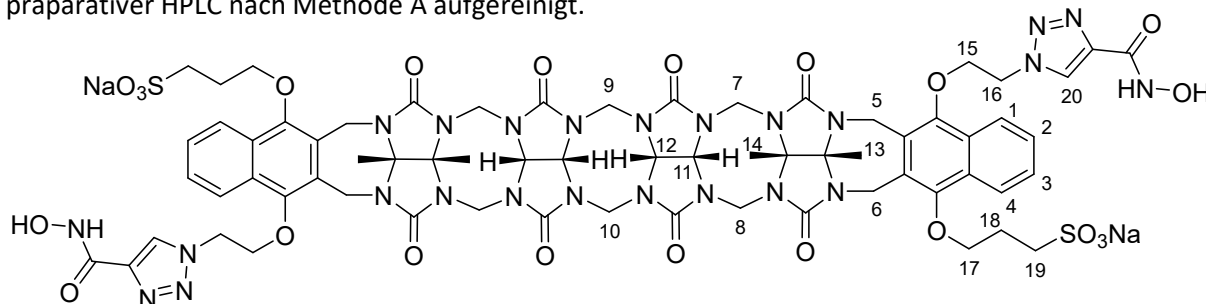
C ₇ H ₅ N ₃ O ₂	C	H	N	S
berechnet [%]:	51.54	3.09	56.76	-
gefunden [%]:	51.28	3.18	25.66	-

MS (ESI) m/z = 325.14 [2M-H].

Smp. Zersetzung ab 225 °C.

Bis(hydroxamsäure) Sc_{9a}

Das Diazid **9** wurde mit dem Alkin **27a** nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.3 umgesetzt und mittels präparativer HPLC nach Methode A aufgereinigt.



Ausbeute 265 mg (0.16 mmol, 79 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.06–7.35 (m, 10H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 20-H), 5.69–5.05 (m, 14H, 5-H^{exo}, 6-H^{exo}, 7-H^{exo}, 8-H^{exo}, 9-H^{exo}, 10-H^{exo}, 11-H, 12-H), 4.33–3.83 (m, 22H, 5-H^{endo}, 6-H^{endo}, 7-H^{endo}, 8-H^{endo}, 9-H^{endo}, 10-H^{endo}, 15-H, 16-H, 17-H), 3.17–3.04 (m, 4H, 19-H), 2.29–2.21 (m, 4H, 18-H), 1.68–1.64 (m, 12H, 13-H, 14-H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz): Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ¹³C-Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

CHN-Analyse

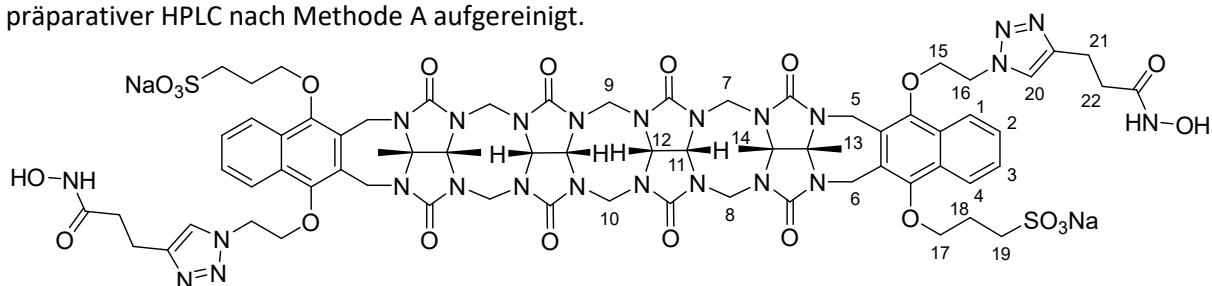
C ₆₆ H ₇₀ N ₂₄ Na ₂ O ₂₂ S ₂ · 5 H ₂ O · 0.77 C ₂ H ₆ O	C	H	N	S
berechnet [%]:	45.39	4.77	18.81	3.59
gefunden [%]:	45.76	4.82	18.49	3.71

MS (ESI) $m/z = 807.20 [M-2Na]^{2-}, 530.55 [M-2Na-H]^{3-}$.

Smp. > 250 °C.

Bis(hydroxamsäure) Sc₉b

Diazid **9** wurde mit Alkin **27b** nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.3 umgesetzt und mittels präparativer HPLC nach Methode A aufgereinigt.



Ausbeute 79 mg (46.0 μmol, 23 %) hellgelber Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.97–7.49 (m, 10H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 20-H), 5.67–5.18 (m, 14H, 5-H^{exo}, 6-H^{exo}, 7-H^{exo}, 8-H^{exo}, 9-H^{exo}, 10-H^{exo}, 11-H, 12-H), 4.62–3.82 (m, 22H, 5-H^{endo}, 6-H^{endo}, 7-H^{endo}, 8-H^{endo}, 9-H^{endo}, 10-H^{endo}, 15-H, 16-H, 17-H), 3.18–2.97 (m, 4H, 19-H), 2.90–2.72 (m, 4H, 21-H), 2.37–2.09 (m, 8H, 18-H, 22-H), 1.74–1.70 (m, 12H, 13-H, 14-H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz): Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ^{13}C -Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

CHN-Analyse

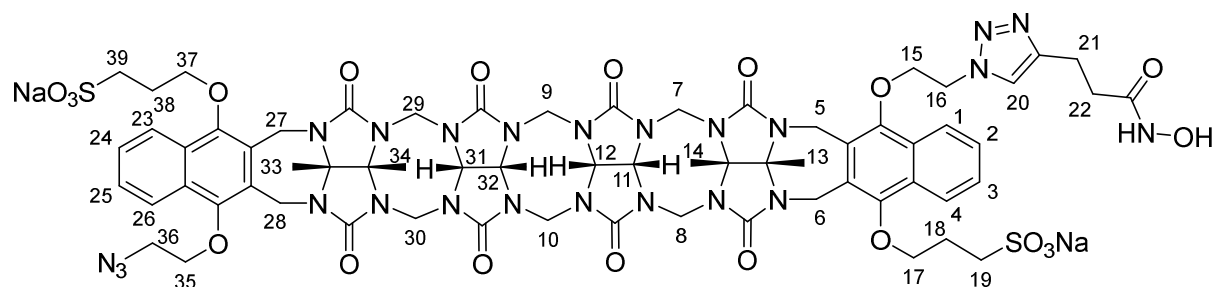
$\text{C}_{70}\text{H}_{78}\text{N}_{24}\text{Na}_2\text{O}_{22}\text{S}_2 \cdot 10 \text{H}_2\text{O} \cdot 3 \text{C}_2\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}$	C	H	N	S
berechnet [%]:	39.59	4.28	14.58	2.78
gefunden [%]:	39.99	4.70	14.37	3.10

MS (ESI) $m/z = 835.37 [\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$, $556.61 [\text{M}-2\text{Na}-\text{H}]^{3-}$.

Smp. $> 250 \text{ }^\circ\text{C}$.

Bis(hydroxamsäure) Sc_9b_1

Bei der chromatographischen Aufreinigung des Rohprodukts der Synthese von Diazid **9** mit Alkin **27b** wurde zusätzlich das einfach substituierte Derivat **Sc_9b_1** analysenrein isoliert.



Ausbeute 63 mg (39.3 μmol , 20 %) hellgelber Feststoff.

^1H NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 8.05\text{--}6.80$ (m, 9H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 20-H, 23-H, 24-H, 25-H, 26-H), $5.63\text{--}5.03$ (m, 14H, 5- H^{exo} , 6- H^{exo} , 7- H^{exo} , 8- H^{exo} , 9- H^{exo} , 10- H^{exo} , 11-H, 12-H, 27- H^{exo} , 28- H^{exo} , 29- H^{exo} , 30- H^{exo} , 31-H, 32-H), $4.64\text{--}3.86$ (m, 22H, 5- H^{endo} , 6- H^{endo} , 7- H^{endo} , 8- H^{endo} , 9- H^{endo} , 10- H^{endo} , 15-H, 16-H, 17-H, 27- H^{endo} , 28- H^{endo} , 29- H^{endo} , 30- H^{endo} , 35-H, 36-H, 37-H), $3.49\text{--}3.20$ (m, 6H, 19-H, 21-H, 39-H), $2.29\text{--}2.21$ (m, 6H, 18-H, 22-H, 38-H), $1.86\text{--}1.62$ (m, 12H, 13-H, 14-H, 33-H, 34-H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz): Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ^{13}C -Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

CHN-Analyse

$C_{65}H_{71}N_{23}Na_2O_{20}S_2 \cdot 8 H_2O \cdot 1.8 C_2F_3O_2Na$	C	H	N	S
berechnet [%]:	41.33	4.40	16.16	3.22
gefunden [%]:	41.84	4.85	15.71	3.53

MS (ESI)

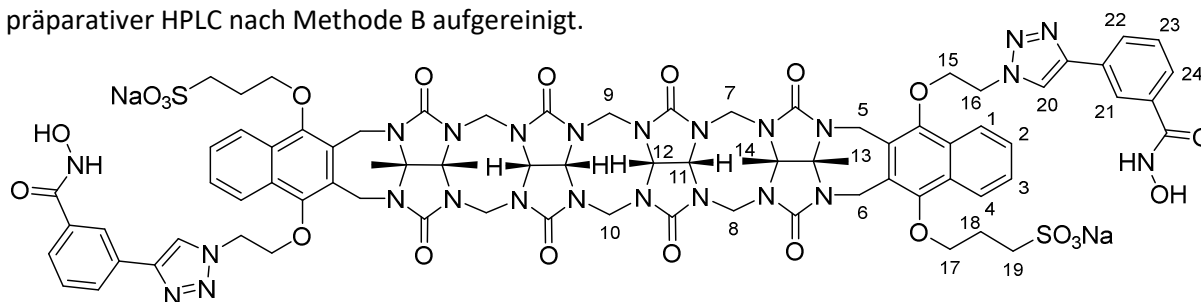
$m/z = 778.85 [M-2Na]^2, 789.78 [M-Na-H]^2, 518.91 [M-2Na-H]^3$.

Smp.

> 250 °C.

Bis(hydroxamsäure) **Sc₉c**

Diazid **9** wurde mit Alkin **27c** nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.3 umgesetzt und mittels präparativer HPLC nach Methode B aufgereinigt.



Ausbeute

183 mg (0.10 mmol, 50 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR

(400 MHz, D₂O): $\delta = 8.04\text{--}7.33$ (m, 18H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 20-H, 21-H, 22-H, 23-H, 24-H), 5.64–5.12 (m, 14H, 5-H^{exo}, 6-H^{exo}, 7-H^{exo}, 8-H^{exo}, 9-H^{exo}, 10-H^{exo}, 11-H, 12-H), 4.65–3.41 (m, 22H, 5-H^{endo}, 6-H^{endo}, 7-H^{endo}, 8-H^{endo}, 9-H^{endo}, 10-H^{endo}, 15-H, 16-H, 17-H), 3.14–3.01 (m, 4H, 19-H), 2.26–2.16 (m, 4H, 18-H), 1.71–1.60 (m, 12H, 13-H, 14-H) ppm.

¹³C NMR

(101 MHz): Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ¹³C-Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

CHN-Analyse

$C_{78}H_{78}N_{24}Na_2O_{22}S_2 \cdot 10 H_2O \cdot 0.5 C_2F_3O_2Na$	C	H	N	S
berechnet [%]:	46.02	4.79	16.30	3.11
gefunden [%]:	45.92	5.01	16.26	2.95

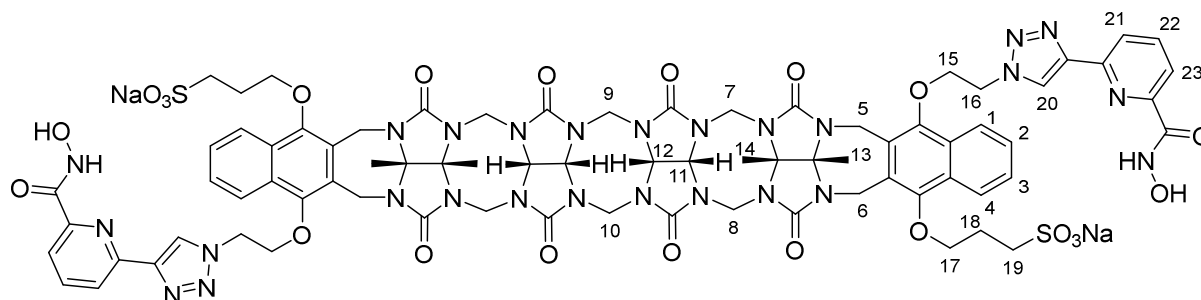
MS (ESI)

$m/z = 883.36 [M-2Na]^2, 588.94 [M-2Na-H]^3$.

Smp. > 250 °C.

Bis(hydroxamsäure) Sc₉d

Diazid **9** wurde mit Alkin **27d** nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.3 umgesetzt und mittels präparativer HPLC nach Methode A aufgereinigt.



Ausbeute 86 mg (47.4 μmol, 24 %) hellgelber Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.30–7.44 (m, 16H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 20-H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.72–5.05 (m, 14H, 5-H^{exo}, 6-H^{exo}, 7-H^{exo}, 8-H^{exo}, 9-H^{exo}, 10-H^{exo}, 11-H, 12-H), 4.68–3.64 (m, 22H, 5-H^{endo}, 6-H^{endo}, 7-H^{endo}, 8-H^{endo}, 9-H^{endo}, 10-H^{endo}, 15-H, 16-H, 17-H), 3.14–3.03 (m, 4H, 19-H), 2.25–2.14 (m, 4H, 18-H), 1.63–1.58 (m, 12H, 13-H, 14-H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz): Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ¹³C-Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

CHN-Analyse

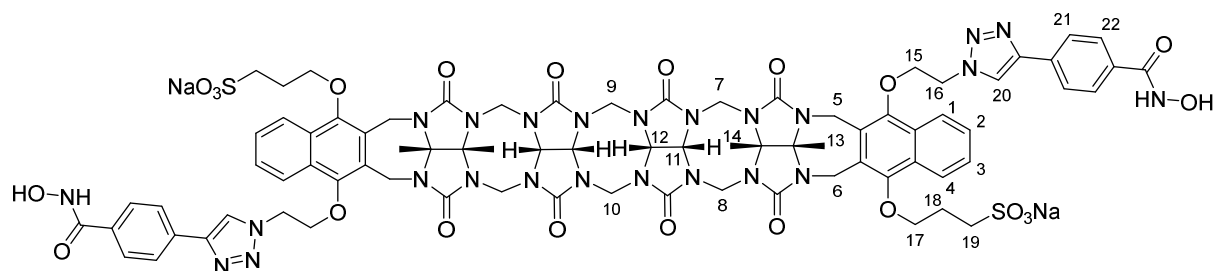
	C	H	N	S
C ₇₆ H ₇₆ N ₂₆ Na ₂ O ₂₂ S ₂ · 15 H ₂ O · 1 EtOH · 0.5 C ₂ F ₃ O ₂ Na				
berechnet [%]:	42.97	5.10	16.45	2.90
gefunden [%]:	42.67	5.01	16.75	2.95

MS (ESI) $m/z = 884.77 [M-2Na]^{2-}$, $589.59 [M-2Na-H]^{3-}$.

Smp. > 250 °C.

Bis(hydroxamsäure) Sc₉f

Diazid **9** wurde mit Alkin **27f** nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.3 umgesetzt und mittels präparativer HPLC nach Methode B aufgereinigt.



Ausbeute 159 mg (87.7 μmol , 44 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (600 MHz, D₂O/MeOH-*d*₄ = 9:1 (v/v), 323K): δ = 8.05–7.36 (m, 18H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.54–5.01 (m, 14H, 5-H^{exo}, 6-H^{exo}, 7-H^{exo}, 8-H^{exo}, 9-H^{exo}, 10-H^{exo}, 11-H, 12-H), 4.77–3.55 (m, 22H, 5-H^{endo}, 6-H^{endo}, 7-H^{endo}, 8-H^{endo}, 9-H^{endo}, 10-H^{endo}, 15-H, 16-H, 17-H), 3.14–3.06 (m, 4H, 19-H), 2.25–2.16 (m, 4H, 18-H), 1.64–1.57 (m, 12H, 13-H, 14-H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, D₂O/MeOH-*d*₄ = 9:1 (v/v)): δ = 157.32, 133.08, 128.68, 126.46, 124.52, 79.39, 78.22, 74.67, 73.76, 72.86, 36.99, 26.28, 16.46, 16.07 ppm. Aufgrund zu geringer Löslichkeit wurde nur ein Teil der erwarteten Signale im ¹³C-Spektrum detektiert.

CHN-Analyse

C ₇₈ H ₇₈ N ₂₄ Na ₂ O ₂₂ S ₂ · 16 H ₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:	44.57	5.27	15.99	3.05
gefunden [%]:	44.55	4.98	16.00	3.01

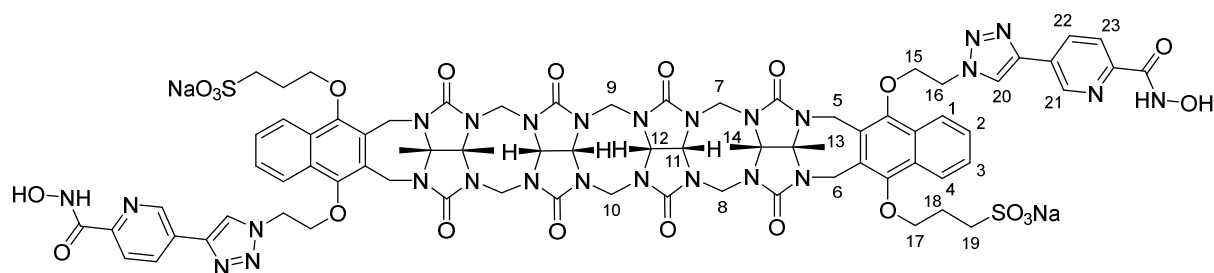
MS (ESI) m/z = 883.36 [M-2Na]²⁻, 588.93 [M-2Na-H]³⁻.

Smp. > 250 °C.

Bis(hydroxamsäure) Sc₉g

Diazid **9** wurde mit Alkin **27g** nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.3 umgesetzt und mittels präparativer HPLC nach Methode A aufgereinigt.

Experimenteller Teil



Ausbeute 62 mg (30.5 μmol , 15 %) beigefarbener Feststoff.

^1H NMR (600 MHz, D_2O , 353K): δ = 9.38–8.14 (m, 16H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 20-H, 21-H, 22-H, 23-H), 6.27–5.90 (m, 14H, 5-H^{exo}, 6-H^{exo}, 7-H^{exo}, 8-H^{exo}, 9-H^{exo}, 10-H^{exo}, 11-H, 12-H), 5.43–3.79 (m, 22H, 5-H^{endo}, 6-H^{endo}, 7-H^{endo}, 8-H^{endo}, 9-H^{endo}, 10-H^{endo}, 15-H, 16-H, 17-H), 3.81–3.79 (m, 4H, 19-H), 2.99–2.94 (m, 4H, 18-H), 2.43–2.34 (m, 12H, 13-H, 14-H) ppm.

^{13}C -NMR (151 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{MeOH-}d_4$ = 9:1 (v/v)): δ = 157.33, 149.18, 128.58, 128.34, 123.48, 122.29, 78.08, 74.63, 72.69, 36.28, 26.20, 15.90 ppm. Aufgrund zu geringer Löslichkeit wurde nur ein Teil der erwarteten Signale im ^{13}C -Spektrum detektiert.

CHN-Analyse

$\text{C}_{76}\text{H}_{76}\text{N}_{26}\text{Na}_2\text{O}_{22}\text{S}_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$	C	H	N	S
berechnet [%]:	44.93	4.96	17.92	3.16
gefunden [%]:	44.98	4.94	17.92	2.93

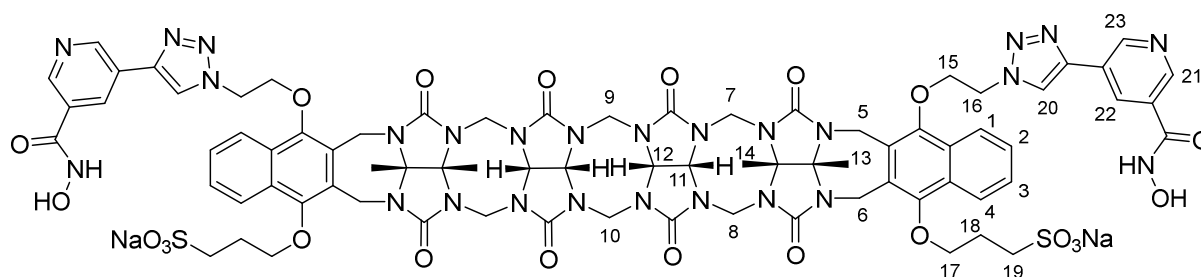
MS (ESI) m/z = 884.34 [$\text{M}-2\text{Na}$]²⁻.

Smp. > 250 °C.

Bis(hydroxamsäure) Sc_9e

Diazid **9** wurde mit Alkin **27e** nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.3 umgesetzt und mittels präparativer HPLC nach Methode A aufgereinigt. Aufgrund ausreichend unterschiedlicher Retentionszeiten konnten die beiden Isomere des Produkts chromatographisch voneinander getrennt werden.

Isomer Sc₉e_A (C_s-Symmetrie):



Ausbeute 104 mg (57.3 μmol, 28 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (600 MHz, D₂O/MeOH-*d*₄ = 9:1 (v/v)): δ = 8.80–8.78 (m, 2H, 21-H), 8.74–8.72 (m, 2H, 23-H), 8.26–8.24 (m, 2H, 22-H), 7.99–7.94 (m, 2H, 20-H), 7.83–7.73 (m, 4H, 1-H, 4-H), 7.55–7.49 (m, 4H, 2-H, 3-H), 5.55–5.13 (m, 14H, 5-H^{exo}, 6-H^{exo}, 7-H^{exo}, 8-H^{exo}, 9-H^{exo}, 10-H^{exo}, 11-H, 12-H), 4.45–3.66 (m, 22H, 5-H^{endo}, 6-H^{endo}, 7-H^{endo}, 8-H^{endo}, 9-H^{endo}, 10-H^{endo}, 15-H, 16-H, 17-H), 3.11–3.106 (m, 4H, 19-H), 2.30–2.19 (m, 4H, 18-H), 1.70–1.63 (m, 12H, 13-H, 14-H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz): Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ¹³C-Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

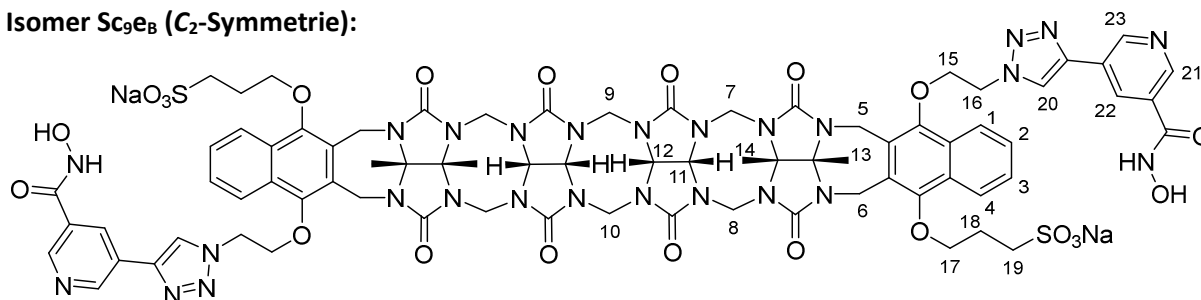
CHN-Analyse

C ₇₆ H ₇₆ N ₂₆ Na ₂ O ₂₂ S ₂ · 11 H ₂ O · 0.2 C ₂ F ₃ O ₂ Na	C	H	N	S
berechnet [%]:	44.96	4.84	17.84	3.14
gefunden [%]:	44.93	5.22	17.66	2.95

MS (ESI) *m/z* = 884.80 [M-2Na]²⁻, 589.55 [M-2Na-H]³⁻.

Smp. > 250 °C.

Isomer Sc₉e_B (C₂-Symmetrie):



Ausbeute 46 mg (25.3 μmol, 13 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (600 MHz, D₂O/MeOH-*d*₄ = 9:1 (v/v)): δ = 8.84–8.81 (m, 2H, 21-H), 8.75–8.71 (m, 2H, 23-H), 8.39–8.34 (m, 2H, 22-H), 8.18–8.13 (m, 2H, 1-H oder 4-H oder 20-H), 7.97–7.92 (m, 2H, 1-H oder 4-H oder 20-H), 7.68–7.64 (m, 2H, 1-H oder 4-H oder 20-H), 7.55–7.45 (m, 4H, 2-H, 3-H), 5.78–5.32 (m, 14H, 5-H^{exo}, 6-H^{exo}, 7-H^{exo}, 8-H^{exo}, 9-H^{exo}, 10-H^{exo}, 11-H, 12-H), 4.57–3.91 (m, 22H, 5-H^{endo}, 6-H^{endo}, 7-H^{endo}, 8-H^{endo}, 9-H^{endo}, 10-H^{endo}, 15-H, 16-H, 17-H), 3.16–3.12 (m, 4H, 19-H), 2.30–2.26 (m, 4H, 18-H), 1.64–1.61 (m, 12H, 13-H, 14-H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz): Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ¹³C-Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

CHN-Analyse

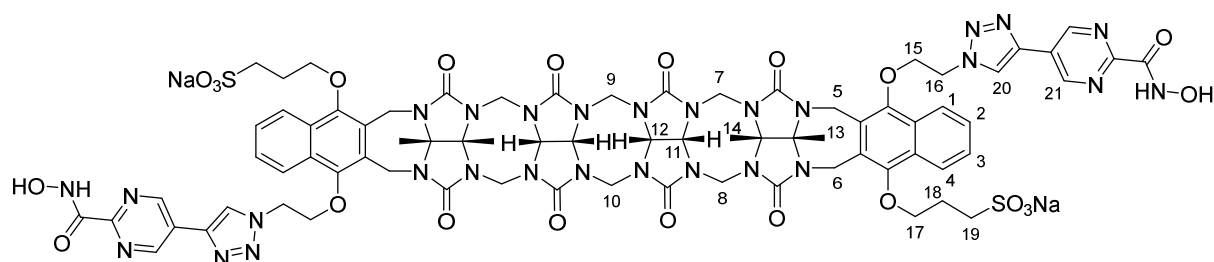
C ₇₆ H ₇₆ N ₂₆ Na ₂ O ₂₂ S ₂ · 13 H ₂ O · 2.6 C ₂ F ₃ O ₂ Na	C	H	N	S
berechnet [%]:	40.54	4.36	15.14	2.67
gefunden [%]:	40.21	4.59	15.65	2.72

MS (ESI) *m/z* = 884.79 [M-2Na]²⁻, 589.56 [M-2Na-H]³⁻.

Smp. > 250 °C.

Bis(hydroxamsäure) Sc₉h

Diazid **9** wurde mit Alkin **27h** nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.3 umgesetzt und mittels präparativer HPLC nach Methode B aufgereinigt.



Ausbeute 113 mg (62.2 μmol, 31 %) beigefarbener Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 9.24–8.63 (m, 6H, 20-H, 21-H), 8.00–7.51 (m, 8H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H), 5.50–5.14 (m, 14H, 5-H^{exo}, 6-H^{exo}, 7-H^{exo}, 8-H^{exo}, 9-H^{exo}, 10-H^{exo}, 11-H, 12-H), 4.39–3.73 (m, 22H, 5-H^{endo}, 6-H^{endo}, 7-H^{endo}, 8-H^{endo}, 9-H^{endo}, 10-H^{endo}, 15-H, 16-H, 17-H), 3.14–3.10 (m, 4H, 19-H), 2.25–2.21 (m, 4H, 18-H), 1.69–1.63 (m, 12H, 13-H, 14-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O/MeOH-*d*₄ = 9:1 (v/v)): δ = 157.61, 157.20, 154.70, 128.57, 125.37, 79.81, 78.33, 74.69, 52.16, 40.79, 37.55, 26.14, 15.74 ppm. Aufgrund zu geringer Löslichkeit wurde nur ein Teil der erwarteten Signale im ¹³C-Spektrum detektiert.

CHN-Analyse

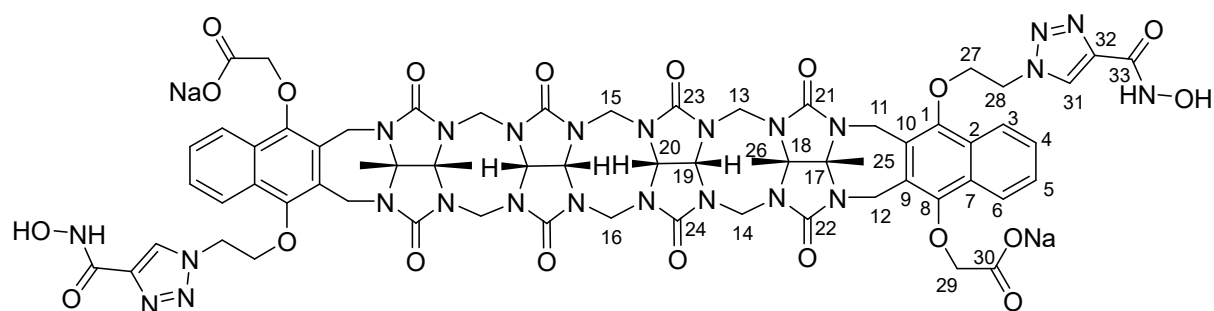
C ₇₄ H ₇₄ N ₂₈ Na ₂ O ₂₂ S ₂ · 18 H ₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:	41.50	5.18	18.31	2.99
gefunden [%]:	41.12	4.87	18.20	2.77

MS (ESI) $m/z = 885.34 [M-2Na]^2, 589.75 [M-2Na-H]^3$.

Smp. > 250 °C.

Bis(hydroxamsäure) Sc_{13a}

Diazid **13** wurde mit Alkin **27a** nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.3 umgesetzt. Das Produkt wurde ohne chromatographische Reinigung analysenrein erhalten.



Ausbeute 61 mg (39.8 μmol, 29 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.01–7.26 (m, 10H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 31-H), 5.71–5.21 (m, 14H, 11-H^{exo}, 12-H^{exo}, 13-H^{exo}, 14-H^{exo}, 15-H^{exo}, 16-H^{exo}, 19-H, 20-H), 4.96–3.85 (m, 22H, 11-H^{endo}, 12-H^{endo}, 13-H^{endo}, 14-H^{endo}, 15-H^{endo}, 16-H^{endo}, 27-H, 28-H, 29-H), 1.74–1.71 (m, 12H, 25-H, 26-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 175.94 + 175.70 (C30), 156.25 + 155.58 + 155.34 + 155.29 + 154.37 (C21, C22, C23, C24, C33), 147.82 + 147.71 + 146.62 + 146.33 (C1, C8, C32), 126.77 + 126.59 + 126.45 + 126.36 + 125.91 (C2, C3, C4, C5, C6, C7, C31), 121.83 + 121.62 (C9, C10), 78.20 + 78.11 + 76.72 + 73.06 + 72.79 + 71.56 + 71.38 + 70.93 + 70.03 + 69.78 (C17, C18, C19, C20, C27, C29), 52.19 + 49.94 + 49.85 + 47.76 + 47.52 + 47.28 (C13, C14, C15, C16, C28), 36.02 + 34.60 + 34.50 (C11, C12), 14.48 + 14.44 + 14.05 + 14.01 (C25, C26) ppm.

CHN-Analyse

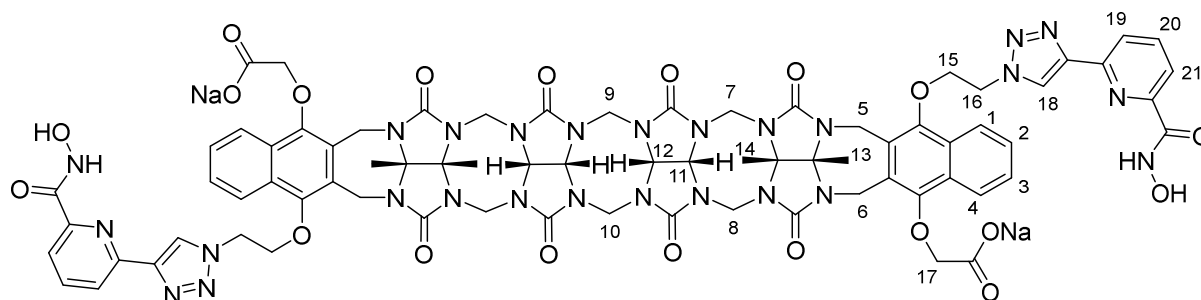
C ₆₄ H ₆₂ N ₂₄ Na ₂ O ₂₀ · 12 H ₂ O · 1.2 EtOH	C	H	N	S
berechnet [%]:	44.64	5.14	18.81	-
gefunden [%]:	44.29	4.70	18.60	-

MS (ESI) m/z = 743.10 [M-2Na]²⁻.

Smp. > 250 °C.

Bis(hydroxamsäure) Sc₁₃d

Diazid **13** wurde mit Alkin **27d** nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.3 umgesetzt. Das Produkt wurde ohne chromatographische Reinigung analysenrein erhalten.



Ausbeute 75 mg (44.4 μ mol, 30 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.29–7.19 (m, 16H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 18-H, 19-H, 20-H, 21-H), 5.60–5.17 (m, 14H, 5-H^{exo}, 6-H^{exo}, 7-H^{exo}, 8-H^{exo}, 9-H^{exo}, 10-H^{exo}, 11-H, 12-H), 4.63–3.83 (m, 22H, 5-H^{endo}, 6-H^{endo}, 7-H^{endo}, 8-H^{endo}, 9-H^{endo}, 10-H^{endo}, 15-H, 16-H, 17-H), 1.68–1.62 (m, 12H, 13-H, 14-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz): Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ¹³C-Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

CHN-Analyse

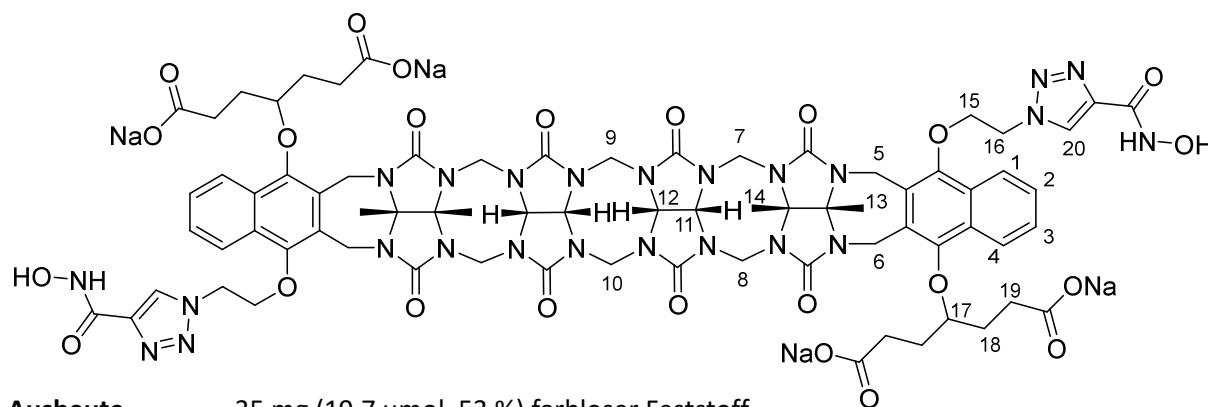
C ₇₄ H ₆₈ N ₂₆ Na ₂ O ₂₀ · 12 H ₂ O · 1.6 C ₂ F ₃ O ₂ Na	C	H	N	S
berechnet [%]:	43.71	4.37	17.17	-
gefunden [%]:	43.45	4.16	17.28	-

MS (ESI) $m/z = 820.14 [M-2Na]^2$.

Smp. > 250 °C.

Bis(hydroxamsäure) Sc₂₆a

Diazid **26** wurde mit Alkin **27a** nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.3 umgesetzt. Das Produkt wurde ohne chromatographische Reinigung analysenrein erhalten.



Ausbeute 35 mg (19.7 μmol, 53 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.22–7.20 (m, 10H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 20-H), 5.74–5.23 (m, 14H, 5-H^{exo}, 6-H^{exo}, 7-H^{exo}, 8-H^{exo}, 9-H^{exo}, 10-H^{exo}, 11-H, 12-H), 4.96–3.85 (m, 20H, 5-H^{endo}, 6-H^{endo}, 7-H^{endo}, 8-H^{endo}, 9-H^{endo}, 10-H^{endo}, 15-H, 16-H, 17-H), 2.43–2.16 (m, 8H, 19-H), 2.02–1.63 (m, 20H, 13-H, 14-H, 18-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz): Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ¹³C-Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

CHN-Analyse

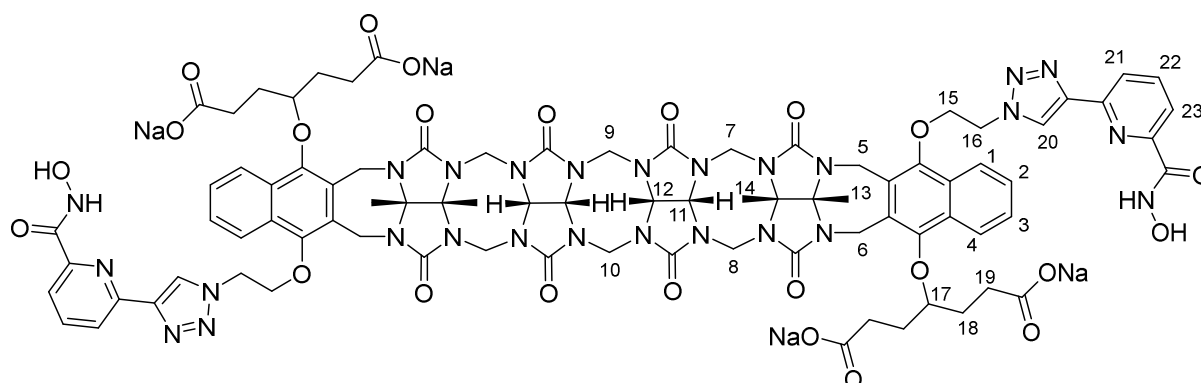
C ₇₄ H ₇₆ N ₂₄ Na ₂ O ₂₄ · 12 H ₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:	44.58	5.06	16.86	-
gefunden [%]:	44.60	5.13	16.81	-

MS (ESI) $m/z = 843.24 [M-4Na+2H]^{2-}$, $561.81 [M-4Na+H]^{3-}$.

Smp. > 250 °C.

Bis(hydroxamsäure) Sc₂₆d

Diazid **26** wurde mit Alkin **27d** nach der allgemeinen Vorschrift in 7.2.3 umgesetzt. Das Produkt wurde ohne chromatographische Reinigung analysenrein erhalten.



Ausbeute 41 mg (21.2 μmol, 57 %) farbloser Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.32–7.27 (m, 16H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 20-H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.70–5.22 (m, 14H, 5-H^{exo}, 6-H^{exo}, 7-H^{exo}, 8-H^{exo}, 9-H^{exo}, 10-H^{exo}, 11-H, 12-H), 5.08–3.83 (m, 20H, 5-H^{endo}, 6-H^{endo}, 7-H^{endo}, 8-H^{endo}, 9-H^{endo}, 10-H^{endo}, 15-H, 16-H, 17-H), 2.42–2.13 (m, 8H, 19-H), 2.01–1.60 (m, 20H, 13-H, 14-H, 18-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz): Aufgrund zu geringer Löslichkeit konnte kein ¹³C-Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

Experimenteller Teil

CHN-Analyse

$C_{84}H_{82}N_{26}Na_2O_{24} \cdot 15 H_2O$	C	H	N	S
berechnet [%]:	45.82	5.13	16.54	-
gefunden [%]:	45.60	4.92	16.60	-

MS (ESI)

$m/z = 920.66 [M-4Na+2H]^{2-}$, $613.45 [M-4Na+3H]^{3-}$, $459.79 [M-4Na]^{4-}$.

Smp.

> 250 °C.

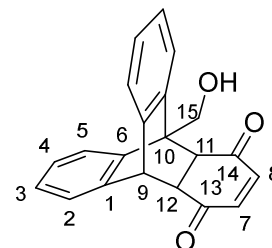
7.4 Synthese Triptycen-basierter acyclischer Cucurbiturile

Diels-Alder-Produkt 33d

Analog zu einer von Isaacs beschriebenen Methode^[89] wurde eine Lösung von 9-Anthracenmethanol (5.00 g, 24.0 mmol) und 1,4-Benzochinon (3.11 g, 28.8 mmol) in Xylol (30 mL) unter N₂ für 6 h refluxiert. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde der ausgefallene Feststoff filtriert, mit heißem Wasser (3 x 40 mL) gewaschen, getrocknet und aus Xylol (400 mL) umkristallisiert. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Xylol (2 x 20 mL) und Hexan (5 x 40 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute 5.58 g (17.6 mmol, 74 %), gelber Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 5-H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 2-H), 7.30–7.06 (m, 6H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 6.33 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, 7-H, 8-H), 6.27 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, 7-H oder 8-H), 4.90–4.85 (m, 1H, 15-H), 4.80 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, OH), 4.68–4.63 (m, 1H, 15-H), 3.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, 11-H oder 12-H), 3.24 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H, 11-H oder 12-H) ppm.



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 200.16 + 198.56 (C13, C14), 142.61 + 141.74 + 140.95 + 140.76 + 140.38 + 139.36 (C1, C6, C7, C8), 127.02 + 126.94 + 126.81 + 126.71 + 125.24 + 124.03 + 123.50 + 121.56 (C2, C3, C4, C5), 60.61 (C15), 51.47 + 49.78 + 49.64 + 49.42 (C9, C10, C11, C12) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3476 (O-H), 3044 (*C*_{sp²}-H), 2955 (*C*_{sp³}-H), 2903 (*C*_{sp³}-H), 1675 (C=O), 1656 (C=O), 1608 (C=C), 1457 (CH₂), 1011 (C-O), 762 cm⁻¹.

CHN-Analyse

	C ₂₁ H ₁₆ O ₃	C	H	N	S
berechnet [%]:		79.93	5.10	-	-
gefunden [%]:		79.76	5.07	-	-

MS (MALDI) *m/z* = 316.9 [M+H]⁺.

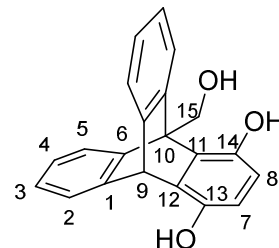
Smp.: Zersetzung ab 190 °C.

Triptycenderivat 34d

Verbindung **33d** (685 mg, 2.17 mmol) wurde in EtOH (7 mL) gelöst, die Lösung mit einer Spatelspitze NaOEt versetzt und für 90 min bei 80 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde in H₂O (30 mL) gegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Wasser (2 x 10 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute quantitativ, grauer Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.91 (sb, 1H, OH_{arom.}), 8.92 (sb, 1H, OH_{arom.}), 7.66 (sb, 2H, 2-H oder 5-H), 7.37 (d, J = 6.3, 2H, 2-H oder 5-H), 6.97 (m, 4H, 3-H, 4-H), 6.35 (m, 2H, 7-H, 8-H), 5.77 (s, 1H, OH_{aliph.}), 5.13 (s, 2H, 15-H) ppm.



¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 146.46 + 145.61 + 144.69 + 144.14 (C1, C6, C13, C14), 133.74 + 130.44 (C11, C12), 124.74 + 124.52 + 123.27 (C2, C3, C4, C5), 114.60 + 113.62 (C7, C8), 46.28 (C15), 38.34 + 38.13 (C9, C10) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3276 (O-H), 3062 (*C*_{sp²}-H), 1490, 1460 (CH₂), 1207, 1133 (C-O) cm⁻¹.

CHN-Analyse	C ₂₁ H ₁₆ O ₃ · 0.5 H ₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:		77.52	5.27	-	-
gefunden [%]:		77.22	5.37	-	-

MS (MALDI) *m/z* = 316.9 [M+H]⁺.

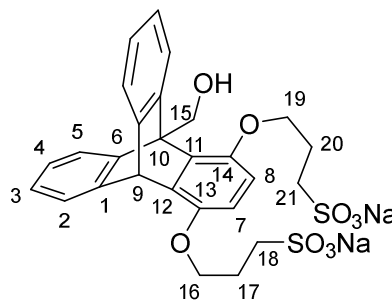
Smp > 250 °C.

Triptycenderivat 35d

Analog zu einer von Isaacs beschriebenen Methode^[89] wurde Natrium-3-brompropansulfonat (7.10 g, 31.6 mmol) zu einer Lösung aus **34d** (2.00 g, 6.32 mmol) in 1 M Natronlauge (31.6 mL) und 1,4-Dioxan (15.8 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch bei 50 °C für 20 h gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abzentrifugiert, mit Aceton (3 x 20 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH/H₂O (3:1, v/v) gereinigt.

Ausbeute 1.88 g (3.11 mmol, 48 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, D₂O, 80 °C): δ = 8.35 (s, 2H, 2-H oder 5-H), 8.24 (d, J = 6.7 Hz, 2H, 2-H oder 5-H), 7.83 (m, 4H, 3-H, 4-H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 7-H oder 8-H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 7-H oder 8-H), 6.67 (s, 1H, OH), 6.07 (s, 2H, 15-H), 4.86–4.79 (m, 4H, 16-H, 19-H), 3.85–3.79 (m, 4H, 18-H, 20-H), 3.01–2.94 (m, 4H, 17-H, 20-H) ppm.



¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 145.91, 124.58, 123.21, 68.61, 48.16, 46.49, 25.63 ppm. Aufgrund mehrerer Rotationsisomere wurde nur ein Teil der erwarteten Signale im ¹³C-Spektrum detektiert.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3425 (O-H), 2949 (*C*_{sp³}-H), 1639 (C=C), 1491, 1468 (CH₂), 1185, 1139 (C-O) cm⁻¹.

CHN-Analyse	C ₂₇ H ₂₆ Na ₂ O ₉ S ₂ · 5.5 H ₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:		46.09	5.30	-	9.11
gefunden [%]:		45.76	5.00	-	9.48

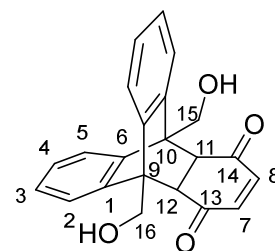
MS (MALDI) *m/z* = 605.4 [M+H]⁺.

Smp. > 250 °C.

Diels-Alder-Produkt 33e

Analog zu einer von Isaacs beschriebenen Methode^[89] wurde 9,10-Di(hydroxymethyl)anthracen **31e** (2.43 g, 10.2 mmol) und 1,4-Benzochinon (1.32 g, 12.2 mmol) in Xylol (17 mL) gelöst und die Lösung unter N₂-Atmosphäre für 6 h bei 140 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung in H₂O (100 mL) gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert, mit heißem Wasser (3 x 30 mL) und Hexan (30 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute 2.73 g (7.88 mmol, 77 %) grauer Feststoff.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, 2-H oder 5-H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 2-H oder 5-H), 7.30–7.12 (m, 6H, 3-H, 4-H, 2-H oder 5-H), 6.87 (s, 1H, 7-H oder 8-H), 6.26–6.23 (m, 1H, 7-H oder 8-H), 5.29 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, OH), 5.19 (m, 2H, 15-H oder 16-H), 4.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, OH), 4.82–4.71 (m, 2H, 15-H oder 16-H), 3.14 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, 11-H oder 12-H), 2.76 (d, *J* = 9.7, 1H, 11-H oder 12-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 197.42 (C13, C14), 145.14 + 144.85 + 141.94 + 141.16 + 139.63 (C1, C6, C7, C8), 126.62 + 125.80 + 125.65 + 125.40 + 125.36 + 122.59 + 121.52 + 118.89 (C2, C3, C4, C5), 97.78 (C15, C16), 64.87 + 58.55 + 56.11 + 54.60 + 52.01 (C9, C10, C11, C12) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3415 (O-H), 2946 (*C*_{sp³}-H), 1721 (C=O), 1464 (CH₂), 1177 (C-O) cm⁻¹.

CHN-Analyse

C ₂₂ H ₁₈ O ₄	C	H	N	S
berechnet [%]:	76.29	5.24	-	-
gefunden [%]:	74.58	5.11	-	-

Das Produkt wurde nicht analysenrein erhalten.

MS (MALDI) *m/z* = 369.0 [M+Na]⁺.

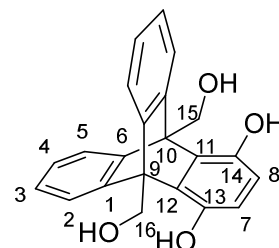
Smp. > 250 °C.

Triptycenderivat 34e

Verbindung **33e** (2.73 g, 7.88 mmol) wurde in Ethanol (30 mL) gelöst, die Lösung mit einer Spatelspitze NaOEt versetzt und für 2 h bei 85 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert, mit Wasser (3 x 30 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute 1.75 g (5.05 mmol, 64 %), grauer Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.17 (sb, 1H, OH_{arom.}), 8.62 (sb, 1H, OH_{arom.}), 7.77 (sb, 3H, 2-H, 5-H), 7.22 (sb, 1H, 2-H oder 5-H), 7.01 (sb, 4H, 3-H, 4-H), 6.49-6.43 (m, 2H, 7-H, 8-H), 5.32–5.22 (m, 3H, OH_{aliph.}, 15-H oder 16-H), 5.10 (sb, 1H, OH_{aliph.}), 4.93 (sb, 2H, 15-H oder 16-H) ppm.



¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 147.35 + 139.91 (C13, C14), 134.65 + 133.39 + 133.10 + 131.53 + 129.65 + 127.50 + 126.84 + 126.36 + 125.73 + 125.51 + 125.43 + 125.35 + 125.29 + 122.05 (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C11, C12), 81.97 + 80.66 (C15, C16), 73.48 + 72.55 (C9, C10) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3276 (O-H), 3062 (*C*_{sp²}-H), 1490, 1460 (CH₂), 1207, 1133 (C-O) cm⁻¹.

CHN-Analyse	C ₂₂ H ₁₈ O ₄ · 0.2 H ₂ O	C	H	N	S
	berechnet [%]:	75.50	5.30	-	-
	gefunden [%]:	75.41	5.25	-	-

Das Produkt wurde nicht analysenrein erhalten.

MS (MALDI) m/z = 345.9 [M+H]⁺.

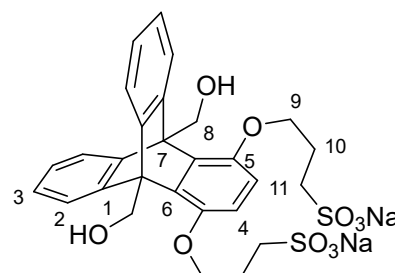
Smp. > 250 °C.

Triptycenderivat 35e

Analog zu einer von Isaacs beschriebenen Methode^[89] wurde Natrium-3-brompropansulfonat (4.16 g, 18.5 mmol) zu einer Lösung aus **34e** (1.28 g, 3.70 mmol) in 1 M Natronlauge (18 mL) und 1,4-Dioxan (9 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch bei 50 °C für 20 h gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abzentrifugiert, mit EtOH (3 x 30 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus EtOH/H₂O (3:1, v/v) gereinigt. Der erhaltene Feststoff wurde zuletzt in Wasser aufgenommen und die Lösung gefriergetrocknet.

Ausbeute 1.52 g (2.40 mmol, 65 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, D₂O, 80 °C): δ = 8.43 (sb, 4H, 2-H), 7.90 (s, 4H, 3-H), 7.52 (s, 2H, 4-H), 6.13 (s, 4H, 8-H), 4.83 (sb, 4H, 9-H), 3.81 (t, J = 7.2 Hz, 4H, 11-H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 4H, 10-H) ppm.



¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 145.98, 123.59, 48.31 ppm. Aufgrund mehrerer Rotationsisomere wurde nur ein Teil der erwarteten Signale im ¹³C-Spektrum detektiert.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3426 (O-H), 2950 (C_{sp^3} -H), 2893 (C_{sp^3} -H), 1642 (C=C), 1489, 1467 (CH₂), 1152 (C-O) cm⁻¹.

CHN-Analyse

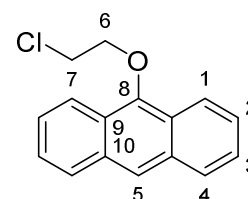
$C_{28}H_{28}Na_2O_{10}S_2 \cdot 2 H_2O$	C	H	N	S
berechnet [%]:	50.15	4.81	-	9.56
gefunden [%]:	50.44	4.75	-	9.48

MS (MALDI) m/z = 635.1 [M + H]⁺.

Smp. > 250 °C.

9-(2-Chlorethoxy)anthracen^[158] (32f)

Anthron (9.71 g, 50.0 mmol) wurde in Benzol (200 mL) gelöst und die Lösung unter Rühren mit konzentrierter Schwefelsäure (2.5 mL) und 2-Chlorethanol (40.3 g, 500 mmol, 33.3 mL) versetzt. Danach wurde sie für 24 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung in gesättigte NaHCO₃-Lösung (500 mL) gegossen und das erhaltene Gemisch mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (2 x 100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt aus EtOH (20 mL) umkristallisiert.



Ausbeute 1.80 g (7.01 mmol, 70 %), braungrüne Kristalle.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 1-H), 8.26 (s, 1H, 5-H), 8.01 (d, J = 7.4 Hz, 2H, 4-H), 7.53–7.46 (m, 5H, 2-H, 3-H), 4.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H, 6-H), 4.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H, 7-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 150.16 (C8), 132.47 (C10), 128.62 (C4), 125.72 (C3), 125.68 (C2), 124.72 (C9), 122.96 (C5), 122.22 (C1), 75.09 (C6), 43.33 (C7) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3053 (C_{sp^2} -H), 2915 (C_{sp^3} -H), 2868 (C_{sp^3} -H), 1623 (C=C), 1443 (CH₂), 1413, 1338, 1091 (C–O–C), 1011, 737 cm⁻¹.

CHN-Analyse	C ₁₆ H ₁₃ ClO	C	H	N	S
berechnet [%]:		74.86	5.10	-	-
gefunden [%]:		74.77	5.07	-	-

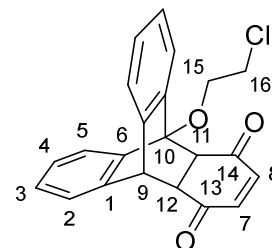
Smp. 217–218 °C.

Diels-Alder-Produkt 33f

Analog zu einer literaturbekannten Vorschrift^[159] wurden **31f** (2.72 g, 10.6 mmol) und 1,4-Benzochinon (2.29 g, 21.2 mmol) in trockenem DCM (30 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Zur Reaktionsmischung wurde AlCl₃ (1.42 g, 10.6 mmol) zugegeben, diese für 15 min bei 0 °C gerührt und weitere 75 min ohne Kühlung. Anschließend wurde die Mischung durch die Zugabe von festem Na₂CO₃ (2.25 g) und H₂O (3.8 mL) neutralisiert und 10 min weitergerührt. Nach wiederholter Zugabe von Na₂CO₃ (3.50 g) wurde für weitere 10 min gerührt. Darauffolgend wurde das Reaktionsgemisch filtriert, das Lösungsmittel des Filtrats destillativ entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt [SiO₂, Hexan/Ethylacetat = 3:1 (v/v)].

Ausbeute 1.10 g (3.02 mmol, 29 %), braungrüne Kristalle.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.44 (d, *J* = 8.8, 2H, 5-H), 7.71 (d, *J* = 8.8, 2H, 2-H), 7.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, 4-H), 7.43 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H, 3-H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H, 7-H), 6.74 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 9-H), 4.61 (s, 1H, 11-H oder 12-H), 4.54 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, 15-H), 4.22 (s, 1H, 11-H oder 12-H), 4.09 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, 16-H) ppm.



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 151.29 (C10), 149.33 (C14), 148.18 (C13), 131.56 (C1), 126.78 (C3), 126.52 (C2), 126.02 (C6), 125.90 (C4), 124.75 (C12), 124.69 (C11), 122.52 (C5), 118.71 (C9), 116.95 (C7), 116.74 (C8), 75.33 (C16), 43.31 (C15) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3065 (C_{sp}²-H), 2932 (C_{sp}³-H), 1622 (C=C), 1438 (CH₂), 1164 (C-O), 782 (C-Cl) cm⁻¹.

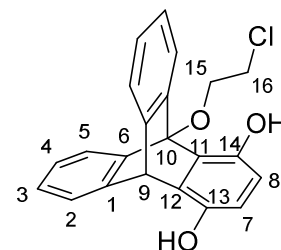
CHN-Analyse	$C_{22}H_{17}ClO_3 \cdot 0.1 AlCl_3$	C	H	N	S
	berechnet [%]:	69.88	4.53	-	-
	gefunden [%]:	69.88	4.57	-	-

MS (MALDI) $m/z = 364.90 [M+H]^+$.

Smp. 165–167 °C.

Triptycenderivat **34f**

Analog zu einer von Isaacs beschriebenen Methode^[89] wurde **33f** (1.40 g, 3.84 mmol) in einer Lösung von HBr in Essigsäure (5 mL, 7.25 μ mol HBr/mL HOAc) gelöst und die Mischung für 2 h zum Sieden erhitzt. Die noch warme Reaktionslösung wurde in H₂O (150 mL) gegossen, das erhaltene Gemisch mit EtOAc (100 mL) extrahiert und die organische Phase mit H₂O (3 x 100 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet.



Ausbeute 1.03 g (3.02 mmol, 74 %) hellbrauner Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.89$ (s, 1H, 14-OH), 8.52 (s, 1H, OH), 8.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 5-H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2-H), 7.58–7.54 (m, 2H, 4-H), 7.46–7.42 (m, 2H, 3-H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 8-H), 6.80 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H, 7-H), 6.52 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, 9-H), 4.46 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, 15-H), 4.25 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, 16-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 149.66$ (C10), 149.02 (C14), 148.12 (C13), 130.64 (C1), 130.23 (C6), 126.99 (C2), 125.51 (C3), 125.37 (C4), 124.47 (C11), 123.78 (C12), 121.80 (C5), 118.45 (C9), 116.38 (C8), 115.75 (C7), 75.18 (C15), 44.38 (C16) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu} = 3376$ (O-H), 3064 (C_{sp^2} -H), 2934 (C_{sp^3} -H), 1625 (C=C), 1436 (CH₂), 1164 (C-O), 782 (C-Cl) cm⁻¹.

CHN-Analyse Das Produkt wurde nicht analysenrein erhalten.

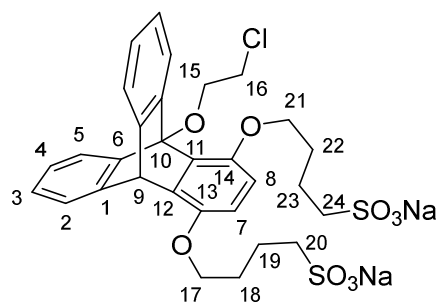
MS (MALDI) $m/z = 364.90 [M+H]^+$.

Smp. > 250 °C.

Triptycenderivat 35f

Analog zu einer von Isaacs beschriebenen Methode^[89] wurde Butansulton (0.70 mL, 0.94 g, 6.85 mmol) zu einer Lösung aus **34f** (1.00 g, 2.74 mmol) in 1,4-Dioxan (6 mL) und Natronlauge (12 mL, 1 M) gegeben und die so erhaltene Mischung für 3 d bei 25 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Rohprodukt solange in EtOH (30 mL) suspendiert, die Suspension im Ultraschallbad behandelt und der Feststoff abzentrifugiert, bis die überstehende Lösung nur noch leicht hellbraun war. Das Produkt wurde im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute 1.16 g (1.70 mmol, 62 %) hellbrauner Feststoff.



¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 5-H), 7.38–7.33 (m, 4H, 2-H, 4-H), 7.15–7.11 (m, 2H, 3-H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 8-H), 6.82 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H, 7-H), 6.44 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, 9-H), 4.43–4.40 (m, 2H, 15-H), 4.03–4.00 (m, 2H, 16-H), 3.53 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, 17-H, 21-H), 2.69–2.65 (m, 2H, 20-H oder 24-H), 2.08–2.04 (m, 2H, 20-H oder 24-H), 1.56–1.54 (m, 2H, 18-H oder 22-H), 1.45–1.41 (m, 2H, 18-H oder 22-H), 1.08 (qui, *J* = 7.2 Hz, 2H, 19-H oder 23-H), 0.81 (qui, *J* = 7.2 Hz, 2H, 19-H oder 23-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 157.84 (C13), 144.04 (C10), 132.18 (C1), 128.78 (C11), 126.80 (C12), 126.54 + 125.88 (C2, C3), 124.98 + 124.81 (C8, C6), 124.15 + 124.03 (C5, C9), 115.16 (C8), 114.72 (C7), 59.75 (C21), 59.24 (C17), 58.35 (C15), 47.97 (C24), 47.72 (C20), 43.39 (C16), 27.48 (C18), 24.31 (C22), 18.23 (C19), 17.92 (C23) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 2947 (*C*_{sp³}-H), 2872 (*C*_{sp³}-H), 1622 (C=C), 1428 (CH₂), 1176 (C-O), 1045 (C-O) cm⁻¹.

CHN-Analyse

C ₃₀ H ₃₁ ClNa ₂ O ₉ S ₂	C	H	N	S
berechnet [%]:	52.90	4.59	-	9.41
gefunden [%]:	52.88	4.57	-	9.28

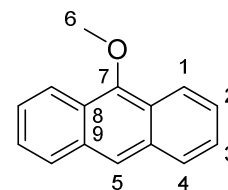
MS (ESI) $m/z = 657.1 [M-Na]^+$.

Smp. $> 250\text{ }^\circ\text{C}$.

9-Methoxyanthracen^[136] (32g)

Zu einer Lösung von Anthron (1.94 g, 10.0 mmol) in MeOH/Benzol (60 mL, 1:1, v/v) wurde unter Rühren Trimethylorthoformiat (1.06 g, 1.10 mL, 10.0 mmol) gegeben und die so erhaltene Mischung 4 d zum Sieden erhitzt. Falls der Umsatz dann noch nicht vollständig war, wurde so lange weiteres Trimethylorthoformiat (1.06 g, 1.10 mL, 10.0 mmol) zugesetzt und 24 h refluxiert bis das Edukt verbraucht war. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung in gesättigte, wässrige NaHCO₃-Lösung (100 mL) gegossen. Die Mischung wurde mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (2 x 50 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt aus EtOH (20 mL) umkristallisiert.

Ausbeute 1.61 g (7.73 mmol, 77 %), farblose Kristalle.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.32\text{--}8.30$ (m, 2H, 1-H), 8.24 (s, 1H, 5-H), 8.02–7.99 (m, 2H, 4-H), 7.50–7.46 (m, 4H, 2-H, 3-H), 4.16 (s, 3H, 6-H) ppm.

CHN-Analyse

	C ₁₅ H ₁₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:		86.51	5.81	-	-
gefunden [%]:		86.25	5.98	-	-

MS (GC/MS) $m/z = 208.1 [M]^+$.

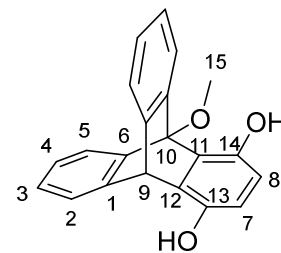
Diels-Alder-Produkt 34g

Analog zu einer beschriebenen Methode^[159] wurden **32g** (208 mg, 1.00 mmol) und 1,4-Benzochinon (216 mg, 2.00 mmol) in trockenem DCM (2.5 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Zur Reaktionsmischung wurde AlCl₃ (133 mg, 1.00 mmol) zugegeben und anschließend für 15 min bei 0 °C gefolgt von weiteren 4 h bei 25 °C gerührt. Die Mischung wurde durch Zugabe von festem Na₂CO₃ (212 mg) und H₂O (0.36 mL) neutralisiert und 10 min gerührt. Nach erneuter Zugabe von Na₂CO₃

(330 mg) wurde für weitere 10 min gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch filtriert, das Lösungsmittel des Filtrats destillativ entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt [SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1 (v/v)].

Ausbeute 86 mg (0.27 mmol, 27 %) bräunlich-grüner Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.87 (s, 1H, 14-OH), 8.49 (s, 1H, 13-OH), 8.29 (m, 2H, 5-H), 7.61 (m, 2H, 2-H), 7.54 (m, 2H, 4-H), 7.42 (m, 2H, 3-H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 6.79 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H, 7-H), 6.51 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 9-H), 4.13 (s, 3H, 15-H) ppm.



¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 151.17 (C10), 149.71 (C14), 148.19 (C13), 130.34 (C1 oder C6), 130.17 (C1 oder C6), 127.05 (C2), 125.47 (C3), 125.23 (C4), 124.58 (C11 oder C12), 123.60 (C11 oder C12), 121.91 (C5), 118.54 (C9), 116.41 (C8), 115.74 (C7), 63.11 (C15) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3452 (O-H), 3306 (O-H), 3052 (*C*_{sp²}-H), 2939 (*C*_{sp³}-H), 1465 (CH₂), 1093 (C-O) cm⁻¹.

CHN-Analyse	C ₂₁ H ₁₆ O ₃ · 0.05 AlCl ₃	C	H	N	S
berechnet [%]:		78.08	4.99	-	-
gefunden [%]:		78.19	4.88	-	-

MS (GC/MS) *m/z* = 316.1 [M]⁺.

Smp. > 250 °C.

Triptycenderivat 35g

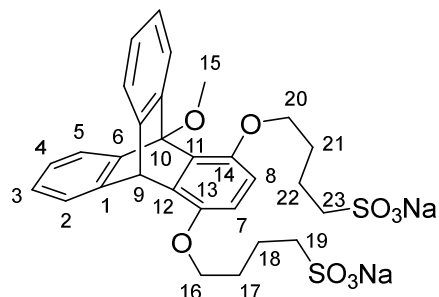
Analog zu einer von Isaacs beschriebenen Methode^[89] wurde Butansulton (0.18 mL, 238 mg, 1.75 mmol) zu einer Mischung aus **34g** (221 mg, 0.70 mmol) in 1,4-Dioxan (1.4 mL) und Natronlauge (2.8 mL, 1 M) gegeben und die Mischung für 3 d bei 25 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in MeCN (30 mL) getropft, die ölige Produktphase abzentrifugiert und die überstehende Lösung

verworfen. Der Rückstand wurde mit EtOH (5 mL) versetzt. Der entstandene braune Feststoff wurde abzentrifugiert und mit EtOH (3 x 10 mL) und Et₂O (2 x 10 mL) gewaschen. Der Feststoff wurde im Hochvakuum vorgetrocknet, in Wasser aufgenommen und die Lösung gefriergetrocknet.

Ausbeute 236 mg (0.37 mmol, 53 %) hellbrauner Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 5-H), 7.43–7.36 (m, 4H, 2-H, 4-H), 7.17–7.15

(m, 2H, 3-H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, 8-H), 6.82 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H, 7-H), 6.45 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, 9-H), 4.13 (s, 3H, 15-H), 3.57 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 20-H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 16-H), 2.69 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 19-H), 2.16 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 23-H), 1.62–1.54 (m, 2H, 18-H), 1.44–1.37 (m, 2H, 17-H), 1.18–1.11 (m, 2H, 21-H), 0.94–0.87 (m, 2H, 22-H) ppm.



¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 151.92 (C13), 150.13 (C10), 129.60 (C1), 128.29 (C11), 128.26 (C12), 125.57 (C2), 125.23 (C3), 124.88 (C4), 122.81 (C6), 120.90 (C5), 117.89 (C9), 116.02 (C8), 114.72 (C7), 69.24 (C20), 67.28 (C16), 62.50 (C15), 49.76 (C19), 49.12 (C23), 26.47 (C17), 26.22 (C21), 19.89 (C18), 19.31 (C22) ppm.

ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3063 (*C*_{sp²}-H), 2929 (*C*_{sp³}-H), 2872 (*C*_{sp³}-H), 1622 (C=C), 1495 (CH₂), 1174 (C-O), 1042 (C-O) cm⁻¹.

CHN-Analyse

	C ₂₉ H ₃₀ Na ₂ O ₉ S ₂	C	H	N	S
berechnet [%]:		52.90	4.59	-	9.41
gefunden [%]:		52.88	4.57	-	9.28

MS (ESI) *m/z* = 609.15 [M-Na]⁻, 293.07 [M-2Na]²⁻.

Smp. 191 °C.

2-Acetyl-1,4-di(3-sulfonatobutoxy)naphthalin YC-A

1,4-Di(3-sulfonatobutoxy)naphthalin (YC) (293 mg, 0.61 mmol) wurde in TFA/Ac₂O (2 mL, 1:1, v/v) gelöst und die Mischung für 3 h bei 70 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in MeCN (15 mL) getropft, der entstandene Feststoff abzentrifugiert, mit EtOH (3 x 10 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus EtOH/H₂O (30 mL, 3:1, v/v) umkristallisiert.

Ausbeute 265 mg (0.51 mmol, 84 %) roter Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.15–8.11 (m, 1H, 9-H), 8.05–8.01 (m, 1H, 6-H), 7.62–7.58 (m, 2H, 7-H, 8-H), 6.84 (s, 1H, 2-H), 4.09–4.07 (m, 2H, 11-H oder 15-H), 3.87–3.84 (m, 2H, 11-H oder 15-H), 3.03–2.97 (m, 4H, 14-H, 18-H), 2.69 (s, 3H, 20-H), 1.99–1.90 (m, 8H, 12-H, 13-H, 16-H, 17-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 203.86 (C19), 149.64 (C1), 148.45 (C4), 127.71 (C7 oder C8), 127.45 (C5), 126.89 (C7 oder C8), 126.17 (C10), 122.22 (C6 oder C9), 121.21 (C6 oder C9), 102.44 (C2), 75.69 (C11 oder C15), 67.37 (C11 oder C15), 49.94 (C14 oder C18), 49.91 (C14 oder C18), 29.35 (C20), 27.54 (C12 oder C16), 26.56 (C12 oder C16), 20.35 (C13 oder C17), 20.15 (C13 oder C17) ppm.

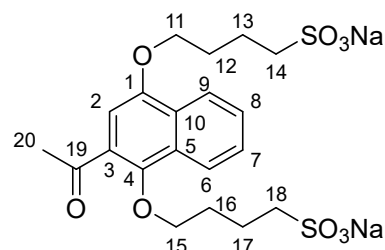
ATR-IR $\tilde{\nu}$ = 3073 (*C*_{sp²}-H), 2876 (*C*_{sp³}-H), 1738 (C=O), 1364 (CH₂), 1042 (C-O) cm⁻¹.

CHN-Analyse

C ₂₀ H ₂₄ Na ₂ O ₉ S ₂ · 2.4 H ₂ O	C	H	N	S
berechnet [%]:	42.76	5.17	-	11.42
gefunden [%]:	42.75	4.75	-	11.12

MS (ESI) *m/z* = 495.12[M-Na]⁻, 236.33 [M-2Na]²⁻.

Smp. > 250 °C



7.5 Bindungsstudien

7.5.1 Quantitative Bindungsstudien

Die ITC-Experimente wurden in Wasser durchgeführt. Der Gast Acetylcholin (**ACh**) wurde als Chloridsalz verwendet. **ACh** und das jeweilige aCB wurden mithilfe einer analytischen Präzisionswaage eingewogen und in einer jeweils definierten Menge Wasser aufgelöst. Die Lösungen wurden zur sofortigen Analyse in die vorher mehrfach mit Wasser gespülten Behälter des Systems eingefüllt. Die Konzentrationen der Bindungspartner, die für die individuellen Messungen verwendet wurden, sind in Tabelle 7.1 aufgeführt. Die Messungen wurden bei 25 °C mit folgenden Parametern durchgeführt: *reference power* = 30.0–34.8 $\mu\text{Cal/s}$, *string speed* = 307 rpm, *filter period* = 2 s, *injection delay* = 8 s, *spacing time* = 180 s. Für die ersten 19 Injektionen wurde ein Injektionsvolumen von 4 μL und für die Injektionen 20–38 ein Injektionsvolumen von 8 μL gewählt. Die automatische Basislinienkorrektur und Peakintegration der Rohthermogramme wurde durch Singularwertzerlegung und Peakformanalyse abhängig von der Qualität des erhaltenen Fit mit den Programmen Data Analysis Origin 7.0, NITPIC^[160] oder Sedphat durchgeführt.^[161]

Tabelle 7.1: Konzentrationen der Titrations der verschiedenen aCB mit dem Gast **ACh**.

Rezeptor	Konzentration Rezeptor [mM]	Konzentration ACh [mM]
B_{Cbx}-aCB	0.5	10
B-aCB	0.5	10
Me₂-B-aCB	0.5	10
N-aCB	0.5	10
N_{Bu}-aCB	0.5	10
9a	2.5	150
9b	2.5	150
13	2.0	40
26	2.0	40

7.5.1 Strukturelle Charakterisierung der Wirt-Gast-Komplexe der aCB mit ACh

Es wurde jeweils 1 mL einer 2 mM Stammlösungen des jeweiligen aCB und 5 mL einer 2 mM Stammlösung von **ACh** in D₂O hergestellt. Anschließend wurden für jedes aCB drei NMR-Proben mit den in Tabelle 7.2 angegebenen Mischungsverhältnissen hergestellt und diese ¹H-NMR-spektroskopisch vermessen, wobei die Referenzprobe des reinen Gasts **ACh** (Probe 3) nur einmal hergestellt und für jedes aCB vergleichend verwendet wurde. Die Messungen wurden bei 400 MHz und 25 °C durchgeführt.

Tabelle 7.2: *Mischungsverhältnisse der NMR-Proben zur strukturellen Charakterisierung der Wirt-Gast-Komplexe.*

NMR-Probe	1	2	3
Stammlösung aCB [μ L]	300	300	-
Stammlösung ACh [μ L]	300	-	300
D ₂ O [μ L]	-	300	300

7.6 Dynamische NMR-Spektroskopie

Die ^1H -NMR-Spektren einer 1 mM Lösung von **35d** in D_2O wurden am FT-NMR-Geräten Avance 600 der Fa. Bruker aufgenommen. Die Spektren wurden bei acht unterschiedlichen Temperaturen im Bereich von 10-80 °C in gemessen. Ausgehend von den erhaltenen ^1H -NMR-Spektren wurden die Geschwindigkeitskonstanten bei den verschiedenen Temperaturen durch Linienformanalyse mithilfe des Programms WINDNMR^[138] ermittelt. Mit den erhaltenen Geschwindigkeitskonstanten wurden mithilfe der Eyring-Gleichung die freien Aktivierungsenthalpien der Rotation berechnet. Die ermittelten Parameter sind in Tabelle 7.3 dargestellt.

Tabelle 7.3: *Durch Linienformanalyse ermittelte Geschwindigkeitskonstanten k und berechnete Aktivierungsenthalpien ΔG^\ddagger der Rotation der Hydroxymethylgruppe von **35d**.*

T [K]	k [s^{-1}] ^a	$\ln(k/T)$	ΔG^\ddagger [kJ/mol]
353	22864	-4.17	57.5
343	8354	-3.19	58.6
333	3584	-2.38	59.2
323	1394	-.146	59.9
313	764	-0.89	59.5
303	275	0.10	60.1
293	75	1.36	61.2
283	3.1	4.51	66.5

^a Die Geschwindigkeitskonstanten wurden durch Computersimulation mithilfe des Programms WINDNMR^[138] ermittelt.

8 Literaturverzeichnis

- [1] G. von Leitner, *Der Fall Clara Immerwahr. Leben für eine humane Wissenschaft*, 2. Aufl., Beck, München, **1994**.
- [2] U. Trumpener, *J. Mod. Hist.* **1975**, *47*, 460–480.
- [3] J. P. Robinson in *The Problem of Chemical and Biological Warfare. Volume I, The Rise of CB Weapons* (Hrsg.: J. P. Robinson), Stockholm International Peace Research Institute, Stockholm, New York, **1971**, S. 25–58.
- [4] J. B. Tucker in *War of Nerves. Chemical Warfare from World War I to al-Qaeda* (Hrsg.: J. B. Tucker), Pantheon Books, New York, **2006**, S. 24–43.
- [5] G. Schrader, *Angew. Chem.* **1950**, *62*, 471–490.
- [6] E. M. Spiers in *Chemical Warfare* (Hrsg.: E. M. Spiers), Palgrave Macmillan UK, London, **1986**, S. 53–88.
- [7] F. R. Sidell in *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare* (Hrsg.: F. R. Sidell, E. T. Takafugi, D. R. Franz), TMM Publications, Washington, DC, **1997**, S. 129–179.
- [8] K. Kuca, D. Jun, J. Cabal, M. Hrabnova, L. Bartosova, V. Opletalova, *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2006**, *98*, 389–394.
- [9] N. Aurbek, H. Thiermann, L. Szinicz, P. Eyer, F. Worek, *Toxicology* **2006**, *224*, 91–99.
- [10] H. Thiermann, F. Worek, K. Kehe, *Chem. Biol. Interact.* **2013**, *206*, 435–443.
- [11] M. Kloske, Z. Witkiewicz, *Chemosphere* **2019**, *221*, 672–682.
- [12] S. Costanzi, J.-H. Machado, M. Mitchell, *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9*, 873–885.
- [13] OPCW, "Chemical Weapons Convention", zu finden unter <https://www.opcw.org/chemical-weapons-convention>; zuletzt abgerufen am: 04.11.2020.
- [14] C. Macilwain, *Nature* **1993**, *363*, 3.
- [15] H. John, M. J. van der Schans, M. Koller, H. E. T. Spruit, F. Worek, H. Thiermann, D. Noort, *Forensic Toxicol.* **2018**, *36*, 61–71.
- [16] OPCW, "OPCW Fact-Finding Mission Confirms Use of Chemical Weapons in Khan Shaykhun on 4 April 2017", zu finden unter <https://www.opcw.org/media-centre/news/2017/06/opcw-fact-finding-mission-confirms-use-chemical-weapons-khan-shaykhun-4>; zuletzt abgerufen am: 04.11.2020.
- [17] A. Hoffman, A. Eisenkraft, A. Finkelstein, O. Schein, E. Rotman, T. Dushnitsky, *Mil. Med.* **2007**, *172*, 607–610.
- [18] R. C., C. Sang-Hun, "Kim Jong-nam Was Killed by VX Nerve Agent, Malaysians Say", zu finden unter <https://www.nytimes.com/2017/02/23/world/asia/kim-jong-nam-vx-nerve-agent.html>; zuletzt abgerufen am: 04.11.2020, **2017**.
- [19] J. A. Vale, T. C. Marrs, R. L. Maynard, *Clin. Toxicol.* **2018**, *56*, 1093–1097.
- [20] D. Steindl, W. Boehmerle, R. Körner, D. Praeger, M. Haug, J. Nee, A. Schreiber, F. Scheibe, K. Demin, P. Jacoby, R. Tauber, S. Hartwig, M. Endres, K.-U. Eckardt, *Lancet* **2021**, *397*, 249–252.
- [21] H. P. Benschop, L. P. A. de Jong, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 368–374.
- [22] P. Taylor, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 4025–4028.
- [23] D. M. Quinn, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 955–979.
- [24] R. T. Delfino, T. S. Ribeiro, J. D. Figueroa-Villar, *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 407–428.
- [25] K. Cannard, *J. Neurol. Sci.* **2006**, *249*, 86–94.
- [26] F. R. Sidell in *Chemical Warfare Agents. Toxicology and Treatment* (Hrsg.: T. C. Marrs, R. L. Maynard, F. R. Sidell), Wiley, Chichester West Sussex England, Hoboken NJ, **2007**, S. 223–239.
- [27] R. C. Gupta (Hrsg.) *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*, Elsevier, Amsterdam, Boston, **2015**.

- [28] a) J. R. Wetherell, S. J. Armstrong, R. W. Read, G. F. Clough, *Toxicol. Mech. Methods* **2008**, *18*, 313–321; b) M. J. van der Schans, B. J. Lander, H. van der Wiel, J. P. Langenberg, H. P. Benschop, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2003**, *191*, 48–62.
- [29] F. Worek, M. Schilha, K. Neumaier, N. Aurbek, T. Wille, H. Thiermann, K. Kehe, *Toxicol. Lett.* **2016**, *249*, 22–28.
- [30] F. Worek, P. Eyer, H. Thiermann, *Drug Test. Anal.* **2012**, *4*, 282–291.
- [31] a) H. Thiermann, L. Szinicz, P. Eyer, T. Zilker, F. Worek, *Chem. Biol. Interact.* **2005**, *157-158*, 345–347; b) A. Moretto, *Toxicol. Lett.* **1998**, *102-103*, 509–513.
- [32] a) M. Jokanović, M. P. Stojiljković, *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *553*, 10–17; b) J. Newmark, *Neurol. Clin. Pract.* **2019**, *9*, 337–342.
- [33] S. R. Turner, J. E. Chad, M. Price, C. M. Timperley, M. Bird, A. C. Green, J. E. H. Tattersall, *Toxicol. Lett.* **2011**, *206*, 105–111.
- [34] G. Mercey, T. Verdelet, J. Renou, M. Kliachyna, R. Baati, F. Nachon, L. Jean, P.-Y. Renard, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 756–766.
- [35] a) G. A. Petroianu, D. E. Lorke, M. Y. Hasan, A. Adem, R. Sheen, S. M. Nurulain, H. Kalasz, *J. Appl. Toxicol.* **2007**, *27*, 350–357; b) D. E. Lorke, H. Kalasz, G. A. Petroianu, K. Tekes, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 743–753; c) D. E. Lorke, M. Y. Hasan, S. M. Nurulain, R. Sheen, K. Kuca, G. A. Petroianu, *J. Appl. Toxicol.* **2007**, *27*, 482–490.
- [36] J. H. Fleisher, L. W. Harris, *Biochem. Pharmacol.* **1965**, *14*, 641–650.
- [37] F. Nachon, E. Carletti, F. Worek, P. Masson, *Chem. Biol. Interact.* **2010**, *187*, 44–48.
- [38] P. Masson, *Toxicol. Lett.* **2011**, *206*, 5–13.
- [39] M. R. Sambrook, S. Notman, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9251–9267.
- [40] F. Nachon, X. Brazzolotto, M. Trovaslet, P. Masson, *Chem. Biol. Interact.* **2013**, *206*, 536–544.
- [41] C. van Hooijdonk, J. C. A. E. Breebaart-Hansen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 289–299.
- [42] D. Ajami, J. Rebek, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3936–3942.
- [43] C. Schneider, A. Bierwisch, M. Koller, F. Worek, S. Kubik, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 12859–12863.
- [44] a) F. Perret, A. N. Lazar, A. W. Coleman, *Chem. Commun.* **2006**, 2425–2438; b) F. Perret, A. W. Coleman, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7303–7319.
- [45] S. Liu, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16798–16799.
- [46] Da Ma, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4786–4795.
- [47] S. Ganapati, L. Isaacs, *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 250–263.
- [48] a) A. D. Wolfe, R. S. Rush, B. P. Doctor, I. Koplovitz, D. Jones, *Fundam. Appl. Toxicol.* **1987**, *9*, 266–270; b) L. Raveh, Y. Ashani, D. Levy, D. de La Hoz, A. Wolfe, B. P. Doctor, *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 529–534.
- [49] a) R. Cochran, J. Kalisiak, T. Küçükkilinc, Z. Radic, E. Garcia, L. Zhang, K.-Y. Ho, G. Amitai, Z. Kovarik, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, P. Taylor, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 29718–29724; b) C. Kronman, O. Cohen, O. Mazor, A. Ordentlich, L. Raveh, B. Velan, A. Shafferman, *Chem. Biol. Interact.* **2010**, *187*, 253–258; c) Z. Kovarik, Z. Radić, H. A. Berman, P. Taylor, *Toxicology* **2007**, *233*, 79–84.
- [50] P. Masson, F. Nachon, *J. Neurochem.* **2017**, *142 Suppl 2*, 26–40.
- [51] B. C. Geyer, L. Kannan, P.-E. Garnaud, C. A. Broomfield, C. L. Cadieux, I. Cherni, S. M. Hodgins, S. A. Kasten, K. Kelley, J. Kilbourne, Z. P. Oliver, T. C. Otto, I. Puffenberger, T. E. Reeves, N. Robbins et al., *PNAS* **2010**, *107*, 20251–20256.
- [52] N. Aurbek, H. Thiermann, F. Eyer, P. Eyer, F. Worek, *Toxicology* **2009**, *259*, 133–139.
- [53] C. Touvrey, C. Courageux, V. Guillon, R. Terreux, F. Nachon, X. Brazzolotto, *Toxicology* **2019**, *411*, 15–23.
- [54] a) D. Rochu, E. Chabrière, P. Masson, *Toxicology* **2007**, *233*, 47–59; b) C. E. Furlong, J. Marsillach, G. P. Jarvik, L. G. Costa, *Chem. Biol. Interact.* **2016**, *259*, 51–62.

- [55] A. N. Bigley, M. F. Mabanglo, S. P. Harvey, F. M. Raushel, *Biochemistry* **2015**, *54*, 5502–5512.
- [56] F. Worek, H. Thiermann, T. Wille, *Toxicol. Lett.* **2016**, *244*, 143–148.
- [57] a) F. Worek, T. Seeger, M. Goldsmith, Y. Ashani, H. Leader, J. S. Sussman, D. Tawfik, H. Thiermann, T. Wille, *Arch. Toxicol.* **2014**, *88*, 1257–1266; b) F. Worek, T. Seeger, G. Reiter, M. Goldsmith, Y. Ashani, H. Leader, J. L. Sussman, N. Aggarwal, H. Thiermann, D. S. Tawfik, *Toxicol. Lett.* **2014**, *231*, 45–54.
- [58] a) B. Desire, S. Saint-Andre, *Fundam. Appl. Toxicol.* **1986**, *7*, 646–657; b) C. van Hooijdonk, C. C. Groos, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 845–856.
- [59] T. Wille, O. Tenberken, G. Reiter, S. Müller, R. Le Provost, O. Lafont, F. Estour, H. Thiermann, F. Worek, *Toxicology* **2009**, *265*, 96–100.
- [60] a) S. Müller, M. Koller, R. Le Provost, O. Lafont, F. Estour, T. Wille, H. Thiermann, F. Worek, G. Reiter, *Toxicol. Lett.* **2011**, *200*, 53–58; b) R. Le Provost, T. Wille, L. Louise, N. Masurier, S. Müller, G. Reiter, P.-Y. Renard, O. Lafont, F. Worek, F. Estour, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3026–3032; c) N. Masurier, F. Estour, M.-T. Froment, B. Lefèvre, J.-C. Debouzy, B. Brasme, P. Masson, O. Lafont, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 615–623.
- [61] Michael Zengerle, *Dissertation*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2013**.
- [62] G. Saint-André, M. Kliachyna, S. Kodepelly, L. Louise-Leriche, E. Gillon, P.-Y. Renard, F. Nachon, R. Baati, A. Wagner, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6352–6361.
- [63] Florian Brandhuber, *Dissertation*, Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München, **2013**.
- [64] Christian Schneider, *Dissertation*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2017**.
- [65] Patrick Gaß, *Masterarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2018**.
- [66] W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367–7368.
- [67] R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, *Eur. J. Org. Chem.* **1905**, *339*, 1–37.
- [68] J. Kim, I.-S. Jung, S.-Y. Kim, E. Lee, J.-K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540–541.
- [69] a) A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. Snushall, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8094–8100; b) A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 275–277.
- [70] Wei-Hao Huang, Simin Liu, Lyle Isaacs in *Modern Supramolecular Chemistry. Strategies for Macrocyclic Synthesis* (Hrsg.: Francois Diederich, Peter J. Stang, Rik R. Tykwinski), WILEY-VCH, Weinheim, **2008**, S. 113–142.
- [71] L. Cao, M. Šekutor, P. Y. Zavalij, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 988–993.
- [72] W. M. Nau, M. Florea, K. I. Assaf, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 559–577.
- [73] S. Im Jun, J. Wook Lee, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 471–475.
- [74] W. S. Jeon, E. Kim, Y. H. Ko, I. Hwang, J. W. Lee, S.-Y. Kim, H.-J. Kim, K. Kim, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 89–93.
- [75] V. Sindelar, M. A. Cejas, F. M. Raymo, W. Chen, S. E. Parker, A. E. Kaifer, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7054–7059.
- [76] Y. J. Jeon, S.-Y. Kim, Y. H. Ko, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2122–2125.
- [77] R. S. Cicolani, L. R. R. Souza, G. B. de Santana Dias, J. M. R. Gonçalves, I. d. S. Abrahão, V. M. Silva, G. J.-F. Demets, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2021**, *99*, 1–12.
- [78] a) W.-H. Huang, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2577–2580; b) C. A. Burnett, J. Lagona, A. Wu, J. A. Shaw, D. Coady, J. C. Fettinger, A. I. Day, L. Isaacs, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1961–1970; c) L. Cao, L. Isaacs, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3072–3075; d) S. Y. Jon, N. Selvapalam, D. H. Oh, J.-K. Kang, S.-Y. Kim, Y. J. Jeon, J. W. Lee, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10186–10187.

- [79] L. Gilberg, B. Zhang, P. Y. Zavalij, V. Sindelar, L. Isaacs, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4041–4050.
- [80] B. Zhang, L. Isaacs, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9554–9563.
- [81] B. Zhang, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2413–2422.
- [82] X. Lu, L. Isaacs, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4038–4041.
- [83] W. Xue, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5561–5569.
- [84] D. Sigwalt, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *Supramol. Chem.* **2016**, *28*, 825–834.
- [85] S. Ganapati, L. Isaacs, *Supramol. Chem.* **2019**, *31*, 114–126.
- [86] E. G. Shcherbakova, B. Zhang, S. Gozem, T. Minami, P. Y. Zavalij, M. Pushina, L. D. Isaacs, P. Anzenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14954–14960.
- [87] Da Ma, G. Hettiarachchi, D. Nguyen, B. Zhang, J. B. Wittenberg, P. Y. Zavalij, V. Briken, L. Isaacs, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 503–510.
- [88] D. Lucas, L. Isaacs, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4112–4115.
- [89] X. Lu, S. K. Samanta, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8073–8078.
- [90] W. Liu, X. Lu, Z. Meng, L. Isaacs, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6499–6506.
- [91] S. Z. Ndendjio, W. Liu, N. Yvanez, Z. Meng, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 338–345.
- [92] W. Liu, X. Lu, W. Xue, S. K. Samanta, P. Y. Zavalij, Z. Meng, L. Isaacs, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14101–14110.
- [93] X. Lu, S. A. Zebaze Ndendjio, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4833–4837.
- [94] D. Sigwalt, D. Moncelet, S. Falcinelli, V. Mandadapu, P. Y. Zavalij, A. Day, V. Briken, L. Isaacs, *Chem. Med. Chem.* **2016**, *11*, 980–989.
- [95] M. Zhang, D. Sigwalt, L. Isaacs, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14620–14623.
- [96] Beatrice Andrae, *Diplomarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2017**.
- [97] G. Hettiarachchi, S. K. Samanta, S. Falcinelli, B. Zhang, D. Moncelet, L. Isaacs, V. Briken, *Mol. Pharm.* **2016**, *13*, 809–818.
- [98] a) S. Ganapati, P. Y. Zavalij, M. Eikermann, L. Isaacs, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1277–1287; b) U. Hoffmann, M. Grosse-Sundrup, K. Eikermann-Haerter, S. Zaremba, C. Ayata, B. Zhang, Da Ma, L. Isaacs, M. Eikermann, *Anesthesiology* **2013**, *119*, 317–325; c) F. Haerter, J. C. P. Simons, U. Foerster, I. Moreno Duarte, D. Diaz-Gil, S. Ganapati, K. Eikermann-Haerter, C. Ayata, B. Zhang, M. Blobner, L. Isaacs, M. Eikermann, *Anesthesiology* **2015**, *123*, 1337–1349; d) D. Diaz-Gil, F. Haerter, S. Falcinelli, S. Ganapati, G. K. Hettiarachchi, J. C. P. Simons, B. Zhang, S. D. Grabitz, I. Moreno Duarte, J. F. Cotten, K. Eikermann-Haerter, H. Deng, N. L. Chamberlin, L. Isaacs, V. Briken et al., *Anesthesiology* **2016**, *125*, 333–345.
- [99] S. Ganapati, S. D. Grabitz, S. Murkli, F. Scheffenbichler, M. I. Rudolph, P. Y. Zavalij, M. Eikermann, L. Isaacs, *Chem. Bio. Chem.* **2017**, *18*, 1583–1588.
- [100] T. Minami, N. A. Esipenko, A. Akdeniz, B. Zhang, L. Isaacs, P. Anzenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15238–15243.
- [101] R. Oun, R. S. Floriano, L. Isaacs, E. G. Rowan, N. J. Wheate, *Toxicol. Res.* **2014**, *3*, 447–455.
- [102] D. Mao, Y. Liang, Y. Liu, X. Zhou, J. Ma, B. Jiang, J. Liu, Da Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12614–12618.
- [103] W. Xue, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *Supramol. Chem.* **2019**, *31*, 685–694.
- [104] P. E. Eaton, G. R. Carlson, J. T. Lee, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4071–4073.
- [105] H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 140–157.
- [106] Beatrice Römer, *Dissertation*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2021**.
- [107] K. Jansen, A. Wego, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, D. Döpp, *Des. Monomers Polym.* **2003**, *6*, 43–55.
- [108] M. de Carvalho, A. E. Sorriha, J. A. R. Rodrigues, *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 415–420.

- [109] Z. Wang in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* (Hrsg.: Z. Wang), John Wiley & Sons, Hoboken, N. J., **2009**, S. 2503–2510.
- [110] D. Camp, I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3045–3049.
- [111] S. Fletcher, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 739–752.
- [112] P. S. Humphries, Q.-Q. T. Do, D. M. Wilhite, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 21.
- [113] A. L. Gutman, K. Zuobi, T. Bravdo, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3546–3552.
- [114] a) J. Kenyon, W. A. Ross, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3407–3411; b) G. J. E. Breitmaier in *Organische Chemie. Grundlagen, Stoffklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur* (Hrsg.: E. Breitmaier, G. Jung), Thieme, Stuttgart, **2009**, S. 249.
- [115] Z. Wang in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* (Hrsg.: Z. Wang), John Wiley & Sons, Hoboken, N. J., **2009**, S. 1687–1691.
- [116] P. S. Poon, A. K. Banerjee, M. S. Laya, *J. Chem. Res.* **2011**, *35*, 67–73.
- [117] SciFinder, CAS. *Berechnet mit Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02 (© 1994-2021 ACD/Labs)*. (CAS: 73661-04-8).
- [118] T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639–1642.
- [119] Yuriy Chertkov, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2019**.
- [120] S. Zhang, L. Grimm, Z. Miskolczy, L. Biczók, F. Biedermann, W. M. Nau, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14131–14134.
- [121] D. Ma, B. Zhang, U. Hoffmann, M. G. Sundrup, M. Eikermann, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11358–11362.
- [122] a) F. Biedermann, V. D. Uzunova, O. A. Scherman, W. M. Nau, A. de Simone, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15318–15323; b) K. I. Assaf, W. M. Nau, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 394–418.
- [123] F. Biedermann, W. M. Nau, H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11158–11171.
- [124] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh in *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie* (Hrsg.: M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh), Thieme Georg Verlag, Stuttgart [u.a.], **2005**, S. 108–111.
- [125] Da Ma, R. Glassenberg, S. Ghosh, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *Supramol. Chem.* **2012**, *24*, 325–332.
- [126] T. Suzuki, Y. Ota, Y. Kasuya, M. Mutsuga, Y. Kawamura, H. Tsumoto, H. Nakagawa, M. G. Finn, N. Miyata, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6969–6972.
- [127] Sven Schaefer, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2018**.
- [128] a) T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Organic letters* **2004**, *6*, 2853–2855; b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599; c) B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science* **2013**, *340*, 457–460.
- [129] Lisa Schulz, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2018**.
- [130] T. Wille, H. Thiermann, F. Worek, *Toxicol. in Vitro* **2010**, *24*, 1026–1031.
- [131] M. Zengerle, F. Brandhuber, C. Schneider, F. Worek, G. Reiter, S. Kubik, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1543–1554.
- [132] B. Andrae, D. Bauer, P. Gaß, M. Koller, F. Worek, S. Kubik, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5218–5227.
- [133] A. Bierwisch, M. Zengerle, H. Thiermann, S. Kubik, F. Worek, *Toxicol. Lett.* **2014**, *224*, 209–214.
- [134] Patrick Gaß, *Dissertation*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern (unveröffentlichte Ergebnisse).
- [135] L. Qiu, C. Zhu, H. Chen, M. Hu, W. He, Z. Guo, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4631–4634.
- [136] W. H. Pirkle, J. M. Finn, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2779–2780.
- [137] M. Oki in *Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry, Vol. 30* (Hrsg.: M. Ōki), Springer, Berlin, Heidelberg, **1993**, S. 51–54.
- [138] H. J. Reich, *J. Chem. Educ.* **1995**, *72*, 1086.
- [139] B. W. Gung, X. Xue, H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3641–3644.
- [140] P. H. Huy, I. Filbrich, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7410–7416.

- [141] a) J. Sauer, D. Lang, A. Mielert, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 352–353; b) V. D. Kiselev, A. I. Konovalov, *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 466–483.
- [142] P. B. A. Beyeler, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *230*, 29–39.
- [143] I. A. Sedov, D. A. Kornilov, V. D. Kiselev, *Int. J. Chem. Kinet.* **2018**, *50*, 319–324.
- [144] V. D. Kiselev, D. A. Kornilov, O. V. Anikin, L. I. Latypova, A. I. Konovalov, *Russ. J. Phys. Chem. A* **2017**, *91*, 464–467.
- [145] F. A. Carey, R. J. Sundberg in *Advanced Organic Chemistry* (Hrsg.: F. A. Carey, R. J. Sundberg), Springer, New York, **2008**, S. 839–873.
- [146] a) G. Yamamoto, M. Oki, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 2181–2184; b) G. Yamamoto, M. Oki, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1163–1166; c) G. Izumi, S. Hatakeyama, N. Nakamura, M. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 258–260.
- [147] a) M. Oki, G. Izumi, G. Yamamoto, N. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 159–166; b) Y. Tamura, G. Yamamoto, M. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1781–1788.
- [148] G. Izumi, G. Yamamoto, M. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3064–3068.
- [149] M. Nakamura, M. Oki, H. Nakanishi, O. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 2415–2419.
- [150] Y. Tamura, H. Takizawa, G. Yamamoto, M. Oki, S. Murata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2555–2563.
- [151] F. Suzuki, M. Oki, H. Nakanishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 3114–3120.
- [152] G. Yamamoto, Y. Tanaka, M. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3028–3032.
- [153] M. Oki in *Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry, Vol. 30* (Hrsg.: M. Ōki), Springer, Berlin, Heidelberg, **1993**, S. 130–165.
- [154] R. P. Sijbesma, R. J. M. Nolte, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, *112*, 643–647.
- [155] L. H. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3977–3978.
- [156] Y.-C. Pan, A. Barba-Bon, H.-W. Tian, F. Ding, A. Hennig, W. M. Nau, D.-S. Guo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1875–1882.
- [157] N. Otto, T. Opatz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1105–1111.
- [158] C. Wang, L. Zhu, J. Xiang, Y. Yu, D. Zhang, Z. Shuai, D. Zhu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4306–4312.
- [159] S. Hünig, M. Kemmerer, H. Wenner, "Allgemeine Arbeitsvorschrift für [4+2]-Cycloadditionen von Anthracen mit Dienophilen unter Aluminiumchlorid-Katalyse", zu finden unter http://www.ioc-praktikum.de/iocp/versuche/3_4_4.pdf; zuletzt abgerufen am: 13.01.2021.
- [160] S. Keller, C. Vargas, H. Zhao, G. Piszczek, C. A. Brautigam, P. Schuck, *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 5066–5073.
- [161] "SEDPHAT", zu finden unter <http://www.analyticalultracentrifugation.com/sedphat/>; zuletzt abgerufen am: 06.04.2021.

9 Anhang

9.1 Supporting Information zu Kapitel 4.2.4.

Nachdruck der Publikation: D. Bauer, B. Andrae, P. Gaß, D. Trenz, S. Becker, S. Kubik, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1555–1560, mit freundlicher Genehmigung von *The Royal Society of Chemistry*.

Functionalisable acyclic cucurbiturils

Daniel Bauer,^a Beatrice Andrae,^a Patrick Gaß,^a Danjano Trenz,^b Sabine Becker^c and Stefan Kubik^{*,a}

^a *Technische Universität Kaiserslautern, Fachbereich Chemie - Organische Chemie, Erwin-Schrödinger-Straße, 67663 Kaiserslautern, Germany. E-mail: kubik@chemie.uni-kl.de.*

^b *Organic Chemistry II, Saarland University, Campus C 4.2, D-66123 Saarbrücken, Germany.*

^c *Technische Universität Kaiserslautern, Fachbereich Chemie - Anorganische Chemie, Erwin-Schrödinger-Straße, 67663 Kaiserslautern, Germany.*

CONTENT

Synthetic Procedures	S2
¹ H NMR, ¹³ C NMR, and MS Spectra	S14
Comparison of the ¹ H NMR Spectra of 2a , 10a , 12a , and 13a	S36
Comparison of the ¹ H NMR Spectra of 2b , 10b , 12b , and 13b	S37
Chiral HPLC Chromatogram of 2a	S38
Chiral HPLC Chromatogram of 2b	S39
ITC Titrations	S40
X-Ray Data Collection and Refinement	S43
Crystal Structure of 2b	S44
Crystal Structure of 10a	S89
References	S115

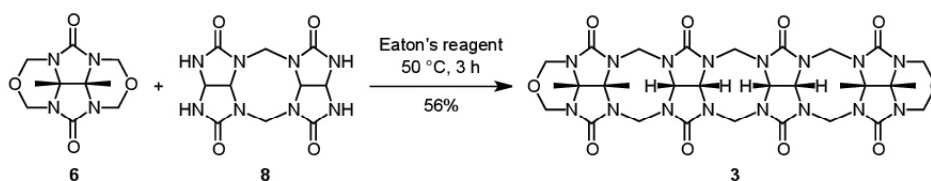
Synthetic Procedures

General details. Analyses were carried out as follows: melting points, Müller SPM-X 300; NMR, Bruker AVANCE III 400 and 600 (peak assignments were confirmed by using H,H-COSY, HMQC, HMBC and ROESY spectra; the stereodescriptors *endo* and *exo* were used according to literature;¹ spectra were referenced to the residual solvent signals (DMSO-*d*₆: $\delta^H = 2.50$ ppm, $\delta^C = 39.52$ ppm);² MALDI TOF-MS, BrukerUltraflex TOF/TOF; ESI MS measurements, these measurements were performed by using a Paul-type quadrupole ion trap instrument (AmazonETD, Bruker Daltonics), the ion source was set to negative electrospray ionisation mode, scan speed was 8100 (m/z) s⁻¹ in enhanced resolution scan mode (0.3 FWHM / m/z), mass spectra were accumulated for at least two minutes, sample solutions were continuously infused into the ESI chamber by a syringe pump at a flow rate of 120–180 $\mu\text{L min}^{-1}$, nitrogen was used as drying gas with a flow rate of 3.0 L min⁻¹ at 220 °C, the solutions were sprayed at a nebulizer pressure of 900 mbar (13 psi) and the electrospray needle was held at 3.5 kV; elemental analysis, Elementar vario Micro cube; chiral HPLC, Merck-Hitachi LaChrom (interface D-7000, diode array detector L-7455, column oven L-7300, programmable autosampler L-7250, pump L-7100); column, Reprosil Chiral-NR, 250 × 4.6 mm, 8 μm particle size; flow, 1 mL/min; eluent, aqueous: water, organic: acetonitrile; gradient 1: 0–3 min, 10% organic; 3–29 min, linear increase of organic to 60%; 29–36 min, 60% organic; 36–38 min, linear increase to 90% organic; preparative HPLC, Dionex UltiMate 3000; column, Supelco, Ascentis-C18, 250 × 21.2 mm, 5 μm particle size; flow, 12 mL/min; eluent, aqueous: 0.1 vol% TFA in water; organic: acetonitrile; gradient 1: 0–5 min, 10% organic; 5–7 min, linear increase of organic to 15%; 7–12 min, linear increase of organic to 25% organic; 12–20 min, linear increase of organic to 90% organic; 20–28 min, 90% organic; 28–32 min, linear decrease of organic to 10% organic; 32–37 min, 10% organic; gradient 2: 0–5 min, 10% organic; 5–22 min, linear increase of organic to 50%; 22–27 min, 50% organic; 27–29 min, linear decrease of organic to 10% organic; 29–32 min, 10% organic.

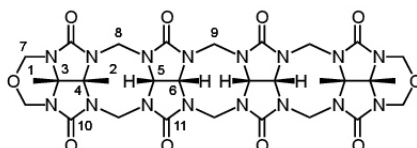
The following abbreviations are used: TBTA, tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amin; NaAsc, sodiumascorbate; PyCloP, chlorotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate; DIPEA, diisopropylethylamine.

Preparation of Eaton's Reagent. Eaton's reagent was prepared by following the literature procedure.³ Specifically, 10 wt.% phosphorus pentoxide (dried under high vacuum) was added to freshly distilled MeSO₃H under rapid stirring. The mixture was stirred overnight under N₂ until the solid was dissolved completely. If not completely dissolved, the mixture was filtrated to obtain a colorless solution.

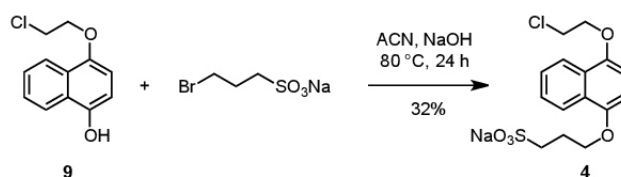
Tetramer **3**



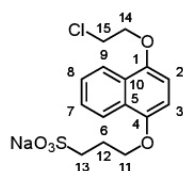
Dimer **8** (11.0 g, 27.9 mmol) was dissolved in Eaton's Reagent³ (80 mL) and the solution was heated to 50 °C. Diether **6** (40.0 g, 157 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 3 h at 50 °C. Afterwards, the dark red solution was poured into H₂O (800 mL). The precipitate was collected by centrifugation (4400 rpm, 15 min). The solid was suspended with small volumes of water and centrifugated until the supernatant solution was almost colorless. After drying *in vacuo*, the light red solid was dissolved in TFA (32 mL) and precipitated by the addition of H₂O (180 mL). This procedure was repeated once more, the resulting solid was washed with H₂O (120 mL) and acetone (2 × 120 mL), and dried *in vacuo*. Yield: 15.5 g (19.9 mmol, 56%), colorless solid; m.p. >250 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 5.68 (d, 2H, ²J = 14.4 Hz, H⁹_{exo}), 5.48–5.61 (m, 8H, H⁵/₆/H⁸_{exo}), 5.16 (d, 4H, ²J = 10.7 Hz, H⁷_{exo}), 4.83 (d, 4H, ²J = 11.0 Hz, H⁷_{endo}), 4.27 (m, 6H, 8H_{endo}/H⁹_{endo}), 1.81 (s, 6H, H¹), 1.63 (s, 6H, H²) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 155.35 (C¹⁰), 154.81 (C¹¹), 77.18 (C⁷), 72.44 (C³), 70.79 + 70.55 + 70.14 (C⁴/C⁵/C⁶), 52.94 (C⁹), 48.46 (C⁸), 17.77 (C¹), 15.73 (C²) ppm; MS (MALDI/TOF pos. mode): *m/z* (%) = 803.5 [M+Na]⁺ (100).

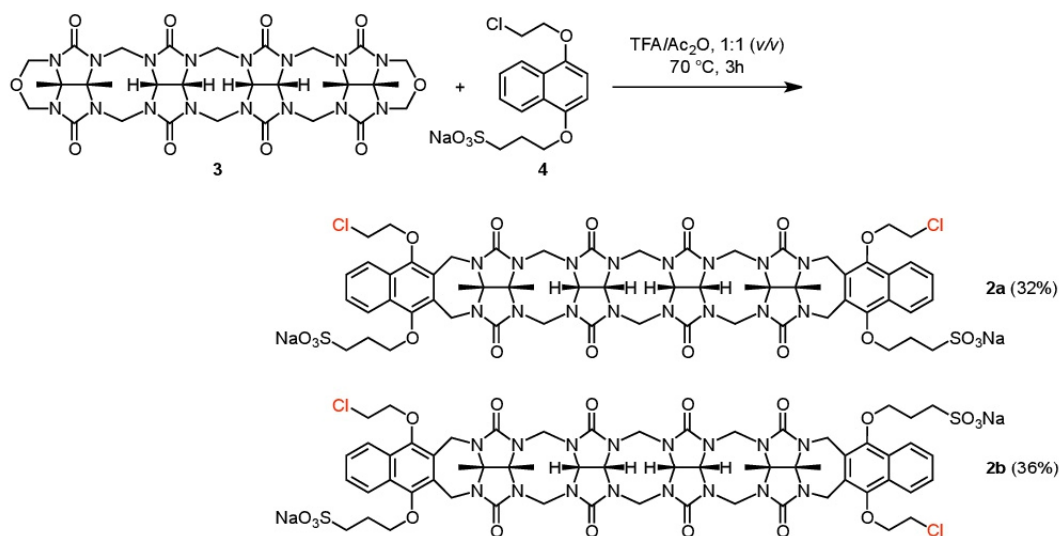


Naphthalene Derivative 4



The monosubstituted naphthohydroquinone **9**⁴ (4.30 g, 19.3 mmol) and NaOH (928 mg, 23.2 mmol) were dissolved in acetonitrile (230 mL). Sodium 3-bromopropane-1-sulfonate (4.34 g, 19.3 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 24 h. The precipitate was filtered off, washed with acetonitrile (4 × 30 mL) and dissolved in a small amount of hot water. The precipitate formed after the solution reached room temperature was collected by centrifugation and recrystallized from water. Yield: 2.26 g (6.16 mmol, 32%), off-white solid; m.p. >250 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.11–8.17 (m, 2H, H6/H9), 7.53–7.56 (m, 2H, H7/H8), 6.89 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1H, H2), 6.83 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1H, H3), 4.36 (t, ³*J* = 5.1 Hz, 2H, H14), 4.18 (t, ³*J* = 6.4 Hz, 2H, H11), 4.06 (t, ³*J* = 5.0 Hz, 2H, H15), 2.68 (t, ³*J* = 8.0 Hz, 2H, H13), 2.08–2.18 (m, 2H, H12) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 148.37 (C1), 147.19 (C4), 126.00 + 125.77 (C9/C6), 121.53 + 121.48 (C5/C10), 105.91 (C2), 104.80 (C3), 68.71 (C14), 67.22 (C11), 48.22 (C13), 43.46 (C15), 25.46 (C12) ppm; MS (MALDI/TOF pos. mode): *m/z* (%) = 389.0 [M+Na]⁺ (100), 755.2 [2M+Na]⁺ (28); CHN calcd (%) for C₁₅H₁₆ClNaO₅S·H₂O (M.W. 384.81): C 46.82, H 4.71, S 8.33, found C 47.28, H 4.66, S 8.41.



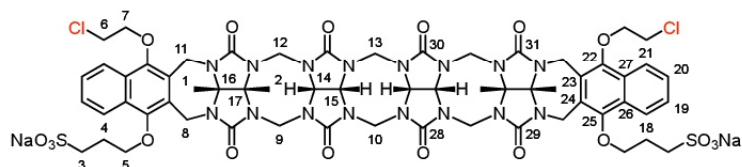
Dichlorides 2a and 2b

Compound **3** (1.86 g, 2.38 mmol) was dissolved in TFA/Ac₂O, 1:1 (v/v) (19 mL) and the mixture was heated to 70 °C. Sulfonate **4** (2.10 g, 5.73 mmol) was added and the solution was stirred for 3 h at 70 °C. Afterwards, the still warm reaction mixture was poured slowly into MeOH (75 mL). The precipitate was centrifuged (4400 rpm, 15 min). It was suspended in small volumes of MeOH and centrifuged until the supernatant became almost colorless. The crude was refluxed in EtOH overnight, centrifuged and dried *in vacuo* to yield 3.12 g (80%) of the mixture of regioisomers **2a** and **2b**.

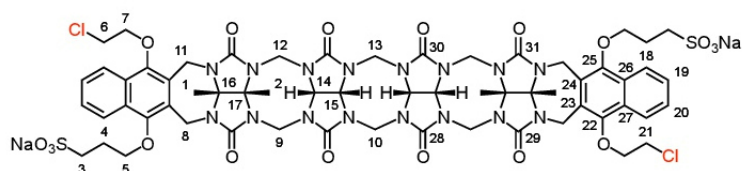
Both isomers were separated by dissolving the obtained product mixture in hot water (5 mL). The pH of the solution was adjusted to 10–11 with 0.5 M aqueous NaOH, the precipitated solid separated by centrifugation, washed with MeOH (3 × 15 mL), and dried *in vacuo* to afford **2a**. The aqueous layer was treated with EtOH (15 mL), thus precipitated **2b** was separated by centrifugation, washed with MeOH (3 × 15 mL), and dried. This way, both isomers were obtained in >85% purity. For further purification, they were repeatedly dissolved in H₂O and precipitated by the addition of EtOH or, if pure enough, recrystallized from EtOH/H₂O, 2:1 (v/v).

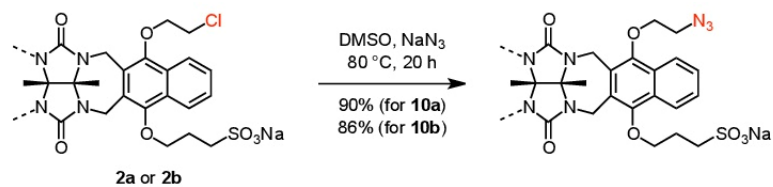
Achiral Isomer **2a**: Yield: 1.13 g (0.76 mmol, 32%), colorless solid; m.p. >250 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.10 (d, 2H, ²J = 8.3 Hz, H21), 7.94 (d, 2H, ²J = 8.3 Hz, H18), 7.68–7.74 (m, 4H, H19/H20), 5.46–5.59 (m, 8H, H9^{exo}/H12^{exo}/H10^{exo}/H13^{exo}/H14), 5.30–5.38 (m, 6H, H8^{exo}/H11^{exo}/H15), 4.54–4.58 (m, 2H, H7), 4.35–4.41 (m, 4H, H8^{endo}/H11^{endo}), 4.10–4.18 (m, 8H, H5/H6/H9^{endo}/H10^{endo}/H12^{endo}/H13^{endo}), 3.95–4.05 (m, 6H, H6/H7), 3.85–3.87 (m, 2H, H5), 2.76–

2.80 (m, 4H, H3), 2.05–2.12 (m, 4H, H4), 1.73–1.75 (m, 12H, H1/H2) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 155.77 + 155.20 + 154.45 + 154.12$ (C28/C29/C30/C31), 148.73 + 147.16 (C22/C25), 127.83 + 127.71 + 127.50 + 127.31 (C23/C24/C26/C27), 126.83 + 126.78 (C19/C20), 122.74 + 122.57 (C18/C21), 77.57 (C16), 76.23 (C17), 74.11 (C5/C7), 70.84 + 70.49 (C14/C15), 48.51 + 48.31 (C3/C9/C10/C12/C13), 44.73 (C6), 35.95 + 35.80 (C8/C11), 26.33 (C4), 16.05 + 15.66 (C1/C2) ppm; MS (ESI/TOF neg. mode): m/z (%) = 715.2 $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$ (100), 962.3 $[\text{M}_2-3\text{Na}]^{3-}$ (72), 1085.2 $[\text{M}_3-4\text{Na}]^{4-}$ (29), 1453.3 $[\text{M}-\text{Na}]^{-}$ (20); CHN calcd (%) for $\text{C}_{60}\text{H}_{64}\text{Cl}_2\text{N}_{16}\text{Na}_2\text{O}_{18}\text{S}_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (M.W. 1640.42): C 43.93, H 5.04, N 13.66, S 3.91, found C 43.72, H 4.88, N 13.60, S 3.83.



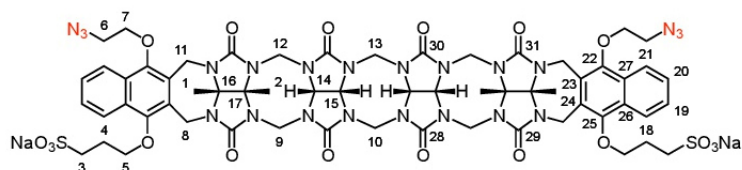
Chiral Isomer **2b**: Yield: 1.26 g (0.85 mmol, 36%), colorless solid; m.p. >250 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.12$ (d, 2H, $^2J = 8.3$ Hz, H21), 7.98 (d, 2H, $^2J = 8.3$ Hz, H18), 7.70 (t, 2H, $^3J = 8.1$ Hz, H20) 7.63 (t, 2H, $^3J = 8.1$ Hz, H19), 5.55 (d, 4H, $^2J = 14.8$ Hz, H9^{exo}/H12^{exo}), 5.40–5.44 (m, 4H, H10^{exo}/H13^{exo}/H14), 5.27–5.37 (m, 6H, H8^{exo}/H11^{exo}/H15), 4.30–4.40 (m, 8H, H5/H7/H8^{endo}/H11^{endo}), 4.06–4.12 (m, 6H, H9^{endo}/H10^{endo}/H12^{endo}/H13^{endo}), 3.87–3.98 (m, 6H, H5/H6/H7), 3.76–3.80 (m, 2H, H6), 2.78–2.82 (m, 4H, H3), 2.08–2.22 (m, 4H, H4), 1.72–1.74 (m, 12H, H1/H2) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 155.67 + 155.27 + 154.85 + 153.63$ (C28/C29/C30/C31), 148.95 + 147.03 (C22/C25), 127.85 + 127.82 + 127.45 + 127.24 (C23/C24/C26/C27), 126.67 + 126.66 (C19/C20), 122.73 + 122.69 (C18/C21), 77.59 (C16), 76.23 (C17), 74.17 + 74.04 (C5/C7), 70.91 + 70.53 (C14/C15), 48.67 + 48.58 + 48.30 (C3/C9/C10/C12/C13), 44.84 (C6), 36.25 + 35.54 (C8/C11), 26.52 (C4), 16.00 + 15.57 (C1/C2) ppm; MS (ESI/TOF neg. mode): m/z (%) = 715.0 $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$ (100); CHN calcd (%) for $\text{C}_{60}\text{H}_{64}\text{Cl}_2\text{N}_{16}\text{Na}_2\text{O}_{18}\text{S}_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (M.W. 1640.42): C 43.93, H 5.04, N 13.66, S 3.91, found C 43.78, H 4.87, N 13.77, S 3.93.



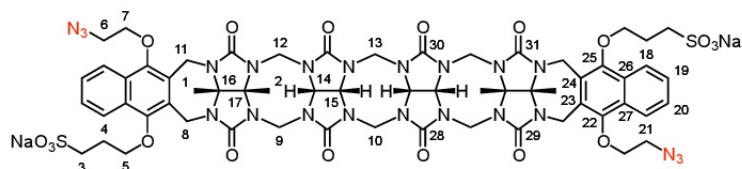
Diazides 10a and 10b

General Procedure. The dichloride **2a** or **2b** was dissolved in DMSO (6 mL/mmol) and the solution was heated to 80 °C. NaN₃ (10 eq) was added and the resulting mixture was stirred for 20 h at 80 °C. Afterwards, the still hot mixture was added dropwise to MeCN (40 mL/mmol). The precipitate was collected by centrifugation and washed with MeOH (3 × 30 mL/mmol). For further purification, the solids were either repeatedly dissolved in H₂O and precipitated by the addition of EtOH or, if already pure enough, recrystallized from EtOH/H₂O, 2:1 (v/v).

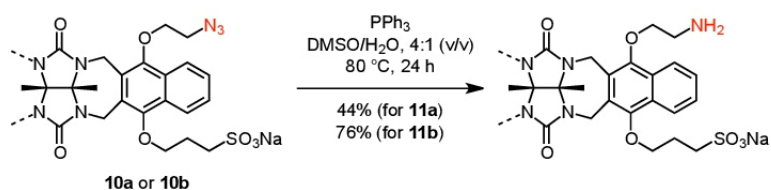
Achiral Isomer 10a: Compound **10a** was prepared from **2a** (0.72 g, 0.49 mmol) according to the general procedure. Yield: 0.66 g (0.44 mmol, 90%), colorless solid; m.p. >250 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.05 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, H21), 7.94 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz, H18), 7.70–7.76 (m, 4H, H19/H20), 5.46–5.58 (m, 8H, H9^{exo}/H10^{exo}/H12^{exo}/H13^{exo}/H14), 5.30–5.36 (m, 6H, H8^{exo}/H11^{exo}/H14 or H15), 4.45–4.47 (m, 2H, H7), 4.35–4.40 (m, 4H, H8^{endo}/H11^{endo}), 4.11–4.16 (m, 8H, H5/H9^{endo}/H10^{endo}/H12^{endo}/H13^{endo}), 3.88–3.90 (m, 2H, H7), 3.83–3.84 (m, 2H, H5), 3.71–3.74 (m, 2H, H6), 3.58–3.63 (m, 2H, H6), 2.76–2.78 (m, 4H, H3), 2.01–2.11 (m, 4H, H4), 1.73–1.75 (m, 12H, H1/H2) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 155.92 + 155.27 + 154.48 + 154.28 (C28/C29/C30/C31), 148.68 + 147.40 (C22/C25), 127.87 + 127.61 + 127.46 + 127.40 (C23/C24/C26/C27), 126.85 (C19/C20), 122.80 + 122.48 (C18/C21), 77.65 (C16), 76.31 (C17), 74.14 (C5), 73.48 (C7), 70.84 + 70.51 (C14/C15), 50.95 (C6), 48.51 + 48.45 + 48.30 (C3/C9/C10/C12/C13), 35.93 + 35.87 (C8/C11), 26.28 (C4), 16.06 + 15.70 (C1/C2) ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2107 [m, ν(azide)] cm⁻¹; MS (ESI/TOF neg. mode): *m/z* (%) = 722.1 [M–2Na]²⁻ (100); CHN calcd (%) for C₆₀H₆₄N₂₂Na₂O₁₈S₂·6H₂O (M.W. 1599.51): C 45.06, H 4.79, N 19.27, S 4.01, found C 44.92, H 4.82, N 19.43, S 4.00.



Chiral Isomer **10b**: Compound **10b** was prepared from **2b** (0.44 g, 0.29 mmol) according to the general procedure. Yield: 0.38 g (0.25 mmol, 86%), colorless solid; m.p. >250 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.06 (d, 2H, 3J = 8.3 Hz, H21), 7.99 (d, 2H, 3J = 8.3 Hz, H18), 7.73 (t, 2H, 3J = 7.8 Hz, H20), 7.64 (t, 2H, 3J = 7.4 Hz, H19), 5.55 (d, 4H, 2J = 14.8 Hz, H9^{exo}/H12^{exo}), 5.39–5.45 (m, 4H, H10^{exo}/H13^{exo}/H14), 5.27–5.37 (m, 6H, H8^{exo}/H11^{exo}/H14 or H15), 4.26–4.40 (m, 8H, H5/H7/H8^{endo}/H11^{endo}), 4.05–4.12 (m, 6H, H9^{endo}/H10^{endo}/H12^{endo}/H13^{endo}), 3.94–3.99 (m, 2H, H7), 3.80–3.85 (m, 2H, H5), 3.56–3.61 (m, 2H, H6), 3.42–3.44 (m, 2H, H6), 2.79–2.83 (m, 4H, H3), 2.14–2.17 (m, 4H, H4), 1.73–1.75 (m, 12H, H1/H2) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): δ = 155.68 + 155.25 + 154.87 + 153.59 (C28/C29/C30/C31), 148.94 + 147.21 (C22/C25), 127.89 + 127.75 + 127.36 + 127.28 (C23/C24/C26/C27), 126.87 (C19/C20), 122.81 + 122.59 (C18/C21), 77.58 (C16), 76.22 (C17), 74.05 (C5), 73.68 (C7), 70.92 + 70.52 (C14/C15), 50.90 (C6), 48.70 + 48.59 + 48.29 (C3/C9/C10/C12/C13), 36.28 + 35.50 (C8/C11), 26.52 (C4), 16.04 + 15.60 (C1/C2) ppm; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2106 [m, $\nu(\text{azide})$] cm^{-1} ; MS (ESI/TOF neg. mode): m/z (%) = 722.1 [$\text{M}-2\text{Na}$] $^{2-}$ (100); CHN calcd (%) for $\text{C}_{60}\text{H}_{64}\text{N}_{22}\text{Na}_2\text{O}_{18}\text{S}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (M.W. 1635.54): C 44.06, H 4.93, N 18.84, S 3.92, found C 44.23, H 4.82, N 19.08, S 3.99.



Diamines 11a and 11b



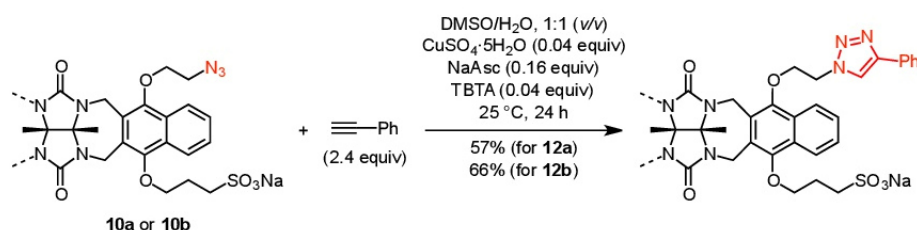
General Procedure. The diazide **10a** or **10b** (800 mg, 0.54 mmol) and triphenylphosphine (1.12 g, 4.29 mmol) were dissolved in DMSO/H₂O, 4:1 (v/v) (18 mL) and the mixture was heated to 80 °C for 24 h. Afterwards, the still hot mixture was added slowly into acetone (100 mL). The precipitate was collected by centrifugation and washed with acetone (3 × 30 mL). The solid was dissolved twice

in hot water (ca. 2 mL), the precipitate was collected by centrifugation and dried.

Achiral Isomer **11a**: Yield: 337 mg (0.24 mmol, 44%), colorless solid; m.p. >250 °C; MS (ESI/TOF neg. mode): m/z (%) = 696.1 [M-2Na]²⁻ (100).

Chiral Isomer **11b**: The product was dissolved in a small amount of water and the solution was subjected to preparative HPLC (gradient 2). Pure fractions were collected and the solvent was evaporated to a volume of ca. 2 mL. The pH of the resulting solution was adjusted to 14 by adding aqueous NaOH (1 M), the precipitate was collected by centrifugation, washed with ethanol (2 × 10 mL) and dried *in vacuo*. Yield: 65 mg (0.05 mmol, 17%), colorless solid; m.p. >250 °C; MS (ESI/TOF neg. mode): m/z (%) = 696.1 [M-2Na]²⁻ (100).

Triazoles **12** and **12b**

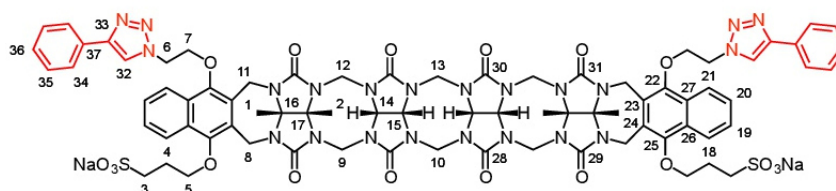


General Procedure. The diazide **10a** or **10b** (100 mg, 0.7 mmol) was dissolved in DMSO/H₂O, 1:1 (v/v) (2 mL) under a N₂ atmosphere and the solution was heated to 70 °C. Stock solutions of CuSO₄·5 H₂O (17.2 mM in H₂O), sodium ascorbate (62.5 mM in H₂O), TBTA (40.5 mM in DMSO) and phenylacetylene (1.33 M in DMSO) were prepared. The necessary quantities of these solutions were added [CuSO₄·5H₂O (81 μl), sodium ascorbate (81 μl), TBTA (33 μl) and phenylacetylene (120 μl)] and the resulting mixture was stirred for 20 h at 70 °C. The progress of the reaction was followed by HPLC. The reaction mixture was cooled to room temperature. The precipitate was collected by centrifugation and washed with DMSO/H₂O, 1:1 (v/v) (1 mL). If no precipitate was formed, the mixture was added dropwise to MeCN (20 mL) and collected by centrifugation. The crude product was washed with MeOH (3 × 15 mL) and Et₂O (3 × 10 mL) and then dried *in vacuo*. For further purification, the solid was either repeatedly dissolved in H₂O and precipitated by the addition of EtOH or, if pure enough, recrystallized from EtOH/H₂O, 2:1 (v/v).

If the free acid of diazides **10a** or **10b** is used for the reaction instead of the sodium salt, the amount

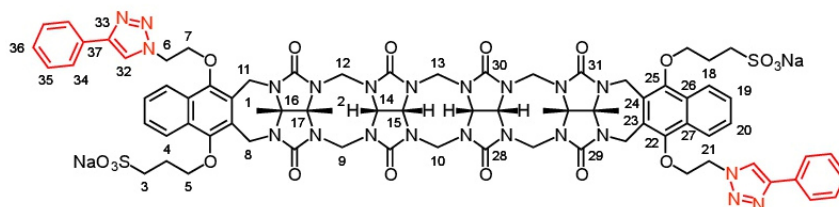
of solvent can be decreased and the product precipitates from the hot reaction mixture. To then convert the product to the sodium salt, the reaction mixture should be centrifuged and the crude product dissolved in H₂O (40 mL). After adjusting the pH to 9–10 by the addition of 0.5 M aqueous NaOH, the solvent should be evaporated ca. 5 mL and the solution treated with EtOH (15 mL). The product can then be collected by centrifugation and is obtained in pure form by washing with MeOH (3 × 15 mL) and Et₂O (3 × 15 mL) and drying *in vacuo*.

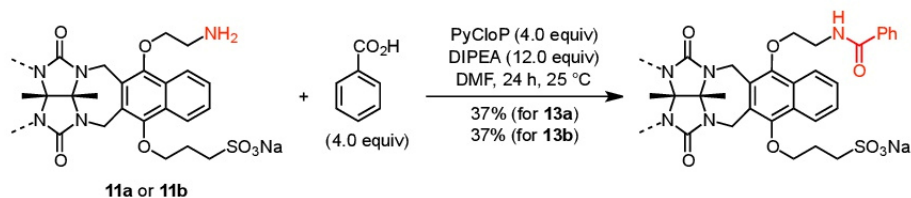
Achiral Isomer **12a**: Compound **12a** was prepared from **10a** (100 mg, 0.7 mmol) according to the general procedure. Yield: 64 mg (38 μmol, 57%), colorless solid; m.p. >250 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.78 (s, 2H, H32), 7.90–7.94 (m, 6H, H21/H34), 7.70 (d, 2H, ³*J* = 8.3 Hz, H18), 7.60 (t, 2H, ³*J* = 7.2 Hz, H20), 7.51 (t, 2H, ³*J* = 7.7 Hz, H19), 7.46 (t, 4H, ³*J* = 7.8 Hz, H35), 7.35 (t, 2H, ³*J* = 7.4 Hz, H36), 5.45–5.63 (m, 8H, H9^{exo}/H10^{exo}/H12^{exo}/H13^{exo}/H14 or H15), 5.28–5.35 (m, 4H, H8^{exo}/H11^{exo}/H14 or H15), 5.10 (d, 2H, ²*J* = 16.0 Hz, H8^{exo}/H11^{exo}), 4.87–4.90 (m, 2H, H6), 4.77–4.81 (m, 2H, H6), 4.65–4.68 (m, 2H, H7), 4.07–4.36 (m, 14H, H5/H7/H8^{endo}/H9^{endo}/H10^{endo}/H11^{endo}/H12^{endo}/H13^{endo}), 3.89–3.91 (m, 2H, H5), 2.77–2.81 (m, 4H, H3), 2.06–2.14 (m, 4H, H4), 1.68–1.73 (m, 12H, H1/H2) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 155.79 + 155.31 + 154.45 + 154.23 (C28/C29/C30/C31), 148.77 (C22), 147.23 (C25), 146.50 (C33), 131.06 (C37), 128.94 (C35), 127.86 + 127.76 + 127.55 + 127.28 + 127.26 (C23/C24/C26/C27/C36), 126.76 + 126.66 (C19/C20), 125.32 (C34), 122.78 + 122.44 (C18/C21), 122.03 (C32), 77.57 (C16), 76.31 (C17), 74.12 (C5), 72.65 (C7), 71.00 + 70.59 (C14/C15), 50.43 (C6), 48.60 + 48.55 + 48.35 (C3/C9/C10/C12/C13), 36.00 + 35.72 (C8/C11), 26.37 (C4), 16.07 + 15.61 (C1/C2) ppm; MS (ESI/TOF neg. mode): *m/z* (%) = 824.1 [M–2Na]²⁻ (100), 994.1 [M₃–5Na]⁵⁻ (12%), 1107.1 [M₂–3Na]³⁻ (19%); CHN calcd (%) for C₇₆H₇₆N₂₂Na₂O₁₈S₂·13H₂O (M.W. 1929.89): C 47.30, H 5.33, N 15.97, S 3.32, found C 47.03, H 5.37, N 15.97, S 3.20.



Chiral Isomer **12b**: Compound **12b** was prepared from **10b** (100 mg, 0.7 mmol) according to the general procedure. The ¹H NMR spectrum indicated that the product contained ca. 15% of isomer

12a, reflecting the composition of the starting material used for the reaction. The product was not obtained in analytically pure form. Yield: 74 mg (44 μmol , 66%), colorless solid. m.p. $>250\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.87$ (s, 2H, H32), 7.87–7.97 (m, 6H, H21/H34), 7.79 (d, 2H, $^3J = 8.4$ Hz, H18), 7.43–7.50 (m, 6H, H20/H35), 7.29–7.37 (m, 4H, H19/H36), 5.42–5.60 (m, 8H, $\text{H9}^{\text{exo}}/\text{H10}^{\text{exo}}/\text{H12}^{\text{exo}}/\text{H13}^{\text{exo}}/\text{H14}$ or H15), 5.24–5.32 (m, 4H, $\text{H8}^{\text{exo}}/\text{H11}^{\text{exo}}/\text{H14}$ or H15), 5.13 (d, 2H, $^2J = 15.8$ Hz, $\text{H8}^{\text{exo}}/\text{H11}^{\text{exo}}$), 4.93–4.99 (m, 2H, H6), 4.71–4.78 (m, 2H, H6), 4.55–4.60 (m, 2H, H7), 4.40–4.45 (m, 2H, H7), 4.21–4.36 (m, 6H, $\text{H5}/\text{H8}^{\text{endo}}/\text{H11}^{\text{endo}}$), 4.09–4.15 (m, 6H, $\text{H9}^{\text{endo}}/\text{H10}^{\text{endo}}/\text{H12}^{\text{endo}}/\text{H13}^{\text{endo}}$), 3.84–3.90 (m, 2H, H5), 2.77 (t, 4H, $^3J = 8.2$ Hz, H3), 2.08–2.13 (m, 4H, H4), 1.68–1.73 (m, 12H, H1/H2) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 155.75 + 155.35 + 154.79 + 153.92$ (C28/C29/C30/C31), 148.94 (C22), 147.07 (C25), 146.43 (C33), 131.18 (C37), 128.98 (C35), 127.80 + 127.67 + 127.29 + 127.18 (C23/C24/C26/C27/C36), 126.59 + 126.33 (C19/C20), 125.33 (C34), 122.78 + 122.76 (C18/C21), 122.10 (C32), 77.65 (C16), 76.33 (C17), 74.06 (C5), 72.49 (C7), 71.04 + 70.62 (C14/C15), 50.51 (C6), 48.66 + 48.58 + 48.46 (C3/C9/C10/C12/C13), 36.21 + 35.50 (C8/C11), 26.49 (C4), 15.91 + 15.49 (C1/C2) ppm; MS (ESI/TOF neg. mode): m/z (%) = 824.1 $[\text{M}-2\text{Na}]^{2-}$ (100).

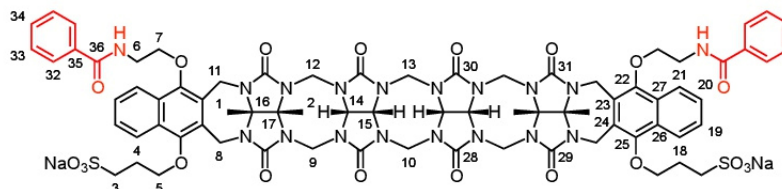


Diamides 13a and 13b

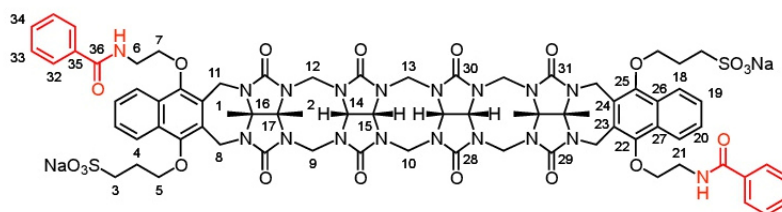
General Procedure. The diamine **11a** or **11b** (200 mg, 0.14 mmol), benzoic acid (68 mg, 0.56 mmol) and PyCloP (246 mg, 0.56 mmol) were dissolved in DMF (9 mL). DIPEA (217 mg, 292 μ l, 1.68 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 24 h at room temperature. Afterwards, the reaction mixture was added dropwise to Et₂O (200 mL), the precipitate was filtered off, and washed with ethyl acetate (3 \times 20 mL) and Et₂O (2 \times 20 mL). The residue was dissolved in hot water (ca. 3 mL) and the pH of the resulting solution was adjusted to 14 with aqueous NaOH (1 M). The precipitate was collected by centrifugation and dried *in vacuo*.

Achiral Isomer 13a: Compound **13a** was prepared from **11a** (200 mg, 0.14 mmol) according to the general procedure. The product was dissolved in a small amount of water and the solution was subjected to preparative HPLC (gradient 1). Pure fractions were collected and the solvent was evaporated to a volume of ca. 2 mL. The pH of the solution was adjusted to 14 by adding aqueous NaOH (1 M), the precipitate was collected by centrifugation, washed with ethanol (2 \times 10 mL), and dried *in vacuo*. Yield: 84 mg (0.5 mmol, 37%), colorless solid; m.p. >250 $^\circ$ C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.79–8.80 (m, 2H, NH), 8.01–8.02 (m, 2H, H21), 7.94–7.95 (m, 6H, H18/H32), 7.63 (t, ³J = 9.0 Hz, 2H, H20), 7.54–7.57 (m, 2H, H19), 7.52–7.53 (m, 2H, H34), 7.47–7.49 (m, 4H, H33), 5.45–5.58 (m, 8H, H9/H10/H12/H13/H14/H15), 5.29–5.36 (m, 6H, H8/H11/H14/H15), 4.30–4.38 (m, 4H, H8/H11), 4.08–4.18 (m, 10H, H9/H10/H12/H13/H5/H7), 3.98–3.99 (m, 2H, H5), 3.88–3.90 (m, 2H, H7), 3.80–3.81 (m, 2H, H6), 3.54–3.55 (m, 2H, H6), 2.77–2.78 (m, 4H, H3), 2.05–2.12 (m, 4H, H4), 1.69–1.74 (m, 12H, H1/H2) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.56 (C36), 155.74 + 155.31 + 154.47 + 154.25 (C28/ C29/C30/C31), 148.50 + 147.81 (C22/C25), 134.49 (C35), 131.09 (C34), 128.31 (C33), 127.88 + 127.70 + 127.09 (C23/C24/C26/C27), 127.37 (C32), 126.64 + 126.54 (C19/C20), 122.77 + 122.64 (C18/C21), 77.61 + 76.39 (C16/C17), 74.08 + 73.61 (C5/C7), 70.97 + 70.54 (C14/C15), 48.54 + 48.33 (C3/C6/C9/C10/C12/C13), 36.04 + 35.66 (C8/C11), 26.37 (C4), 16.06 + 15.61 (C1/C2) ppm; MS (ESI/TOF neg. mode): *m/z* (%) = 800.6 [M–2Na]²⁻ (100);

CHN calcd for $C_{74}H_{76}N_{18}Na_2O_{20}S_2 \cdot 11H_2O$ (M.W. 1845.78) C 48.15, H 5.35, N 13.66, S 3.47, found C 48.07, H 4.99, N 14.00, S 3.47.

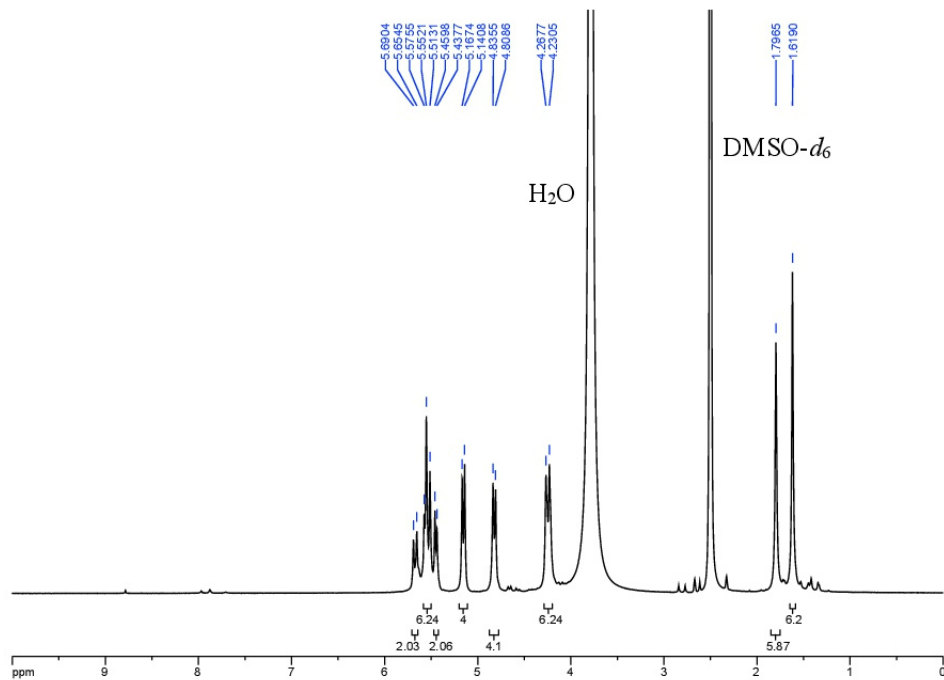


Chiral Isomer **13b**: Compound **13b** was prepared from **11b** (200 mg, 0.14 mmol) according to the general procedure. The crude product was recrystallized from water but could not be obtained in analytically pure form. Yield: 23 mg (0.014 mmol, 31%), colorless solid; m.p. >250 °C; 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 8.88–8.90 (m, 2H, NH), 8.09–8.10 (m, 2H, H21), 7.94–8.01 (m, 4H, H18/H32), 7.86–7.88 (m, 2H, H18/H32), 7.60–7.62 (m, 2H, H20), 7.47–7.57 (m, 8H, H19/H33/H34), 5.42–5.58 (m, 8H, H9/H10/H12/H13/H14/H15), 5.29–5.36 (m, 6H, H8/H11/H14/H15), 4.32–4.35 (m, 4H, H8/H11), 4.25–4.27 (m, 2H, H7), 4.08–4.13 (m, 10H, H9/H10/H12/H13/H5/H7), 3.72–3.82 (m, 6H, H5/H6), 2.77–2.79 (m, 4H, H3), 2.10–2.17 (m, 4H, H4), 1.70–1.74 (m, 12H, H1/H2) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 166.46 (C36), 155.52 + 155.49 + 154.32 + 154.28 (C28/C29/C30/C31), 148.39 + 147.84 (C22/C25), 134.48 (C35), 131.06 (C34), 128.29 (C33), 127.85 + 127.74 + 127.24 (C23/C24/C26/C27), 127.44 (C32), 126.53 (C19/C20), 122.61 + 122.10 (C18/C21), 77.58 + 76.31 (C16/C17), 74.13 + 73.56 (C5/C7), 70.87 + 70.48 (C14/C15), 48.64 + 48.59 + 48.45 (C3/C6/C9/C10/C12/C13), 33.83 + 32.64 (C8/C11), 26.47 (C4), 16.13 + 15.67 (C1/C2) ppm; MS (ESI/TOF neg. mode): m/z (%) = 800.1 $[M-2Na]^{2-}$ (100).

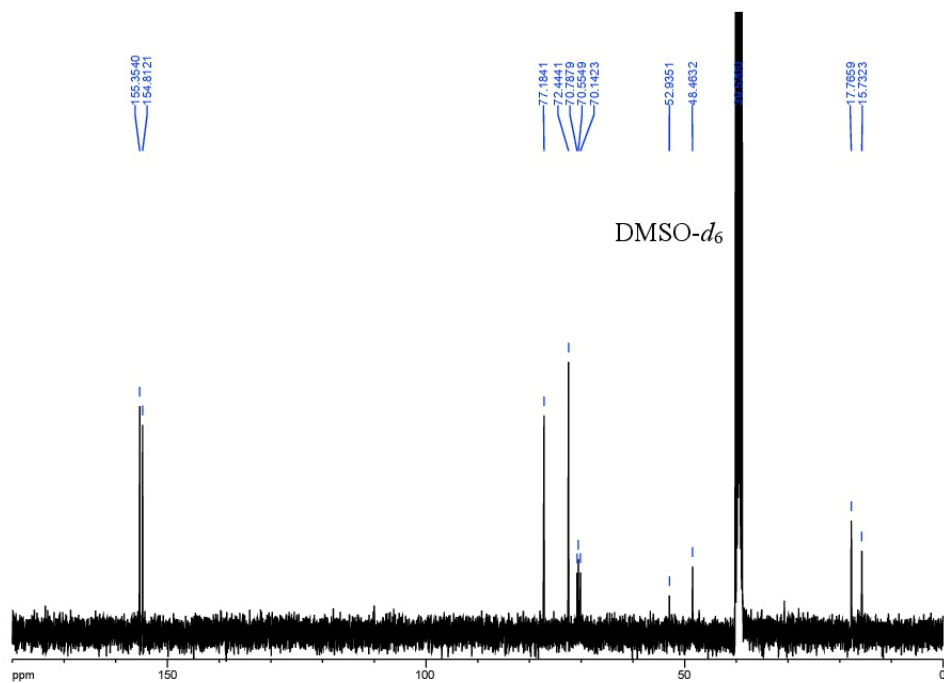


Anhang

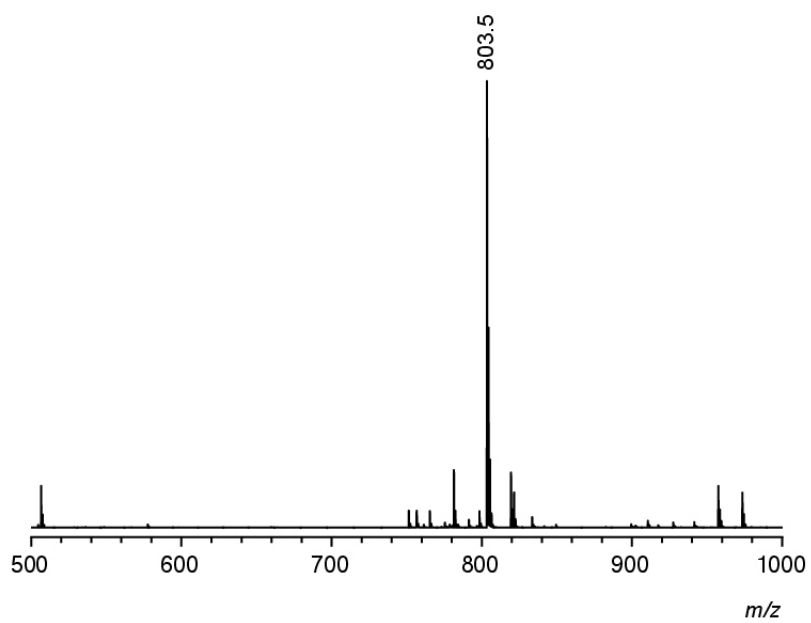
$^1\text{H NMR}$: **3** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



$^{13}\text{C NMR}$: **3** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

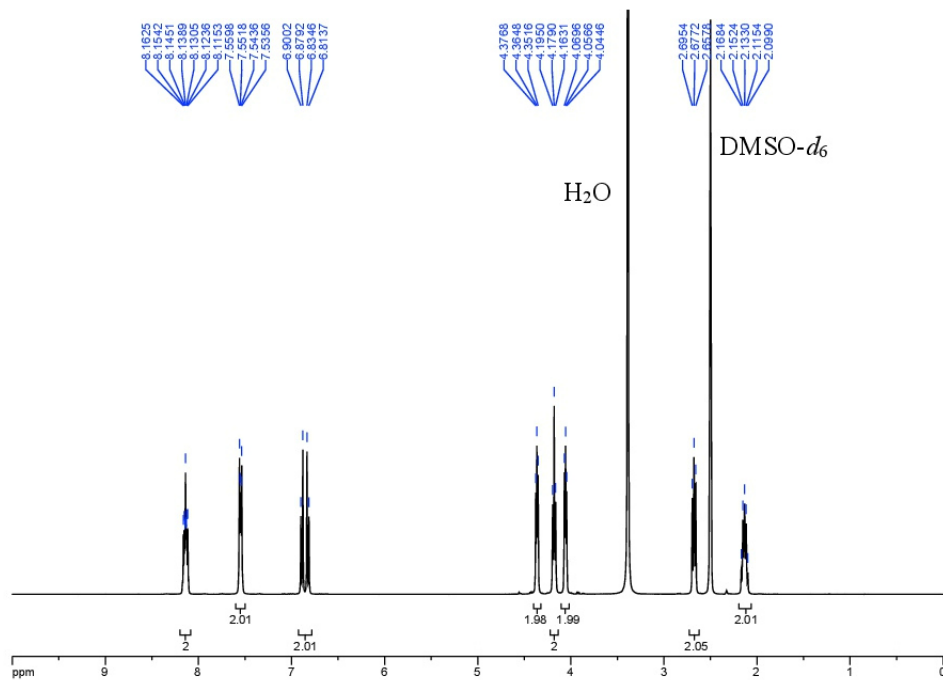


ESI-TOF MS: 3 (MALDI/TOF pos. mode).

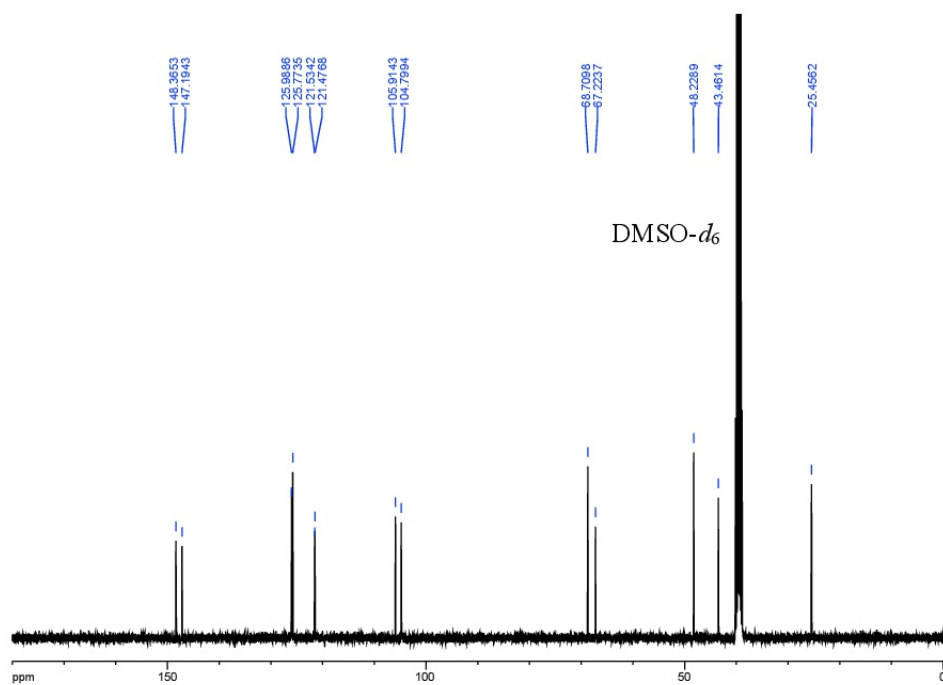


		<i>m/z calcd.</i>	<i>m/z exp.</i>
$[M+Na]^+$	$C_{30}H_{36}N_{16}O_{10} + H^+$	803.3	803.5

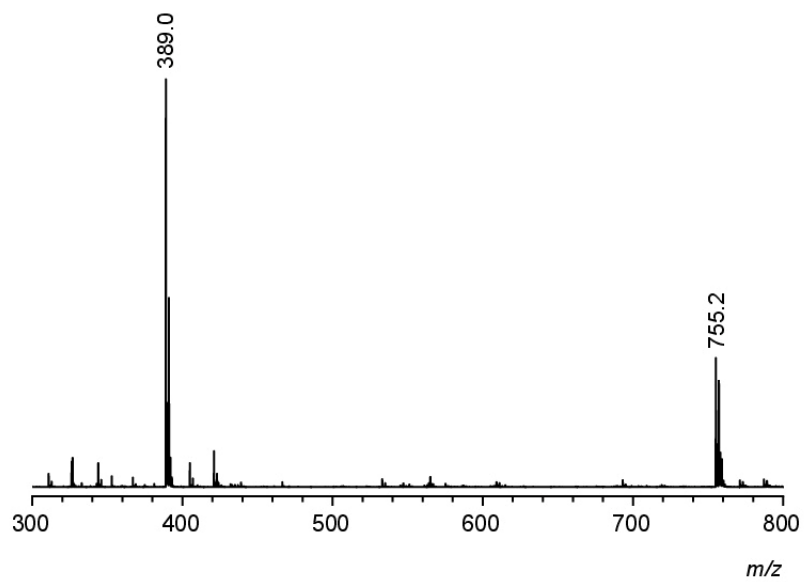
$^1\text{H NMR}$: **4** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



$^{13}\text{C NMR}$: **4** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

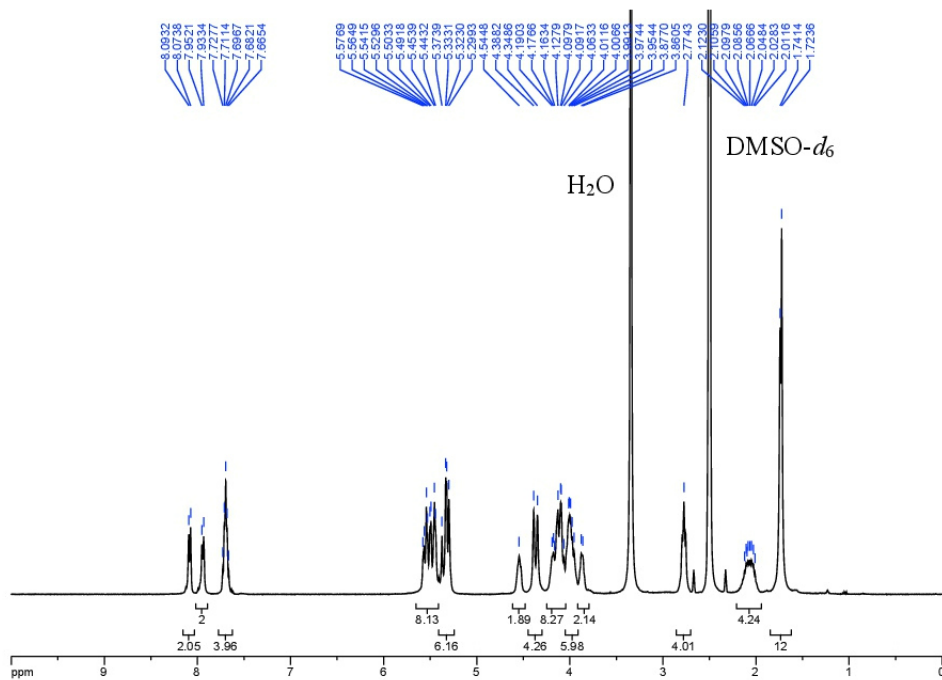


ESI-TOF MS: **4** (MALDI/TOF pos. mode).

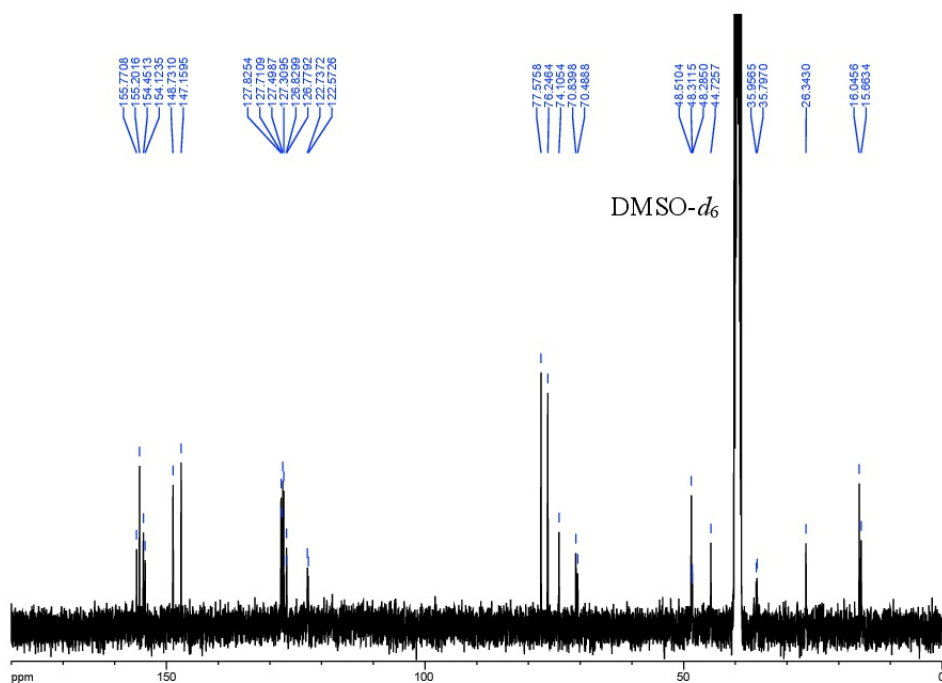


		<i>m/z calcd.</i>	<i>m/z exp.</i>
$[M+Na]^+$	$C_{15}H_{16}ClNaO_5S + Na^+$	389.0	389.0
$[2M+Na]^+$	$(C_{15}H_{16}ClNaO_5S)_2 + Na^+$	755.1	755.2

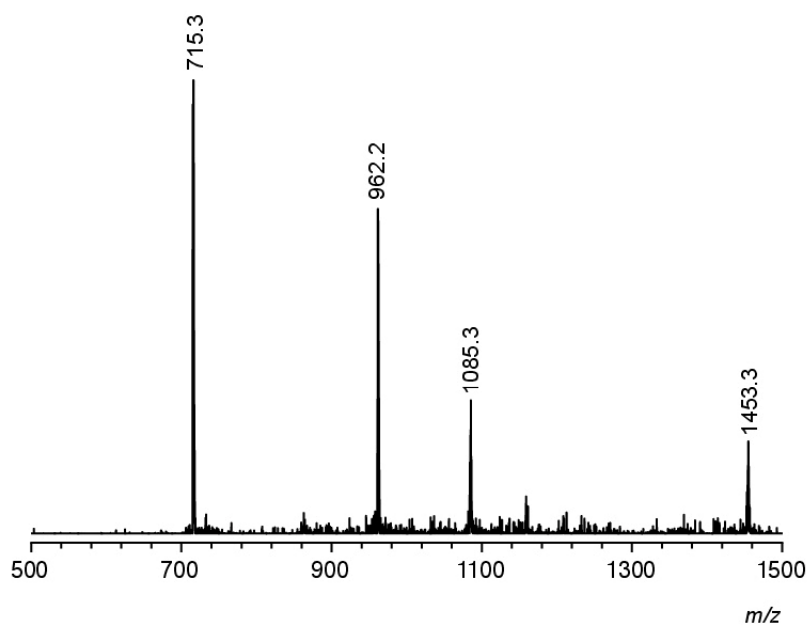
$^1\text{H NMR}$: **2a** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



$^{13}\text{C NMR}$: **2a** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

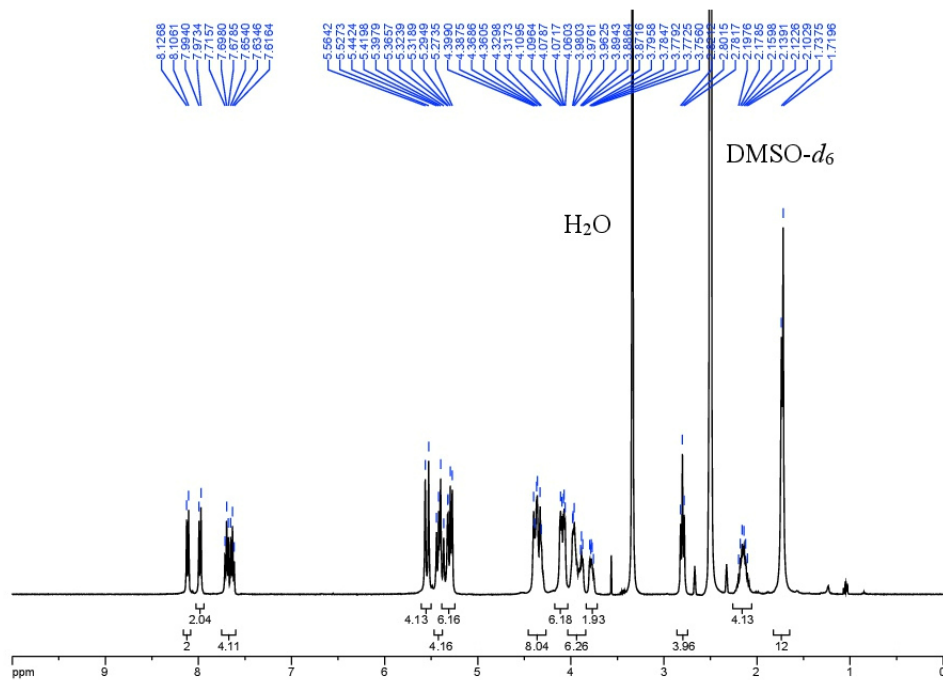


ESI-TOF MS: **2a** (ESI/TOF neg. mode).

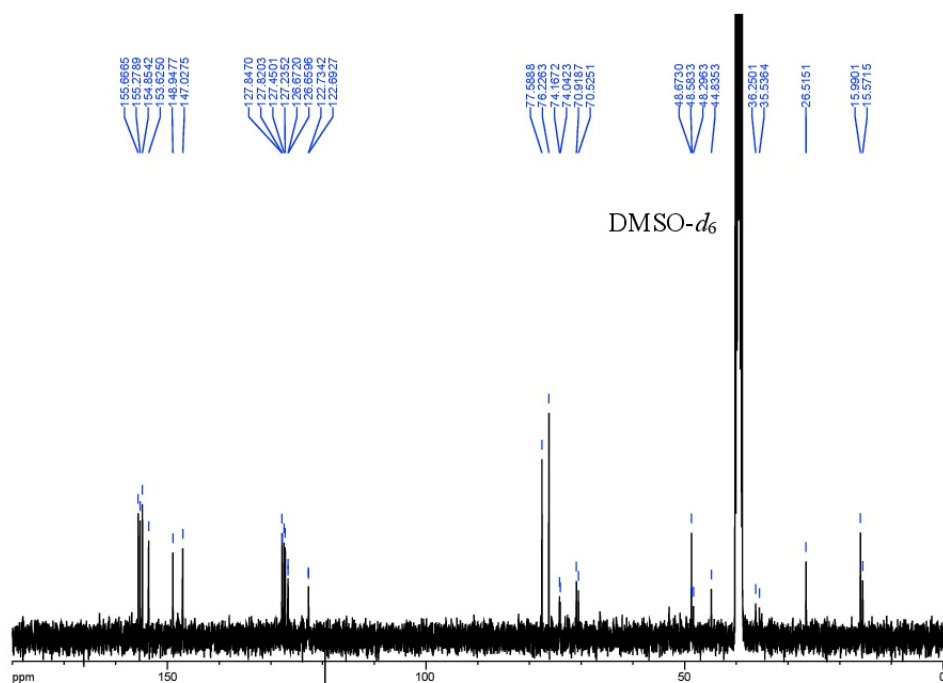


		<i>m/z calcd.</i>	<i>m/z exp.</i>
$[M-2Na]^{2-}$	$C_{60}H_{64}Cl_2N_{16}O_{18}S_2^{2-}$	715.2	715.2
$[M_2-3Na]^{3-}$	$(C_{60}H_{64}Cl_2N_{16}O_{18}S_2^{2-})_2Na$	962.2	962.3
$[M_3-4Na]^{4-}$	$(C_{60}H_{64}Cl_2N_{16}O_{18}S_2^{2-})_3(Na)_2$	1085.3	1085.2
$[M-Na]^{-}$	$C_{60}H_{64}Cl_2N_{16}NaO_{18}S_2^{-}$	1453.3	1453.3

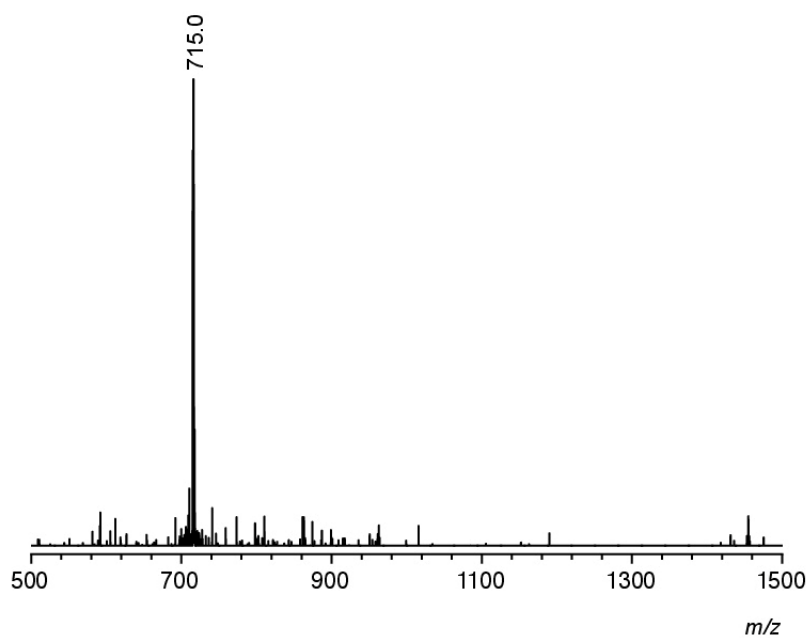
$^1\text{H NMR}$: **2b** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



$^{13}\text{C NMR}$: **2b** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

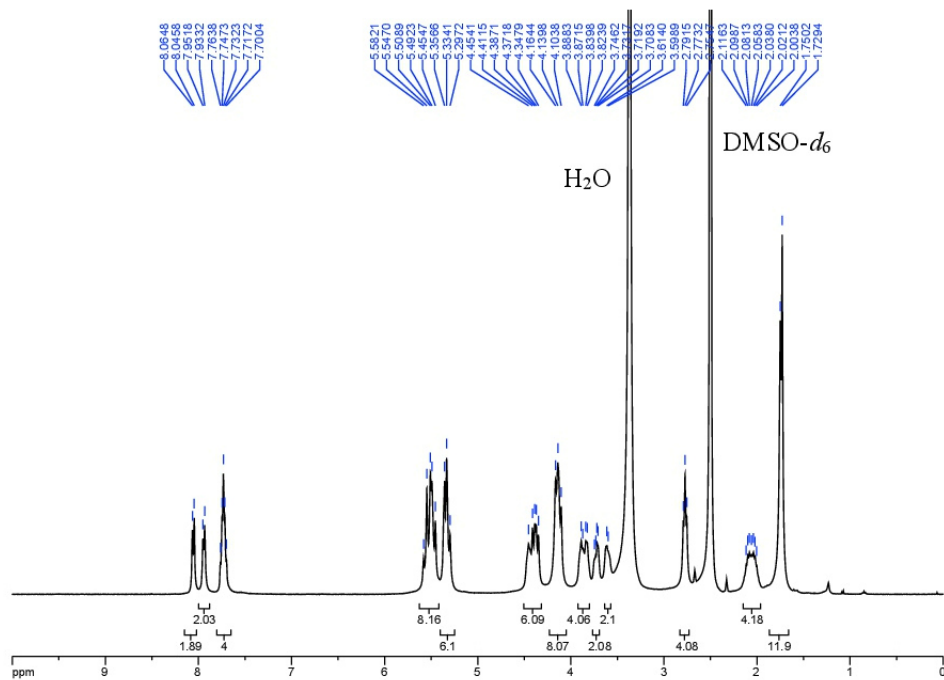


ESI-TOF MS: **2b** (ESI/TOF neg. mode).

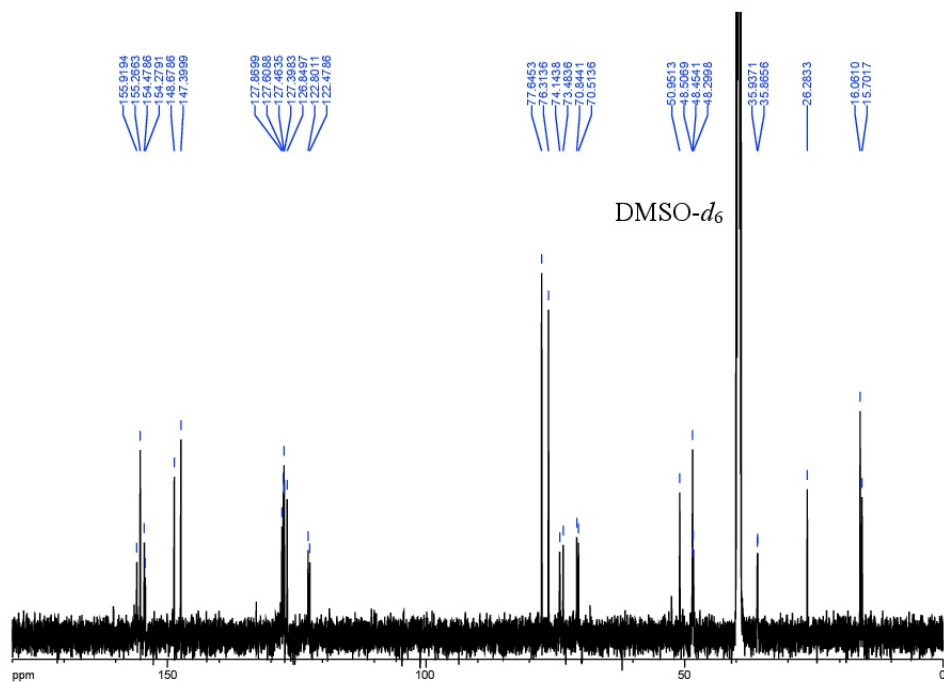


		<i>m/z</i> <i>calcd.</i>	<i>m/z</i> <i>exp.</i>
$[M-2Na]^{2-}$	$C_{60}H_{64}Cl_2N_{16}O_{18}S_2^{2-}$	715.2	715.0

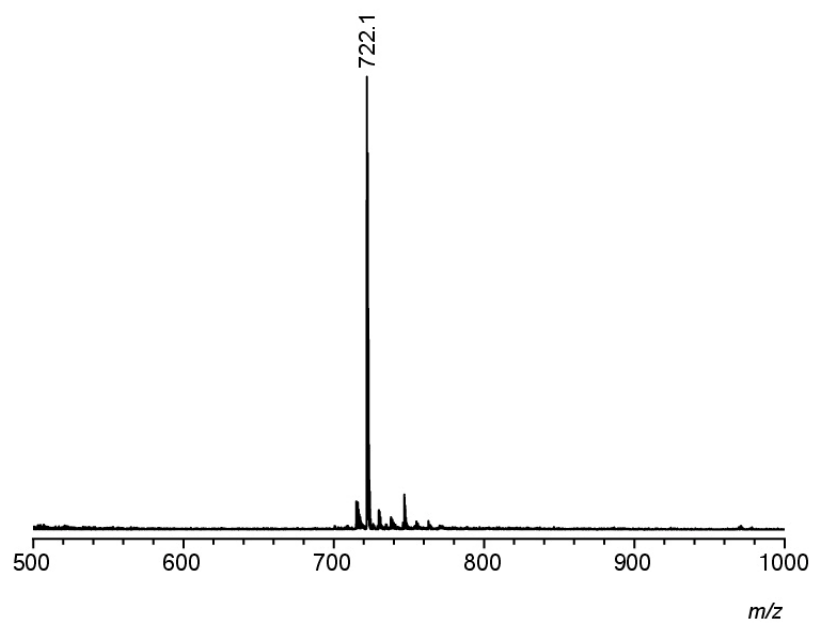
$^1\text{H NMR}$: **10a** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



$^{13}\text{C NMR}$: **10a** (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

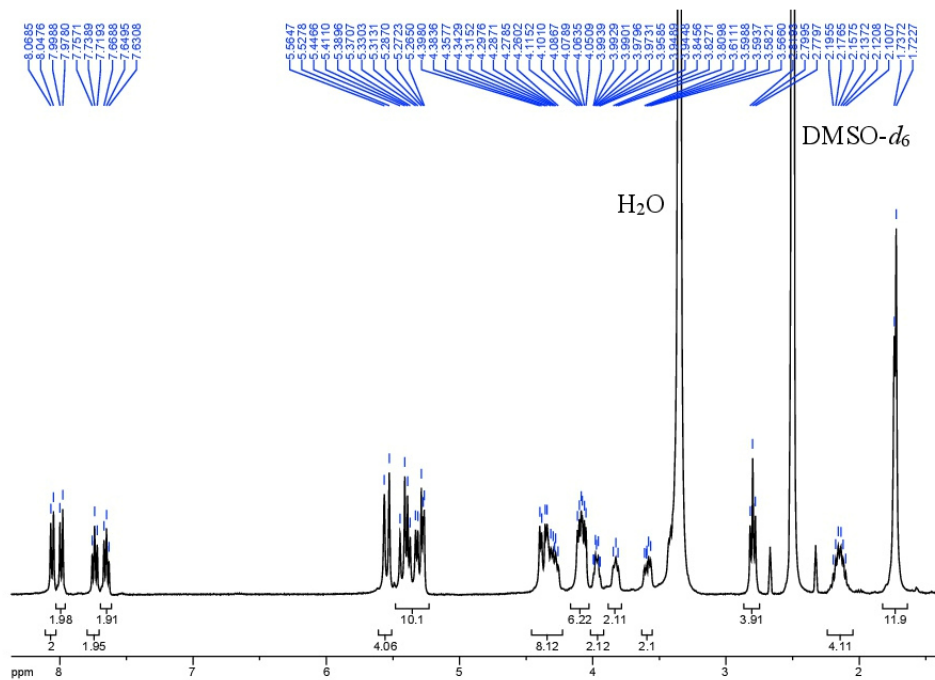


ESI-TOF MS: **10a** (ESI/TOF neg. mode).

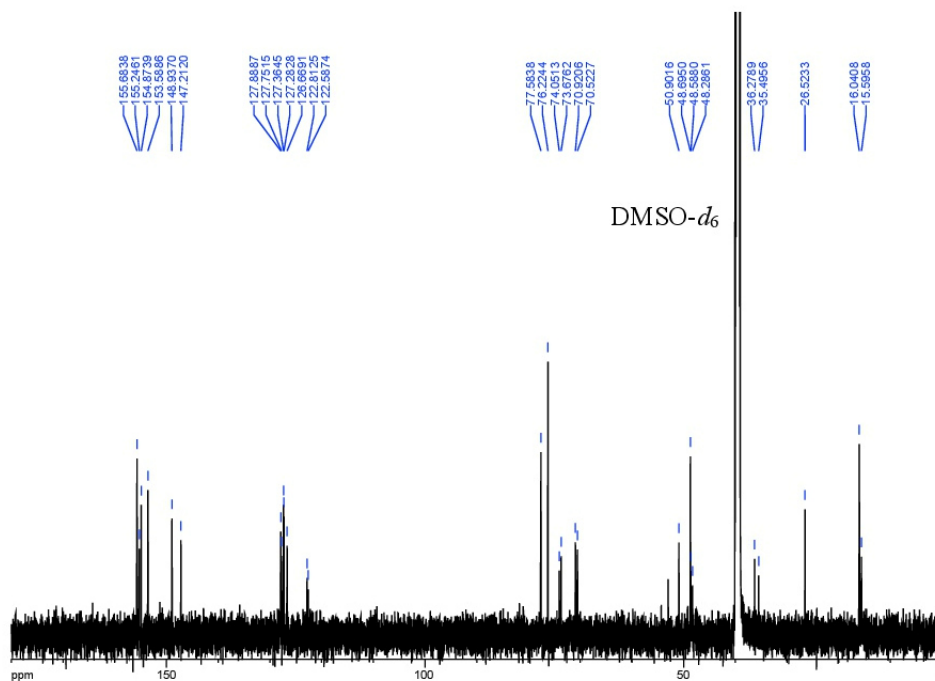


		<i>m/z calcd.</i>	<i>m/z exp.</i>
$[M-2Na]^{2-}$	$C_{60}H_{64}N_{22}O_{18}S_2^{2-}$	722.2	722.1

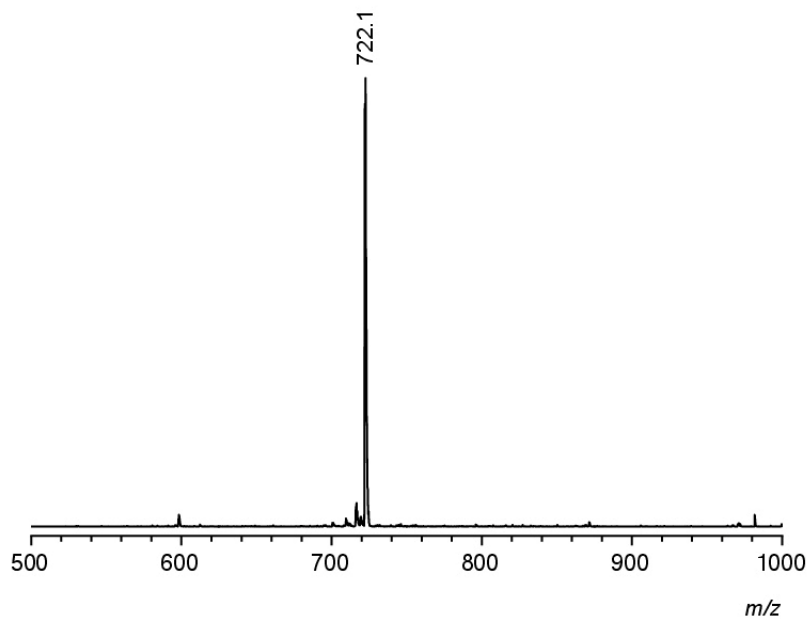
$^1\text{H NMR}$: **10b** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



$^{13}\text{C NMR}$: **10b** (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

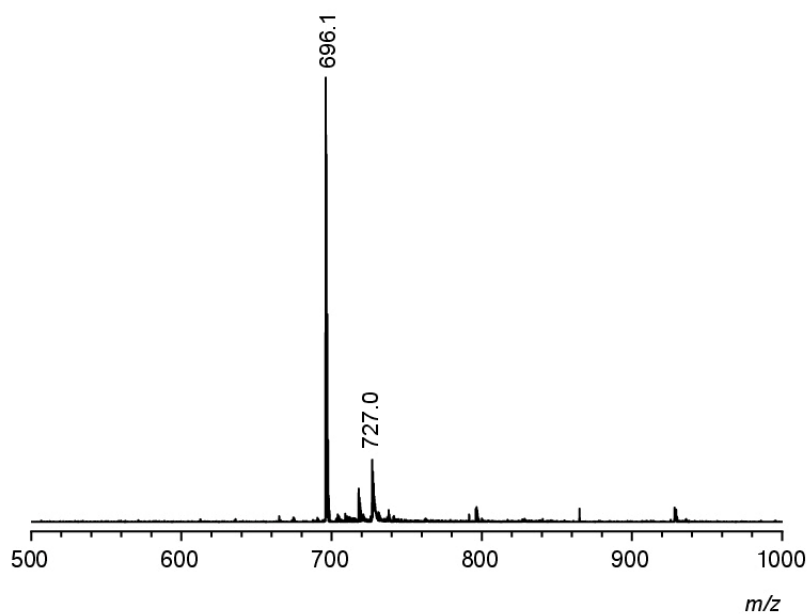


ESI-TOF MS: **10b** (ESI/TOF neg. mode).



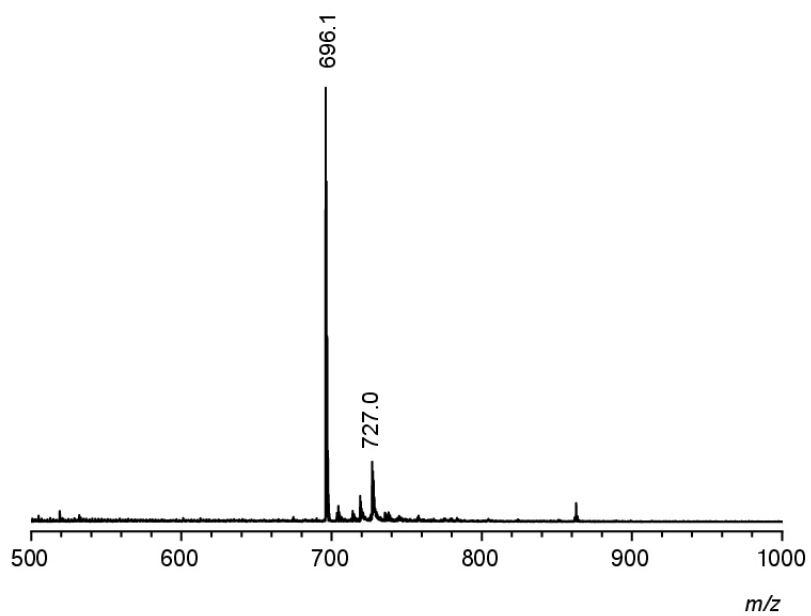
		<i>m/z calcd.</i>	<i>m/z exp.</i>
$[M-2Na]^{2-}$	$C_{60}H_{64}N_{22}O_{18}S_2^{2-}$	722.2	722.1

ESI-TOF MS: **11a** (ESI/TOF neg. mode).



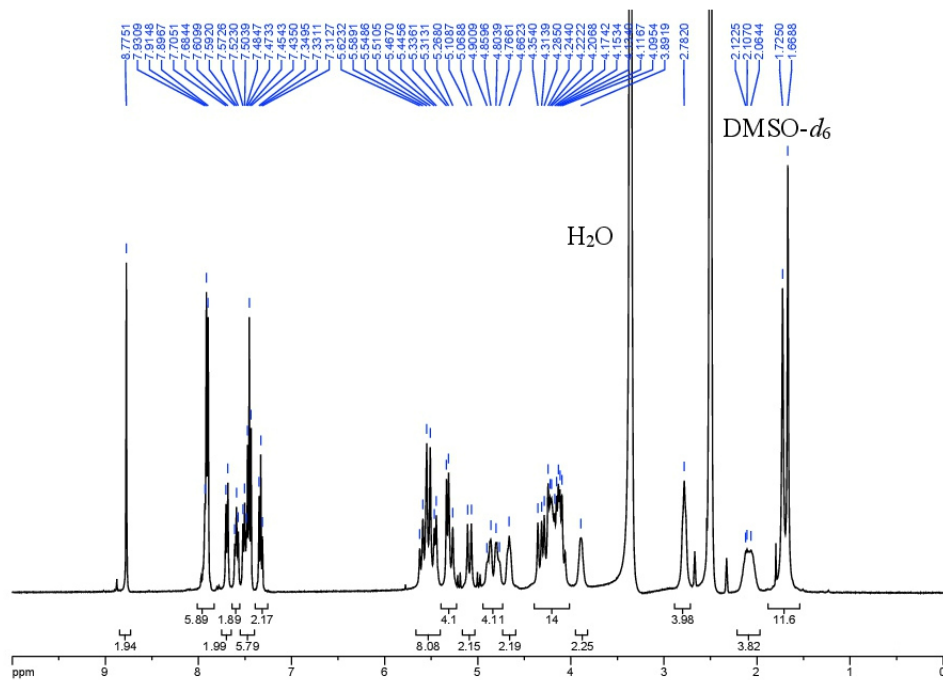
		m/z calcd.	m/z exp.
$[M-2Na]^{2-}$	$C_{60}H_{68}N_{18}O_{18}S_2^{2-}$	696.2	696.1
	peak could not be assigned		727.0

ESI-TOF MS: **11b** (ESI/TOF neg. mode).

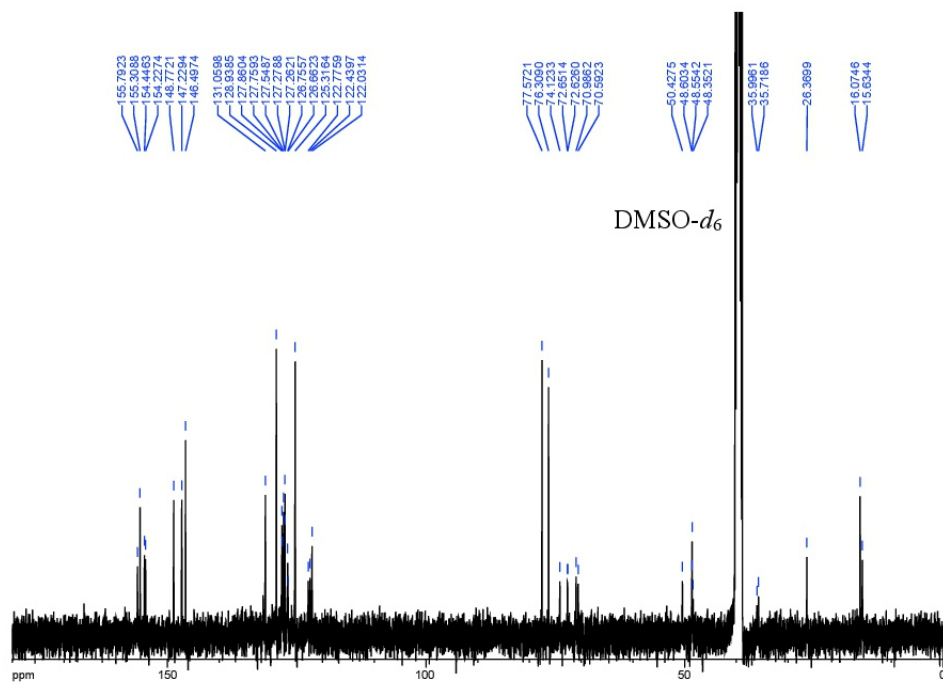


		<i>m/z calcd.</i>	<i>m/z exp.</i>
$[M-2Na]^{2-}$	$C_{60}H_{68}N_{18}O_{18}S_2^{2-}$	696.2	696.1
	peak could not be assigned		727.0

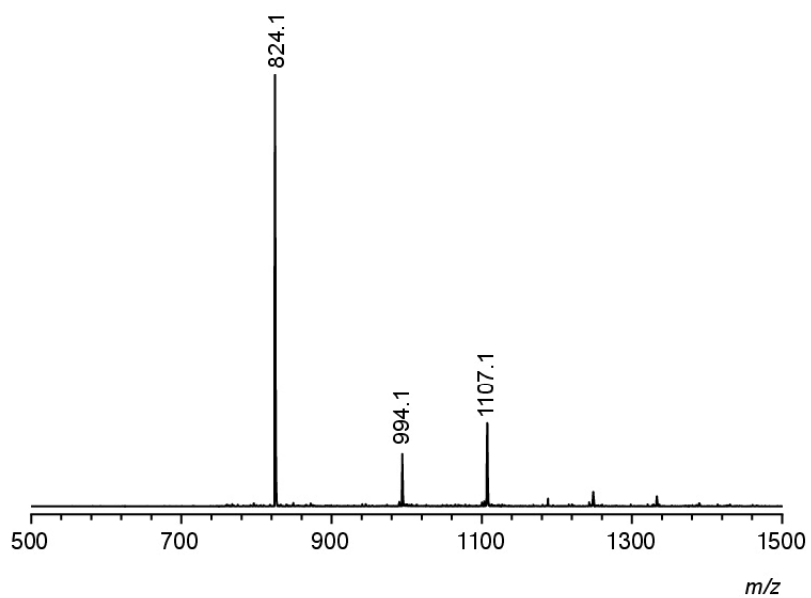
$^1\text{H NMR}$: **12a** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



$^{13}\text{C NMR}$: **12a** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

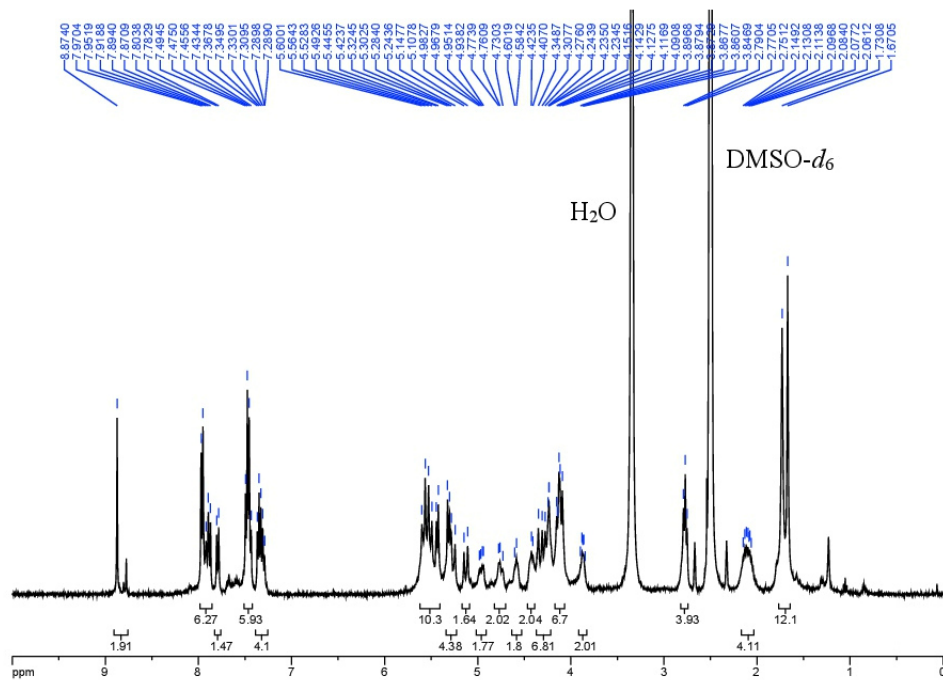


ESI-TOF MS: **12a** (ESI/TOF neg. mode).

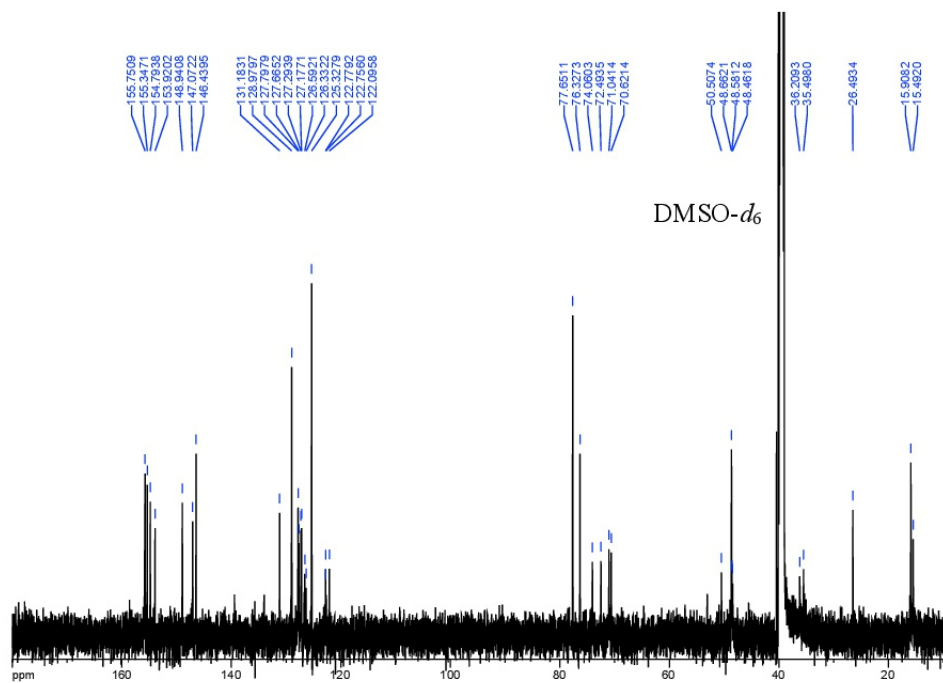


		<i>m/z calcd.</i>	<i>m/z exp.</i>
$[M-2Na]^{2-}$	$C_7H_7N_{22}Na_2O_{18}S_2^{2-}$	824.3	824.1
$[M_3-5Na]^{5-}$	$[(C_7H_7N_{22}Na_2O_{18}S_2^{2-})_3Na]^{5-}$	994.3	994.1
$[M_2-3Na]^{3-}$	$[(C_7H_7N_{22}Na_2O_{18}S_2^{2-})_2Na]^{3-}$	1107.0	1107.1

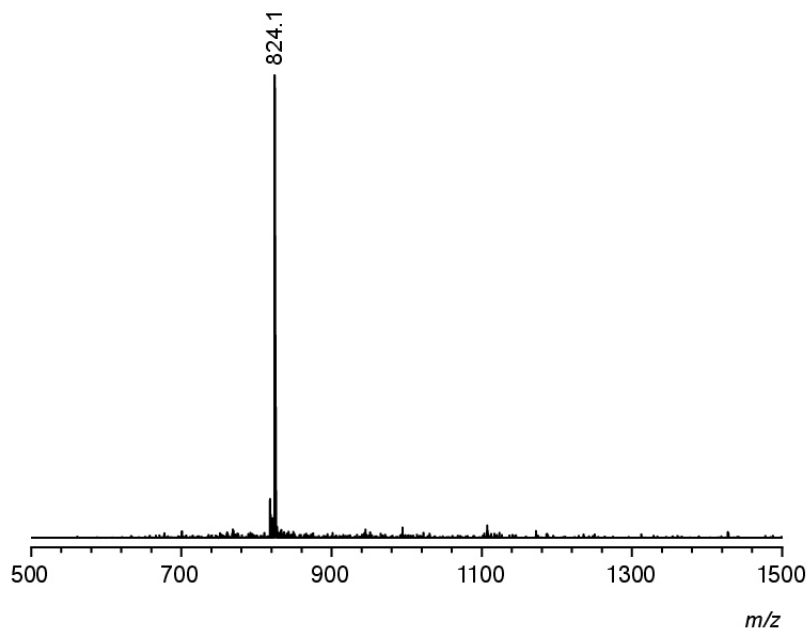
$^1\text{H NMR}$: **12b** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



$^{13}\text{C NMR}$: **12b** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

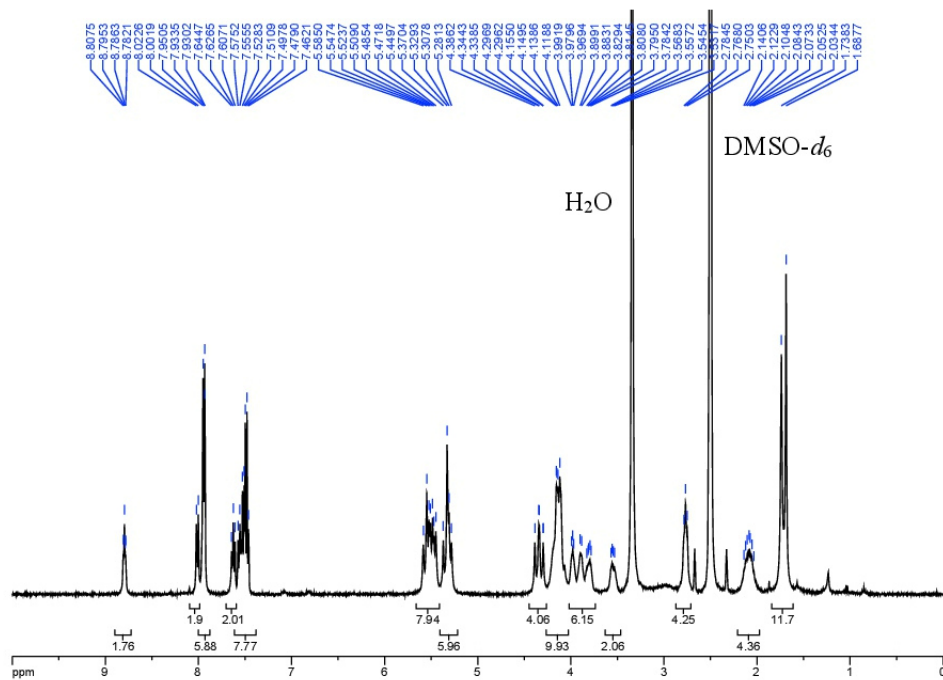


ESI-TOF MS: **12b** (ESI/TOF neg. mode).

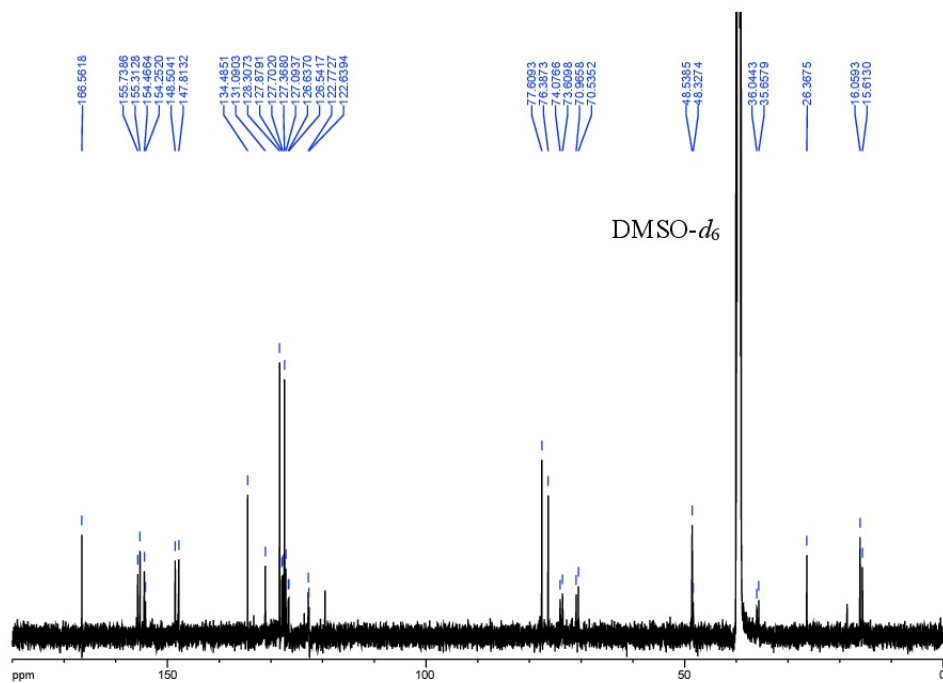


		<i>m/z calcd.</i>	<i>m/z exp.</i>
$[M-2Na]^{2-}$	$C_{76}H_{76}N_{22}Na_2O_{18}S_2^{2-}$	824.3	824.1

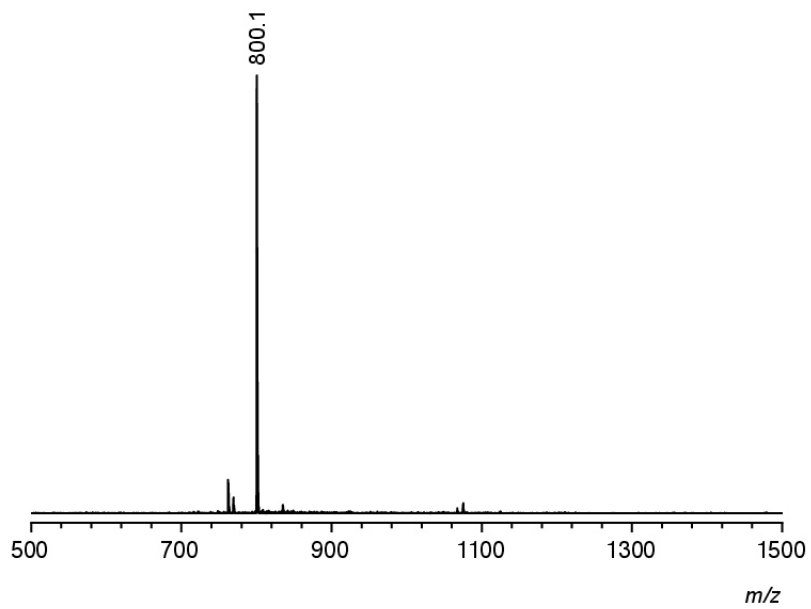
$^1\text{H NMR}$: **13a** (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



$^{13}\text{C NMR}$: **13a** (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

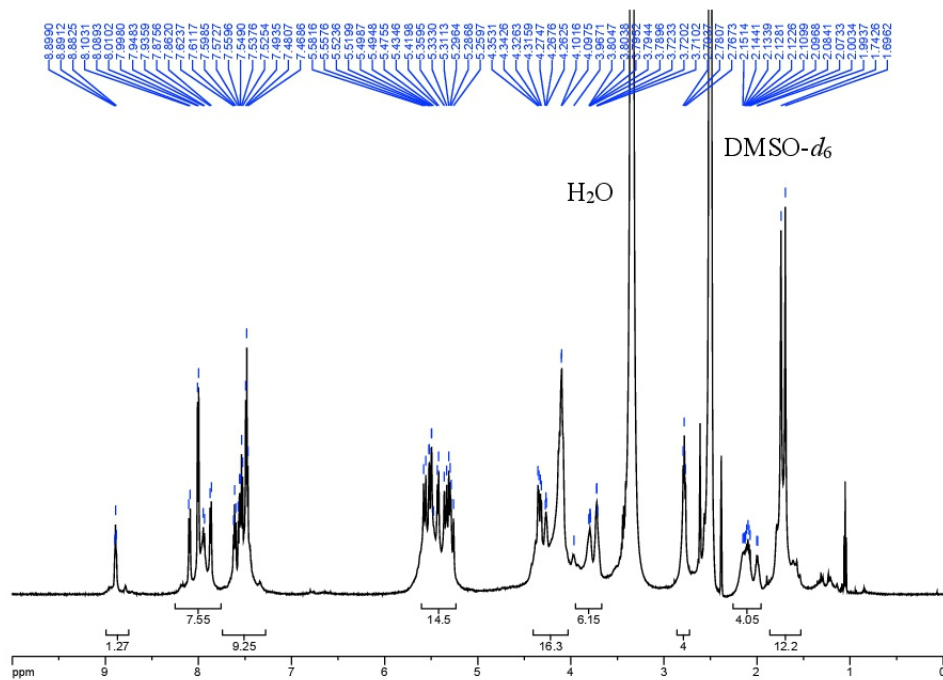


ESI-TOF MS: **13a** (ESI/TOF neg. mode).

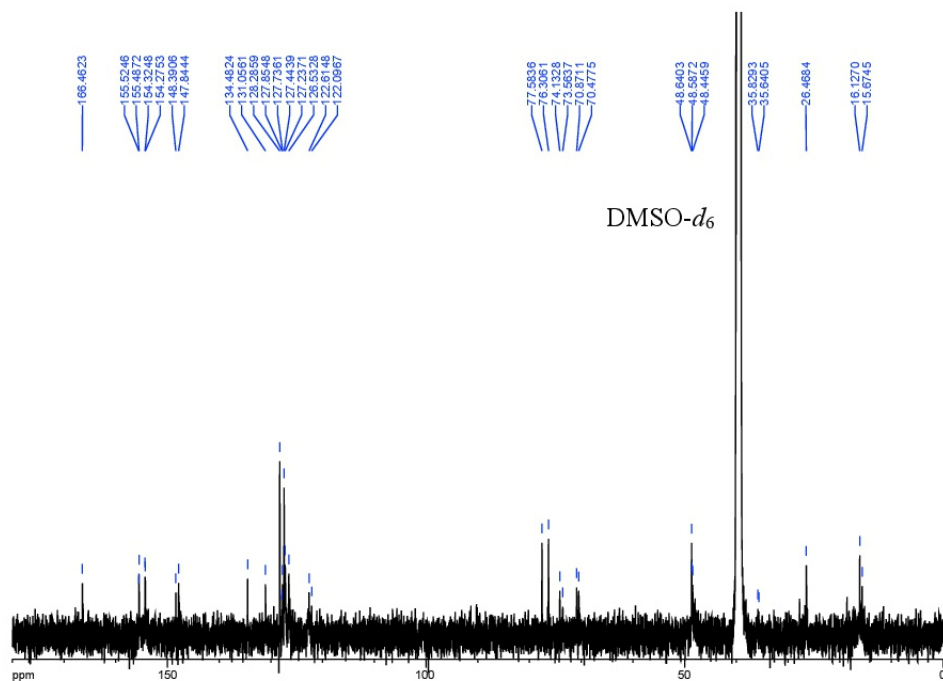


		<i>m/z calcd.</i>	<i>m/z exp.</i>
$[M-2Na]^{2-}$	$C_{74}H_{76}N_{18}Na_2O_{20}S_2^{2-}$	800.3	800.1

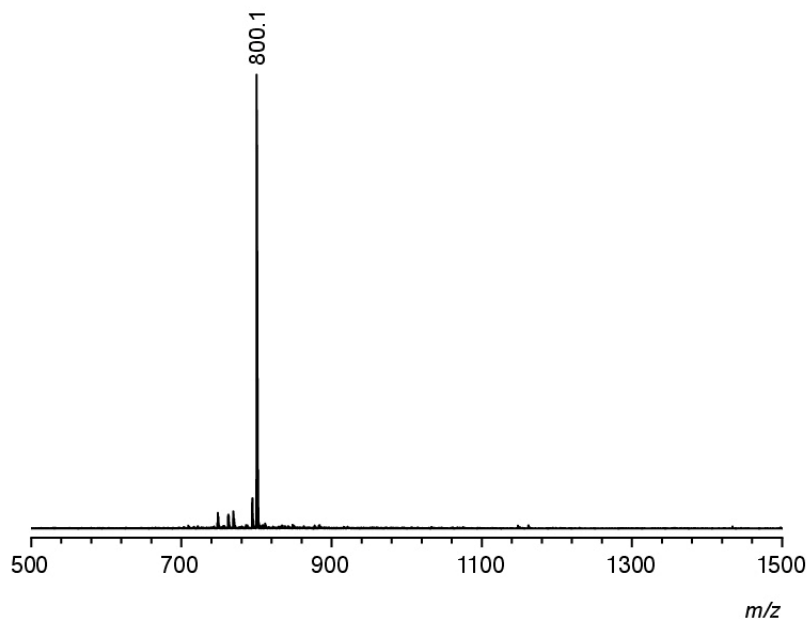
$^1\text{H NMR}$: **13b** (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



$^{13}\text{C NMR}$: **13b** (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

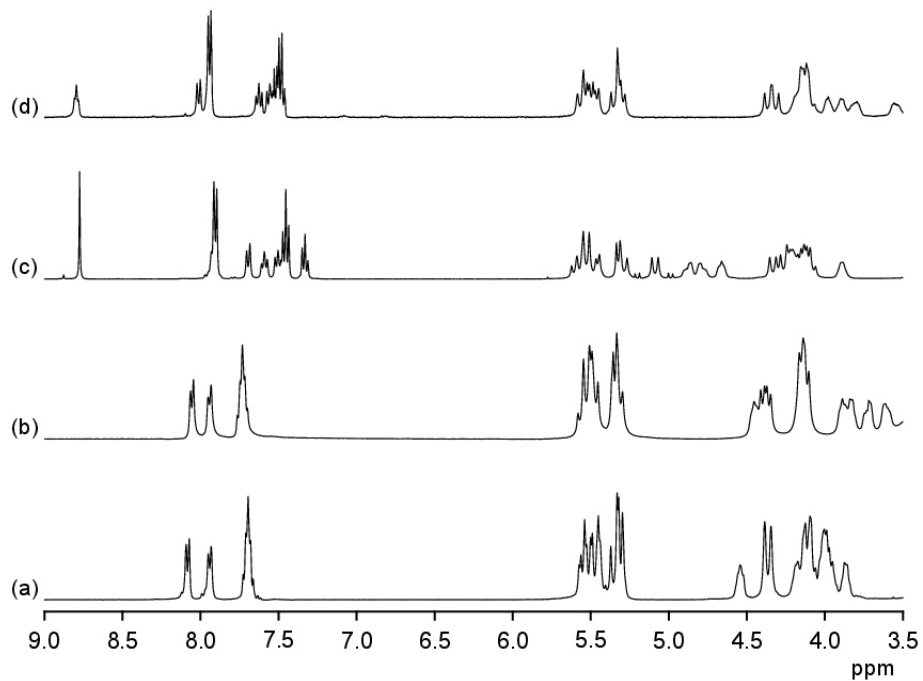


ESI-TOF MS: **13b** (ESI/TOF neg. mode).

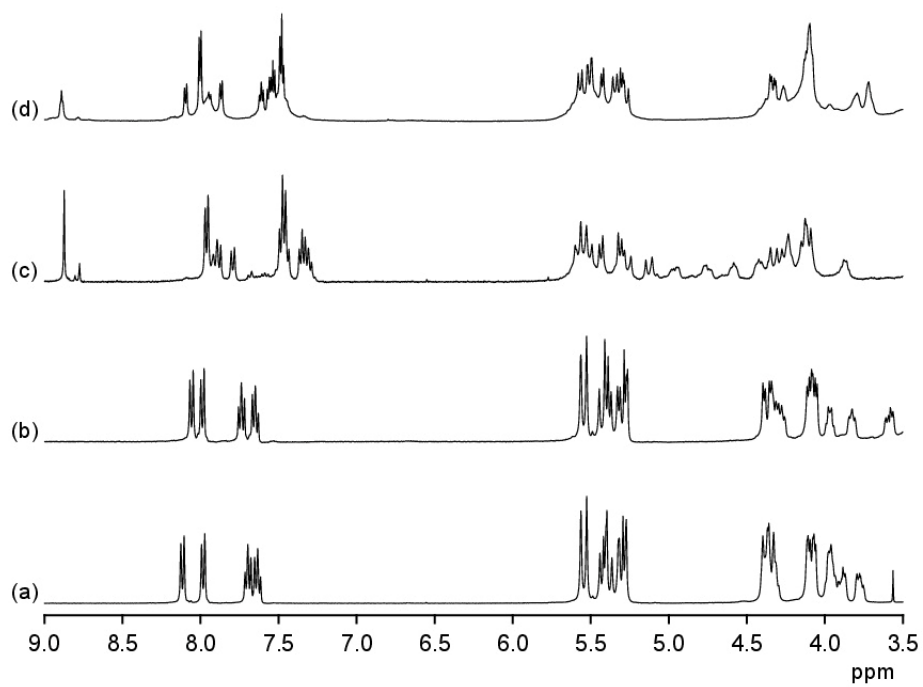


		<i>m/z calcd.</i>	<i>m/z exp.</i>
$[M-2Na]^{2-}$	$C_{74}H_{76}N_{18}Na_2O_{20}S_2^{2-}$	800.3	800.1

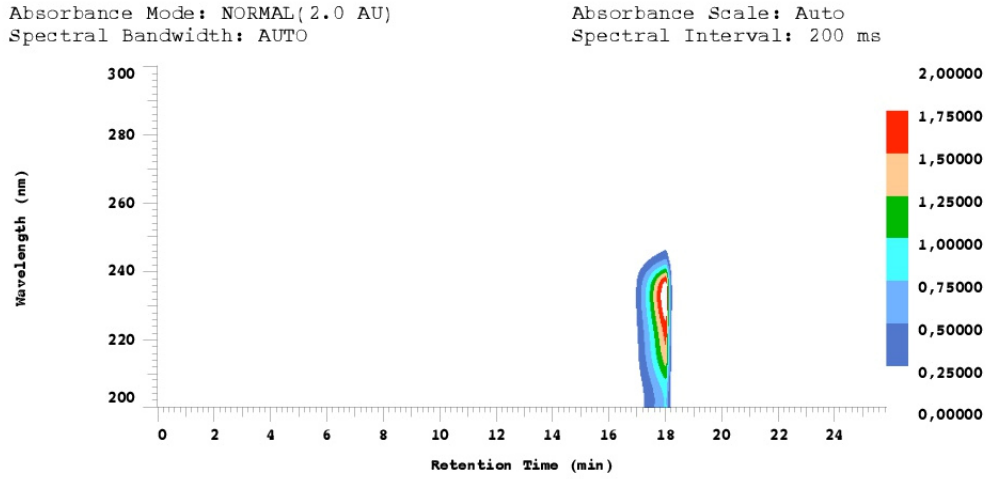
Comparison of the ^1H NMR spectra of **2a** (a), **10a** (b), **12a** (c), and **13a** (d) (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



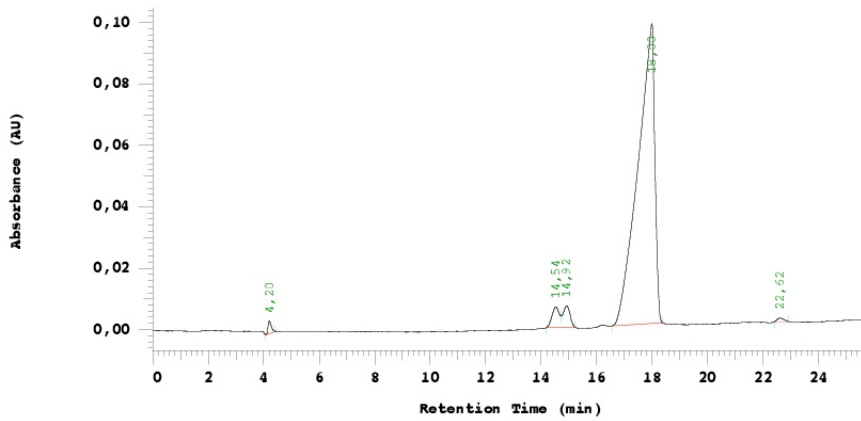
Comparison of the ^1H NMR spectra of **2b** (a), **10b** (b), **12b** (c), and **13b** (d) (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).



Chiral HPLC Chromatogram of 2a.



Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm

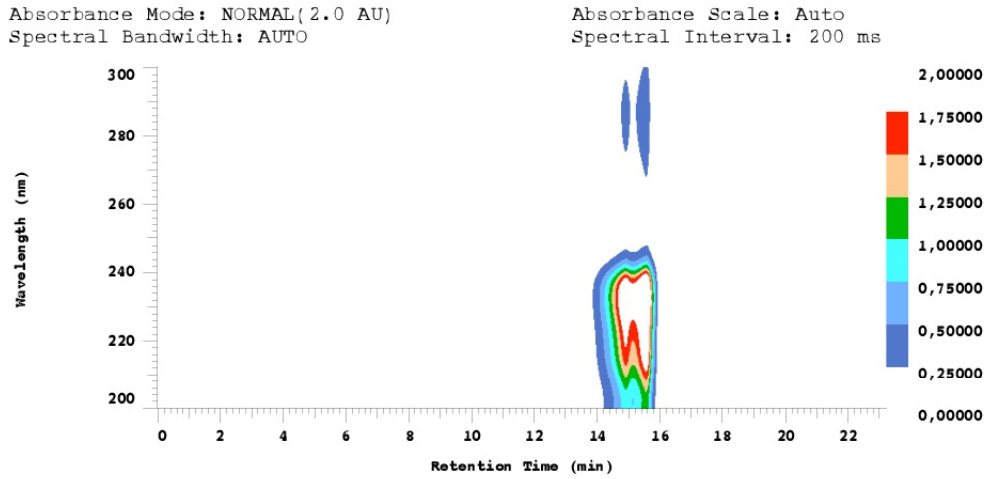


D-7000 HSM: Samples Series: 0313 Report: original System: Sys 1

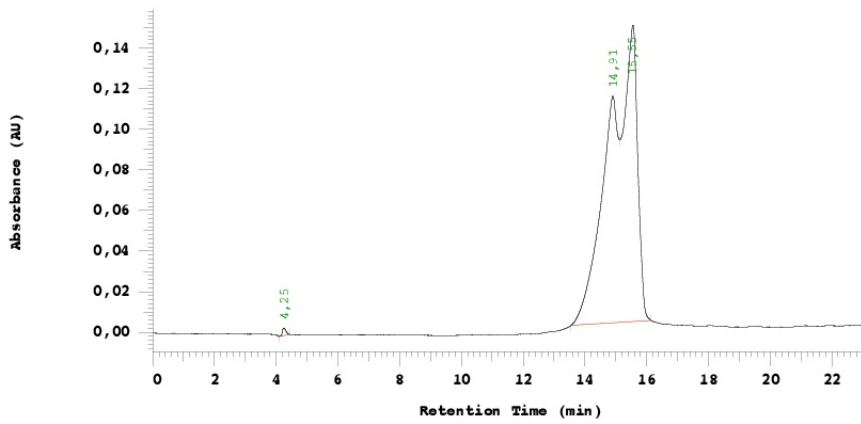
No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	4,20	16650	0,758	BB
2	14,54	60783	2,765	BV
3	14,92	62349	2,837	VB
4	18,00	2049693	93,252	BB
5	22,62	8540	0,389	BB
		2198015	100,000	

Peak rejection level: 0

Chiral HPLC Chromatogram of 2b.



Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



D-7000 HSM: Samples		Series: 0310	Report: original	System: Sys 1	
No.	RT	Area	Conc 1	BC	
1	4,25	14911	0,329	BB	
2	14,91	2262387	49,976	BV	
3	15,55	2249685	49,695	VB	
		4526983	100,000		

Peak rejection level: 0

ITC Titrations:

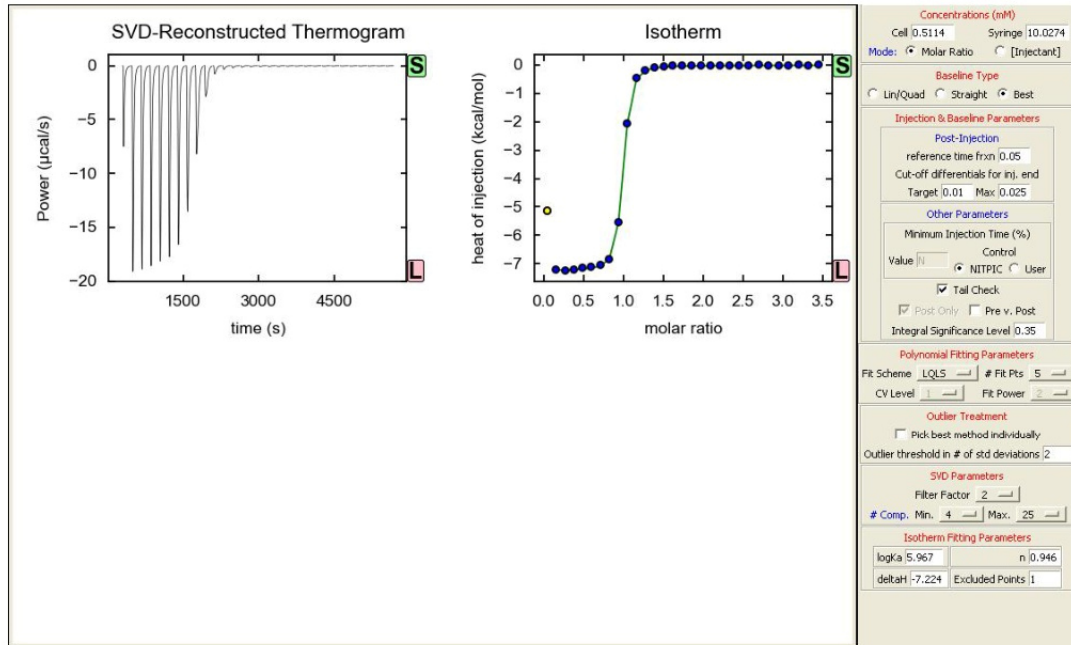
The ITC experiments were carried out in water. Acetylcholine was used as its chloride salt. The salt and receptors **10a**, **10b** and **14** were weighed using an analytical precision balance, dissolved in known volumes of water, and loaded into the system for immediate analysis. The concentrations of the binding partners used in the individual measurements are summarized in Table S1. The measurements were carried out at 25 °C using a reference power of 30.0–34.8 $\mu\text{Cal/s}$, a stirring speed of 307 rpm, a filter period of 2 s, an injection delay of 8 s, and a spacing time of 180 s. For the first 15 injections, an injection volume of 4 μL was used and for injections 16 to 30 an injection volume of 6 μL . Automated baseline assignment and peak integration of raw thermograms were accomplished by singular value decomposition and peak-shape analysis using NITPIC.⁵

Table S1. Concentrations and experimental parameters of the individual titrations.

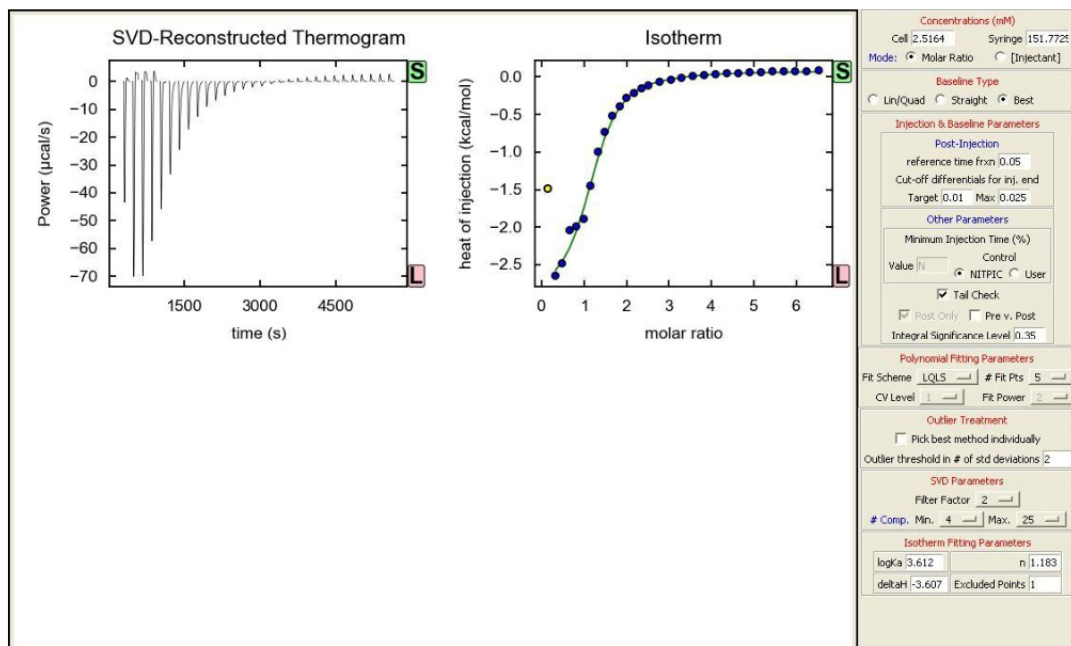
receptor	c(receptor) / mM	c(ACh·Cl) / mM
14	0.5	10
10a	2.5	150
10b	2.5	150

Obtained thermograms and binding isotherms are shown in the following figures.

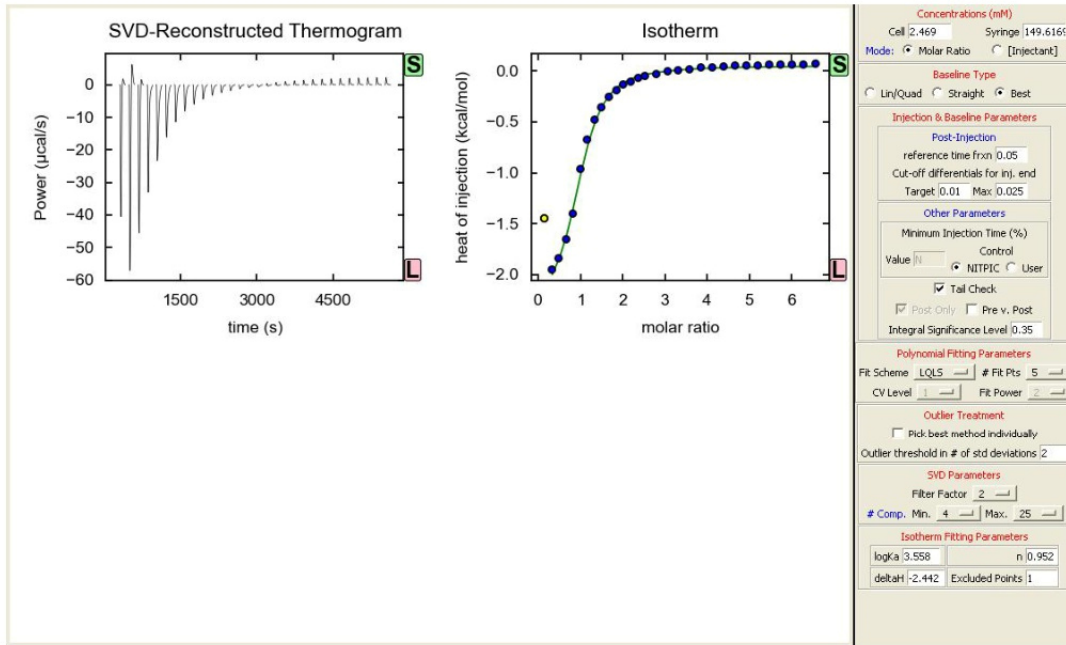
Thermogram and Binding Isotherm: Titration of **14** with acetylcholine chloride in H₂O.



Thermogram and Binding Isotherm: Titration of **10a** with acetylcholine chloride in H₂O.



Thermogram and Binding Isotherm: Titration of **10b** with acetylcholine chloride in H₂O.



X-Ray Data Collection and Refinement

Single crystal X-ray diffraction studies were performed using suitable crystals of **2b** and **10a**. The single crystal was mounted on a MiTeGen Dual Thickness MicroMount™ with Fomblin Y oil and transferred to a N₂ cold stream (100 K) by an OXFORD CRYOSYSTEMS 700 low temperature system. Data were collected at low temperatures (100 K) using φ - and ω -scans on a BRUKER D8 Venture system equipped with dual I μ S microfocus sources and a PHOTON100 detector. Cu-K α radiation with wavelength 1.54178 Å and a collimating Quazar multilayer mirror were used. Semi-empirical absorption corrections from equivalents were calculated with SADABS-2016/2.⁶ The space groups were determined using *XPREP*⁷ through analysis of the Laue symmetry and systematic absences. The structures were solved with *SHELXT*.⁸ The structures were refined by full-matrix least-squares based on F^2 using *SHELXL* (Re. 859)⁹ and *SHELXle*¹⁰ as a graphical interface. Both structures were checked for a higher symmetry using *PLATON*.¹¹ All non-hydrogen atoms were located and refined anisotropically. Hydrogen atoms were assigned to idealized positions and given thermal parameters equal to either 1.5 (methyl hydrogen atoms and water hydrogen atoms) or 1.2 (non-methyl hydrogen atoms) times the thermal displacement parameters of the atoms to which they were attached. Advanced rigid-bond restraints were applied to all atoms in the structures. Similarity restraints on 1,2 distances were used to model disorder components. U_{ij} components of disordered atoms were restrained with similar ADP restraints. The behavior of the U_{ij} components of disordered atoms in **10a** was additionally approximated to isotropic behavior.

Crystal Structure of 2b. **2b** crystallized as colorless needles while slowly diffusing acetonitrile into a solution in EtOH/H₂O, 2:1 (v/v) containing a few drops of TFA. The compound crystallized as a polymer in the orthorhombic space group *Pbcn*. The asymmetric unit contains two half molecules of the organic ligand bridged *via* two sodium ions that are coordinated by two additional acetonitrile molecules and one water molecule (Figure S1). Na2 is coordinated in a distorted trigonal bipyramidal mode by five atoms. One organic ligand binds as a tridentate ligand *via* one sulfonate oxygen donor and two carbonyl oxygen donors, one of which (O38) bridges both sodium ions. The coordination sphere is completed by another carbonyl oxygen donor (O8) from the second organic ligand and one acetonitrile solvent molecule. Na1 is coordinated by six atoms in an octahedral fashion. Similar to Na2, three oxygen donors derive from the same ligand and a fourth oxygen donor (O38) derives from the opposite ligand. The coordination sphere is saturated by one acetonitrile (N61) and one water molecule (O81). The positions of the H-atoms of H₂O81 were taken from the Fourier synthesis and assigned to idealized positions. Their U_{ij} components were set to 1.5 times the thermal displacement parameters of the oxygen atoms they are attached to.

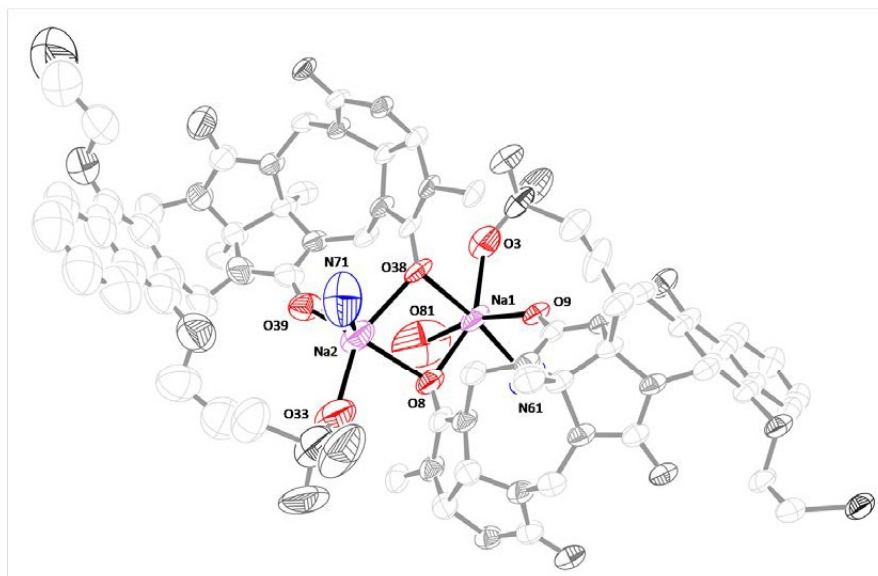


Figure S1: ORTEP-plot of the asymmetric unit of **2b** with the bridging sodium water motif highlighted. Thermal ellipsoids set at 50% probability. Hydrogen atoms and acetonitrile carbon atoms are omitted for clarity.

The positions of the sodium ions, the coordinated water molecule, and one acetonitrile molecule are rather well defined. The organic ligands, however, display a whole molecule disorder. Each half ligand was treated independently and modeled across two positions. The main occupied species refined to 82.2% (esd 0.3%) and 68.1% (esd 0.5%), respectively (Figure S2). The disorder, however, is not resolved well. Even though similar ADP restraints have been applied, the thermal ellipsoids of one half ligand are not well behaved. A stronger set of restraints was applied during the refinement, however, it did not lead to any improvement and accordingly was not included in the final refinement model. One of the coordinated acetonitrile molecules shows an additional, independent disorder. It was modeled across two positions. The main occupied species refined to 87.5% (esd 0.7%).

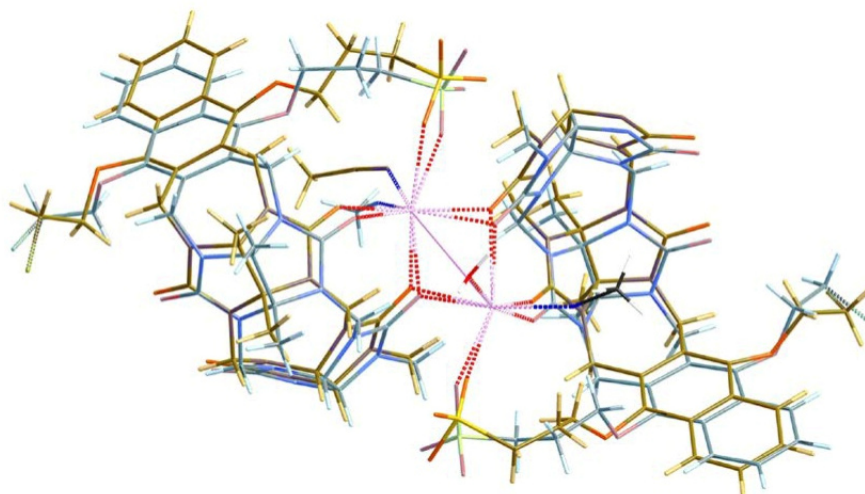


Figure S2: Stick model of all disorder components in the asymmetric unit. Main occupied components are highlighted in blue, minor occupied components in yellow.

Several free solvent molecules were found in the lattice. Their positions were rather poorly defined, thus, SQUEEZE as implemented in PLATON¹¹ was used to handle this solvent disorder. SQUEEZE found two solvent accessible voids that are located at $-0.099\ 0.000\ 0.224$ and $-0.003\ 0.500\ 0.731$ (Figure S3). Both voids have a volume of $2993\ \text{\AA}^3$ and contain 328 electrons. It is impossible to determine the exact solvent composition based on the crystal structure alone because a solvent mixture has been used to crystallize **2b**. One possible combination comprises 9 acetonitrile and 13 water molecules (a total of 328 electrons) per unit cell.

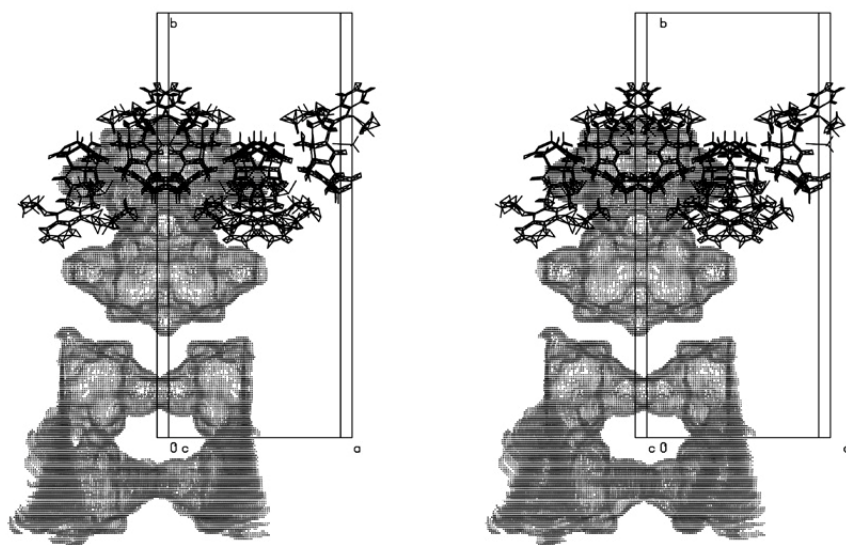


Figure S3: Stereo view of the solvent accessible voids in the unit cell. All disorder components of **2b** are shown.

In general, the dataset is of a rather mediocre quality, as demonstrated by a low mean I and mean I/s at high resolutions so that it had to be truncated at 0.82 Å. Intensity statistic, crystal data, and refinement parameters are listed below.

Table S2: Crystal data and structure refinement for **2b**.

CCDC number	1890949	
Empirical formula	$C_{64}H_{72}Cl_2N_{18}Na_2O_{19}S_2$	
Formula weight	1578.39	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	<i>Pbcn</i>	
Unit cell dimensions	a = 19.1042(9) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 43.808(2) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 23.0275(11) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	19272.3(16) Å ³	

Z	8
Density (calculated)	1.088 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.635 mm ⁻¹
F(000)	6576
Crystal size	0.121 x 0.083 x 0.055 mm ³
Theta range for data collection	2.523 to 70.067°
Index ranges	-22 ≤ h ≤ 23, -53 ≤ k ≤ 53, -28 ≤ l ≤ 28
Reflections collected	389997
Independent reflections	18294 [R(int) = 0.0971]
Completeness to theta = 67.679°	99.9%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	18294 / 6516 / 1871
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	2.172
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1112, wR2 = 0.3068
R indices (all data)	R1 = 0.1383, wR2 = 0.3181
Extinction coefficient	0.00029(4)
Largest diff. peak and hole	0.714 and -0.911 e.Å ⁻³

Table S3: Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for **2b**. *U*(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized *U*^{ij} tensor.

	x	y	z	<i>U</i> (eq)
Na(1)	2110(1)	6773(1)	7955(1)	65(1)
Na(2)	2873(1)	6044(1)	8032(1)	85(1)
Cl(1)	-1089(1)	7570(1)	3883(1)	64(1)
S(1)	2975(1)	7480(1)	8377(1)	65(1)
O(1)	1495(2)	7776(2)	6857(2)	56(1)
O(2)	-74(4)	7564(2)	4877(3)	48(1)
O(3)	2707(3)	7173(2)	8488(3)	102(2)
O(4)	2823(3)	7717(2)	8789(2)	101(2)
O(5)	3713(2)	7492(1)	8242(2)	76(1)
O(6)	357(3)	6769(2)	4950(5)	46(2)
O(7)	-515(3)	6230(2)	5941(4)	51(2)

Anhang

O(8)	1810(4)	6280(1)	7756(3)	58(1)
O(9)	2220(3)	6927(1)	6928(2)	42(1)
N(1)	2105(3)	7058(1)	5957(2)	38(1)
N(2)	1456(3)	6975(1)	5076(3)	38(1)
N(3)	1246(3)	6513(1)	5428(3)	45(1)
N(4)	674(3)	6148(1)	6061(3)	47(1)
N(5)	-55(3)	5976(1)	6734(3)	47(2)
N(6)	873(3)	5986(1)	7458(2)	50(2)
N(7)	1588(3)	6179(1)	6796(2)	46(1)
N(8)	2111(3)	6569(1)	6200(2)	41(1)
C(1)	2093(3)	7388(1)	6009(3)	42(1)
C(2)	1365(4)	7524(2)	5948(3)	40(2)
C(3)	1096(4)	7704(2)	6371(3)	43(1)
C(4)	429(3)	7845(2)	6330(3)	48(1)
C(5)	178(3)	8060(2)	6747(3)	52(2)
C(6)	-460(3)	8199(2)	6662(3)	60(2)
C(7)	-868(3)	8133(2)	6186(3)	56(2)
C(8)	-643(3)	7930(2)	5778(3)	50(1)
C(9)	14(3)	7782(2)	5829(3)	44(1)
C(10)	299(3)	7596(2)	5392(2)	42(2)
C(11)	961(3)	7468(1)	5436(2)	36(2)
C(12)	1269(4)	7289(1)	4930(3)	41(1)
C(13)	961(3)	6754(2)	5134(4)	41(1)
C(14)	884(4)	6224(2)	5477(3)	49(2)
C(15)	-19(3)	6126(2)	6221(3)	46(2)
C(16)	620(3)	5851(1)	6924(3)	50(1)
C(17)	1129(3)	5986(1)	6458(3)	48(1)
C(18)	704(5)	5862(2)	8032(3)	57(2)
C(19)	1458(3)	6159(1)	7373(3)	49(2)
C(20)	2231(3)	6312(1)	6565(3)	46(2)
C(21)	2151(4)	6859(1)	6415(2)	39(1)
C(22)	1989(3)	6564(1)	5573(2)	42(1)
C(23)	2089(3)	6901(1)	5397(2)	40(1)
C(24)	2460(5)	6330(2)	5270(4)	53(2)
C(25)	2745(4)	6975(2)	5045(3)	46(2)
C(26)	1339(4)	7581(2)	7356(2)	66(2)
C(27)	1824(4)	7671(3)	7822(3)	94(3)
C(28)	2531(3)	7606(2)	7725(3)	75(2)
C(29)	-614(4)	7329(2)	4898(3)	53(2)
C(30)	-783(3)	7253(1)	4281(3)	55(1)
Cl(1A)	-454(8)	7296(3)	3750(6)	130(4)
S(1A)	2792(6)	7373(3)	8570(4)	69(2)
O(1A)	1715(12)	7758(7)	6826(9)	56(4)
O(2A)	-62(19)	7562(11)	4970(13)	49(4)

Anhang

O(3A)	2778(8)	7155(4)	8093(7)	57(3)
O(4A)	2740(11)	7310(5)	9144(6)	76(5)
O(5A)	3463(9)	7566(5)	8511(10)	76(1)
O(6A)	293(15)	6671(7)	4980(20)	41(6)
O(7A)	-561(16)	6130(9)	6000(20)	51(7)
O(8A)	1820(20)	6186(6)	7736(13)	66(4)
O(9A)	2168(17)	6810(5)	6896(8)	45(4)
N(1A)	2049(17)	6962(4)	5946(9)	42(3)
N(2A)	1380(13)	6890(5)	5084(13)	39(3)
N(3A)	1185(12)	6424(5)	5449(14)	40(3)
N(4A)	633(13)	6051(7)	6076(12)	46(4)
N(5A)	-53(13)	5879(8)	6776(14)	48(4)
N(6A)	895(15)	5887(7)	7450(11)	53(4)
N(7A)	1588(13)	6072(6)	6774(10)	49(4)
N(8A)	2108(16)	6465(4)	6168(9)	39(3)
C(1A)	2110(13)	7287(5)	6006(14)	37(4)
C(2A)	1411(17)	7452(9)	5977(14)	40(4)
C(3A)	1225(15)	7653(10)	6412(13)	45(4)
C(4A)	582(12)	7811(8)	6382(11)	47(4)
C(5A)	427(11)	8037(7)	6785(10)	51(4)
C(6A)	-202(12)	8196(6)	6748(11)	51(4)
C(7A)	-675(11)	8128(7)	6309(13)	54(4)
C(8A)	-520(12)	7902(8)	5906(11)	49(4)
C(9A)	109(14)	7743(8)	5943(11)	45(4)
C(10A)	297(15)	7541(9)	5483(13)	43(4)
C(11A)	953(15)	7388(7)	5506(12)	39(4)
C(12A)	1209(17)	7209(5)	4978(11)	36(4)
C(13A)	894(14)	6668(6)	5170(20)	39(4)
C(14A)	830(18)	6134(6)	5498(12)	48(4)
C(15A)	-47(13)	6036(10)	6271(16)	46(4)
C(16A)	626(13)	5743(6)	6926(11)	57(4)
C(17A)	1107(12)	5884(6)	6450(10)	51(4)
C(18A)	730(20)	5760(10)	8022(13)	53(6)
C(19A)	1487(18)	6053(9)	7353(10)	62(4)
C(20A)	2213(13)	6206(6)	6513(12)	41(4)
C(21A)	2140(20)	6753(5)	6382(8)	37(3)
C(22A)	1945(12)	6467(5)	5546(9)	39(3)
C(23A)	2029(12)	6807(5)	5387(9)	41(3)
C(24A)	2378(19)	6234(8)	5216(17)	49(7)
C(25A)	2650(18)	6887(9)	4998(17)	48(8)
C(26A)	1795(16)	7588(8)	7342(8)	66(4)
C(27A)	1668(14)	7608(12)	7934(9)	69(4)
C(28A)	2162(12)	7661(6)	8380(9)	70(4)
C(29A)	-700(20)	7376(13)	4865(11)	62(5)

Anhang

C(30A)	-987(12)	7443(9)	4269(10)	77(5)
Cl(3)	7717(6)	5543(2)	10453(6)	294(5)
S(31)	2197(3)	5379(1)	7446(3)	127(2)
O(31)	4006(5)	5235(2)	8561(4)	118(2)
O(32)	6339(5)	5314(2)	9994(5)	128(3)
O(33)	2186(5)	5643(2)	7805(5)	117(3)
O(34)	2252(7)	5415(3)	6847(4)	174(4)
O(35)	1543(5)	5193(3)	7597(7)	169(4)
O(36)	5937(6)	6118(4)	9973(8)	104(5)
O(37)	6289(7)	6632(5)	8726(8)	50(4)
O(38)	3213(6)	6570(2)	7954(6)	51(2)
O(39)	3239(5)	5989(2)	8904(4)	72(2)
N(31)	3856(5)	5860(2)	9720(4)	68(2)
N(32)	4884(4)	5942(2)	10308(5)	72(2)
N(33)	4915(5)	6381(2)	9818(5)	51(2)
N(34)	5155(6)	6728(3)	9021(5)	40(2)
N(35)	5459(6)	6853(4)	8123(5)	39(2)
N(36)	4231(6)	6846(3)	7830(4)	38(2)
N(37)	3948(5)	6698(3)	8714(4)	40(2)
N(38)	3691(5)	6355(2)	9517(4)	49(2)
C(31)	3827(6)	5533(2)	9662(4)	79(2)
C(32)	4523(6)	5400(3)	9481(5)	89(3)
C(33)	4561(6)	5227(3)	8970(5)	105(3)
C(34)	5194(6)	5088(3)	8816(5)	108(3)
C(35)	5257(8)	4904(3)	8290(5)	129(3)
C(36)	5828(8)	4744(3)	8152(7)	131(4)
C(37)	6416(8)	4762(4)	8500(7)	136(4)
C(38)	6393(7)	4937(4)	9014(6)	123(4)
C(39)	5792(6)	5107(4)	9161(6)	109(3)
C(40)	5748(6)	5283(3)	9670(5)	101(3)
C(41)	5113(5)	5439(3)	9834(5)	89(2)
C(42)	5099(6)	5624(2)	10389(5)	86(3)
C(43)	5303(6)	6146(3)	10022(10)	69(3)
C(44)	5252(7)	6660(3)	9623(5)	48(2)
C(45)	5692(6)	6724(5)	8627(6)	40(2)
C(46)	4767(6)	6983(3)	8186(5)	40(2)
C(47)	4550(5)	6890(3)	8810(4)	38(2)
C(48)	4061(9)	6961(4)	7253(5)	42(2)
C(49)	3746(6)	6692(3)	8148(4)	40(2)
C(50)	3473(5)	6612(2)	9190(4)	45(2)
C(51)	3570(7)	6061(2)	9331(4)	60(2)
C(52)	4179(5)	6362(2)	10007(4)	50(2)
C(53)	4146(5)	6021(2)	10215(4)	62(2)
C(54)	3992(9)	6602(3)	10451(5)	61(3)

Anhang

C(55)	3719(6)	5974(3)	10769(5)	77(3)
C(56)	3477(7)	5006(3)	8660(6)	126(3)
C(57)	2821(7)	5099(4)	8375(6)	135(4)
C(58)	2895(7)	5153(3)	7750(6)	125(3)
C(59)	6865(7)	5466(4)	9565(8)	155(4)
C(60)	7564(8)	5408(4)	9791(8)	197(5)
Cl(3A)	7236(10)	5700(4)	10995(8)	243(7)
S(31A)	2040(8)	5308(4)	7638(8)	156(4)
O(31A)	3883(10)	5036(5)	8779(7)	123(4)
O(32A)	6459(11)	5222(5)	9761(11)	136(4)
O(33A)	2273(13)	5550(4)	8008(11)	129(5)
O(34A)	1692(16)	5399(7)	7128(12)	198(8)
O(35A)	1622(15)	5090(7)	8008(15)	212(10)
O(36A)	6029(9)	6068(6)	9944(13)	64(5)
O(37A)	6296(15)	6569(11)	8789(15)	43(5)
O(38A)	3247(13)	6507(5)	8049(11)	48(3)
O(39A)	3397(13)	5894(4)	8972(9)	75(4)
N(31A)	3974(12)	5774(4)	9790(9)	72(3)
N(32A)	5021(9)	5861(4)	10307(11)	74(3)
N(33A)	4978(10)	6322(5)	9892(12)	51(3)
N(34A)	5177(11)	6677(7)	9114(10)	37(3)
N(35A)	5461(13)	6809(9)	8223(11)	35(3)
N(36A)	4243(13)	6795(7)	7927(9)	38(3)
N(37A)	3971(11)	6633(6)	8812(8)	39(3)
N(38A)	3767(11)	6269(4)	9592(8)	51(3)
C(31A)	3938(12)	5444(4)	9775(10)	85(4)
C(32A)	4584(10)	5310(6)	9490(11)	91(4)
C(33A)	4526(10)	5136(6)	8990(10)	105(4)
C(34A)	5114(10)	4982(6)	8771(10)	116(4)
C(35A)	5035(13)	4762(5)	8309(10)	129(5)
C(36A)	5590(15)	4609(6)	8086(12)	134(5)
C(37A)	6244(15)	4676(8)	8293(15)	137(5)
C(38A)	6344(13)	4879(8)	8759(14)	128(5)
C(39A)	5775(11)	5040(7)	8998(12)	113(4)
C(40A)	5844(10)	5243(7)	9475(12)	109(4)
C(41A)	5239(11)	5371(8)	9745(12)	96(4)
C(42A)	5293(13)	5549(5)	10309(10)	86(4)
C(43A)	5401(10)	6085(6)	10040(20)	62(4)
C(44A)	5282(15)	6610(6)	9713(11)	43(3)
C(45A)	5714(14)	6685(11)	8721(12)	36(4)
C(46A)	4765(12)	6942(6)	8291(10)	33(3)
C(47A)	4557(11)	6834(6)	8912(9)	37(3)
C(48A)	4060(20)	6914(10)	7355(11)	42(2)
C(49A)	3763(13)	6638(7)	8256(9)	42(3)

C(50A)	3518(11)	6518(5)	9283(9)	49(3)
C(51A)	3660(15)	5974(4)	9416(10)	61(3)
C(52A)	4250(10)	6277(4)	10084(8)	54(3)
C(53A)	4276(9)	5938(4)	10272(8)	64(3)
C(54A)	4030(20)	6511(6)	10532(11)	62(6)
C(55A)	3886(15)	5865(7)	10831(10)	82(7)
C(56A)	3640(16)	5180(6)	8244(11)	129(4)
C(57A)	3158(15)	4969(6)	7950(12)	139(5)
C(58A)	2807(12)	5090(7)	7449(11)	146(5)
C(59A)	6821(19)	5508(6)	9964(13)	153(5)
C(60A)	7060(20)	5398(6)	10552(13)	182(6)
N(61)	870(2)	6920(2)	7928(2)	92(2)
C(61)	358(2)	6909(1)	8174(2)	61(1)
C(62)	-276(3)	6898(1)	8496(2)	68(1)
N(71)	3809(5)	5936(2)	7360(4)	132(3)
C(71)	4225(6)	5938(2)	6994(4)	120(3)
C(72)	4706(6)	5943(2)	6561(4)	141(5)
N(71A)	3300(20)	5749(7)	7650(20)	117(5)
C(71A)	3880(20)	5695(13)	7530(30)	127(6)
C(72A)	4600(20)	5657(17)	7550(30)	128(7)
O(81)	1797(5)	6549(3)	8785(2)	190(4)

Table S4: Bond lengths [Å] and angles [°] for **2b**.

Na(1)-O(3A)	2.129(16)
Na(1)-O(81)	2.230(7)
Na(1)-O(8)	2.281(6)
Na(1)-O(38)	2.289(13)
Na(1)-O(3)	2.425(8)
Na(1)-O(9A)	2.449(19)
Na(1)-N(61)	2.454(5)
Na(1)-O(9)	2.470(4)
Na(1)-O(38A)	2.48(3)
Na(1)-O(8A)	2.68(2)
Na(1)-S(1A)	3.255(12)
Na(1)-Na(2)	3.519(3)
Na(2)-N(71A)	1.76(3)
Na(2)-O(39)	2.140(7)
Na(2)-O(38A)	2.15(2)
Na(2)-O(8A)	2.21(4)
Na(2)-O(33)	2.254(9)
Na(2)-O(8)	2.367(7)
Na(2)-O(38)	2.405(9)

Na(2)-N(71)	2.412(8)
Na(2)-O(33A)	2.45(2)
Na(2)-O(39A)	2.474(16)
Na(2)-C(71A)	2.72(3)
Na(2)-C(19A)	3.08(3)
Cl(1)-C(30)	1.762(6)
S(1)-O(4)	1.436(5)
S(1)-O(5)	1.444(5)
S(1)-O(3)	1.461(6)
S(1)-C(28)	1.810(6)
O(1)-C(3)	1.390(6)
O(1)-C(26)	1.462(7)
O(2)-C(10)	1.391(6)
O(2)-C(29)	1.459(7)
O(6)-C(13)	1.231(6)
O(7)-C(15)	1.233(6)
O(8)-C(19)	1.231(7)
O(9)-C(21)	1.225(6)
N(1)-C(21)	1.370(6)
N(1)-C(1)	1.454(7)
N(1)-C(23)	1.461(6)
N(2)-C(13)	1.361(6)
N(2)-C(23)	1.454(6)
N(2)-C(12)	1.460(7)
N(3)-C(13)	1.365(7)
N(3)-C(14)	1.447(7)
N(3)-C(22)	1.476(6)
N(4)-C(15)	1.377(6)
N(4)-C(14)	1.443(7)
N(4)-C(17)	1.448(7)
N(5)-C(15)	1.353(7)
N(5)-C(18)#1	1.441(11)
N(5)-C(16)	1.467(6)
N(6)-C(19)	1.364(7)
N(6)-C(16)	1.448(7)
N(6)-C(18)	1.465(7)
N(7)-C(19)	1.354(6)
N(7)-C(17)	1.446(7)
N(7)-C(20)	1.460(6)
N(8)-C(21)	1.365(7)
N(8)-C(20)	1.421(7)
N(8)-C(22)	1.462(6)
C(1)-C(2)	1.518(7)
C(1)-H(1A)	0.9900

Anhang

C(1)-H(1AB)	0.9900
C(2)-C(3)	1.356(7)
C(2)-C(11)	1.430(6)
C(3)-C(4)	1.419(7)
C(4)-C(9)	1.426(7)
C(4)-C(5)	1.428(7)
C(5)-C(6)	1.377(8)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.376(8)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.362(8)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-C(9)	1.419(7)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-C(10)	1.406(7)
C(10)-C(11)	1.387(6)
C(11)-C(12)	1.521(6)
C(12)-H(12A)	0.9900
C(12)-H(12B)	0.9900
C(14)-H(14A)	0.9900
C(14)-H(14B)	0.9900
C(16)-C(17)	1.565(7)
C(16)-H(16)	1.0000
C(17)-H(17)	1.0000
C(18)-H(18A)	0.9900
C(18)-H(18B)	0.9900
C(20)-H(20A)	0.9900
C(20)-H(20B)	0.9900
C(22)-C(24)	1.534(7)
C(22)-C(23)	1.542(7)
C(23)-C(25)	1.527(6)
C(24)-H(24A)	0.9800
C(24)-H(24B)	0.9800
C(24)-H(24C)	0.9800
C(25)-H(25A)	0.9800
C(25)-H(25B)	0.9800
C(25)-H(25C)	0.9800
C(26)-C(27)	1.470(10)
C(26)-H(26A)	0.9900
C(26)-H(26B)	0.9900
C(27)-C(28)	1.398(10)
C(27)-H(27A)	0.9900
C(27)-H(27B)	0.9900
C(28)-H(28A)	0.9900

Anhang

C(28)-H(28B)	0.9900
C(29)-C(30)	1.497(8)
C(29)-H(29A)	0.9900
C(29)-H(29B)	0.9900
C(30)-H(30A)	0.9900
C(30)-H(30B)	0.9900
Cl(1A)-C(30A)	1.698(18)
S(1A)-O(4A)	1.356(14)
S(1A)-O(3A)	1.454(12)
S(1A)-O(5A)	1.542(15)
S(1A)-C(28A)	1.796(15)
O(1A)-C(26A)	1.411(16)
O(1A)-C(3A)	1.413(16)
O(2A)-C(10A)	1.370(16)
O(2A)-C(29A)	1.480(17)
O(6A)-C(13A)	1.227(15)
O(7A)-C(15A)	1.234(15)
O(8A)-C(19A)	1.238(15)
O(9A)-C(21A)	1.211(14)
N(1A)-C(21A)	1.371(15)
N(1A)-C(1A)	1.438(15)
N(1A)-C(23A)	1.455(15)
N(2A)-C(13A)	1.360(15)
N(2A)-C(12A)	1.455(15)
N(2A)-C(23A)	1.469(14)
N(3A)-C(13A)	1.367(15)
N(3A)-C(14A)	1.446(15)
N(3A)-C(22A)	1.480(14)
N(4A)-C(15A)	1.376(14)
N(4A)-C(14A)	1.429(15)
N(4A)-C(17A)	1.449(15)
N(5A)-C(15A)	1.350(15)
N(5A)-C(16A)	1.469(16)
N(5A)-C(18A)#1	1.48(5)
N(6A)-C(19A)	1.365(15)
N(6A)-C(16A)	1.454(15)
N(6A)-C(18A)	1.465(15)
N(7A)-C(19A)	1.348(14)
N(7A)-C(17A)	1.444(15)
N(7A)-C(20A)	1.460(15)
N(8A)-C(21A)	1.356(15)
N(8A)-C(20A)	1.401(15)
N(8A)-C(22A)	1.464(14)
C(1A)-C(2A)	1.519(15)

Anhang

C(1A)-H(1AA)	0.9900
C(1A)-H(1AC)	0.9900
C(2A)-C(3A)	1.379(15)
C(2A)-C(11A)	1.422(15)
C(3A)-C(4A)	1.412(14)
C(4A)-C(5A)	1.3900
C(4A)-C(9A)	1.3900
C(5A)-C(6A)	1.3900
C(5A)-H(5A)	0.9500
C(6A)-C(7A)	1.3900
C(6A)-H(6A)	0.9500
C(7A)-C(8A)	1.3900
C(7A)-H(7A)	0.9500
C(8A)-C(9A)	1.3900
C(8A)-H(8A)	0.9500
C(9A)-C(10A)	1.427(14)
C(10A)-C(11A)	1.421(15)
C(11A)-C(12A)	1.526(15)
C(12A)-H(12C)	0.9900
C(12A)-H(12D)	0.9900
C(14A)-H(14C)	0.9900
C(14A)-H(14D)	0.9900
C(16A)-C(17A)	1.557(15)
C(16A)-H(16A)	1.0000
C(17A)-H(17A)	1.0000
C(18A)-H(18C)	0.9900
C(18A)-H(18D)	0.9900
C(20A)-H(20C)	0.9900
C(20A)-H(20D)	0.9900
C(22A)-C(24A)	1.518(15)
C(22A)-C(23A)	1.542(15)
C(23A)-C(25A)	1.525(15)
C(24A)-H(24D)	0.9800
C(24A)-H(24E)	0.9800
C(24A)-H(24F)	0.9800
C(25A)-H(25D)	0.9800
C(25A)-H(25E)	0.9800
C(25A)-H(25F)	0.9800
C(26A)-C(27A)	1.387(17)
C(26A)-H(26C)	0.9900
C(26A)-H(26D)	0.9900
C(27A)-C(28A)	1.413(18)
C(27A)-H(27C)	0.9900
C(27A)-H(27D)	0.9900

Anhang

C(28A)-H(28C)	0.9900
C(28A)-H(28D)	0.9900
C(29A)-C(30A)	1.509(19)
C(29A)-H(29C)	0.9900
C(29A)-H(29D)	0.9900
C(30A)-H(30C)	0.9900
C(30A)-H(30D)	0.9900
Cl(3)-C(60)	1.660(16)
S(31)-O(34)	1.391(11)
S(31)-O(33)	1.420(8)
S(31)-O(35)	1.532(11)
S(31)-C(58)	1.805(10)
O(31)-C(33)	1.420(11)
O(31)-C(56)	1.443(12)
O(32)-C(40)	1.361(11)
O(32)-C(59)	1.560(13)
O(36)-C(43)	1.222(9)
O(37)-C(45)	1.231(8)
O(38)-C(49)	1.232(8)
O(39)-C(51)	1.212(8)
N(31)-C(51)	1.370(9)
N(31)-C(31)	1.442(10)
N(31)-C(53)	1.449(9)
N(32)-C(43)	1.370(9)
N(32)-C(42)	1.465(10)
N(32)-C(53)	1.468(9)
N(33)-C(43)	1.352(9)
N(33)-C(44)	1.455(8)
N(33)-C(52)	1.475(8)
N(34)-C(45)	1.369(8)
N(34)-C(44)	1.429(8)
N(34)-C(47)	1.441(8)
N(35)-C(48)#2	1.35(2)
N(35)-C(45)	1.365(8)
N(35)-C(46)	1.446(8)
N(36)-C(49)	1.362(8)
N(36)-C(46)	1.443(8)
N(36)-C(48)	1.456(7)
N(37)-C(49)	1.359(7)
N(37)-C(47)	1.442(8)
N(37)-C(50)	1.473(8)
N(38)-C(51)	1.375(9)
N(38)-C(50)	1.417(8)
N(38)-C(52)	1.463(8)

Anhang

C(31)-C(32)	1.512(11)
C(31)-H(31A)	0.9900
C(31)-H(31B)	0.9900
C(32)-C(41)	1.399(11)
C(32)-C(33)	1.402(12)
C(33)-C(34)	1.399(12)
C(34)-C(39)	1.395(12)
C(34)-C(35)	1.458(12)
C(35)-C(36)	1.337(13)
C(35)-H(35)	0.9500
C(36)-C(37)	1.382(14)
C(36)-H(36)	0.9500
C(37)-C(38)	1.412(13)
C(37)-H(37)	0.9500
C(38)-C(39)	1.410(12)
C(38)-H(38)	0.9500
C(39)-C(40)	1.406(12)
C(40)-C(41)	1.442(11)
C(41)-C(42)	1.513(11)
C(42)-H(42A)	0.9900
C(42)-H(42B)	0.9900
C(44)-H(44A)	0.9900
C(44)-H(44B)	0.9900
C(46)-C(47)	1.551(8)
C(46)-H(46)	1.0000
C(47)-H(47)	1.0000
C(48)-H(48A)	0.9900
C(48)-H(48B)	0.9900
C(50)-H(50A)	0.9900
C(50)-H(50B)	0.9900
C(52)-C(54)	1.510(10)
C(52)-C(53)	1.569(9)
C(53)-C(55)	1.529(9)
C(54)-H(54A)	0.9800
C(54)-H(54B)	0.9800
C(54)-H(54C)	0.9800
C(55)-H(55A)	0.9800
C(55)-H(55B)	0.9800
C(55)-H(55C)	0.9800
C(56)-C(57)	1.471(14)
C(56)-H(56A)	0.9900
C(56)-H(56B)	0.9900
C(57)-C(58)	1.465(14)
C(57)-H(57A)	0.9900

Anhang

C(57)-H(57B)	0.9900
C(58)-H(58A)	0.9900
C(58)-H(58B)	0.9900
C(59)-C(60)	1.456(15)
C(59)-H(59A)	0.9900
C(59)-H(59B)	0.9900
C(60)-H(60A)	0.9900
C(60)-H(60B)	0.9900
Cl(3A)-C(60A)	1.704(18)
S(31A)-O(34A)	1.408(15)
S(31A)-O(33A)	1.430(14)
S(31A)-O(35A)	1.507(16)
S(31A)-C(58A)	1.802(15)
O(31A)-C(33A)	1.391(15)
O(31A)-C(56A)	1.458(16)
O(32A)-C(40A)	1.349(15)
O(32A)-C(59A)	1.506(16)
O(36A)-C(43A)	1.224(14)
O(37A)-C(45A)	1.230(13)
O(38A)-C(49A)	1.237(13)
O(39A)-C(51A)	1.193(13)
N(31A)-C(51A)	1.365(14)
N(31A)-C(53A)	1.445(13)
N(31A)-C(31A)	1.447(14)
N(32A)-C(43A)	1.365(13)
N(32A)-C(42A)	1.463(14)
N(32A)-C(53A)	1.465(13)
N(33A)-C(43A)	1.363(13)
N(33A)-C(44A)	1.445(14)
N(33A)-C(52A)	1.473(13)
N(34A)-C(45A)	1.368(13)
N(34A)-C(44A)	1.427(13)
N(34A)-C(47A)	1.445(13)
N(35A)-C(45A)	1.358(13)
N(35A)-C(46A)	1.460(13)
N(35A)-C(48A)#2	1.68(5)
N(36A)-C(49A)	1.374(13)
N(36A)-C(46A)	1.454(13)
N(36A)-C(48A)	1.459(13)
N(37A)-C(49A)	1.339(13)
N(37A)-C(47A)	1.443(13)
N(37A)-C(50A)	1.477(13)
N(38A)-C(51A)	1.370(14)
N(38A)-C(50A)	1.385(14)

Anhang

N(38A)-C(52A)	1.462(13)
C(31A)-C(32A)	1.515(15)
C(31A)-H(31C)	0.9900
C(31A)-H(31D)	0.9900
C(32A)-C(33A)	1.388(14)
C(32A)-C(41A)	1.408(14)
C(33A)-C(34A)	1.402(15)
C(34A)-C(39A)	1.391(14)
C(34A)-C(35A)	1.445(15)
C(35A)-C(36A)	1.355(15)
C(35A)-H(35A)	0.9500
C(36A)-C(37A)	1.370(16)
C(36A)-H(36A)	0.9500
C(37A)-C(38A)	1.406(16)
C(37A)-H(37A)	0.9500
C(38A)-C(39A)	1.408(15)
C(38A)-H(38A)	0.9500
C(39A)-C(40A)	1.420(15)
C(40A)-C(41A)	1.428(15)
C(41A)-C(42A)	1.515(15)
C(42A)-H(42C)	0.9900
C(42A)-H(42D)	0.9900
C(44A)-H(44C)	0.9900
C(44A)-H(44D)	0.9900
C(46A)-C(47A)	1.557(13)
C(46A)-H(46A)	1.0000
C(47A)-H(47A)	1.0000
C(48A)-H(48C)	0.9900
C(48A)-H(48D)	0.9900
C(50A)-H(50C)	0.9900
C(50A)-H(50D)	0.9900
C(52A)-C(54A)	1.515(14)
C(52A)-C(53A)	1.548(14)
C(53A)-C(55A)	1.522(14)
C(54A)-H(54D)	0.9800
C(54A)-H(54E)	0.9800
C(54A)-H(54F)	0.9800
C(55A)-H(55D)	0.9800
C(55A)-H(55E)	0.9800
C(55A)-H(55F)	0.9800
C(56A)-C(57A)	1.469(17)
C(56A)-H(56C)	0.9900
C(56A)-H(56D)	0.9900
C(57A)-C(58A)	1.435(18)

Anhang

C(57A)-H(57C)	0.9900
C(57A)-H(57D)	0.9900
C(58A)-H(58C)	0.9900
C(58A)-H(58D)	0.9900
C(59A)-C(60A)	1.509(18)
C(59A)-H(59C)	0.9900
C(59A)-H(59D)	0.9900
C(60A)-H(60C)	0.9900
C(60A)-H(60D)	0.9900
N(61)-C(61)	1.133(6)
C(61)-C(62)	1.420(6)
C(62)-H(62A)	0.9800
C(62)-H(62B)	0.9800
C(62)-H(62C)	0.9800
N(71)-C(71)	1.157(8)
C(71)-C(72)	1.357(9)
C(72)-H(72A)	0.9800
C(72)-H(72B)	0.9800
C(72)-H(72C)	0.9800
N(71A)-C(71A)	1.161(13)
C(71A)-C(72A)	1.390(13)
C(72A)-C(72A)#2	1.54(8)
C(72A)-H(72D)	0.9800
C(72A)-H(72E)	0.9800
C(72A)-H(72F)	0.9800
O(81)-H(81A)	0.89(2)
O(81)-H(81B)	0.89(2)
O(3A)-Na(1)-O(81)	112.3(5)
O(81)-Na(1)-O(8)	71.8(3)
O(81)-Na(1)-O(38)	94.4(4)
O(8)-Na(1)-O(38)	82.1(3)
O(81)-Na(1)-O(3)	90.6(3)
O(8)-Na(1)-O(3)	154.7(2)
O(38)-Na(1)-O(3)	81.2(3)
O(3A)-Na(1)-O(9A)	94.0(7)
O(81)-Na(1)-O(9A)	153.5(6)
O(3A)-Na(1)-N(61)	112.2(4)
O(81)-Na(1)-N(61)	83.1(3)
O(8)-Na(1)-N(61)	90.0(3)
O(38)-Na(1)-N(61)	172.1(3)
O(3)-Na(1)-N(61)	106.2(2)
O(9A)-Na(1)-N(61)	90.0(8)
O(81)-Na(1)-O(9)	164.6(3)

O(8)-Na(1)-O(9)	94.9(2)
O(38)-Na(1)-O(9)	91.4(3)
O(3)-Na(1)-O(9)	104.4(2)
N(61)-Na(1)-O(9)	89.22(19)
O(3A)-Na(1)-O(38A)	80.3(6)
O(81)-Na(1)-O(38A)	87.3(6)
O(9A)-Na(1)-O(38A)	94.5(10)
N(61)-Na(1)-O(38A)	166.5(5)
O(3A)-Na(1)-O(8A)	154.8(10)
O(81)-Na(1)-O(8A)	71.5(7)
O(9A)-Na(1)-O(8A)	83.4(7)
N(61)-Na(1)-O(8A)	92.9(9)
O(38A)-Na(1)-O(8A)	75.0(10)
O(3A)-Na(1)-S(1A)	20.1(5)
O(81)-Na(1)-S(1A)	95.2(3)
O(9A)-Na(1)-S(1A)	111.2(5)
N(61)-Na(1)-S(1A)	100.8(3)
O(38A)-Na(1)-S(1A)	89.5(5)
O(8A)-Na(1)-S(1A)	159.8(7)
O(3A)-Na(1)-Na(2)	117.2(4)
O(81)-Na(1)-Na(2)	70.6(3)
O(8)-Na(1)-Na(2)	41.72(18)
O(38)-Na(1)-Na(2)	42.7(2)
O(3)-Na(1)-Na(2)	115.86(16)
O(9A)-Na(1)-Na(2)	95.2(7)
N(61)-Na(1)-Na(2)	129.72(18)
O(9)-Na(1)-Na(2)	105.03(15)
O(38A)-Na(1)-Na(2)	37.2(4)
O(8A)-Na(1)-Na(2)	38.8(8)
S(1A)-Na(1)-Na(2)	123.0(2)
N(71A)-Na(2)-O(38A)	122.9(19)
N(71A)-Na(2)-O(8A)	118.5(18)
O(38A)-Na(2)-O(8A)	92.3(8)
O(39)-Na(2)-O(33)	108.7(4)
O(39)-Na(2)-O(8)	125.5(4)
O(33)-Na(2)-O(8)	77.2(3)
O(39)-Na(2)-O(38)	95.1(3)
O(33)-Na(2)-O(38)	152.6(3)
O(8)-Na(2)-O(38)	77.9(3)
O(39)-Na(2)-N(71)	109.8(4)
O(33)-Na(2)-N(71)	97.5(4)
O(8)-Na(2)-N(71)	123.3(3)
O(38)-Na(2)-N(71)	86.5(5)
N(71A)-Na(2)-O(33A)	64.0(18)

O(38A)-Na(2)-O(33A)	171.5(9)
O(8A)-Na(2)-O(33A)	79.5(7)
N(71A)-Na(2)-O(39A)	93.0(17)
O(38A)-Na(2)-O(39A)	95.8(7)
O(8A)-Na(2)-O(39A)	135.4(11)
O(33A)-Na(2)-O(39A)	88.5(7)
N(71A)-Na(2)-C(71A)	17.5(13)
O(38A)-Na(2)-C(71A)	107.6(16)
O(8A)-Na(2)-C(71A)	132.2(15)
O(33A)-Na(2)-C(71A)	80.0(15)
O(39A)-Na(2)-C(71A)	86.4(14)
N(71A)-Na(2)-C(19A)	99.1(18)
O(38A)-Na(2)-C(19A)	106.4(9)
O(8A)-Na(2)-C(19A)	19.5(9)
O(33A)-Na(2)-C(19A)	66.3(8)
O(39A)-Na(2)-C(19A)	142.8(8)
C(71A)-Na(2)-C(19A)	113.7(14)
O(4)-S(1)-O(5)	108.3(3)
O(4)-S(1)-O(3)	118.6(5)
O(5)-S(1)-O(3)	114.3(4)
O(4)-S(1)-C(28)	103.4(3)
O(5)-S(1)-C(28)	105.6(3)
O(3)-S(1)-C(28)	105.2(4)
C(3)-O(1)-C(26)	112.9(6)
C(10)-O(2)-C(29)	113.8(6)
S(1)-O(3)-Na(1)	137.8(4)
C(19)-O(8)-Na(1)	133.7(5)
C(19)-O(8)-Na(2)	118.1(5)
Na(1)-O(8)-Na(2)	98.4(2)
C(21)-O(9)-Na(1)	148.1(4)
C(21)-N(1)-C(1)	124.9(4)
C(21)-N(1)-C(23)	112.4(4)
C(1)-N(1)-C(23)	122.7(4)
C(13)-N(2)-C(23)	111.6(4)
C(13)-N(2)-C(12)	121.6(4)
C(23)-N(2)-C(12)	122.1(4)
C(13)-N(3)-C(14)	121.5(5)
C(13)-N(3)-C(22)	112.3(4)
C(14)-N(3)-C(22)	125.1(5)
C(15)-N(4)-C(14)	122.2(5)
C(15)-N(4)-C(17)	112.0(4)
C(14)-N(4)-C(17)	122.3(5)
C(15)-N(5)-C(18)#1	122.6(6)
C(15)-N(5)-C(16)	113.4(4)

C(18)#1-N(5)-C(16)	121.0(6)
C(19)-N(6)-C(16)	112.2(4)
C(19)-N(6)-C(18)	121.2(5)
C(16)-N(6)-C(18)	122.7(5)
C(19)-N(7)-C(17)	112.2(4)
C(19)-N(7)-C(20)	122.5(5)
C(17)-N(7)-C(20)	123.2(5)
C(21)-N(8)-C(20)	120.8(4)
C(21)-N(8)-C(22)	112.2(4)
C(20)-N(8)-C(22)	126.8(5)
N(1)-C(1)-C(2)	113.3(5)
N(1)-C(1)-H(1A)	108.9
C(2)-C(1)-H(1A)	108.9
N(1)-C(1)-H(1AB)	108.9
C(2)-C(1)-H(1AB)	108.9
H(1A)-C(1)-H(1AB)	107.7
C(3)-C(2)-C(11)	119.3(5)
C(3)-C(2)-C(1)	120.5(5)
C(11)-C(2)-C(1)	120.2(5)
C(2)-C(3)-O(1)	120.2(5)
C(2)-C(3)-C(4)	123.0(5)
O(1)-C(3)-C(4)	116.6(5)
C(3)-C(4)-C(9)	118.1(5)
C(3)-C(4)-C(5)	122.8(5)
C(9)-C(4)-C(5)	119.0(5)
C(6)-C(5)-C(4)	119.6(5)
C(6)-C(5)-H(5)	120.2
C(4)-C(5)-H(5)	120.2
C(7)-C(6)-C(5)	121.4(6)
C(7)-C(6)-H(6)	119.3
C(5)-C(6)-H(6)	119.3
C(8)-C(7)-C(6)	120.6(6)
C(8)-C(7)-H(7)	119.7
C(6)-C(7)-H(7)	119.7
C(7)-C(8)-C(9)	121.3(5)
C(7)-C(8)-H(8)	119.4
C(9)-C(8)-H(8)	119.4
C(10)-C(9)-C(8)	123.3(5)
C(10)-C(9)-C(4)	118.4(5)
C(8)-C(9)-C(4)	118.1(5)
C(11)-C(10)-O(2)	119.3(5)
C(11)-C(10)-C(9)	122.4(5)
O(2)-C(10)-C(9)	118.0(5)
C(10)-C(11)-C(2)	118.8(5)

C(10)-C(11)-C(12)	120.3(5)
C(2)-C(11)-C(12)	120.8(5)
N(2)-C(12)-C(11)	113.7(5)
N(2)-C(12)-H(12A)	108.8
C(11)-C(12)-H(12A)	108.8
N(2)-C(12)-H(12B)	108.8
C(11)-C(12)-H(12B)	108.8
H(12A)-C(12)-H(12B)	107.7
O(6)-C(13)-N(2)	125.3(5)
O(6)-C(13)-N(3)	125.9(6)
N(2)-C(13)-N(3)	108.8(4)
N(4)-C(14)-N(3)	114.2(5)
N(4)-C(14)-H(14A)	108.7
N(3)-C(14)-H(14A)	108.7
N(4)-C(14)-H(14B)	108.7
N(3)-C(14)-H(14B)	108.7
H(14A)-C(14)-H(14B)	107.6
O(7)-C(15)-N(5)	126.6(6)
O(7)-C(15)-N(4)	125.0(6)
N(5)-C(15)-N(4)	108.4(5)
N(6)-C(16)-N(5)	113.3(5)
N(6)-C(16)-C(17)	102.8(4)
N(5)-C(16)-C(17)	101.6(4)
N(6)-C(16)-H(16)	112.7
N(5)-C(16)-H(16)	112.7
C(17)-C(16)-H(16)	112.7
N(7)-C(17)-N(4)	114.5(5)
N(7)-C(17)-C(16)	103.2(4)
N(4)-C(17)-C(16)	104.1(4)
N(7)-C(17)-H(17)	111.5
N(4)-C(17)-H(17)	111.5
C(16)-C(17)-H(17)	111.5
N(5)#1-C(18)-N(6)	113.5(6)
N(5)#1-C(18)-H(18A)	108.9
N(6)-C(18)-H(18A)	108.9
N(5)#1-C(18)-H(18B)	108.9
N(6)-C(18)-H(18B)	108.9
H(18A)-C(18)-H(18B)	107.7
O(8)-C(19)-N(7)	125.1(6)
O(8)-C(19)-N(6)	125.7(5)
N(7)-C(19)-N(6)	109.2(5)
N(8)-C(20)-N(7)	113.3(5)
N(8)-C(20)-H(20A)	108.9
N(7)-C(20)-H(20A)	108.9

N(8)-C(20)-H(20B)	108.9
N(7)-C(20)-H(20B)	108.9
H(20A)-C(20)-H(20B)	107.7
O(9)-C(21)-N(8)	125.5(5)
O(9)-C(21)-N(1)	126.4(5)
N(8)-C(21)-N(1)	108.1(4)
N(8)-C(22)-N(3)	112.3(5)
N(8)-C(22)-C(24)	111.4(5)
N(3)-C(22)-C(24)	111.0(5)
N(8)-C(22)-C(23)	103.2(4)
N(3)-C(22)-C(23)	101.8(4)
C(24)-C(22)-C(23)	116.7(5)
N(2)-C(23)-N(1)	111.2(4)
N(2)-C(23)-C(25)	111.4(4)
N(1)-C(23)-C(25)	110.7(5)
N(2)-C(23)-C(22)	104.2(4)
N(1)-C(23)-C(22)	102.6(4)
C(25)-C(23)-C(22)	116.3(5)
C(22)-C(24)-H(24A)	109.5
C(22)-C(24)-H(24B)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
C(22)-C(24)-H(24C)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
C(23)-C(25)-H(25A)	109.5
C(23)-C(25)-H(25B)	109.5
H(25A)-C(25)-H(25B)	109.5
C(23)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25A)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25B)-C(25)-H(25C)	109.5
O(1)-C(26)-C(27)	106.8(7)
O(1)-C(26)-H(26A)	110.4
C(27)-C(26)-H(26A)	110.4
O(1)-C(26)-H(26B)	110.4
C(27)-C(26)-H(26B)	110.4
H(26A)-C(26)-H(26B)	108.6
C(28)-C(27)-C(26)	116.1(7)
C(28)-C(27)-H(27A)	108.3
C(26)-C(27)-H(27A)	108.3
C(28)-C(27)-H(27B)	108.3
C(26)-C(27)-H(27B)	108.3
H(27A)-C(27)-H(27B)	107.4
C(27)-C(28)-S(1)	112.5(5)
C(27)-C(28)-H(28A)	109.1

S(1)-C(28)-H(28A)	109.1
C(27)-C(28)-H(28B)	109.1
S(1)-C(28)-H(28B)	109.1
H(28A)-C(28)-H(28B)	107.8
O(2)-C(29)-C(30)	106.2(5)
O(2)-C(29)-H(29A)	110.5
C(30)-C(29)-H(29A)	110.5
O(2)-C(29)-H(29B)	110.5
C(30)-C(29)-H(29B)	110.5
H(29A)-C(29)-H(29B)	108.7
C(29)-C(30)-Cl(1)	112.8(6)
C(29)-C(30)-H(30A)	109.0
Cl(1)-C(30)-H(30A)	109.0
C(29)-C(30)-H(30B)	109.0
Cl(1)-C(30)-H(30B)	109.0
H(30A)-C(30)-H(30B)	107.8
O(4A)-S(1A)-O(3A)	126.9(14)
O(4A)-S(1A)-O(5A)	105.0(12)
O(3A)-S(1A)-O(5A)	108.0(12)
O(4A)-S(1A)-C(28A)	109.4(13)
O(3A)-S(1A)-C(28A)	105.4(10)
O(5A)-S(1A)-C(28A)	98.6(13)
O(4A)-S(1A)-Na(1)	103.3(10)
O(3A)-S(1A)-Na(1)	30.2(8)
O(5A)-S(1A)-Na(1)	137.6(10)
C(28A)-S(1A)-Na(1)	101.1(9)
C(26A)-O(1A)-C(3A)	118(2)
C(10A)-O(2A)-C(29A)	121(3)
S(1A)-O(3A)-Na(1)	129.7(12)
C(19A)-O(8A)-Na(2)	124(3)
C(19A)-O(8A)-Na(1)	134(3)
Na(2)-O(8A)-Na(1)	91.6(8)
C(21A)-O(9A)-Na(1)	163.4(17)
C(21A)-N(1A)-C(1A)	125.6(17)
C(21A)-N(1A)-C(23A)	109.9(13)
C(1A)-N(1A)-C(23A)	123.2(17)
C(13A)-N(2A)-C(12A)	123.9(19)
C(13A)-N(2A)-C(23A)	109.4(14)
C(12A)-N(2A)-C(23A)	120.5(17)
C(13A)-N(3A)-C(14A)	122.1(17)
C(13A)-N(3A)-C(22A)	111.8(13)
C(14A)-N(3A)-C(22A)	124.1(18)
C(15A)-N(4A)-C(14A)	124.4(18)
C(15A)-N(4A)-C(17A)	111.8(13)

Anhang

C(14A)-N(4A)-C(17A)	121.1(18)
C(15A)-N(5A)-C(16A)	113.7(15)
C(19A)-N(6A)-C(16A)	112.8(14)
C(19A)-N(6A)-C(18A)	122(2)
C(16A)-N(6A)-C(18A)	121(2)
C(19A)-N(7A)-C(17A)	112.8(13)
C(19A)-N(7A)-C(20A)	123.2(17)
C(17A)-N(7A)-C(20A)	122.4(17)
C(21A)-N(8A)-C(20A)	122.7(16)
C(21A)-N(8A)-C(22A)	111.0(13)
C(20A)-N(8A)-C(22A)	126.3(16)
N(1A)-C(1A)-C(2A)	113(2)
N(1A)-C(1A)-H(1AA)	108.9
C(2A)-C(1A)-H(1AA)	108.9
N(1A)-C(1A)-H(1AC)	108.9
C(2A)-C(1A)-H(1AC)	108.9
H(1AA)-C(1A)-H(1AC)	107.7
C(3A)-C(2A)-C(11A)	121.5(15)
C(3A)-C(2A)-C(1A)	119.8(16)
C(11A)-C(2A)-C(1A)	118.7(15)
C(2A)-C(3A)-C(4A)	120.1(14)
C(2A)-C(3A)-O(1A)	121.8(18)
C(4A)-C(3A)-O(1A)	116.7(16)
C(5A)-C(4A)-C(9A)	120.0
C(5A)-C(4A)-C(3A)	120.2(12)
C(9A)-C(4A)-C(3A)	119.8(12)
C(6A)-C(5A)-C(4A)	120.0
C(6A)-C(5A)-H(5A)	120.0
C(4A)-C(5A)-H(5A)	120.0
C(5A)-C(6A)-C(7A)	120.0
C(5A)-C(6A)-H(6A)	120.0
C(7A)-C(6A)-H(6A)	120.0
C(6A)-C(7A)-C(8A)	120.0
C(6A)-C(7A)-H(7A)	120.0
C(8A)-C(7A)-H(7A)	120.0
C(9A)-C(8A)-C(7A)	120.0
C(9A)-C(8A)-H(8A)	120.0
C(7A)-C(8A)-H(8A)	120.0
C(8A)-C(9A)-C(4A)	120.0
C(8A)-C(9A)-C(10A)	118.9(12)
C(4A)-C(9A)-C(10A)	120.6(12)
O(2A)-C(10A)-C(11A)	120(2)
O(2A)-C(10A)-C(9A)	118(2)
C(11A)-C(10A)-C(9A)	119.2(14)

C(10A)-C(11A)-C(2A)	118.5(15)
C(10A)-C(11A)-C(12A)	119.6(16)
C(2A)-C(11A)-C(12A)	120.8(17)
N(2A)-C(12A)-C(11A)	115.6(19)
N(2A)-C(12A)-H(12C)	108.4
C(11A)-C(12A)-H(12C)	108.4
N(2A)-C(12A)-H(12D)	108.4
C(11A)-C(12A)-H(12D)	108.4
H(12C)-C(12A)-H(12D)	107.5
O(6A)-C(13A)-N(2A)	125.6(19)
O(6A)-C(13A)-N(3A)	123.8(18)
N(2A)-C(13A)-N(3A)	110.4(13)
N(4A)-C(14A)-N(3A)	115(2)
N(4A)-C(14A)-H(14C)	108.6
N(3A)-C(14A)-H(14C)	108.6
N(4A)-C(14A)-H(14D)	108.6
N(3A)-C(14A)-H(14D)	108.6
H(14C)-C(14A)-H(14D)	107.5
O(7A)-C(15A)-N(5A)	127(2)
O(7A)-C(15A)-N(4A)	125(2)
N(5A)-C(15A)-N(4A)	108.3(14)
N(6A)-C(16A)-N(5A)	109(2)
N(6A)-C(16A)-C(17A)	101.9(13)
N(5A)-C(16A)-C(17A)	101.2(13)
N(6A)-C(16A)-H(16A)	114.3
N(5A)-C(16A)-H(16A)	114.3
C(17A)-C(16A)-H(16A)	114.3
N(7A)-C(17A)-N(4A)	115(2)
N(7A)-C(17A)-C(16A)	103.6(13)
N(4A)-C(17A)-C(16A)	104.5(13)
N(7A)-C(17A)-H(17A)	111.2
N(4A)-C(17A)-H(17A)	111.2
C(16A)-C(17A)-H(17A)	111.2
N(6A)-C(18A)-H(18C)	109.8
N(5A)#1-C(18A)-H(18C)	109.8
N(6A)-C(18A)-H(18D)	109.8
N(5A)#1-C(18A)-H(18D)	109.8
H(18C)-C(18A)-H(18D)	108.2
O(8A)-C(19A)-N(7A)	127(2)
O(8A)-C(19A)-N(6A)	124.4(19)
N(7A)-C(19A)-N(6A)	108.2(14)
O(8A)-C(19A)-Na(2)	36(2)
N(7A)-C(19A)-Na(2)	112.3(18)
N(6A)-C(19A)-Na(2)	128(2)

N(8A)-C(20A)-N(7A)	116(2)
N(8A)-C(20A)-H(20C)	108.2
N(7A)-C(20A)-H(20C)	108.2
N(8A)-C(20A)-H(20D)	108.2
N(7A)-C(20A)-H(20D)	108.2
H(20C)-C(20A)-H(20D)	107.4
O(9A)-C(21A)-N(8A)	123.5(18)
O(9A)-C(21A)-N(1A)	125.5(19)
N(8A)-C(21A)-N(1A)	110.4(13)
N(8A)-C(22A)-N(3A)	110.8(17)
N(8A)-C(22A)-C(24A)	111.6(18)
N(3A)-C(22A)-C(24A)	111.9(17)
N(8A)-C(22A)-C(23A)	102.6(12)
N(3A)-C(22A)-C(23A)	100.9(12)
C(24A)-C(22A)-C(23A)	118.3(18)
N(1A)-C(23A)-N(2A)	109.0(17)
N(1A)-C(23A)-C(25A)	113.2(18)
N(2A)-C(23A)-C(25A)	108.7(18)
N(1A)-C(23A)-C(22A)	103.9(12)
N(2A)-C(23A)-C(22A)	105.3(12)
C(25A)-C(23A)-C(22A)	116.2(18)
C(22A)-C(24A)-H(24D)	109.5
C(22A)-C(24A)-H(24E)	109.5
H(24D)-C(24A)-H(24E)	109.5
C(22A)-C(24A)-H(24F)	109.5
H(24D)-C(24A)-H(24F)	109.5
H(24E)-C(24A)-H(24F)	109.5
C(23A)-C(25A)-H(25D)	109.5
C(23A)-C(25A)-H(25E)	109.5
H(25D)-C(25A)-H(25E)	109.5
C(23A)-C(25A)-H(25F)	109.5
II(25D)-C(25A)-II(25F)	109.5
H(25E)-C(25A)-H(25F)	109.5
C(27A)-C(26A)-O(1A)	141(3)
C(27A)-C(26A)-H(26C)	101.8
O(1A)-C(26A)-H(26C)	101.8
C(27A)-C(26A)-H(26D)	101.8
O(1A)-C(26A)-H(26D)	101.8
H(26C)-C(26A)-H(26D)	104.7
C(26A)-C(27A)-C(28A)	127(2)
C(26A)-C(27A)-H(27C)	105.4
C(28A)-C(27A)-H(27C)	105.4
C(26A)-C(27A)-H(27D)	105.4
C(28A)-C(27A)-H(27D)	105.4

H(27C)-C(27A)-H(27D)	106.0
C(27A)-C(28A)-S(1A)	121(2)
C(27A)-C(28A)-H(28C)	107.2
S(1A)-C(28A)-H(28C)	107.2
C(27A)-C(28A)-H(28D)	107.2
S(1A)-C(28A)-H(28D)	107.2
H(28C)-C(28A)-H(28D)	106.8
O(2A)-C(29A)-C(30A)	110(2)
O(2A)-C(29A)-H(29C)	109.7
C(30A)-C(29A)-H(29C)	109.7
O(2A)-C(29A)-H(29D)	109.7
C(30A)-C(29A)-H(29D)	109.7
H(29C)-C(29A)-H(29D)	108.2
C(29A)-C(30A)-Cl(1A)	110(2)
C(29A)-C(30A)-H(30C)	109.6
Cl(1A)-C(30A)-H(30C)	109.6
C(29A)-C(30A)-H(30D)	109.6
Cl(1A)-C(30A)-H(30D)	109.6
H(30C)-C(30A)-H(30D)	108.1
O(34)-S(31)-O(33)	119.2(8)
O(34)-S(31)-O(35)	110.3(8)
O(33)-S(31)-O(35)	106.8(7)
O(34)-S(31)-C(58)	113.0(7)
O(33)-S(31)-C(58)	103.4(6)
O(35)-S(31)-C(58)	102.7(8)
C(33)-O(31)-C(56)	113.6(10)
C(40)-O(32)-C(59)	103.2(10)
S(31)-O(33)-Na(2)	139.4(7)
C(49)-O(38)-Na(1)	126.3(10)
C(49)-O(38)-Na(2)	127.6(7)
Na(1)-O(38)-Na(2)	97.1(4)
C(51)-O(39)-Na(2)	154.6(8)
C(51)-N(31)-C(31)	124.3(7)
C(51)-N(31)-C(53)	110.7(6)
C(31)-N(31)-C(53)	124.8(7)
C(43)-N(32)-C(42)	121.1(8)
C(43)-N(32)-C(53)	109.7(7)
C(42)-N(32)-C(53)	120.9(7)
C(43)-N(33)-C(44)	120.4(7)
C(43)-N(33)-C(52)	112.2(6)
C(44)-N(33)-C(52)	124.1(8)
C(45)-N(34)-C(44)	122.9(7)
C(45)-N(34)-C(47)	112.6(6)
C(44)-N(34)-C(47)	122.2(8)

Anhang

C(48)#2-N(35)-C(45)	118.0(12)
C(48)#2-N(35)-C(46)	123.3(12)
C(45)-N(35)-C(46)	112.1(6)
C(49)-N(36)-C(46)	112.5(6)
C(49)-N(36)-C(48)	120.7(7)
C(46)-N(36)-C(48)	122.2(8)
C(49)-N(37)-C(47)	112.7(6)
C(49)-N(37)-C(50)	122.3(7)
C(47)-N(37)-C(50)	121.7(7)
C(51)-N(38)-C(50)	122.0(7)
C(51)-N(38)-C(52)	111.5(6)
C(50)-N(38)-C(52)	125.4(6)
N(31)-C(31)-C(32)	112.0(8)
N(31)-C(31)-H(31A)	109.2
C(32)-C(31)-H(31A)	109.2
N(31)-C(31)-H(31B)	109.2
C(32)-C(31)-H(31B)	109.2
H(31A)-C(31)-H(31B)	107.9
C(41)-C(32)-C(33)	120.8(9)
C(41)-C(32)-C(31)	120.1(9)
C(33)-C(32)-C(31)	119.0(9)
C(34)-C(33)-C(32)	119.6(10)
C(34)-C(33)-O(31)	119.2(10)
C(32)-C(33)-O(31)	120.4(10)
C(39)-C(34)-C(33)	122.5(10)
C(39)-C(34)-C(35)	116.0(10)
C(33)-C(34)-C(35)	121.5(11)
C(36)-C(35)-C(34)	123.7(13)
C(36)-C(35)-H(35)	118.1
C(34)-C(35)-H(35)	118.1
C(35)-C(36)-C(37)	119.7(14)
C(35)-C(36)-H(36)	120.1
C(37)-C(36)-H(36)	120.1
C(36)-C(37)-C(38)	119.4(13)
C(36)-C(37)-H(37)	120.3
C(38)-C(37)-H(37)	120.3
C(39)-C(38)-C(37)	121.0(12)
C(39)-C(38)-H(38)	119.5
C(37)-C(38)-H(38)	119.5
C(34)-C(39)-C(40)	117.3(10)
C(34)-C(39)-C(38)	119.9(11)
C(40)-C(39)-C(38)	122.6(11)
O(32)-C(40)-C(39)	117.4(10)
O(32)-C(40)-C(41)	120.6(10)

C(39)-C(40)-C(41)	121.9(9)
C(32)-C(41)-C(40)	117.8(9)
C(32)-C(41)-C(42)	122.8(9)
C(40)-C(41)-C(42)	119.3(9)
N(32)-C(42)-C(41)	114.1(9)
N(32)-C(42)-H(42A)	108.7
C(41)-C(42)-H(42A)	108.7
N(32)-C(42)-H(42B)	108.7
C(41)-C(42)-H(42B)	108.7
H(42A)-C(42)-H(42B)	107.6
O(36)-C(43)-N(33)	126.0(9)
O(36)-C(43)-N(32)	123.9(10)
N(33)-C(43)-N(32)	110.1(7)
N(34)-C(44)-N(33)	114.6(8)
N(34)-C(44)-H(44A)	108.6
N(33)-C(44)-H(44A)	108.6
N(34)-C(44)-H(44B)	108.6
N(33)-C(44)-H(44B)	108.6
H(44A)-C(44)-H(44B)	107.6
O(37)-C(45)-N(35)	126.5(9)
O(37)-C(45)-N(34)	125.1(9)
N(35)-C(45)-N(34)	108.3(6)
N(36)-C(46)-N(35)	115.4(9)
N(36)-C(46)-C(47)	103.1(6)
N(35)-C(46)-C(47)	103.5(6)
N(36)-C(46)-H(46)	111.4
N(35)-C(46)-H(46)	111.4
C(47)-C(46)-H(46)	111.4
N(34)-C(47)-N(37)	113.9(8)
N(34)-C(47)-C(46)	103.2(6)
N(37)-C(47)-C(46)	103.0(6)
N(34)-C(47)-H(47)	112.0
N(37)-C(47)-H(47)	112.0
C(46)-C(47)-H(47)	112.0
N(35)#2-C(48)-N(36)	108.4(13)
N(35)#2-C(48)-H(48A)	110.0
N(36)-C(48)-H(48A)	110.0
N(35)#2-C(48)-H(48B)	110.0
N(36)-C(48)-H(48B)	110.0
H(48A)-C(48)-H(48B)	108.4
O(38)-C(49)-N(37)	126.2(8)
O(38)-C(49)-N(36)	125.5(8)
N(37)-C(49)-N(36)	108.3(6)
N(38)-C(50)-N(37)	114.7(7)

Anhang

N(38)-C(50)-H(50A)	108.6
N(37)-C(50)-H(50A)	108.6
N(38)-C(50)-H(50B)	108.6
N(37)-C(50)-H(50B)	108.6
H(50A)-C(50)-H(50B)	107.6
O(39)-C(51)-N(31)	124.8(8)
O(39)-C(51)-N(38)	125.8(8)
N(31)-C(51)-N(38)	109.3(6)
N(38)-C(52)-N(33)	112.5(7)
N(38)-C(52)-C(54)	112.7(8)
N(33)-C(52)-C(54)	112.6(8)
N(38)-C(52)-C(53)	101.0(5)
N(33)-C(52)-C(53)	100.5(6)
C(54)-C(52)-C(53)	116.5(7)
N(31)-C(53)-N(32)	111.6(8)
N(31)-C(53)-C(55)	112.8(7)
N(32)-C(53)-C(55)	111.0(7)
N(31)-C(53)-C(52)	103.7(6)
N(32)-C(53)-C(52)	103.4(5)
C(55)-C(53)-C(52)	113.8(7)
C(52)-C(54)-H(54A)	109.5
C(52)-C(54)-H(54B)	109.5
H(54A)-C(54)-H(54B)	109.5
C(52)-C(54)-H(54C)	109.5
H(54A)-C(54)-H(54C)	109.5
H(54B)-C(54)-H(54C)	109.5
C(53)-C(55)-H(55A)	109.5
C(53)-C(55)-H(55B)	109.5
H(55A)-C(55)-H(55B)	109.5
C(53)-C(55)-H(55C)	109.5
H(55A)-C(55)-H(55C)	109.5
II(55B)-C(55)-II(55C)	109.5
O(31)-C(56)-C(57)	109.6(11)
O(31)-C(56)-H(56A)	109.8
C(57)-C(56)-H(56A)	109.8
O(31)-C(56)-H(56B)	109.8
C(57)-C(56)-H(56B)	109.8
H(56A)-C(56)-H(56B)	108.2
C(58)-C(57)-C(56)	113.6(12)
C(58)-C(57)-H(57A)	108.8
C(56)-C(57)-H(57A)	108.8
C(58)-C(57)-H(57B)	108.8
C(56)-C(57)-H(57B)	108.8
H(57A)-C(57)-H(57B)	107.7

C(57)-C(58)-S(31)	113.5(10)
C(57)-C(58)-H(58A)	108.9
S(31)-C(58)-H(58A)	108.9
C(57)-C(58)-H(58B)	108.9
S(31)-C(58)-H(58B)	108.9
H(58A)-C(58)-H(58B)	107.7
C(60)-C(59)-O(32)	106.8(12)
C(60)-C(59)-H(59A)	110.4
O(32)-C(59)-H(59A)	110.4
C(60)-C(59)-H(59B)	110.4
O(32)-C(59)-H(59B)	110.4
H(59A)-C(59)-H(59B)	108.6
C(59)-C(60)-Cl(3)	115.3(14)
C(59)-C(60)-H(60A)	108.4
Cl(3)-C(60)-H(60A)	108.4
C(59)-C(60)-H(60B)	108.4
Cl(3)-C(60)-H(60B)	108.4
H(60A)-C(60)-H(60B)	107.5
O(34A)-S(31A)-O(33A)	115.7(17)
O(34A)-S(31A)-O(35A)	113.6(18)
O(33A)-S(31A)-O(35A)	107.4(16)
O(34A)-S(31A)-C(58A)	109.3(16)
O(33A)-S(31A)-C(58A)	106.4(14)
O(35A)-S(31A)-C(58A)	103.4(15)
C(33A)-O(31A)-C(56A)	116.2(19)
C(40A)-O(32A)-C(59A)	120(2)
S(31A)-O(33A)-Na(2)	144.5(17)
C(49A)-O(38A)-Na(2)	135.2(18)
C(49A)-O(38A)-Na(1)	121(2)
Na(2)-O(38A)-Na(1)	98.7(8)
C(51A)-O(39A)-Na(2)	147.5(15)
C(51A)-N(31A)-C(53A)	109.9(12)
C(51A)-N(31A)-C(31A)	127.2(14)
C(53A)-N(31A)-C(31A)	122.3(14)
C(43A)-N(32A)-C(42A)	119.1(16)
C(43A)-N(32A)-C(53A)	109.0(12)
C(42A)-N(32A)-C(53A)	124.2(14)
C(43A)-N(33A)-C(44A)	119.9(14)
C(43A)-N(33A)-C(52A)	112.4(11)
C(44A)-N(33A)-C(52A)	125.6(16)
C(45A)-N(34A)-C(44A)	122.6(15)
C(45A)-N(34A)-C(47A)	113.0(11)
C(44A)-N(34A)-C(47A)	121.7(15)
C(45A)-N(35A)-C(46A)	113.3(12)

C(49A)-N(36A)-C(46A)	111.2(12)
C(49A)-N(36A)-C(48A)	121.6(16)
C(46A)-N(36A)-C(48A)	121.5(17)
C(49A)-N(37A)-C(47A)	111.9(11)
C(49A)-N(37A)-C(50A)	122.3(13)
C(47A)-N(37A)-C(50A)	123.1(14)
C(51A)-N(38A)-C(50A)	122.8(14)
C(51A)-N(38A)-C(52A)	110.2(11)
C(50A)-N(38A)-C(52A)	126.4(14)
N(31A)-C(31A)-C(32A)	111.0(16)
N(31A)-C(31A)-H(31C)	109.4
C(32A)-C(31A)-H(31C)	109.4
N(31A)-C(31A)-H(31D)	109.4
C(32A)-C(31A)-H(31D)	109.4
H(31C)-C(31A)-H(31D)	108.0
C(33A)-C(32A)-C(41A)	121.5(14)
C(33A)-C(32A)-C(31A)	120.5(15)
C(41A)-C(32A)-C(31A)	118.0(14)
C(32A)-C(33A)-O(31A)	122.2(16)
C(32A)-C(33A)-C(34A)	119.9(14)
O(31A)-C(33A)-C(34A)	115.6(16)
C(39A)-C(34A)-C(33A)	120.4(15)
C(39A)-C(34A)-C(35A)	119.6(14)
C(33A)-C(34A)-C(35A)	120.1(15)
C(36A)-C(35A)-C(34A)	121.8(18)
C(36A)-C(35A)-H(35A)	119.1
C(34A)-C(35A)-H(35A)	119.1
C(35A)-C(36A)-C(37A)	118.5(19)
C(35A)-C(36A)-H(36A)	120.8
C(37A)-C(36A)-H(36A)	120.8
C(36A)-C(37A)-C(38A)	121.7(19)
C(36A)-C(37A)-H(37A)	119.2
C(38A)-C(37A)-H(37A)	119.2
C(37A)-C(38A)-C(39A)	120.7(18)
C(37A)-C(38A)-H(38A)	119.7
C(39A)-C(38A)-H(38A)	119.7
C(34A)-C(39A)-C(38A)	117.6(15)
C(34A)-C(39A)-C(40A)	119.3(15)
C(38A)-C(39A)-C(40A)	123.0(16)
O(32A)-C(40A)-C(39A)	114.4(16)
O(32A)-C(40A)-C(41A)	121.3(18)
C(39A)-C(40A)-C(41A)	120.6(15)
C(32A)-C(41A)-C(40A)	117.5(14)
C(32A)-C(41A)-C(42A)	121.0(15)

C(40A)-C(41A)-C(42A)	121.3(15)
N(32A)-C(42A)-C(41A)	116.9(17)
N(32A)-C(42A)-H(42C)	108.1
C(41A)-C(42A)-H(42C)	108.1
N(32A)-C(42A)-H(42D)	108.1
C(41A)-C(42A)-H(42D)	108.1
H(42C)-C(42A)-H(42D)	107.3
O(36A)-C(43A)-N(33A)	125.5(17)
O(36A)-C(43A)-N(32A)	124.1(17)
N(33A)-C(43A)-N(32A)	110.3(12)
N(34A)-C(44A)-N(33A)	113.6(17)
N(34A)-C(44A)-H(44C)	108.8
N(33A)-C(44A)-H(44C)	108.8
N(34A)-C(44A)-H(44D)	108.8
N(33A)-C(44A)-H(44D)	108.8
H(44C)-C(44A)-H(44D)	107.7
O(37A)-C(45A)-N(35A)	126.5(17)
O(37A)-C(45A)-N(34A)	125.7(18)
N(35A)-C(45A)-N(34A)	107.4(12)
N(36A)-C(46A)-N(35A)	112.7(18)
N(36A)-C(46A)-C(47A)	102.7(11)
N(35A)-C(46A)-C(47A)	102.1(11)
N(36A)-C(46A)-H(46A)	112.8
N(35A)-C(46A)-H(46A)	112.8
C(47A)-C(46A)-H(46A)	112.8
N(37A)-C(47A)-N(34A)	113.4(17)
N(37A)-C(47A)-C(46A)	103.6(11)
N(34A)-C(47A)-C(46A)	103.3(10)
N(37A)-C(47A)-H(47A)	111.9
N(34A)-C(47A)-H(47A)	111.9
C(46A)-C(47A)-H(47A)	111.9
N(36A)-C(48A)-H(48C)	107.4
N(35A)#2-C(48A)-H(48C)	107.4
N(36A)-C(48A)-H(48D)	107.4
N(35A)#2-C(48A)-H(48D)	107.4
H(48C)-C(48A)-H(48D)	107.0
O(38A)-C(49A)-N(37A)	126.8(15)
O(38A)-C(49A)-N(36A)	123.4(15)
N(37A)-C(49A)-N(36A)	109.7(11)
N(38A)-C(50A)-N(37A)	116.5(16)
N(38A)-C(50A)-H(50C)	108.2
N(37A)-C(50A)-H(50C)	108.2
N(38A)-C(50A)-H(50D)	108.2
N(37A)-C(50A)-H(50D)	108.2

Anhang

H(50C)-C(50A)-H(50D)	107.3
O(39A)-C(51A)-N(31A)	122.5(15)
O(39A)-C(51A)-N(38A)	126.3(16)
N(31A)-C(51A)-N(38A)	110.8(12)
N(38A)-C(52A)-N(33A)	111.5(14)
N(38A)-C(52A)-C(54A)	111.6(15)
N(33A)-C(52A)-C(54A)	112.1(16)
N(38A)-C(52A)-C(53A)	102.4(10)
N(33A)-C(52A)-C(53A)	100.5(10)
C(54A)-C(52A)-C(53A)	117.8(14)
N(31A)-C(53A)-N(32A)	108.3(14)
N(31A)-C(53A)-C(55A)	110.5(15)
N(32A)-C(53A)-C(55A)	112.3(14)
N(31A)-C(53A)-C(52A)	104.4(10)
N(32A)-C(53A)-C(52A)	105.6(10)
C(55A)-C(53A)-C(52A)	115.1(14)
C(52A)-C(54A)-H(54D)	109.5
C(52A)-C(54A)-H(54E)	109.5
H(54D)-C(54A)-H(54E)	109.5
C(52A)-C(54A)-H(54F)	109.5
H(54D)-C(54A)-H(54F)	109.5
H(54E)-C(54A)-H(54F)	109.5
C(53A)-C(55A)-H(55D)	109.5
C(53A)-C(55A)-H(55E)	109.5
H(55D)-C(55A)-H(55E)	109.5
C(53A)-C(55A)-H(55F)	109.5
H(55D)-C(55A)-H(55F)	109.5
H(55E)-C(55A)-H(55F)	109.5
O(31A)-C(56A)-C(57A)	108.6(17)
O(31A)-C(56A)-H(56C)	110.0
C(57A)-C(56A)-H(56C)	110.0
O(31A)-C(56A)-H(56D)	110.0
C(57A)-C(56A)-H(56D)	110.0
H(56C)-C(56A)-H(56D)	108.3
C(58A)-C(57A)-C(56A)	116(2)
C(58A)-C(57A)-H(57C)	108.4
C(56A)-C(57A)-H(57C)	108.4
C(58A)-C(57A)-H(57D)	108.4
C(56A)-C(57A)-H(57D)	108.4
H(57C)-C(57A)-H(57D)	107.4
C(57A)-C(58A)-S(31A)	112.4(18)
C(57A)-C(58A)-H(58C)	109.1
S(31A)-C(58A)-H(58C)	109.1
C(57A)-C(58A)-H(58D)	109.1

S(31A)-C(58A)-H(58D)	109.1
H(58C)-C(58A)-H(58D)	107.9
O(32A)-C(59A)-C(60A)	98.9(17)
O(32A)-C(59A)-H(59C)	112.0
C(60A)-C(59A)-H(59C)	112.0
O(32A)-C(59A)-H(59D)	112.0
C(60A)-C(59A)-H(59D)	112.0
H(59C)-C(59A)-H(59D)	109.7
C(59A)-C(60A)-Cl(3A)	110.5(18)
C(59A)-C(60A)-H(60C)	109.5
Cl(3A)-C(60A)-H(60C)	109.5
C(59A)-C(60A)-H(60D)	109.5
Cl(3A)-C(60A)-H(60D)	109.5
H(60C)-C(60A)-H(60D)	108.1
C(61)-N(61)-Na(1)	144.0(4)
N(61)-C(61)-C(62)	178.6(7)
C(61)-C(62)-H(62A)	109.5
C(61)-C(62)-H(62B)	109.5
H(62A)-C(62)-H(62B)	109.5
C(61)-C(62)-H(62C)	109.5
H(62A)-C(62)-H(62C)	109.5
H(62B)-C(62)-H(62C)	109.5
C(71)-N(71)-Na(2)	167.0(8)
N(71)-C(71)-C(72)	179.2(13)
C(71)-C(72)-H(72A)	109.5
C(71)-C(72)-H(72B)	109.5
H(72A)-C(72)-H(72B)	109.5
C(71)-C(72)-H(72C)	109.5
H(72A)-C(72)-H(72C)	109.5
H(72B)-C(72)-H(72C)	109.5
C(71A)-N(71A)-Na(2)	135(4)
N(71A)-C(71A)-C(72A)	163(6)
N(71A)-C(71A)-Na(2)	27(2)
C(72A)-C(71A)-Na(2)	139(4)
C(71A)-C(72A)-C(72A)#2	166(7)
C(71A)-C(72A)-H(72D)	109.5
C(72A)#2-C(72A)-H(72D)	57.9
C(71A)-C(72A)-H(72E)	109.5
C(72A)#2-C(72A)-H(72E)	81.6
H(72D)-C(72A)-H(72E)	109.5
C(71A)-C(72A)-H(72F)	109.5
C(72A)#2-C(72A)-H(72F)	73.0
H(72D)-C(72A)-H(72F)	109.5
H(72E)-C(72A)-H(72F)	109.5

Na(1)-O(81)-H(81A)	118(6)
Na(1)-O(81)-H(81B)	131(7)
H(81A)-O(81)-H(81B)	95(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 $-x,y,-z+3/2$ #2 $-x+1,y,-z+3/2$.

Table S5: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **2b**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2p^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Na(1)	25(1)	107(2)	62(1)	19(1)	-4(1)	1(1)
Na(2)	69(1)	98(2)	88(2)	-16(1)	-33(1)	10(1)
Cl(1)	38(1)	97(1)	57(1)	24(1)	-12(1)	-15(1)
S(1)	51(1)	97(2)	47(1)	-17(1)	-17(1)	20(1)
O(1)	48(3)	88(3)	33(2)	-5(2)	-7(2)	9(3)
O(2)	28(2)	78(3)	37(2)	6(2)	-4(2)	-7(2)
O(3)	82(4)	118(4)	105(5)	24(4)	-34(3)	-3(3)
O(4)	89(4)	155(5)	58(3)	-35(3)	-24(2)	33(3)
O(5)	48(2)	104(4)	78(3)	-16(3)	-20(2)	8(2)
O(6)	31(2)	63(5)	43(3)	-2(4)	-8(2)	-6(2)
O(7)	31(2)	70(6)	51(3)	-11(3)	-3(2)	1(2)
O(8)	33(2)	86(3)	55(2)	15(2)	-6(2)	-4(3)
O(9)	24(2)	72(3)	30(2)	1(2)	-2(1)	-2(3)
N(1)	25(2)	59(3)	29(2)	0(2)	-1(2)	-4(2)
N(2)	23(2)	60(3)	32(2)	-1(2)	1(2)	-5(2)
N(3)	26(2)	60(3)	49(2)	-1(3)	-2(2)	-2(2)
N(4)	31(2)	54(4)	54(2)	2(2)	-1(2)	-3(2)
N(5)	27(2)	57(4)	57(3)	-3(3)	2(2)	0(2)
N(6)	31(2)	68(4)	52(2)	15(2)	2(2)	3(2)
N(7)	24(2)	61(4)	52(2)	8(2)	0(2)	1(2)
N(8)	26(2)	58(3)	41(2)	0(2)	-1(2)	3(3)
C(1)	31(2)	63(3)	33(2)	0(3)	-1(2)	-4(3)
C(2)	29(2)	62(4)	30(2)	6(3)	1(2)	-4(2)
C(3)	34(3)	66(4)	29(2)	3(2)	0(2)	2(2)
C(4)	32(3)	74(4)	37(3)	9(2)	9(2)	3(2)
C(5)	43(4)	78(4)	35(2)	2(2)	8(3)	10(3)
C(6)	49(4)	86(4)	45(3)	11(3)	12(3)	16(3)
C(7)	42(3)	77(4)	49(3)	14(3)	9(2)	14(3)
C(8)	33(3)	74(4)	45(3)	16(3)	4(2)	3(2)
C(9)	30(3)	66(3)	36(3)	11(3)	6(2)	-3(2)
C(10)	26(2)	67(4)	33(3)	11(3)	4(2)	-7(2)
C(11)	24(2)	57(4)	28(2)	9(2)	2(2)	-5(2)
C(12)	29(3)	67(3)	26(2)	4(2)	2(2)	-4(3)

Anhang

C(13)	33(3)	59(4)	31(3)	-4(3)	0(2)	-3(3)
C(14)	37(3)	57(4)	53(3)	-5(3)	-1(2)	-3(3)
C(15)	34(2)	52(5)	51(3)	-8(3)	2(2)	2(2)
C(16)	35(2)	52(4)	62(3)	4(3)	9(2)	6(2)
C(17)	34(2)	53(4)	58(3)	1(3)	8(2)	5(2)
C(18)	39(3)	69(6)	62(3)	18(3)	6(2)	11(4)
C(19)	24(2)	68(4)	55(3)	15(3)	2(2)	8(2)
C(20)	27(2)	62(4)	51(3)	5(3)	5(2)	4(3)
C(21)	20(2)	59(3)	38(2)	0(2)	0(2)	3(3)
C(22)	25(2)	64(3)	39(2)	-3(2)	1(2)	0(2)
C(23)	24(2)	62(3)	34(2)	-2(2)	1(2)	-3(2)
C(24)	41(4)	65(5)	55(4)	-8(3)	7(3)	3(3)
C(25)	22(3)	74(6)	42(3)	-3(3)	6(2)	0(3)
C(26)	73(4)	97(4)	29(2)	6(2)	8(2)	34(3)
C(27)	102(5)	134(6)	45(4)	-2(4)	-11(3)	57(5)
C(28)	68(3)	106(5)	52(3)	-8(3)	-13(3)	11(3)
C(29)	27(3)	70(4)	62(3)	8(3)	-9(2)	1(3)
C(30)	38(3)	65(4)	63(3)	-2(3)	-6(2)	-6(3)
Cl(1A)	134(9)	145(10)	110(8)	-1(7)	-6(7)	0(8)
S(1A)	57(4)	98(6)	53(4)	1(5)	-16(4)	2(4)
O(1A)	52(8)	81(8)	37(6)	-2(6)	-8(6)	13(8)
O(2A)	29(7)	70(8)	48(7)	12(7)	-5(6)	-1(7)
O(3A)	35(6)	101(7)	34(6)	-20(6)	-18(6)	17(5)
O(4A)	85(11)	88(11)	53(6)	-17(7)	-35(7)	-20(9)
O(5A)	48(2)	104(4)	78(3)	-16(3)	-20(2)	8(2)
O(6A)	33(7)	48(15)	40(10)	6(12)	-16(7)	-22(8)
O(7A)	37(8)	59(19)	58(12)	-9(11)	-4(8)	1(10)
O(8A)	35(7)	105(8)	59(7)	24(7)	-3(7)	-15(7)
O(9A)	24(7)	70(9)	40(5)	-9(6)	-5(5)	-11(9)
N(1A)	28(6)	58(6)	40(5)	-3(5)	-5(5)	-1(6)
N(2A)	24(5)	59(6)	35(6)	5(6)	0(5)	-12(5)
N(3A)	23(5)	57(7)	41(7)	-1(6)	-2(5)	-6(5)
N(4A)	33(5)	50(8)	54(6)	2(6)	3(5)	-1(6)
N(5A)	38(6)	52(10)	54(7)	-3(7)	6(5)	-4(7)
N(6A)	36(6)	65(8)	58(6)	18(6)	3(5)	7(6)
N(7A)	26(6)	63(8)	59(5)	5(6)	5(5)	1(6)
N(8A)	22(6)	57(6)	38(5)	-6(5)	-1(5)	0(6)
C(1A)	23(6)	61(7)	28(7)	1(7)	-2(6)	-4(6)
C(2A)	30(6)	62(7)	28(6)	7(6)	3(5)	1(6)
C(3A)	32(7)	72(7)	30(6)	5(6)	1(5)	12(6)
C(4A)	34(7)	75(7)	33(6)	7(6)	6(5)	8(6)
C(5A)	34(8)	81(8)	39(7)	6(6)	13(7)	14(7)
C(6A)	34(9)	81(8)	37(7)	8(7)	13(7)	12(7)
C(7A)	37(8)	80(8)	45(8)	13(7)	6(7)	8(7)

Anhang

C(8A)	30(7)	75(8)	43(8)	16(7)	3(6)	1(7)
C(9A)	28(6)	70(7)	38(7)	15(6)	7(5)	1(6)
C(10A)	28(6)	63(7)	37(6)	15(6)	0(5)	-3(6)
C(11A)	25(6)	63(8)	30(6)	11(6)	5(5)	-5(6)
C(12A)	21(7)	61(7)	25(7)	9(6)	7(6)	-17(6)
C(13A)	28(6)	55(7)	33(7)	1(7)	-1(6)	-12(6)
C(14A)	34(7)	56(8)	55(7)	-2(7)	-1(6)	-10(7)
C(15A)	32(6)	53(10)	53(7)	-7(7)	2(5)	0(7)
C(16A)	40(6)	64(8)	65(6)	8(6)	6(5)	0(6)
C(17A)	33(6)	58(8)	62(6)	5(6)	0(5)	1(6)
C(18A)	29(9)	69(13)	60(8)	15(9)	14(7)	15(11)
C(19A)	44(6)	82(8)	60(5)	12(6)	3(5)	-7(6)
C(20A)	20(6)	57(8)	46(7)	0(7)	-4(6)	6(7)
C(21A)	15(6)	58(6)	38(5)	-3(5)	-2(5)	-1(7)
C(22A)	24(5)	59(6)	36(5)	-5(5)	1(5)	-6(5)
C(23A)	24(5)	60(6)	37(5)	-4(5)	-1(5)	-6(5)
C(24A)	30(11)	68(13)	49(12)	-19(12)	1(10)	0(12)
C(25A)	29(10)	58(17)	59(13)	-6(12)	6(10)	-14(11)
C(26A)	57(8)	105(8)	37(6)	2(6)	-8(6)	21(8)
C(27A)	56(8)	117(10)	35(6)	-5(8)	-8(6)	25(8)
C(28A)	59(7)	108(8)	45(7)	-14(7)	-13(6)	24(7)
C(29A)	35(8)	75(9)	75(8)	8(8)	-12(7)	-3(8)
C(30A)	50(9)	92(11)	89(8)	10(9)	-26(7)	-8(9)
Cl(3)	313(11)	207(7)	362(11)	88(8)	-139(9)	-16(7)
S(31)	117(3)	103(3)	161(4)	-59(3)	-48(3)	38(2)
O(31)	139(5)	105(5)	110(5)	13(4)	-17(4)	-18(4)
O(32)	103(5)	93(6)	187(8)	41(5)	-12(5)	-1(4)
O(33)	83(4)	104(5)	166(8)	-55(5)	-45(5)	20(4)
O(34)	177(9)	207(10)	137(6)	-49(7)	-88(6)	58(8)
O(35)	115(6)	142(9)	251(12)	-57(8)	-87(7)	-32(6)
O(36)	56(4)	132(10)	126(8)	73(7)	6(5)	2(5)
O(37)	27(3)	79(10)	45(4)	29(4)	-11(2)	-5(3)
O(38)	24(3)	91(5)	37(4)	9(3)	-10(2)	-2(3)
O(39)	75(5)	96(6)	47(3)	4(3)	-12(3)	-24(4)
N(31)	76(4)	70(4)	57(4)	21(3)	1(3)	-17(3)
N(32)	59(4)	82(5)	75(4)	37(4)	-1(3)	-10(3)
N(33)	37(3)	76(5)	39(4)	24(3)	-3(3)	-12(3)
N(34)	28(3)	66(5)	27(4)	16(3)	-6(2)	-5(3)
N(35)	32(3)	60(6)	24(4)	13(3)	-9(3)	-5(3)
N(36)	27(2)	60(5)	26(4)	8(3)	-8(2)	5(3)
N(37)	26(3)	70(5)	26(4)	10(3)	-3(2)	-2(3)
N(38)	40(3)	71(4)	36(3)	16(3)	-4(2)	-17(3)
C(31)	101(5)	76(5)	62(5)	29(4)	3(4)	-25(4)
C(32)	109(5)	75(6)	83(4)	35(4)	8(4)	-14(4)

Anhang

C(33)	122(5)	106(7)	88(5)	28(5)	14(4)	-9(5)
C(34)	123(5)	95(7)	105(5)	48(5)	35(4)	-6(5)
C(35)	146(7)	123(8)	119(6)	35(6)	51(6)	-4(6)
C(36)	140(8)	131(9)	123(7)	39(7)	29(6)	16(7)
C(37)	143(8)	137(9)	128(8)	38(7)	40(6)	21(7)
C(38)	133(7)	118(8)	118(8)	51(6)	34(6)	17(6)
C(39)	117(5)	96(7)	114(6)	52(5)	31(5)	9(5)
C(40)	101(5)	85(6)	117(6)	53(5)	14(5)	0(4)
C(41)	96(5)	84(6)	87(5)	40(4)	14(4)	-16(4)
C(42)	82(6)	83(6)	93(5)	36(4)	-1(5)	-7(4)
C(43)	49(4)	88(6)	70(5)	33(5)	0(5)	-9(4)
C(44)	33(3)	77(5)	33(5)	19(3)	-10(3)	-16(4)
C(45)	26(3)	64(6)	31(5)	14(4)	-7(3)	-10(3)
C(46)	35(3)	60(5)	26(4)	6(3)	-6(3)	2(3)
C(47)	31(3)	56(5)	28(4)	8(3)	-7(3)	-1(3)
C(48)	36(2)	67(6)	24(4)	8(3)	-7(3)	12(3)
C(49)	26(3)	69(5)	27(4)	7(3)	-8(3)	8(3)
C(50)	23(3)	81(5)	32(4)	11(3)	2(2)	-2(3)
C(51)	60(4)	79(5)	41(4)	14(3)	1(3)	-26(4)
C(52)	38(3)	76(4)	36(3)	19(3)	-4(2)	-16(3)
C(53)	55(4)	78(5)	54(3)	31(3)	-7(3)	-17(3)
C(54)	52(5)	93(7)	36(4)	11(5)	2(4)	-21(5)
C(55)	77(7)	97(9)	56(5)	28(5)	4(5)	-31(6)
C(56)	134(7)	136(7)	109(7)	-8(6)	-14(6)	-28(6)
C(57)	142(8)	126(8)	137(7)	-17(7)	-14(7)	3(7)
C(58)	128(6)	119(7)	129(6)	-32(6)	-33(6)	37(6)
C(59)	113(7)	116(8)	235(10)	65(8)	3(8)	-9(6)
C(60)	145(8)	157(10)	289(12)	80(10)	-20(10)	1(9)
Cl(3A)	252(15)	226(13)	252(14)	46(10)	-91(12)	-99(11)
S(31A)	134(7)	145(7)	188(8)	-38(6)	-35(6)	10(5)
O(31A)	143(8)	125(9)	102(7)	2(7)	4(7)	-9(8)
O(32A)	119(7)	107(8)	183(9)	49(7)	-5(7)	-3(7)
O(33A)	104(9)	103(7)	180(11)	-32(8)	-39(8)	23(7)
O(34A)	170(16)	202(17)	222(15)	-28(13)	-88(13)	16(14)
O(35A)	174(18)	161(17)	300(20)	-16(16)	11(17)	-19(14)
O(36A)	45(6)	67(9)	81(10)	12(8)	-16(6)	-16(6)
O(37A)	28(5)	60(13)	39(10)	11(9)	-1(5)	2(6)
O(38A)	20(5)	96(6)	29(7)	10(6)	-8(4)	1(5)
O(39A)	76(8)	98(9)	53(6)	7(6)	-4(5)	-11(7)
N(31A)	77(7)	84(6)	56(6)	22(5)	-1(5)	-19(6)
N(32A)	60(6)	83(7)	79(6)	36(6)	-8(5)	-14(5)
N(33A)	37(5)	77(7)	40(6)	25(5)	-7(5)	-12(5)
N(34A)	25(4)	65(8)	22(6)	13(5)	-4(4)	-6(5)
N(35A)	24(4)	58(8)	24(7)	12(6)	0(5)	-4(5)

Anhang

N(36A)	28(5)	69(7)	18(5)	8(5)	-7(4)	-1(5)
N(37A)	24(5)	73(7)	21(5)	13(5)	-3(4)	-4(5)
N(38A)	42(5)	79(6)	33(5)	19(5)	-5(4)	-16(5)
C(31A)	100(7)	82(7)	74(8)	30(7)	9(7)	-13(7)
C(32A)	103(6)	88(8)	82(6)	38(6)	9(5)	-13(6)
C(33A)	126(6)	96(8)	92(7)	32(6)	16(6)	-4(6)
C(34A)	133(6)	108(9)	106(7)	38(7)	32(6)	-3(7)
C(35A)	146(9)	119(10)	122(8)	25(8)	38(8)	1(8)
C(36A)	144(10)	129(11)	127(9)	30(9)	36(8)	9(9)
C(37A)	150(10)	131(11)	129(11)	32(9)	31(9)	8(10)
C(38A)	140(8)	120(9)	125(10)	39(8)	32(8)	9(7)
C(39A)	123(6)	98(8)	117(7)	57(6)	26(6)	7(6)
C(40A)	107(6)	91(8)	130(8)	51(6)	17(6)	2(6)
C(41A)	100(6)	85(8)	102(7)	42(6)	8(6)	-11(6)
C(42A)	79(8)	85(7)	95(7)	41(6)	-7(7)	-9(6)
C(43A)	45(6)	81(7)	60(7)	28(7)	-12(6)	-10(5)
C(44A)	37(6)	72(7)	21(6)	15(6)	-7(5)	-8(6)
C(45A)	29(5)	58(9)	23(7)	11(6)	-7(5)	-7(5)
C(46A)	28(5)	52(7)	19(6)	7(5)	-4(4)	0(4)
C(47A)	32(5)	62(7)	17(5)	8(5)	-1(4)	0(5)
C(48A)	36(2)	67(6)	24(4)	8(3)	-7(3)	12(3)
C(49A)	20(5)	79(7)	28(6)	7(5)	-2(4)	2(5)
C(50A)	31(6)	83(8)	34(6)	14(6)	2(5)	-11(6)
C(51A)	60(7)	80(7)	43(6)	16(5)	1(5)	-18(6)
C(52A)	40(5)	83(6)	38(5)	18(5)	-6(4)	-15(5)
C(53A)	56(6)	84(6)	52(5)	29(5)	-9(5)	-18(5)
C(54A)	62(11)	94(12)	31(8)	12(9)	8(7)	-22(11)
C(55A)	84(13)	113(17)	49(8)	37(10)	1(8)	-8(12)
C(56A)	142(9)	125(9)	120(8)	-1(8)	-14(7)	0(8)
C(57A)	143(9)	137(10)	138(9)	-18(9)	-15(8)	12(8)
C(58A)	151(9)	128(10)	159(10)	-34(9)	-32(8)	24(8)
C(59A)	118(9)	114(9)	227(11)	59(9)	-22(9)	-15(8)
C(60A)	150(11)	150(11)	246(12)	55(10)	-45(10)	-23(10)
N(61)	41(2)	160(5)	76(3)	17(3)	12(2)	15(3)
C(61)	39(2)	91(4)	53(3)	17(2)	4(2)	10(2)
C(62)	55(3)	87(4)	63(3)	7(3)	24(2)	8(3)
N(71)	153(6)	137(6)	105(5)	12(5)	37(4)	56(5)
C(71)	163(7)	111(6)	85(5)	1(5)	40(5)	49(6)
C(72)	224(12)	90(6)	110(7)	4(5)	81(7)	34(7)
N(71A)	131(9)	126(10)	93(11)	-10(10)	3(10)	44(9)
C(71A)	145(9)	132(11)	103(11)	-1(11)	22(9)	53(9)
C(72A)	147(10)	134(13)	105(13)	3(12)	30(12)	56(11)
O(81)	191(7)	339(11)	41(2)	8(4)	15(3)	-62(7)

Table S6: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **2b**.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
H(1A)	2400	7477	5707	51
H(1AB)	2286	7447	6392	51
H(5)	450	8107	7081	63
H(6)	-622	8344	6938	72
H(7)	-1310	8230	6142	67
H(8)	-933	7887	5452	61
H(12A)	925	7286	4609	49
H(12B)	1692	7396	4789	49
H(14A)	463	6230	5228	59
H(14B)	1194	6061	5328	59
H(16)	624	5623	6934	59
H(17)	1396	5821	6255	58
H(18A)	676	5637	8004	68
H(18B)	1088	5913	8304	68
H(20A)	2533	6375	6893	56
H(20B)	2486	6154	6342	56
H(24A)	2389	6342	4849	80
H(24B)	2340	6124	5406	80
H(24C)	2951	6373	5361	80
H(25A)	2727	6866	4673	69
H(25B)	3160	6910	5262	69
H(25C)	2767	7195	4973	69
H(26A)	1407	7364	7254	80
H(26B)	848	7611	7483	80
H(27A)	1776	7893	7887	112
H(27B)	1678	7567	8184	112
H(28A)	2766	7792	7575	91
H(28B)	2570	7445	7425	91
H(29A)	-1035	7406	5102	64
H(29B)	-440	7147	5106	64
H(30A)	-1145	7091	4274	66
H(30B)	-359	7171	4090	66
H(1AA)	2417	7366	5694	44
H(1AC)	2336	7334	6382	44
H(5A)	750	8083	7086	62
H(6A)	-308	8350	7024	61
H(7A)	-1105	8236	6283	64
H(8A)	-844	7855	5605	59
H(12C)	842	7218	4674	43
H(12D)	1630	7312	4822	43
H(14C)	403	6141	5255	58

Anhang

H(14D)	1139	5973	5340	58
H(16A)	627	5515	6937	68
H(17A)	1360	5721	6229	61
H(18C)	1104	5816	8302	63
H(18D)	713	5534	7999	63
H(20C)	2542	6260	6829	49
H(20D)	2443	6047	6272	49
H(24D)	2277	6251	4800	74
H(24E)	2260	6029	5352	74
H(24F)	2876	6273	5284	74
H(25D)	2663	6746	4667	73
H(25E)	3085	6868	5221	73
H(25F)	2600	7097	4857	73
H(26C)	1556	7394	7242	80
H(26D)	2300	7537	7334	80
H(27C)	1429	7416	8040	83
H(27D)	1314	7772	7978	83
H(28C)	1896	7710	8737	85
H(28D)	2427	7847	8274	85
H(29C)	-1054	7423	5163	74
H(29D)	-579	7156	4895	74
H(30C)	-1028	7667	4216	92
H(30D)	-1460	7353	4232	92
H(31A)	3468	5479	9369	95
H(31B)	3684	5442	10038	95
H(35)	4870	4898	8031	155
H(36)	5830	4618	7816	157
H(37)	6833	4657	8394	163
H(38)	6789	4941	9264	148
H(42A)	4774	5525	10666	103
H(42B)	5572	5621	10564	103
II(44A)	5068	6833	9855	57
H(44B)	5760	6645	9702	57
H(46)	4776	7210	8139	48
H(47)	4435	7071	9056	46
H(48A)	3588	6891	7138	51
H(48B)	4066	7187	7253	51
H(50A)	3425	6788	9456	55
H(50B)	3005	6569	9025	55
H(54A)	4072	6805	10285	91
H(54B)	4286	6576	10796	91
H(54C)	3499	6581	10559	91
H(55A)	3232	6034	10699	115
H(55B)	3915	6100	11082	115

Anhang

H(55C)	3735	5759	10882	115
H(56A)	3398	4982	9082	152
H(56B)	3635	4808	8501	152
H(57A)	2466	4938	8437	162
H(57B)	2647	5288	8561	162
H(58A)	2910	4953	7548	150
H(58B)	3346	5257	7678	150
H(59A)	6815	5377	9172	186
H(59B)	6777	5689	9541	186
H(60A)	7910	5499	9522	236
H(60B)	7644	5185	9795	236
H(31C)	3517	5380	9556	102
H(31D)	3897	5365	10176	102
H(35A)	4581	4723	8158	155
H(36A)	5527	4459	7792	160
H(37A)	6640	4583	8118	164
H(38A)	6800	4908	8914	154
H(42C)	5042	5432	10613	104
H(42D)	5792	5556	10423	104
H(44C)	5076	6776	9950	52
H(44D)	5791	6605	9793	52
H(46A)	4765	7169	8251	40
H(47A)	4430	7010	9169	44
H(48C)	4083	7140	7378	51
H(48D)	3572	6858	7275	51
H(50C)	3436	6687	9561	59
H(50D)	3060	6462	9113	59
H(54D)	4007	6713	10351	94
H(54E)	4369	6514	10850	94
H(54F)	3566	6457	10685	94
H(55D)	3392	5827	10744	123
II(55E)	3924	6038	11100	123
H(55F)	4091	5683	11011	123
H(56C)	4043	5226	7989	155
H(56D)	3396	5373	8335	155
H(57C)	3425	4786	7829	167
H(57D)	2799	4902	8233	167
H(58C)	2669	4920	7191	175
H(58D)	3135	5223	7231	175
H(59C)	6494	5682	9994	184
H(59D)	7219	5563	9710	184
H(60C)	7490	5273	10507	219
H(60D)	6695	5269	10729	219
H(62A)	-563	6727	8357	103

Anhang

H(62B)	-532	7090	8445	103
H(62C)	-169	6868	8909	103
H(72A)	4847	6154	6484	212
H(72B)	4502	5854	6208	212
H(72C)	5116	5823	6676	212
H(72D)	4801	5676	7164	193
H(72E)	4710	5454	7711	193
H(72F)	4805	5814	7808	193
H(81A)	1380(40)	6460(40)	8800(40)	286
H(81B)	1780(70)	6620(30)	9140(20)	286

Table S7: Intensity statistics for **2b**.

Resolution	#Data	#Theory	%Complete	Redundancy	Mean I	Mean I/s	Rmerge	R(sigma)
Inf - 3.60	295	296	99.7	25.30	45.07	64.59	0.0373	0.0113
3.60 - 2.31	692	693	99.9	26.09	21.56	60.42	0.0393	0.0120
2.31 - 1.81	1007	1007	100.0	23.33	8.10	38.17	0.0625	0.0172
1.81 - 1.57	988	988	100.0	31.40	5.02	36.61	0.0863	0.0188
1.57 - 1.42	1003	1003	100.0	32.92	2.74	28.38	0.1255	0.0261
1.42 - 1.32	942	942	100.0	28.08	1.87	20.21	0.1593	0.0378
1.32 - 1.23	1109	1109	100.0	25.90	1.53	17.39	0.1659	0.0449
1.23 - 1.17	939	939	100.0	25.12	1.49	17.01	0.1751	0.0469
1.17 - 1.12	937	937	100.0	23.70	1.38	15.60	0.1815	0.0511
1.12 - 1.07	1125	1125	100.0	22.46	1.21	13.68	0.1975	0.0579
1.07 - 1.03	1070	1070	100.0	21.45	1.00	11.88	0.2377	0.0693
1.03 - 1.00	887	887	100.0	18.88	0.75	9.36	0.2557	0.0904
1.00 - 0.97	1039	1039	100.0	16.51	0.59	7.41	0.2948	0.1199
0.97 - 0.95	747	747	100.0	17.08	0.42	6.06	0.3706	0.1499
0.95 - 0.92	1253	1253	100.0	16.62	0.34	5.37	0.4004	0.1709
0.92 - 0.90	941	941	100.0	15.66	0.26	4.31	0.4824	0.2218
0.90 - 0.88	1003	1003	100.0	15.00	0.22	3.89	0.4958	0.2508
0.88 - 0.86	1125	1125	100.0	14.06	0.18	3.24	0.5545	0.2984
0.86 - 0.85	596	596	100.0	13.30	0.18	3.20	0.5729	0.2980
0.85 - 0.83	1269	1269	100.0	12.34	0.16	2.80	0.5851	0.3442
0.83 - 0.82	699	699	100.0	10.86	0.17	2.67	0.5997	0.3509
0.92 - 0.82	5633	5633	100.0	13.63	0.20	3.36	0.5358	0.2859
Inf - 0.82	19666	19668	100.0	20.67	2.84	15.62	0.0894	0.0292

Merged [A], lowest resolution = 23.03 Angstroms.

Crystal Structure of 10a. **10a** crystallized as colorless needles from ethanol/water, 2:1 (v/v) containing a few drops of TFA *via* ethanol diffusion. The compound crystallized in the triclinic space group $P\bar{1}$ with one molecule of **10a**, two free water solvent molecules, one free ethanol solvent molecule, and one sodium ion in the asymmetric unit. One of the azide residues of **10a** displays disorder that was modeled across three positions. The main occupied species refined to an occupancy of 59.0% (esd 0.3%). The minor occupied species refined to occupancies of 22.8% (esd 0.3%) and 18.2% (esd 0.3%), respectively. The occupancies were restrained to unity using the SUMP command in *SHELXL*.⁹

Application of the crystallographic symmetry operator generates a dimer of **10a** that is bridged *via* two sodium ions (Figure S4). Each sodium ion is coordinated by six oxygen atoms that form a distorted octahedron. Three of these oxygen donors are carbonyl groups of **10a**, the other three oxygen atoms derive from solvent water molecules: the sodium ions are bridged *via* two μ_2 -OH₂ molecules (H₂O20). In addition, one water molecule (H₂O21) is coordinated in an end-on fashion to each sodium ion.

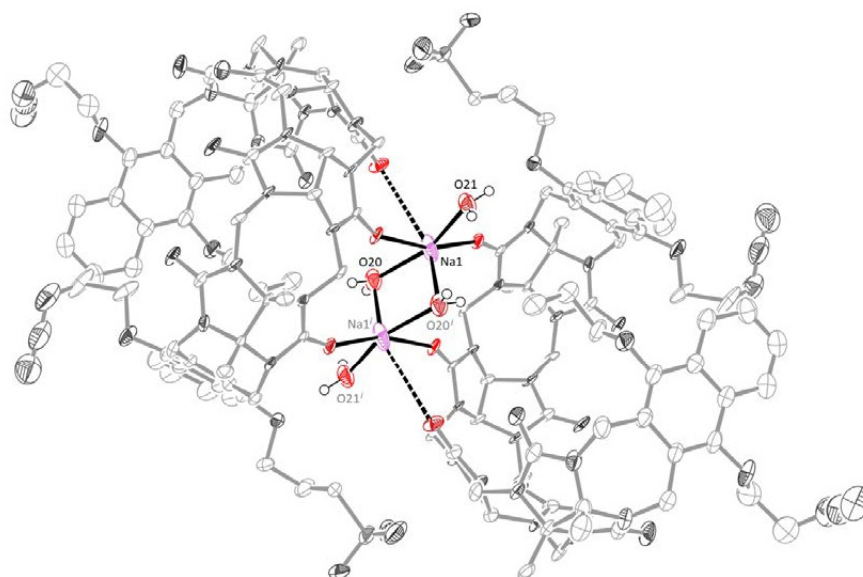


Figure S4: ORTEP-plot of the dimer of **10a** with the bridging sodium water motif highlighted. Thermal ellipsoids set at 50% probability. Hydrogen atoms, the SiO₃ residue, and the ethanol molecule are omitted for clarity.

The positions of the H-atoms of H₂O21 and H₂O20 were taken from the Fourier synthesis and assigned to idealized positions. Their U_{ij} components were set to 1.5 times the thermal displacement parameters of the oxygen atoms they are attached to. Additional support for the assignment of hydrogen atoms to H₂O20 (and thus generating a bridging H₂O species) comes from a comparison of the Na–O bond distance with known values from the CSD.¹² Examples of bridging μ_2 -OH species are very rare and display Na–O bond distances of 2.25–2.29 Å. Bridging μ_2 -OH₂ species are much more common. Their Na–O bond distances are found to be 2.30–3.0 Å with an average distance of 2.42 Å. The bond distance observed for the bridging oxygen species in **10a** refines to 2.358 Å (esd 0.002 Å), thus falling into the typically observed range of bridging μ_2 -OH₂ species. Both water molecules are a part of an extensive hydrogen bond network with proximal ether and sulfonate groups.

Several other free solvent water and ethanol molecules were found in the lattice; however all but one ethanol molecule located in the cavity of the bonded **10a** were defined poorly because of extensive disorder and movement of these solvent molecules in the crystal. Thus, *SQUEEZE* as implemented in *PLATON*¹¹ was applied. *SQUEEZE* found one solvent accessible void at the origin of the unit cell. The volume is 1486 Å³ and comprises 453 electrons (Figure S5). It is impossible to determine the exact number of solvent molecules based on the electron count alone because there are multiple possible combinations of solvent molecules that match the number of electrons determined. For example, a possible combination comprises 14 ethanol and 11 water molecules (a total of 452 electrons) per unit cell.

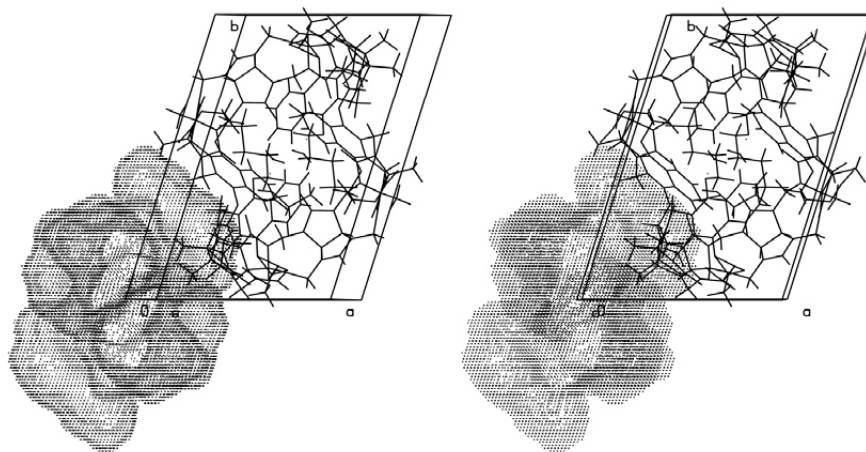


Figure S5: Stereo view of the solvent accessible void located at the origin of the unit cell.

Application of SQUEEZE, however, led to a non-charge balanced structure. **10a** has a negative charge of -2 and crystallized with one positively charged sodium ion per molecule. In total, this leads to a missing positive charge. **10a** has been crystallized from an ethanol water mixture with the addition of a few drops of TFA (trifluoroacetic acid). Thus, it seems to be reasonable that the missing positive charge refers to a proton that participates in the water ethanol hydrogen bond network in the void found by *SQUEEZE*.

In general, the quality of the data set is rather mediocre ($R_{int} = 0.1574$, $R_1 = 0.1246$, $wR_2 = 0.2820$) as usually observed for large macrocyclic compounds. That is because of a high number of free electron pairs, weak scatterers, and a high solvent content (usually highly disordered and of poor definition). Detection of a proton in a hydrogen bonding network, however, requires a very good dataset. Intensity statistic, crystal data, and refinement parameters are listed below.

Table S8: Crystal data and structure refinement for **10a**.

CCDC number	1890948	
Empirical formula	$C_{62}H_{74}N_{22}NaO_{21}S_2$	
Formula weight	1550.54	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	$P\bar{1}$	
Unit cell dimensions	$a = 12.4931(5)$ Å	$\alpha = 89.537(2)^\circ$
	$b = 18.1989(7)$ Å	$\beta = 87.890(3)^\circ$
	$c = 20.9673(8)$ Å	$\gamma = 72.498(2)^\circ$
Volume	4543.3(3) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.133 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.184 mm ⁻¹	
$F(000)$	1622	
Crystal size	0.242 x 0.045 x 0.023 mm ³	
Theta range for data collection	2.546 to 66.596°	
Index ranges	$-12 \leq h \leq 14$, $-21 \leq k \leq 21$, $-24 \leq l \leq 24$	
Reflections collected	54274	

Independent reflections	15565 [R(int) = 0.1574]
Completeness to theta = 66.596°	97.0%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7536 and 0.4028
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	15565 / 1464 / 1077
Goodness-of-fit on F^2	1.037
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.1246, wR2 = 0.2820
R indices (all data)	R1 = 0.1890, wR2 = 0.3217
Largest diff. peak and hole	0.822 and $-0.889 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$

Table S9: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **10a**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
S(1)	7396(2)	3949(1)	7255(1)	45(1)
S(2)	3316(2)	1184(1)	5523(1)	54(1)
Na(1)	5665(3)	5598(2)	4711(2)	56(1)
O(1)	5806(5)	5775(3)	8804(3)	50(2)
O(2)	7366(6)	3353(4)	7722(3)	64(2)
O(3)	8505(5)	3925(3)	7084(3)	55(2)
O(4)	6763(6)	3919(4)	6701(3)	63(2)
O(5)	4192(6)	8502(4)	10178(3)	64(2)
C(14)	3070(30)	8850(30)	9920(30)	76(5)
C(15)	2420(40)	9660(30)	10260(30)	75(5)
N(1)	3270(40)	10060(30)	10330(20)	79(5)
N(2)	3910(40)	9780(30)	10750(20)	81(5)
N(3)	4300(50)	9620(40)	11270(20)	87(8)
C(14A)	3250(20)	9138(12)	9994(10)	70(4)
C(15A)	3214(19)	9767(12)	10521(10)	74(4)
N(1A)	2986(14)	9526(11)	11155(8)	82(4)
N(2A)	3791(15)	9233(12)	11478(9)	81(4)
N(3A)	4495(15)	8903(12)	11844(8)	94(5)
C(14B)	3220(50)	9040(30)	9880(30)	75(5)
C(15B)	2780(50)	9890(30)	10200(20)	77(5)
N(1B)	2680(30)	9800(30)	10882(17)	80(5)
N(2B)	3560(30)	9630(30)	11170(20)	78(5)
N(3B)	4240(40)	9300(30)	11560(30)	85(9)
O(6)	6859(4)	6710(3)	7242(2)	34(1)
O(7)	4368(4)	9483(3)	8574(3)	45(1)

Anhang

O(8)	6087(4)	7048(3)	5619(2)	33(1)
O(9)	2640(4)	9644(3)	7158(2)	37(1)
O(10)	3836(3)	6301(3)	5071(2)	22(1)
O(11)	354(4)	8773(3)	6624(2)	32(1)
O(12)	2419(4)	4773(3)	5594(2)	23(1)
O(13)	-343(4)	7125(3)	7243(2)	29(1)
O(14)	3002(4)	3314(3)	6847(2)	25(1)
O(15)	2747(7)	723(3)	5883(3)	61(2)
O(16)	2911(8)	1368(4)	4885(3)	80(2)
O(17)	4523(7)	834(4)	5517(4)	84(2)
O(18)	674(5)	5533(3)	8596(2)	41(1)
N(4)	6909(5)	7450(4)	8116(3)	33(1)
N(5)	6898(4)	7967(3)	7165(2)	23(1)
N(6)	6150(5)	8661(4)	8663(3)	35(1)
N(7)	5597(5)	9095(3)	7705(3)	29(1)
N(8)	5757(4)	8173(3)	6233(3)	21(1)
N(9)	4551(4)	8122(3)	5490(3)	23(1)
N(10)	4474(4)	9276(3)	6764(3)	26(1)
N(11)	3168(4)	9053(3)	6177(3)	24(1)
N(12)	3085(4)	7625(3)	5178(3)	21(1)
N(13)	1930(4)	6894(3)	5196(2)	18(1)
N(14)	1679(4)	8607(3)	5797(3)	26(1)
N(15)	543(4)	7879(3)	5813(3)	26(1)
N(16)	1011(4)	5933(3)	5517(2)	16(1)
N(17)	638(4)	4980(3)	6049(2)	16(1)
N(18)	-362(4)	6923(3)	6153(2)	20(1)
N(19)	-314(4)	5962(3)	6810(2)	22(1)
N(20)	-605(8)	6596(5)	9510(4)	70(2)
N(21)	-864(9)	5995(6)	9616(4)	75(3)
N(22)	-1260(10)	5514(6)	9725(5)	92(3)
C(1)	4057(6)	7257(5)	9926(3)	35(2)
C(2)	3233(8)	7314(6)	10396(4)	48(2)
C(3)	2833(8)	6692(6)	10532(4)	52(2)
C(4)	3241(8)	6010(6)	10185(4)	49(2)
C(5)	4039(7)	5935(5)	9713(4)	40(2)
C(6)	4495(6)	6550(4)	9575(3)	34(2)
C(7)	5406(7)	6477(5)	9122(3)	37(2)
C(8)	5914(7)	7045(4)	9036(3)	34(2)
C(9)	5476(7)	7768(4)	9381(3)	34(2)
C(10)	4577(7)	7853(5)	9800(3)	40(2)
C(11)	5189(10)	5745(5)	8237(4)	58(3)
C(12)	5636(8)	4968(5)	7918(5)	56(2)
C(13)	6809(8)	4851(5)	7671(5)	58(2)
C(16)	6959(7)	6893(5)	8616(4)	43(2)

Anhang

C(17)	6014(8)	8396(5)	9322(3)	41(2)
C(18)	7064(6)	8215(5)	8246(3)	32(2)
C(19)	6775(6)	8630(4)	7580(3)	25(1)
C(20)	8220(7)	8146(5)	8482(4)	44(2)
C(21)	7506(6)	9119(4)	7373(3)	30(2)
C(22)	5266(6)	9120(5)	8335(3)	34(2)
C(23)	6903(6)	7317(4)	7486(3)	32(2)
C(24)	6886(5)	7986(4)	6473(3)	24(1)
C(25)	4923(6)	9638(4)	7249(3)	30(2)
C(26)	5070(5)	8962(4)	6182(3)	22(1)
C(27)	4143(5)	8901(4)	5733(3)	22(1)
C(28)	5527(5)	7712(4)	5767(3)	23(1)
C(29)	3348(5)	9356(4)	6748(3)	25(1)
C(30)	4053(5)	7841(4)	4981(3)	24(1)
C(31)	2041(5)	9267(4)	5926(4)	30(2)
C(32)	1956(5)	8184(4)	5205(3)	23(1)
C(33)	1172(5)	7675(3)	5217(3)	18(1)
C(34)	3025(5)	6884(4)	5137(3)	16(1)
C(35)	815(5)	8460(4)	6131(3)	25(1)
C(36)	1581(5)	6240(4)	5004(3)	16(1)
C(37)	-491(5)	7717(4)	5973(3)	20(1)
C(38)	-163(5)	6272(4)	5717(3)	18(1)
C(39)	-353(5)	5630(4)	6181(3)	18(1)
C(40)	-934(6)	6463(4)	5157(3)	25(1)
C(41)	-1430(5)	5424(4)	6104(3)	24(1)
C(42)	1465(5)	5198(4)	5722(3)	16(1)
C(43)	-330(5)	6708(4)	6785(3)	22(1)
C(44)	923(5)	4307(4)	6478(3)	20(1)
C(45)	-314(6)	5543(4)	7399(3)	26(2)
C(46)	1294(7)	5042(4)	8123(3)	32(2)
C(47)	841(6)	5009(4)	7549(3)	22(1)
C(48)	1426(6)	4419(4)	7095(3)	22(1)
C(49)	2451(6)	3926(4)	7258(3)	22(1)
C(50)	2962(6)	3971(4)	7838(3)	29(2)
C(51)	4016(7)	3472(5)	7992(4)	46(2)
C(52)	4476(9)	3504(6)	8581(5)	65(3)
C(53)	3834(9)	4039(6)	9033(5)	64(3)
C(54)	2820(9)	4550(6)	8899(4)	56(2)
C(55)	2351(7)	4532(4)	8290(3)	37(2)
C(56)	2775(7)	2601(4)	7055(3)	34(2)
C(57)	3465(8)	1967(5)	6618(4)	43(2)
C(58)	3009(7)	2080(4)	5927(3)	32(2)
C(59)	952(8)	6254(5)	8668(4)	49(2)
C(60)	587(9)	6516(6)	9352(4)	69(3)

O(19)	5011(5)	6226(3)	6679(3)	45(1)
C(61)	3933(7)	6769(6)	6771(4)	50(2)
C(62)	3055(9)	6339(7)	6804(5)	69(3)
O(20)	5606(5)	5093(3)	5746(3)	49(2)
O(21)	5186(5)	6436(4)	3855(3)	46(2)

Table S10: Bond lengths [Å] and angles [°] for **10a**.

S(1)-O(3)	1.407(6)
S(1)-O(4)	1.440(8)
S(1)-O(2)	1.463(6)
S(1)-C(13)	1.800(9)
S(2)-O(15)	1.445(6)
S(2)-O(16)	1.449(7)
S(2)-O(17)	1.449(9)
S(2)-C(58)	1.774(7)
Na(1)-O(21)	2.321(6)
Na(1)-O(12)#1	2.349(5)
Na(1)-O(10)	2.357(5)
Na(1)-O(20)	2.358(6)
Na(1)-O(20)#1	2.520(8)
Na(1)-Na(1)#1	3.309(7)
O(1)-C(7)	1.389(9)
O(1)-C(11)	1.451(11)
O(5)-C(10)	1.379(10)
O(5)-C(14A)	1.446(16)
O(5)-C(14B)	1.47(2)
O(5)-C(14)	1.48(2)
C(14)-C(15)	1.61(3)
C(14)-H(14A)	0.9900
C(14)-H(14B)	0.9900
C(15)-N(1)	1.46(3)
C(15)-H(15A)	0.9900
C(15)-H(15B)	0.9900
N(1)-N(2)	1.222(12)
N(2)-N(3)	1.208(12)
C(14A)-C(15A)	1.59(2)
C(14A)-H(14C)	0.9900
C(14A)-H(14D)	0.9900
C(15A)-N(1A)	1.44(2)
C(15A)-H(15C)	0.9900
C(15A)-H(15D)	0.9900
N(1A)-N(2A)	1.215(10)

Anhang

N(2A)-N(3A)	1.203(10)
C(14B)-C(15B)	1.60(3)
C(14B)-H(14E)	0.9900
C(14B)-H(14F)	0.9900
C(15B)-N(1B)	1.45(3)
C(15B)-H(15E)	0.9900
C(15B)-H(15F)	0.9900
N(1B)-N(2B)	1.224(12)
N(2B)-N(3B)	1.216(12)
O(6)-C(23)	1.236(9)
O(7)-C(22)	1.210(9)
O(8)-C(28)	1.235(8)
O(9)-C(29)	1.212(8)
O(10)-C(34)	1.232(7)
O(11)-C(35)	1.222(8)
O(12)-C(42)	1.231(7)
O(13)-C(43)	1.226(7)
O(14)-C(49)	1.403(8)
O(14)-C(56)	1.468(8)
O(18)-C(46)	1.387(8)
O(18)-C(59)	1.465(10)
N(4)-C(23)	1.347(9)
N(4)-C(16)	1.442(10)
N(4)-C(18)	1.491(10)
N(5)-C(23)	1.355(9)
N(5)-C(24)	1.453(8)
N(5)-C(19)	1.460(8)
N(6)-C(22)	1.372(10)
N(6)-C(18)	1.452(9)
N(6)-C(17)	1.480(9)
N(7)-C(22)	1.367(9)
N(7)-C(25)	1.464(9)
N(7)-C(19)	1.475(8)
N(8)-C(28)	1.386(9)
N(8)-C(26)	1.440(8)
N(8)-C(24)	1.456(8)
N(9)-C(28)	1.371(9)
N(9)-C(30)	1.427(8)
N(9)-C(27)	1.445(8)
N(10)-C(29)	1.372(9)
N(10)-C(25)	1.435(9)
N(10)-C(26)	1.436(8)
N(11)-C(29)	1.374(9)
N(11)-C(31)	1.461(8)

Anhang

N(11)-C(27)	1.464(8)
N(12)-C(34)	1.376(8)
N(12)-C(30)	1.426(8)
N(12)-C(32)	1.469(8)
N(13)-C(34)	1.363(8)
N(13)-C(36)	1.450(8)
N(13)-C(33)	1.451(8)
N(14)-C(35)	1.356(8)
N(14)-C(31)	1.436(8)
N(14)-C(32)	1.441(8)
N(15)-C(35)	1.386(8)
N(15)-C(37)	1.438(8)
N(15)-C(33)	1.440(8)
N(16)-C(42)	1.360(8)
N(16)-C(38)	1.457(8)
N(16)-C(36)	1.466(8)
N(17)-C(42)	1.373(8)
N(17)-C(39)	1.452(8)
N(17)-C(44)	1.476(8)
N(18)-C(43)	1.377(8)
N(18)-C(37)	1.453(8)
N(18)-C(38)	1.458(8)
N(19)-C(43)	1.352(9)
N(19)-C(45)	1.445(8)
N(19)-C(39)	1.465(8)
N(20)-N(21)	1.246(11)
N(20)-C(60)	1.478(14)
N(21)-N(22)	1.146(11)
C(1)-C(2)	1.379(11)
C(1)-C(6)	1.434(11)
C(1)-C(10)	1.440(12)
C(2)-C(3)	1.391(13)
C(2)-H(2)	0.9500
C(3)-C(4)	1.392(13)
C(3)-H(3)	0.9500
C(4)-C(5)	1.357(11)
C(4)-H(4)	0.9500
C(5)-C(6)	1.424(12)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.431(11)
C(7)-C(8)	1.373(11)
C(8)-C(9)	1.451(10)
C(8)-C(16)	1.503(11)
C(9)-C(10)	1.372(11)

Anhang

C(9)-C(17)	1.493(11)
C(11)-C(12)	1.507(12)
C(11)-H(11A)	0.9900
C(11)-H(11B)	0.9900
C(12)-C(13)	1.490(13)
C(12)-H(12A)	0.9900
C(12)-H(12B)	0.9900
C(13)-H(13A)	0.9900
C(13)-H(13B)	0.9900
C(16)-H(16A)	0.9900
C(16)-H(16B)	0.9900
C(17)-H(17A)	0.9900
C(17)-H(17B)	0.9900
C(18)-C(20)	1.513(11)
C(18)-C(19)	1.584(10)
C(19)-C(21)	1.506(10)
C(20)-H(20A)	0.9800
C(20)-H(20B)	0.9800
C(20)-H(20C)	0.9800
C(21)-H(21A)	0.9800
C(21)-H(21B)	0.9800
C(21)-H(21C)	0.9800
C(24)-H(24A)	0.9900
C(24)-H(24B)	0.9900
C(25)-H(25A)	0.9900
C(25)-H(25B)	0.9900
C(26)-C(27)	1.548(9)
C(26)-H(26)	1.0000
C(27)-H(27)	1.0000
C(30)-H(30A)	0.9900
C(30)-H(30B)	0.9900
C(31)-H(31A)	0.9900
C(31)-H(31B)	0.9900
C(32)-C(33)	1.536(9)
C(32)-H(32)	1.0000
C(33)-H(33)	1.0000
C(36)-H(36A)	0.9900
C(36)-H(36B)	0.9900
C(37)-H(37A)	0.9900
C(37)-H(37B)	0.9900
C(38)-C(40)	1.518(9)
C(38)-C(39)	1.579(9)
C(39)-C(41)	1.516(9)
C(40)-H(40A)	0.9800

Anhang

C(40)-H(40B)	0.9800
C(40)-H(40C)	0.9800
C(41)-H(41A)	0.9800
C(41)-H(41B)	0.9800
C(41)-H(41C)	0.9800
C(44)-C(48)	1.500(9)
C(44)-H(44A)	0.9900
C(44)-H(44B)	0.9900
C(45)-C(47)	1.520(10)
C(45)-H(45A)	0.9900
C(45)-H(45B)	0.9900
C(46)-C(47)	1.359(10)
C(46)-C(55)	1.421(11)
C(47)-C(48)	1.444(9)
C(48)-C(49)	1.377(9)
C(49)-C(50)	1.409(10)
C(50)-C(51)	1.404(11)
C(50)-C(55)	1.419(10)
C(51)-C(52)	1.390(12)
C(51)-H(51)	0.9500
C(52)-C(53)	1.406(14)
C(52)-H(52)	0.9500
C(53)-C(54)	1.364(14)
C(53)-H(53)	0.9500
C(54)-C(55)	1.427(11)
C(54)-H(54)	0.9500
C(56)-C(57)	1.509(10)
C(56)-H(56A)	0.9900
C(56)-H(56B)	0.9900
C(57)-C(58)	1.565(11)
C(57)-H(57A)	0.9900
C(57)-H(57B)	0.9900
C(58)-H(58A)	0.9900
C(58)-H(58B)	0.9900
C(59)-C(60)	1.526(12)
C(59)-H(59A)	0.9900
C(59)-H(59B)	0.9900
C(60)-H(60A)	0.9900
C(60)-H(60B)	0.9900
O(19)-C(61)	1.418(10)
O(19)-H(19)	0.89(2)
C(61)-C(62)	1.526(14)
C(61)-H(61A)	0.9900
C(61)-H(61B)	0.9900

Anhang

C(62)-H(62A)	0.9800
C(62)-H(62B)	0.9800
C(62)-H(62C)	0.9800
O(20)-HO1A	0.841(10)
O(20)-HO1B	0.841(10)
O(21)-HO2A	0.839(10)
O(21)-HO2B	0.839(10)
O(3)-S(1)-O(4)	111.3(4)
O(3)-S(1)-O(2)	111.6(4)
O(4)-S(1)-O(2)	112.5(4)
O(3)-S(1)-C(13)	105.1(4)
O(4)-S(1)-C(13)	110.5(5)
O(2)-S(1)-C(13)	105.5(4)
O(15)-S(2)-O(16)	113.8(5)
O(15)-S(2)-O(17)	111.1(4)
O(16)-S(2)-O(17)	111.7(5)
O(15)-S(2)-C(58)	106.7(3)
O(16)-S(2)-C(58)	105.6(4)
O(17)-S(2)-C(58)	107.5(5)
O(21)-Na(1)-O(12)#1	92.5(2)
O(21)-Na(1)-O(10)	81.5(2)
O(12)#1-Na(1)-O(10)	163.9(3)
O(21)-Na(1)-O(20)	159.4(2)
O(12)#1-Na(1)-O(20)	104.7(2)
O(10)-Na(1)-O(20)	78.9(2)
O(21)-Na(1)-O(20)#1	86.3(2)
O(12)#1-Na(1)-O(20)#1	120.0(2)
O(10)-Na(1)-O(20)#1	74.7(2)
O(20)-Na(1)-O(20)#1	94.6(2)
O(21)-Na(1)-Na(1)#1	128.1(3)
O(12)#1-Na(1)-Na(1)#1	124.1(2)
O(10)-Na(1)-Na(1)#1	70.30(15)
O(20)-Na(1)-Na(1)#1	49.4(2)
O(20)#1-Na(1)-Na(1)#1	45.24(16)
C(7)-O(1)-C(11)	112.5(6)
C(10)-O(5)-C(14A)	120.7(10)
C(10)-O(5)-C(14B)	108.9(18)
C(10)-O(5)-C(14)	101(2)
O(5)-C(14)-C(15)	112(3)
O(5)-C(14)-H(14A)	109.2
C(15)-C(14)-H(14A)	109.2
O(5)-C(14)-H(14B)	109.2
C(15)-C(14)-H(14B)	109.2

Anhang

H(14A)-C(14)-H(14B)	107.9
N(1)-C(15)-C(14)	105(3)
N(1)-C(15)-H(15A)	110.6
C(14)-C(15)-H(15A)	110.6
N(1)-C(15)-H(15B)	110.6
C(14)-C(15)-H(15B)	110.6
H(15A)-C(15)-H(15B)	108.8
N(2)-N(1)-C(15)	111(3)
N(3)-N(2)-N(1)	162(5)
O(5)-C(14A)-C(15A)	102.1(14)
O(5)-C(14A)-H(14C)	111.3
C(15A)-C(14A)-H(14C)	111.3
O(5)-C(14A)-H(14D)	111.3
C(15A)-C(14A)-H(14D)	111.3
H(14C)-C(14A)-H(14D)	109.2
N(1A)-C(15A)-C(14A)	112.6(16)
N(1A)-C(15A)-H(15C)	109.1
C(14A)-C(15A)-H(15C)	109.1
N(1A)-C(15A)-H(15D)	109.1
C(14A)-C(15A)-H(15D)	109.1
H(15C)-C(15A)-H(15D)	107.8
N(2A)-N(1A)-C(15A)	117.0(18)
N(3A)-N(2A)-N(1A)	171(2)
O(5)-C(14B)-C(15B)	116(3)
O(5)-C(14B)-H(14E)	108.4
C(15B)-C(14B)-H(14E)	108.4
O(5)-C(14B)-H(14F)	108.4
C(15B)-C(14B)-H(14F)	108.4
H(14E)-C(14B)-H(14F)	107.4
N(1B)-C(15B)-C(14B)	108(3)
N(1B)-C(15B)-H(15E)	110.0
C(14B)-C(15B)-H(15E)	110.0
N(1B)-C(15B)-H(15F)	110.0
C(14B)-C(15B)-H(15F)	110.0
H(15E)-C(15B)-H(15F)	108.4
N(2B)-N(1B)-C(15B)	117(3)
N(3B)-N(2B)-N(1B)	158(4)
C(34)-O(10)-Na(1)	154.8(4)
C(42)-O(12)-Na(1)#1	159.2(4)
C(49)-O(14)-C(56)	110.7(5)
C(46)-O(18)-C(59)	115.1(6)
C(23)-N(4)-C(16)	125.8(7)
C(23)-N(4)-C(18)	111.7(6)
C(16)-N(4)-C(18)	121.7(6)

- S101 -

Anhang

C(23)-N(5)-C(24)	120.5(6)
C(23)-N(5)-C(19)	113.6(5)
C(24)-N(5)-C(19)	125.5(6)
C(22)-N(6)-C(18)	113.0(6)
C(22)-N(6)-C(17)	122.4(6)
C(18)-N(6)-C(17)	120.1(6)
C(22)-N(7)-C(25)	120.6(6)
C(22)-N(7)-C(19)	113.4(6)
C(25)-N(7)-C(19)	124.2(5)
C(28)-N(8)-C(26)	111.8(5)
C(28)-N(8)-C(24)	119.5(5)
C(26)-N(8)-C(24)	120.8(5)
C(28)-N(9)-C(30)	124.2(6)
C(28)-N(9)-C(27)	111.8(5)
C(30)-N(9)-C(27)	123.7(5)
C(29)-N(10)-C(25)	121.7(5)
C(29)-N(10)-C(26)	112.5(5)
C(25)-N(10)-C(26)	124.2(6)
C(29)-N(11)-C(31)	120.0(5)
C(29)-N(11)-C(27)	112.5(5)
C(31)-N(11)-C(27)	119.4(6)
C(34)-N(12)-C(30)	123.5(5)
C(34)-N(12)-C(32)	110.8(5)
C(30)-N(12)-C(32)	121.9(5)
C(34)-N(13)-C(36)	121.3(5)
C(34)-N(13)-C(33)	111.7(5)
C(36)-N(13)-C(33)	122.7(5)
C(35)-N(14)-C(31)	122.2(5)
C(35)-N(14)-C(32)	112.8(5)
C(31)-N(14)-C(32)	122.6(6)
C(35)-N(15)-C(37)	119.9(5)
C(35)-N(15)-C(33)	112.2(5)
C(37)-N(15)-C(33)	124.7(5)
C(42)-N(16)-C(38)	113.7(5)
C(42)-N(16)-C(36)	120.0(5)
C(38)-N(16)-C(36)	124.2(5)
C(42)-N(17)-C(39)	111.8(5)
C(42)-N(17)-C(44)	120.8(5)
C(39)-N(17)-C(44)	120.6(5)
C(43)-N(18)-C(37)	120.9(5)
C(43)-N(18)-C(38)	112.9(5)
C(37)-N(18)-C(38)	126.0(5)
C(43)-N(19)-C(45)	123.7(5)
C(43)-N(19)-C(39)	113.1(5)

C(45)-N(19)-C(39)	123.1(5)
N(21)-N(20)-C(60)	117.6(9)
N(22)-N(21)-N(20)	169.9(12)
C(2)-C(1)-C(6)	119.3(8)
C(2)-C(1)-C(10)	123.3(8)
C(6)-C(1)-C(10)	117.2(7)
C(1)-C(2)-C(3)	120.6(9)
C(1)-C(2)-H(2)	119.7
C(3)-C(2)-H(2)	119.7
C(2)-C(3)-C(4)	120.3(8)
C(2)-C(3)-H(3)	119.8
C(4)-C(3)-H(3)	119.8
C(5)-C(4)-C(3)	120.9(9)
C(5)-C(4)-H(4)	119.5
C(3)-C(4)-H(4)	119.5
C(4)-C(5)-C(6)	120.2(8)
C(4)-C(5)-H(5)	119.9
C(6)-C(5)-H(5)	119.9
C(5)-C(6)-C(7)	122.4(7)
C(5)-C(6)-C(1)	118.5(7)
C(7)-C(6)-C(1)	118.9(7)
C(8)-C(7)-O(1)	121.5(7)
C(8)-C(7)-C(6)	122.1(7)
O(1)-C(7)-C(6)	116.2(7)
C(7)-C(8)-C(9)	119.8(7)
C(7)-C(8)-C(16)	119.5(7)
C(9)-C(8)-C(16)	120.6(7)
C(10)-C(9)-C(8)	118.4(7)
C(10)-C(9)-C(17)	119.4(7)
C(8)-C(9)-C(17)	122.1(7)
C(9)-C(10)-O(5)	120.5(8)
C(9)-C(10)-C(1)	123.5(7)
O(5)-C(10)-C(1)	115.7(7)
O(1)-C(11)-C(12)	110.5(8)
O(1)-C(11)-H(11A)	109.5
C(12)-C(11)-H(11A)	109.5
O(1)-C(11)-H(11B)	109.5
C(12)-C(11)-H(11B)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	108.1
C(13)-C(12)-C(11)	110.1(9)
C(13)-C(12)-H(12A)	109.6
C(11)-C(12)-H(12A)	109.6
C(13)-C(12)-H(12B)	109.6
C(11)-C(12)-H(12B)	109.6

Anhang

H(12A)-C(12)-H(12B)	108.2
C(12)-C(13)-S(1)	113.2(7)
C(12)-C(13)-H(13A)	108.9
S(1)-C(13)-H(13A)	108.9
C(12)-C(13)-H(13B)	108.9
S(1)-C(13)-H(13B)	108.9
H(13A)-C(13)-H(13B)	107.8
N(4)-C(16)-C(8)	114.8(6)
N(4)-C(16)-H(16A)	108.6
C(8)-C(16)-H(16A)	108.6
N(4)-C(16)-H(16B)	108.6
C(8)-C(16)-H(16B)	108.6
H(16A)-C(16)-H(16B)	107.5
N(6)-C(17)-C(9)	115.2(6)
N(6)-C(17)-H(17A)	108.5
C(9)-C(17)-H(17A)	108.5
N(6)-C(17)-H(17B)	108.5
C(9)-C(17)-H(17B)	108.5
H(17A)-C(17)-H(17B)	107.5
N(6)-C(18)-N(4)	109.5(6)
N(6)-C(18)-C(20)	114.1(6)
N(4)-C(18)-C(20)	112.4(6)
N(6)-C(18)-C(19)	102.6(6)
N(4)-C(18)-C(19)	101.4(5)
C(20)-C(18)-C(19)	115.8(6)
N(5)-C(19)-N(7)	113.6(5)
N(5)-C(19)-C(21)	113.6(5)
N(7)-C(19)-C(21)	112.1(6)
N(5)-C(19)-C(18)	100.6(5)
N(7)-C(19)-C(18)	100.9(5)
C(21)-C(19)-C(18)	114.9(6)
C(18)-C(20)-H(20A)	109.5
C(18)-C(20)-H(20B)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(18)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
C(19)-C(21)-H(21A)	109.5
C(19)-C(21)-H(21B)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
C(19)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5
O(7)-C(22)-N(7)	127.4(7)

O(7)-C(22)-N(6)	125.0(7)
N(7)-C(22)-N(6)	107.6(6)
O(6)-C(23)-N(4)	125.5(7)
O(6)-C(23)-N(5)	125.7(7)
N(4)-C(23)-N(5)	108.8(6)
N(5)-C(24)-N(8)	112.8(5)
N(5)-C(24)-H(24A)	109.0
N(8)-C(24)-H(24A)	109.0
N(5)-C(24)-H(24B)	109.0
N(8)-C(24)-H(24B)	109.0
H(24A)-C(24)-H(24B)	107.8
N(10)-C(25)-N(7)	113.6(6)
N(10)-C(25)-H(25A)	108.8
N(7)-C(25)-H(25A)	108.8
N(10)-C(25)-H(25B)	108.8
N(7)-C(25)-H(25B)	108.8
H(25A)-C(25)-H(25B)	107.7
N(10)-C(26)-N(8)	113.9(5)
N(10)-C(26)-C(27)	104.5(5)
N(8)-C(26)-C(27)	102.7(5)
N(10)-C(26)-H(26)	111.7
N(8)-C(26)-H(26)	111.7
C(27)-C(26)-H(26)	111.7
N(9)-C(27)-N(11)	115.2(5)
N(9)-C(27)-C(26)	103.9(5)
N(11)-C(27)-C(26)	101.4(5)
N(9)-C(27)-H(27)	111.9
N(11)-C(27)-H(27)	111.9
C(26)-C(27)-H(27)	111.9
O(8)-C(28)-N(9)	125.0(6)
O(8)-C(28)-N(8)	127.1(6)
N(9)-C(28)-N(8)	107.8(5)
O(9)-C(29)-N(10)	126.4(7)
O(9)-C(29)-N(11)	126.3(6)
N(10)-C(29)-N(11)	107.3(5)
N(12)-C(30)-N(9)	113.5(5)
N(12)-C(30)-H(30A)	108.9
N(9)-C(30)-H(30A)	108.9
N(12)-C(30)-H(30B)	108.9
N(9)-C(30)-H(30B)	108.9
H(30A)-C(30)-H(30B)	107.7
N(14)-C(31)-N(11)	112.3(6)
N(14)-C(31)-H(31A)	109.1
N(11)-C(31)-H(31A)	109.1

Anhang

N(14)-C(31)-H(31B)	109.1
N(11)-C(31)-H(31B)	109.1
H(31A)-C(31)-H(31B)	107.9
N(14)-C(32)-N(12)	113.8(6)
N(14)-C(32)-C(33)	103.8(5)
N(12)-C(32)-C(33)	103.6(5)
N(14)-C(32)-H(32)	111.7
N(12)-C(32)-H(32)	111.7
C(33)-C(32)-H(32)	111.7
N(15)-C(33)-N(13)	114.1(5)
N(15)-C(33)-C(32)	103.4(5)
N(13)-C(33)-C(32)	104.2(5)
N(15)-C(33)-H(33)	111.5
N(13)-C(33)-H(33)	111.5
C(32)-C(33)-H(33)	111.5
O(10)-C(34)-N(13)	125.3(6)
O(10)-C(34)-N(12)	125.2(5)
N(13)-C(34)-N(12)	109.4(5)
O(11)-C(35)-N(14)	127.1(6)
O(11)-C(35)-N(15)	125.4(6)
N(14)-C(35)-N(15)	107.5(5)
N(13)-C(36)-N(16)	113.7(5)
N(13)-C(36)-H(36A)	108.8
N(16)-C(36)-H(36A)	108.8
N(13)-C(36)-H(36B)	108.8
N(16)-C(36)-H(36B)	108.8
H(36A)-C(36)-H(36B)	107.7
N(15)-C(37)-N(18)	114.6(5)
N(15)-C(37)-H(37A)	108.6
N(18)-C(37)-H(37A)	108.6
N(15)-C(37)-H(37B)	108.6
N(18)-C(37)-H(37B)	108.6
H(37A)-C(37)-H(37B)	107.6
N(16)-C(38)-N(18)	114.0(5)
N(16)-C(38)-C(40)	112.5(5)
N(18)-C(38)-C(40)	111.8(5)
N(16)-C(38)-C(39)	101.3(5)
N(18)-C(38)-C(39)	101.2(4)
C(40)-C(38)-C(39)	115.1(5)
N(17)-C(39)-N(19)	111.1(5)
N(17)-C(39)-C(41)	112.1(5)
N(19)-C(39)-C(41)	111.9(5)
N(17)-C(39)-C(38)	102.9(5)
N(19)-C(39)-C(38)	102.2(5)

Anhang

C(41)-C(39)-C(38)	116.1(5)
C(38)-C(40)-H(40A)	109.5
C(38)-C(40)-H(40B)	109.5
H(40A)-C(40)-H(40B)	109.5
C(38)-C(40)-H(40C)	109.5
H(40A)-C(40)-H(40C)	109.5
H(40B)-C(40)-H(40C)	109.5
C(39)-C(41)-H(41A)	109.5
C(39)-C(41)-H(41B)	109.5
H(41A)-C(41)-H(41B)	109.5
C(39)-C(41)-H(41C)	109.5
H(41A)-C(41)-H(41C)	109.5
H(41B)-C(41)-H(41C)	109.5
O(12)-C(42)-N(16)	126.5(6)
O(12)-C(42)-N(17)	125.2(6)
N(16)-C(42)-N(17)	108.0(5)
O(13)-C(43)-N(19)	126.2(6)
O(13)-C(43)-N(18)	126.0(6)
N(19)-C(43)-N(18)	107.8(5)
N(17)-C(44)-C(48)	115.5(5)
N(17)-C(44)-H(44A)	108.4
C(48)-C(44)-H(44A)	108.4
N(17)-C(44)-H(44B)	108.4
C(48)-C(44)-H(44B)	108.4
H(44A)-C(44)-H(44B)	107.5
N(19)-C(45)-C(47)	112.8(5)
N(19)-C(45)-H(45A)	109.0
C(47)-C(45)-H(45A)	109.0
N(19)-C(45)-H(45B)	109.0
C(47)-C(45)-H(45B)	109.0
H(45A)-C(45)-H(45B)	107.8
C(47)-C(46)-O(18)	120.0(7)
C(47)-C(46)-C(55)	122.5(7)
O(18)-C(46)-C(55)	117.2(6)
C(46)-C(47)-C(48)	119.4(6)
C(46)-C(47)-C(45)	120.9(6)
C(48)-C(47)-C(45)	119.5(6)
C(49)-C(48)-C(47)	118.0(6)
C(49)-C(48)-C(44)	119.9(6)
C(47)-C(48)-C(44)	122.0(6)
C(48)-C(49)-O(14)	119.3(6)
C(48)-C(49)-C(50)	123.6(6)
O(14)-C(49)-C(50)	117.0(6)
C(51)-C(50)-C(49)	122.9(7)

Anhang

C(51)-C(50)-C(55)	119.4(7)
C(49)-C(50)-C(55)	117.6(6)
C(52)-C(51)-C(50)	121.8(9)
C(52)-C(51)-H(51)	119.1
C(50)-C(51)-H(51)	119.1
C(51)-C(52)-C(53)	117.9(9)
C(51)-C(52)-H(52)	121.1
C(53)-C(52)-H(52)	121.1
C(54)-C(53)-C(52)	122.4(8)
C(54)-C(53)-H(53)	118.8
C(52)-C(53)-H(53)	118.8
C(53)-C(54)-C(55)	120.1(9)
C(53)-C(54)-H(54)	120.0
C(55)-C(54)-H(54)	120.0
C(50)-C(55)-C(46)	118.8(6)
C(50)-C(55)-C(54)	118.4(8)
C(46)-C(55)-C(54)	122.8(7)
O(14)-C(56)-C(57)	106.9(6)
O(14)-C(56)-H(56A)	110.3
C(57)-C(56)-H(56A)	110.3
O(14)-C(56)-H(56B)	110.3
C(57)-C(56)-H(56B)	110.3
H(56A)-C(56)-H(56B)	108.6
C(56)-C(57)-C(58)	110.7(6)
C(56)-C(57)-H(57A)	109.5
C(58)-C(57)-H(57A)	109.5
C(56)-C(57)-H(57B)	109.5
C(58)-C(57)-H(57B)	109.5
H(57A)-C(57)-H(57B)	108.1
C(57)-C(58)-S(2)	110.9(5)
C(57)-C(58)-H(58A)	109.5
S(2)-C(58)-H(58A)	109.5
C(57)-C(58)-H(58B)	109.5
S(2)-C(58)-H(58B)	109.5
H(58A)-C(58)-H(58B)	108.0
O(18)-C(59)-C(60)	105.2(8)
O(18)-C(59)-H(59A)	110.7
C(60)-C(59)-H(59A)	110.7
O(18)-C(59)-H(59B)	110.7
C(60)-C(59)-H(59B)	110.7
H(59A)-C(59)-H(59B)	108.8
N(20)-C(60)-C(59)	113.8(8)
N(20)-C(60)-H(60A)	108.8
C(59)-C(60)-H(60A)	108.8

N(20)-C(60)-H(60B)	108.8
C(59)-C(60)-H(60B)	108.8
H(60A)-C(60)-H(60B)	107.7
C(61)-O(19)-HO19	142(6)
O(19)-C(61)-C(62)	108.8(8)
O(19)-C(61)-H(61A)	109.9
C(62)-C(61)-H(61A)	109.9
O(19)-C(61)-H(61B)	109.9
C(62)-C(61)-H(61B)	109.9
H(61A)-C(61)-H(61B)	108.3
C(61)-C(62)-H(62A)	109.5
C(61)-C(62)-H(62B)	109.5
H(62A)-C(62)-H(62B)	109.5
C(61)-C(62)-H(62C)	109.5
H(62A)-C(62)-H(62C)	109.5
H(62B)-C(62)-H(62C)	109.5
Na(1)-O(20)-Na(1)#1	85.4(2)
Na(1)-O(20)-HO1A	142(6)
Na(1)#1-O(20)-HO1A	109(7)
Na(1)-O(20)-HO1B	115(6)
Na(1)#1-O(20)-HO1B	68(8)
HO1A-O(20)-HO1B	103(4)
Na(1)-O(21)-HO2A	110(7)
Na(1)-O(21)-HO2B	127(6)
HO2A-O(21)-HO2B	107(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 $-x+1, -y+1, -z+1$.

Table S11: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **10a**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2p^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	39(1)	34(1)	51(1)	6(1)	19(1)	4(1)
S(2)	93(2)	22(1)	40(1)	-9(1)	28(1)	-10(1)
Na(1)	31(2)	66(2)	53(2)	20(2)	22(2)	13(2)
O(1)	71(4)	26(3)	42(3)	-4(2)	16(3)	-2(3)
O(2)	78(5)	44(4)	60(4)	8(3)	26(3)	-6(3)
O(3)	47(3)	31(3)	78(4)	-7(3)	27(3)	1(3)
O(4)	57(4)	54(4)	72(4)	-5(3)	13(3)	-10(3)
O(5)	81(4)	60(4)	45(3)	-31(3)	27(3)	-15(3)
C(14)	78(7)	68(7)	77(8)	-6(7)	14(7)	-17(6)
C(15)	76(7)	70(7)	76(7)	-5(6)	8(6)	-18(5)
N(1)	81(7)	74(7)	80(7)	-7(6)	3(6)	-21(5)

Anhang

N(2)	84(7)	77(7)	81(7)	-5(6)	2(5)	-22(6)
N(3)	94(13)	85(14)	83(9)	-4(11)	-1(9)	-26(12)
C(14A)	76(6)	60(6)	73(6)	-7(5)	21(5)	-21(5)
C(15A)	83(6)	65(5)	72(5)	-8(5)	7(5)	-20(5)
N(1A)	90(6)	76(7)	73(5)	-11(5)	14(5)	-16(5)
N(2A)	86(7)	79(7)	75(6)	-12(6)	13(5)	-22(6)
N(3A)	99(10)	101(11)	79(9)	-17(8)	0(7)	-24(9)
C(14B)	78(7)	65(7)	78(7)	-4(6)	16(6)	-19(6)
C(15B)	79(7)	69(6)	80(6)	-7(6)	2(6)	-19(6)
N(1B)	82(6)	75(7)	80(6)	-7(6)	3(5)	-19(6)
N(2B)	81(7)	74(7)	77(7)	-11(6)	3(6)	-21(6)
N(3B)	88(12)	83(14)	81(12)	-14(11)	-4(10)	-22(11)
O(6)	38(3)	27(3)	35(3)	-8(2)	10(2)	-4(2)
O(7)	29(3)	57(4)	44(3)	-21(3)	16(2)	-6(3)
O(8)	21(2)	18(2)	57(3)	-10(2)	2(2)	1(2)
O(9)	23(3)	31(3)	51(3)	-4(2)	15(2)	1(2)
O(10)	13(2)	25(2)	27(2)	-16(2)	4(2)	-2(2)
O(11)	21(2)	32(3)	45(3)	-30(2)	6(2)	-11(2)
O(12)	18(2)	23(2)	25(2)	-9(2)	7(2)	-3(2)
O(13)	26(2)	32(3)	27(2)	-20(2)	0(2)	-7(2)
O(14)	24(2)	21(2)	29(2)	-4(2)	6(2)	-4(2)
O(15)	115(6)	28(3)	48(3)	-7(3)	18(4)	-35(4)
O(16)	168(8)	35(4)	32(3)	-8(3)	8(4)	-24(4)
O(17)	101(5)	44(4)	86(5)	-5(4)	56(4)	2(4)
O(18)	56(4)	39(3)	25(3)	-17(2)	-2(2)	-11(3)
N(4)	33(3)	33(3)	27(3)	-3(2)	5(2)	-2(3)
N(5)	20(3)	25(3)	23(2)	-13(2)	-1(2)	-5(2)
N(6)	38(3)	41(4)	24(3)	-10(2)	6(2)	-7(3)
N(7)	28(3)	29(3)	22(3)	-14(2)	4(2)	4(2)
N(8)	10(2)	18(3)	32(3)	-11(2)	1(2)	-2(2)
N(9)	16(3)	21(3)	33(3)	-15(2)	2(2)	-7(2)
N(10)	17(2)	29(3)	27(3)	-19(2)	6(2)	3(2)
N(11)	9(2)	15(3)	49(3)	-9(2)	5(2)	-3(2)
N(12)	9(2)	18(3)	35(3)	-21(2)	6(2)	-4(2)
N(13)	17(2)	11(2)	27(3)	-11(2)	2(2)	-4(2)
N(14)	15(2)	20(2)	43(2)	-24(2)	9(2)	-7(2)
N(15)	15(2)	20(2)	43(2)	-24(2)	9(2)	-7(2)
N(16)	16(2)	18(2)	17(2)	-11(2)	4(2)	-10(2)
N(17)	14(2)	19(3)	16(2)	-11(2)	-1(2)	-5(2)
N(18)	20(3)	14(2)	26(2)	-12(2)	2(2)	-4(2)
N(19)	17(3)	28(3)	20(2)	-9(2)	7(2)	-5(2)
N(20)	82(5)	49(5)	56(5)	-14(4)	-8(4)	14(4)
N(21)	94(7)	60(6)	49(5)	-10(5)	5(5)	12(5)
N(22)	109(9)	78(7)	71(6)	13(6)	11(6)	0(6)

Anhang

C(1)	30(4)	42(4)	29(4)	-9(3)	-2(3)	-5(3)
C(2)	46(5)	57(5)	37(4)	-4(4)	3(3)	-9(4)
C(3)	45(5)	71(5)	39(5)	-3(4)	5(4)	-16(4)
C(4)	46(5)	65(5)	36(4)	4(4)	-5(3)	-16(4)
C(5)	41(4)	50(5)	30(4)	-7(3)	-7(3)	-15(4)
C(6)	35(4)	37(4)	26(3)	-1(3)	-8(3)	-5(3)
C(7)	47(4)	33(4)	26(4)	-8(3)	0(3)	-4(3)
C(8)	40(4)	26(3)	28(4)	-4(3)	1(3)	0(3)
C(9)	41(4)	33(4)	24(3)	-6(3)	2(3)	-4(3)
C(10)	46(4)	50(4)	23(4)	-13(3)	2(3)	-14(3)
C(11)	103(8)	33(5)	28(4)	-11(3)	11(4)	-7(5)
C(12)	63(5)	37(5)	61(6)	-13(4)	17(5)	-7(4)
C(13)	61(5)	29(4)	71(6)	-5(4)	16(5)	3(4)
C(16)	50(5)	33(4)	36(4)	-2(3)	10(3)	2(4)
C(17)	57(5)	38(4)	29(4)	-11(3)	6(3)	-15(4)
C(18)	24(3)	42(4)	28(3)	-5(3)	1(3)	-7(3)
C(19)	23(3)	26(3)	25(3)	-13(3)	-1(2)	-5(3)
C(20)	35(4)	56(5)	35(4)	-8(4)	-10(3)	-7(4)
C(21)	35(4)	27(4)	30(4)	-15(3)	1(3)	-14(3)
C(22)	30(3)	39(4)	30(3)	-12(3)	6(3)	-8(3)
C(23)	23(4)	30(3)	35(3)	-10(3)	5(3)	3(3)
C(24)	10(3)	33(4)	27(3)	-11(3)	5(2)	-4(3)
C(25)	26(4)	24(4)	33(3)	-18(3)	1(3)	4(3)
C(26)	13(3)	18(3)	32(3)	-4(3)	2(2)	0(2)
C(27)	17(3)	15(3)	32(3)	-14(3)	-1(2)	-4(2)
C(28)	12(3)	20(3)	36(4)	-6(3)	3(2)	-3(2)
C(29)	14(3)	17(3)	43(3)	-6(3)	5(2)	-3(2)
C(30)	17(3)	24(4)	35(4)	-21(3)	6(3)	-12(3)
C(31)	9(3)	22(3)	58(5)	-24(3)	-1(3)	-4(3)
C(32)	17(3)	14(3)	40(4)	-15(3)	5(3)	-6(2)
C(33)	18(3)	14(3)	24(3)	-6(2)	-4(2)	-6(2)
C(34)	15(2)	20(2)	16(2)	-14(2)	2(2)	-9(2)
C(35)	8(3)	23(3)	43(4)	-18(3)	3(2)	-5(2)
C(36)	15(2)	20(2)	16(2)	-14(2)	2(2)	-9(2)
C(37)	9(3)	15(3)	36(4)	-13(3)	0(2)	-5(2)
C(38)	21(3)	20(3)	16(3)	-14(2)	6(2)	-10(2)
C(39)	17(3)	20(3)	16(3)	-12(2)	4(2)	-6(2)
C(40)	25(3)	22(4)	30(3)	-2(3)	-5(3)	-12(3)
C(41)	19(3)	22(4)	33(4)	-6(3)	1(3)	-11(3)
C(42)	16(3)	19(3)	18(3)	-13(2)	4(2)	-11(2)
C(43)	18(3)	22(3)	25(3)	-14(2)	1(3)	-4(3)
C(44)	21(3)	19(3)	20(3)	-7(2)	-1(2)	-7(3)
C(45)	30(3)	24(4)	21(3)	-9(3)	7(3)	-4(3)
C(46)	50(4)	26(4)	19(3)	-7(3)	0(3)	-13(3)

Anhang

C(47)	29(3)	17(3)	20(3)	-6(2)	4(2)	-8(3)
C(48)	24(3)	21(3)	23(3)	-3(2)	3(2)	-8(2)
C(49)	25(3)	19(3)	23(3)	-6(2)	8(2)	-7(2)
C(50)	33(4)	23(4)	32(3)	-3(3)	0(3)	-11(3)
C(51)	46(4)	42(5)	50(4)	1(4)	-17(4)	-11(4)
C(52)	66(6)	58(6)	65(5)	-12(5)	-33(5)	-7(5)
C(53)	70(6)	68(7)	50(5)	-2(4)	-36(4)	-9(5)
C(54)	70(6)	59(6)	36(4)	-8(4)	-18(4)	-10(4)
C(55)	53(4)	31(4)	27(3)	-5(3)	-9(3)	-14(3)
C(56)	50(5)	17(3)	35(4)	-2(3)	3(3)	-11(3)
C(57)	52(5)	24(4)	46(4)	-8(3)	0(4)	-3(4)
C(58)	43(4)	21(3)	32(3)	-8(3)	15(3)	-11(3)
C(59)	68(6)	33(4)	46(4)	-20(4)	-27(4)	-9(4)
C(60)	75(6)	62(6)	55(5)	-46(5)	-22(4)	5(5)
O(19)	43(3)	42(3)	49(3)	-11(3)	9(3)	-13(3)
C(61)	37(4)	60(6)	47(5)	-2(4)	4(4)	-8(4)
C(62)	52(6)	101(9)	63(6)	13(6)	-1(5)	-35(6)
O(20)	50(4)	38(3)	42(3)	6(3)	16(3)	7(3)
O(21)	35(3)	54(4)	46(3)	4(3)	17(3)	-11(3)

Table S12: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **10a**.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
H(14A)	2614	8494	9988	91
H(14B)	3143	8935	9459	91
H(15A)	1802	9968	9999	90
H(15B)	2104	9579	10688	90
H(14C)	2543	8992	10007	84
H(14D)	3371	9323	9560	84
H(15C)	3945	9875	10511	89
H(15D)	2628	10251	10419	89
H(14E)	2592	8814	9901	90
H(14F)	3414	9098	9427	90
H(15E)	3319	10176	10092	92
H(15F)	2043	10172	10030	92
H(2)	2936	7782	10628	58
H(3)	2279	6734	10864	62
H(4)	2957	5591	10281	59
H(5)	4294	5470	9473	48
H(11A)	5258	6152	7936	70
H(11B)	4383	5845	8355	70
H(12A)	5620	4559	8229	67
H(12B)	5154	4936	7561	67

Anhang

H(13A)	7286	4871	8033	70
H(13B)	6820	5278	7378	70
H(16A)	7598	6879	8887	52
H(16B)	7114	6377	8419	52
H(17A)	5558	8843	9578	50
H(17B)	6764	8214	9509	50
H(20A)	8791	7876	8162	65
H(20B)	8333	7855	8883	65
H(20C)	8286	8662	8555	65
H(21A)	8281	8789	7300	45
H(21B)	7484	9497	7707	45
H(21C)	7230	9388	6977	45
H(24A)	7337	7476	6302	29
H(24B)	7243	8372	6314	29
H(25A)	4294	10013	7485	36
H(25B)	5394	9929	7042	36
H(26)	5506	9298	5998	26
H(27)	4022	9290	5383	26
H(30A)	3840	8245	4650	28
H(30B)	4618	7388	4785	28
H(31A)	1506	9604	6239	36
H(31B)	2031	9564	5528	36
H(32)	1829	8536	4828	28
H(33)	669	7783	4846	22
H(36A)	2251	5826	4848	20
H(36B)	1070	6396	4645	20
H(37A)	-980	7846	5602	23
H(37B)	-879	8057	6330	23
H(40A)	-738	6849	4887	37
H(40B)	-1715	6668	5315	37
H(40C)	-847	5995	4906	37
II(41A)	-1451	5241	5667	36
H(41B)	-2076	5880	6187	36
H(41C)	-1459	5017	6407	36
H(44A)	1458	3869	6247	24
H(44B)	232	4163	6578	24
H(45A)	-843	5235	7369	31
H(45B)	-587	5915	7754	31
H(51)	4426	3103	7686	55
H(52)	5200	3175	8676	78
H(53)	4117	4046	9446	77
H(54)	2425	4917	9210	68
H(56A)	1966	2654	7025	41
H(56B)	2990	2484	7503	41

- S113 -

H(57A)	3439	1462	6785	51
H(57B)	4258	1968	6605	51
H(58A)	3355	2425	5685	39
H(58B)	2186	2327	5950	39
H(59A)	543	6644	8360	59
H(59B)	1769	6167	8596	59
H(60A)	1061	6140	9648	82
H(60B)	720	7019	9422	82
HO19	5710(30)	6190(50)	6540(40)	54
H(61A)	3782	7140	6413	59
H(61B)	3901	7060	7172	59
H(62A)	2312	6705	6896	104
H(62B)	3236	5952	7142	104
H(62C)	3054	6085	6394	104
HO1A	6020(60)	4810(50)	6010(30)	73
HO1B	4970(30)	5220(60)	5930(40)	73
HO2A	4670(60)	6350(60)	3650(30)	70
HO2B	5620(60)	6550(60)	3590(30)	70

Table S13: Intensity statistics for **10a**.

Resolution	#Data	#Theory	%Complete	Redundancy	Mean I	Mean I/s	R(int)	R(sigma)
Inf-2.25	802	841	95.4	4.04	58.1	16.86	0.0536	0.0456
2.25-1.75	866	922	93.9	3.80	24.5	11.64	0.0867	0.0718
1.75-1.55	781	785	99.5	5.07	14.1	10.62	0.1180	0.0731
1.55-1.40	891	901	98.9	5.00	10.3	8.58	0.1567	0.0886
1.40-1.30	867	878	98.7	4.62	8.1	7.06	0.2066	0.1210
1.30-1.20	1179	1187	99.3	4.41	7.7	6.49	0.2496	0.1299
1.20-1.10	1631	1636	99.7	4.03	7.5	5.78	0.2612	0.1460
1.10-1.05	1055	1065	99.1	3.49	6.5	4.94	0.2493	0.1729
1.05-1.00	1284	1305	98.4	3.22	5.5	4.11	0.3298	0.2116
1.00-0.95	1518	1576	96.3	2.79	3.6	2.80	0.5049	0.3471
0.95-0.90	1867	1949	95.8	2.49	2.6	2.23	0.6284	0.4275
0.90-0.85	2310	2451	94.2	2.01	2.3	1.79	0.7021	0.4990
0.85-0.84	516	551	93.6	1.65	1.9	1.44	0.7851	0.5919
0.95-0.84	4693	4951	94.8	2.16	2.3	1.93	0.6647	0.4761
Inf-0.84	15567	16047	97.0	3.38	9.4	5.56	0.1574	0.1287

Merged [A], lowest resolution = 20.95 Å, 1064 outliers down-weighted.

References

- 1 K. Jansen, A. Wego, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer and D. Döpp, *Des. Monomers Polym.*, 2003, **6**, 43–55.
- 2 H. E. Gottlieb, V. Kotlyar and A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 7512–7515.
- 3 P. E. Eaton, G. R. Carlson and J. T. Lee, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 4071–4073.
- 4 H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.*, 1980, 140–157.
- 5 S. Keller, C. Vargas, H. Zhao, G. Piszczek, C. A. Brautigam and P. Schuck, *Anal. Chem.*, 2012, **84**, 5066-5073
- 6 L. Krause, R. Herbst-Irmer, G. M. Sheldrick and D. Stalke, *J. Appl. Cryst.*, 2015, **48**, 3–10.
- 7 Bruker. APEX2, version 4.0, and XPREP, 2nd edition, 2008. Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA.
- 8 G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, 2015, **A71**, 3–8.
- 9 G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, 2015, **C71**, 3–8.
- 10 C. B. Hübschle, G. M. Sheldrick and B. Dittrich, *J. Appl. Cryst.*, 2011, **44**, 1281–1284.
- 11 A. L. Spek, PLATON: A Multipurpose Crystallographic Tool. University of Utrecht: The Netherlands, 2008.
- 12 F. H. Allen, *Acta Cryst.*, 2002, **B58**, 380–388.

LEBENS LAUF

Daniel Julius Bauer

Bildung

- Juli 2017 – Mai 2021 **Promotion, Organische Chemie**, Betreuer: Prof. Dr. S. Kubik
Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern.
„Entwicklung niedermolekularer Scavenger für V-Stoffe auf Basis acyclischer Cucurbiturile“
- Aug 2016 – Mai 2017 **Diplomarbeit, Organische Chemie**, Betreuer: Prof. Dr. S. Kubik
Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern.
„Entwicklung von Vorstufen zur Synthese niedermolekularer Scavenger für V-Stoffe“
- April 2011 – Mai 2017 **Studium Diplom-Chemie**
Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern.
Schwerpunkt: Organische Chemie
- August 1999 – März 2010 **Abitur**
Käthe-Kollwitz-Gymnasium, Neustadt a. d. Weinstraße.
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studienbegleitende Praktika

- Okt 2015 – Nov 2015 **Forschungspraktikum**, Arbeitsgruppe Prof. Dr. W. R. Thiel
Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern.
„Synthese diphosphoryl-substituierter 1,4-Diaza-1,3-butadien-Liganden“
- Mai 2015 – Juli 2015 **Forschungspraktikum**, Arbeitsgruppe Prof. Dr. L. J. Gooßen
Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern.
„Decarboxylierende Trifluormethylthiolierung von Organothiocyanaten“
- Jan 2015 – März 2015 **Forschungspraktikum**, Arbeitsgruppe Prof. Dr. J. Hartung
Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern.
„NMR-/GC-Standardisierung der Fliederalkohole und Darstellung substituierter Fliederalkoholbenzoate“