

# Synthese und Evaluierung von Calixarenderivaten als Scavenger für V-Stoffe

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

DE - 386



vorgelegt von

**Patrick Gaß**

geboren in Kirchheimbolanden

Betreuer: Prof. Dr. Stefan Kubik

Kaiserslautern, 17. November 2022



Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. Stefan Kubik im Zeitraum von Dezember 2018 bis Oktober 2022 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 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Patrick Gaß



Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Stefan Kubik für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Ermöglichung der Anfertigung einer Doktorarbeit mit dieser interessanten Aufgabenstellung. Des Weiteren möchte ich mich bei ihm für die zahlreichen hilfreichen Diskussionen und Gespräche im Verlauf der Promotion bedanken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn 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 bedanken.

Herrn Prof. Dr. Franz Worek und Frau Dr. Marianne Koller vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr in München danke ich für die Zusammenarbeit im Rahmen dieses Projekts.

Ich danke allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern im Arbeitskreis Kubik, Carolina Barbosa, Dr. Julia Bernhard, Dr. Daniel Hamsch, Sabrina Knospe, Dr. Ligia Mesquita, Lena Reinke, Dr. Beatrice Römer, Marcel Wasik, Benedict Wyrwol und Manuela Zouatom für die stete Hilfsbereitschaft, angenehme Arbeitsatmosphäre und die unterhaltsamen Stunden außerhalb des Labors. Ein besonderer Dank gilt außerdem Dr. Christian Schneider für die Vorarbeit auf diesem Projekt. Außerdem möchte ich mich bei meinen Praktikanten und Bacheloranden Florian Altes, Carolina Barbosa, Sebastiano Casalino, Lisa Gellrich, Panagiota Gkoveni, Marta Gomar, Miro Halaczkiwicz, Yannick Jahn, Torben Queckbörner, Nico Schneider, Marco Wagen und Kevin Wallinger für ihr Engagement und ihre tatkräftige Unterstützung bedanken.

Ebenso bedanke ich mich bei den anderen Arbeitskreisen der Chemie, insbesondere der organischen Chemie, für die hilfsbereite Zusammenarbeit und die vielfache Bereitstellung von Chemikalien.

Weiterhin möchte ich Frau Christiane Müller und Herrn Dr. Harald Kelm für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren danken. Bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Gereon Niedner-Schatteburg bedanke ich mich für die Aufnahme der ESI-MS-Spektren. Zudem gilt mein Dank den Mitarbeitern der Analytikabteilung, besonders Frau Birigt Dusch und Frau Jana Elmer, für die Messung unzähliger Elementaranalysen.

Für die Unterstützung bei administrativen und organisatorischen Aspekten bedanke ich mich bei Frau Susanne Zeigner.

Den Mitarbeitern des Chemikalienlagers, Herrn Ludwik Napast, Herrn Jürgen Rahm und Herrn Frank Schröder danke ich für die stete Hilfsbereitschaft, speziell bei technischen Problemen.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und allen, die mich in den letzten Jahren begleitet haben.



## Abkürzungsverzeichnis

AChE	Acetylcholinesterase
Äq.	Äquivalent
aq.	wässrig
BuChE	Butyrylcholinesterase
CDx	Cyclodextrin
CVX	<i>O</i> -Butyl- <i>S</i> -[2-(diethylamino)ethyl]methylphosphonothioat
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIPEA	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTNB	5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoesäure
EMPA	<i>O</i> -Ethylmethylphosphonsäure
ESI	Elektrospray-Ionisation
G	Gibbs-Energie
H	Enthalpie
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
hPON1	humane Paraoxonase-1
ITC	Isothermal Titration Calorimetry
J	Kupplungskonstante
$K_a$	Komplexstabilitätskonstante
MALDI	Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOP	Neurotoxisches Organophosphonat
ppm	parts per million
PTE	Phosphotriesterase
PyCloP	Chlorotripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
rpm	Rounds per minute
S	Entropie

TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumtetrafluoroborat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	2-Tetrahydropyranyl
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

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Chemische Kampfstoffe	1
1.2. Neurotoxische Organophosph(on)ate (NOPs)	2
1.2.1. Wirkungsweise von NOPs	4
1.2.2. Behandlung einer NOP-Intoxikation	4
1.3. Scavenger	5
1.4. Calixarene	8
<b>2. Stand der Forschung</b>	<b>10</b>
2.1. Bioscavenger	10
2.2. Niedermolekulare synthetische Scavenger	12
2.2.1. Cyclodextrinbasierte Scavenger	12
2.2.2. Scavenger auf Basis acyclischer Cucurbiturile	13
2.2.3. Calixarenbasierte Scavenger	14
2.2.3.1. Hydroxamsäuren	16
<b>3. Aufgabenstellung</b>	<b>20</b>
<b>4. Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>22</b>
4.1. Synthese von 5-Amino-11,17,23-trisulfonatocalix[4]aren	22
4.2. Synthese potentieller Scavenger mit unterschiedlichen nukleophilen Gruppen	24
4.2.1. Hydroxamsäuren	24
4.2.2. Methylierte Hydroxamsäuren	26
4.2.3. Amidoxime	27
4.2.4. <i>N</i> -Hydroxysulfonsäureamide	28
4.2.5. Carbonsäuren	32
4.2.6. Aktivitätsstudien	34
4.3. Modifikation der aromatischen Untereinheit	36
4.3.1. Einführung von Substituenten am Pyridinring	36
4.3.1.1. Derivate der 2,6-Pyridindicarbonsäure	36
4.3.1.2. Derivate der Chelidamsäure	40
4.3.1.3. Derivate von 3-Hydroxypyridin	44
4.3.1.4. Synthese der potentiellen Scavenger	46
4.3.1.5. <sup>1</sup> H-NMR-spektroskopische Untersuchungen	49
4.3.1.6. Aktivitätsstudien	52
4.3.1.7. Qualitative NMR-spektroskopische Bindungsstudien	56

4.3.1.8. Isotherme Titrationskalorimetrie	57
4.3.2. Variation der aromatischen Untereinheit	59
4.3.2.1. Synthese aromatischer Hydroxamsäuren	60
4.3.2.2. Synthese der potentiellen Scavenger	62
4.3.2.3. Aktivitätsstudien	63
4.4. Veränderung der Verknüpfungsstelle	65
4.4.1. Synthese der Calix[4]arenderivate	65
4.4.2. Synthese der Substituentenvorstufen	68
4.4.3. Synthese der potentiellen Scavenger	69
4.4.4. Aktivitätsstudien	75
4.5. Veränderung der Ringgröße	76
4.5.1. Synthese homogen substituierter Calix[5]arenderivate	77
4.5.2. Bindungsstudien	78
4.5.2.1. NMR-Bindungsstudien	78
4.5.2.2. Isotherme Titrationskalorimetrie	82
4.5.3. Synthese sulfonierter Calix[5]arenderivate mit Aminogruppe	83
4.5.4. Synthese der potentiellen Scavenger auf Calix[5]aren-Basis	85
4.5.5. Aktivitätsstudien	85
4.6. Modifikationen am <i>upper rim</i> des Calixarens	86
4.6.1. Variation der solubilisierenden Gruppen	86
4.6.1.1. Synthese von Calix[4]arenderivaten mit vier identischen Substituenten	87
4.6.1.2. Qualitative NMR-spektroskopische Bindungsstudien	91
4.6.1.3. Isotherme Titrationskalorimetrie	93
4.6.1.4. Synthese monosubstituierter Calix[4]arenderivaten mit verschiedenen solubilisierenden Gruppen	96
4.6.1.5. Synthese der potentiellen Scavenger mit verschiedenen solubilisierenden Gruppen	101
4.6.1.6. Aktivitätsstudien	102
4.6.2. Erhöhung der Zahl der Substituenten	103
4.6.2.1. Synthese von Di- und Triaminocalix[4]arenen	104
4.6.2.2. Synthese der potentiellen Scavenger	107
4.6.2.3. Qualitative NMR-spektroskopische Bindungsstudien	109
4.6.2.4. Isotherme Titrationskalorimetrie	111
4.6.2.5. Aktivitätsstudien	112
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>116</b>

<b>6. Experimenteller Teil</b>	<b>119</b>
6.1. Allgemeines	119
6.2. Synthesen	121
6.3. Bindungsstudien	303
<b>7. Literatur</b>	<b>305</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>311</b>

# 1. Einleitung

Bereits in prähistorischen Zeiten setzten Menschen Toxine in Form von Giftpfeilen zur Jagd oder bei Auseinandersetzungen ein, wobei die verwendeten Gifte aus Pflanzen, Pilzen oder Tieren isoliert wurden.<sup>[1]</sup> In der Antike fanden solche Substanzen etwa in Form des Schierlingsbechers Anwendung. Ab dem Jahr 404 v.d.Z. wurde dieser in Athen tausendfach bei Hinrichtungen verwendet und auch später bei unzähligen Giftanschlägen auf Könige, Kaiser oder Päpste eingesetzt. Eines der bekanntesten Opfer ist Sokrates, der 399 v.d.Z. auf diese Weise hingerichtet wurde.<sup>[2]</sup> Dass die beiden Pseudoalkaloide  $\gamma$ -Conicein und Coniin die Giftwirkung des gefleckten Schierlings hervorrufen, war damals nicht bekannt. All diesen Giften war gemein, dass sie sich gegen Einzelpersonen oder kleine Gruppen richteten und nicht in kriegerischen Auseinandersetzungen verwendet wurden.

Der besondere Reiz an Giften lag seit jeher darin, missliebige Personen aus dem Hinterhalt beseitigen zu können, ohne dabei Aufmerksamkeit auf sich zu lenken. Außerdem war es in früheren Zeiten nahezu unmöglich, einen Giftmord zweifelsfrei zu belegen und auch heute noch gestaltet sich der Nachweis oft schwierig. Seit es Gifte gibt, gibt es auch immer den Versuch, sich gegen solche Bedrohungen zu schützen.<sup>[3]</sup> Jedoch schrieb schon Dioskorides vor 2000 Jahren:

*„Die Vorbeugung gegen Gift ist schwierig, weil die, welche heimlich Gift geben, es so anstellen, dass auch die Erfahrensten getäuscht werden. Die Bitterkeit nehmen sie den Giften dadurch, dass sie Süßes hinzufügen, und den schlechten Geruch decken sie durch Duftmittel. Sie mischen Gifte auch Arzneimitteln hinzu, die, wie sie wissen zu Gesundungszwecken gegeben werden. ... Sie tun sie in Getränke, in Wein, Suppen, in Honigwasser, in Linsengerichte und anderes was essbar ist.“<sup>[3]</sup>*

Die Suche nach Substanzen, mit denen die tödliche Wirkung von Giften aufgehoben werden kann, ist daher schon seit langem eine bedeutende Strategie, um Giftmorde zu verhindern. Eine der ältesten Arzneimittelzubereitungen, die als Universalheilmittel und Gegengift verwendet wurde, ist das sogenannte *Mithridatium antidotum* mit 54 Zutaten, das dem pontischen König Mithridates VI. (132 – 63 v.d.Z.) zugeschrieben wird.<sup>[4][5]</sup>

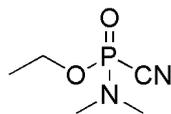
## 1.1. Chemische Kampfstoffe

Chemische Waffen fanden schon vereinzelt in der Antike Verwendung. So setzten etwa die Spartaner im Peloponnesischen Krieg im 5. Jahrhundert v.d.Z. Brandkörper ein, die zu hohen Luftkonzentrationen des toxischen Schwefeldioxids führten.<sup>[6]</sup> Dabei handelte es sich nicht mehr um Toxine natürlichen Ursprungs, sondern um von Menschen durch chemische Reaktionen dargestellte Gifte. Die Anwendung von Chemikalien als Massenvernichtungswaffen wurde erst im 19. und 20. Jahrhundert durch ein tieferes Verständnis der Chemie und die großtechnische Synthese von Chemikalien möglich. Als Geburtsstunde der modernen chemischen Kriegsführung wird der 22. April 1915 angesehen. An diesem

Tag begann die zweite Flandernschlacht, bei der deutsche Streitkräfte erstmals große Mengen Chlorgas gegen alliierte Truppen einsetzten.<sup>[7]</sup> Das Gas wurde aus Stahlzylindern abgelassen und führte zu einer sechs Kilometer langen Giftwolke, die viele französische Soldaten durch Verätzungen der Lunge tötete und tausende verletzte.<sup>[8]</sup> Dieser Einsatz führte zu einer massiven Zunahme der Entwicklung chemischer Kampfstoffe durch die am Krieg beteiligten Staaten.<sup>[7]</sup> Später wurden im Ersten Weltkrieg auch Stoffe wie Phosgen oder Senfgas eingesetzt, die als erste Generation chemischer Waffen gelten.<sup>[9]</sup>

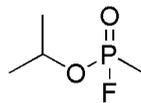
## 1.2 Neurotoxische Organophosph(on)ate (NOPs)

In den Jahren nach dem Ersten Weltkrieg intensivierten viele Länder die Entwicklung chemischer Kampfstoffe.<sup>[7]</sup> In Deutschland sorgte Gerhard Schrader auf diesem Gebiet für große Fortschritte. Er testete in den 1930er-Jahren bei der Entwicklung potentieller Schädlingsbekämpfungsmittel auch organische Phosphorsäurederivate hinsichtlich ihrer insektiziden Wirkung, wobei sich einige Derivate als äußerst effizient erwiesen.<sup>[10]</sup> In den Folgejahren versuchte Schrader auf dieser Grundlage neue Pestizide zu entwickeln. Dabei synthetisierte er auch das Organophosphat Tabun (GA, 1936) (Abbildung 1.1).<sup>[11][12]</sup>



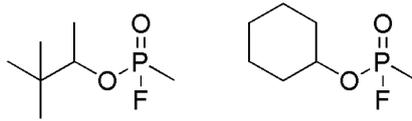
**Abbildung 1.1:** Struktur des von Schrader synthetisierten Organophosphats Tabun.

Bei Experimenten mit dieser Verbindung vergiftete sich Schrader und musste im Krankenhaus behandelt werden. So wurde er darauf aufmerksam, dass Tabun nicht nur stark insektizid wirkt, sondern auch eine hohe Humantoxizität aufweist. Die Substanz war somit für den eigentlichen Verwendungszweck unbrauchbar (tabu), stieß aber aufgrund der unerwartet hohen Giftigkeit in Fachkreisen auf beachtliches Interesse und wurde dem Heereswaffenamt gemeldet. Drei Jahre später synthetisierte Schrader das Organophosphonat Sarin (GB, 1939) (Abbildung 1.2), benannt nach den beteiligten Personen **S**chrader, **A**mbros, **R**itter und von der **L**inde.<sup>[7][11][12]</sup>



**Abbildung 1.2:** Struktur des von Schrader synthetisierten Organophosphonats Sarin.

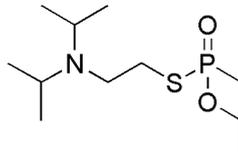
Sarin zeigte bei Warmblütern eine deutlich höhere Toxizität als Tabun.<sup>[12]</sup> Systematische Strukturabwandlungen führten anschließend zur Synthese der Kampfstoffe Soman (GD, 1944) und Cyclosarin (GF, 1949) (Abbildung 1.3).<sup>[11]</sup>



**Abbildung 1.3:** Strukturen Soman (links) und Cyclosarin (rechts).

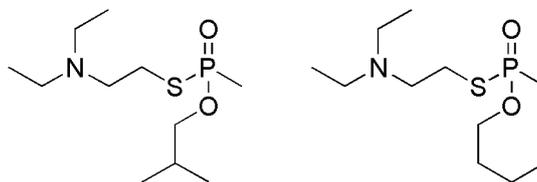
Diese vier Gifte bilden die sogenannte G-Reihe (G für „Germany“) und werden auch als zweite Generation chemischer Waffen bezeichnet. Während des Zweiten Weltkriegs wurde keine der Verbindungen eingesetzt, obwohl in Deutschland 12000 t Tabun hergestellt wurden.<sup>[13]</sup> Erst im Ersten Golfkrieg in den 1980er Jahren wurden Tabun und Sarin unter dem Befehlshaber Saddam Hussein militärisch verwendet, wobei tausende Menschen, größtenteils Frauen und Kinder, starben.<sup>[14]</sup>

In den 1950er Jahren forschte der Chemiker R. Ghosh bei British Imperial Chemical Industries ebenfalls an Pflanzenschutzmitteln. Dabei synthetisierte er unter anderem das Organophosphonat VX (Abbildung 1.4).<sup>[15]</sup>



**Abbildung 1.4:** Struktur des von Ghosh synthetisierten Organophosphonats VX.

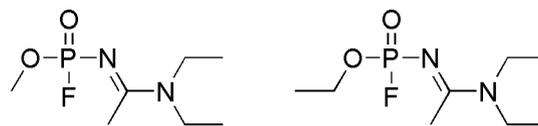
Diese Verbindung erwies sich als um ein Vielfaches toxischer und persistenter als die Gifte der G-Reihe.<sup>[16]</sup> So beträgt der LD<sub>50</sub>-Wert einer Vergiftung mit VX für erwachsene Menschen bei respiratorischer Aufnahme 1 mg und bei perkutaner Aufnahme 10 mg, wobei auch Todesfälle mit deutlich geringeren Dosen (4 µg/kg oral) beschrieben wurden.<sup>[17]</sup> Es folgte die Darstellung weiterer analoger Verbindungen. Dazu zählen unter anderem die in Russland und China synthetisierten Derivate VR und CVX (Abbildung 1.5). Diese drei Neurotoxine bilden zusammen mit weiteren Vertretern die sogenannten V-Stoffe, die dritte Generation chemischer Waffen.<sup>[7]</sup>



**Abbildung 1.5:** Strukturformeln von VR (links) und CVX (rechts).

In den 1970er Jahren begann die UdSSR mit der Forschung an einer vierten Generation chemischer Kampfstoffe mit dem Ziel, Verbindungen mit noch größerer Toxizität, Stabilität und Persistenz zu erhalten, die einfacher herstellbar als die bekannten Gifte und zudem mit den damals bekannten Methoden nicht nachweisbar sein sollten. An diesem sogenannten FOLIANT-Programm war der Chemiker Pjotr Petrowitsch Kirpitschow zu Beginn maßgeblich beteiligt. Es wurde im Geheimen eine

Reihe von neuen Giften entwickelt, die als Nowitschok (russisch für „Neuling“) bezeichnet werden und deren Existenz in den 1990er Jahren durch den beteiligten Chemiker Wil Sultanowitsch Mirsajanow enthüllt wurde.<sup>[18][19]</sup> Nach Angaben beteiligter Chemiker wie Wladimir Ugljow wurden in dem Programm hunderte Varianten entwickelt, jedoch sind nicht viele Strukturformeln bekannt.<sup>[20]</sup> Mirsajanow veröffentlichte unter anderem die Strukturen von Substanzen, die er A-232 (als binäre Version Nowitschok-5) und A-234 (Abbildung 1.6) nannte.<sup>[21]</sup>

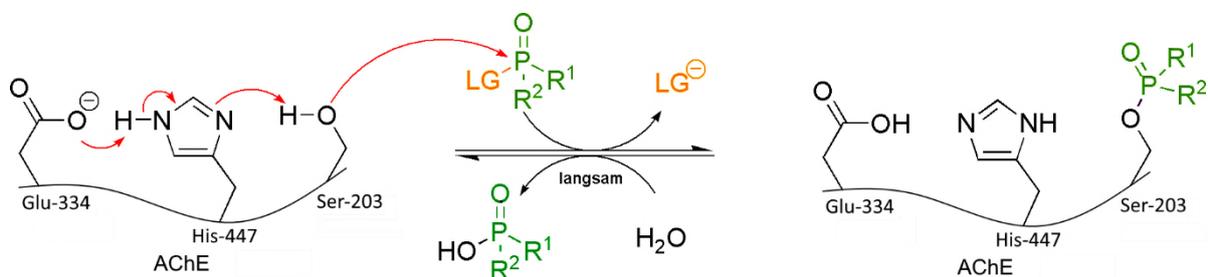


**Abbildung 1.6:** Strukturformeln von A-232 (links) und A-234 (rechts).

Verglichen mit den V-Stoffen, sollen einige Vertreter 5 – 8-fach giftiger sein, allerdings sind Daten zu diesen Verbindungen rar und oft widersprüchlich.<sup>[22]</sup>

### 1.2.1. Wirkungsweise von NOPs

Die neurotoxische Wirkung solcher Organophosphonate bzw. -phosphate beruht auf der Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase (AChE) im Organismus. Dabei reagiert die Hydroxygruppe am Serinrest im aktiven Zentrum des Enzyms mit dem Organophosph(on)at und bildet einen Phosphon- bzw. Phosphorsäureester, der gegenüber Hydrolyse relativ stabil ist (Abbildung 1.7).



**Abbildung 1.7:** Inhibierung von AChE durch ein NOP (LG = Abgangsgruppe).

Die AChE kann derartig funktionalisiert ihrer eigentlichen Funktion, nämlich der Spaltung des Neurotransmitters Acetylcholin, nicht mehr nachkommen.<sup>[23][24][25]</sup> Das führt zur Anreicherung von Acetylcholin im synaptischen Spalt und damit einhergehend zur Überstimulation der Nervenzellen, woraus Atembeschwerden, Krampfanfällen, Atemlähmung und unbehandelt letztlich der Tod resultieren.<sup>[26][27]</sup>

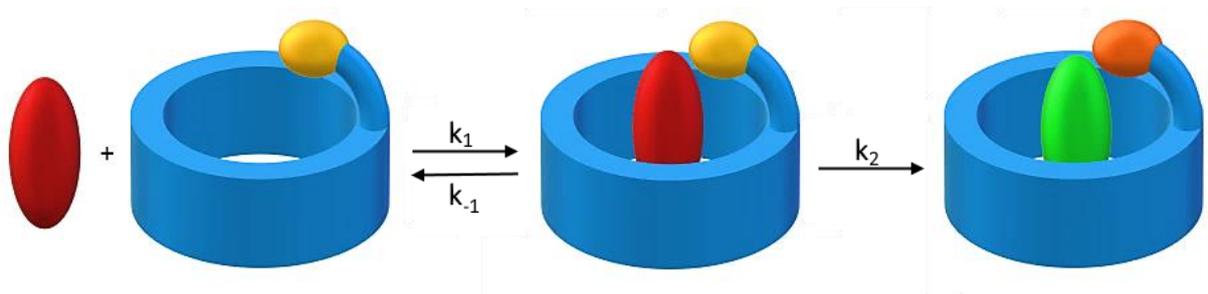
### 1.2.2. Behandlung einer NOP-Intoxikation

Bei der derzeitigen Standardtherapie einer NOP-Vergiftung wird dem Patienten zunächst Atropin verabreicht, welches als Antagonist von Acetylcholin wirkt. Dadurch werden die Symptome der Intoxikation abgemildert.<sup>[23][28]</sup> Es folgt die Gabe eines Oxims, welches als Reaktivator der inhibierten

AChE dient. Hierbei greift das Oxim nukleophil am Phosphoratom der inhibierten AChE an und setzt das Enzym wieder frei.<sup>[23][25][28]</sup> Zuletzt wird dem Patienten ein Antikonvulsivum, typischerweise Diazepam, verabreicht, welches die Symptome der Krämpfe lindern soll, die durch die NOP-Vergiftung auftreten.<sup>[29]</sup> Diese Standardtherapie birgt jedoch einige Nachteile und Risiken. Zum einen sind Atropin und die Oxime selbst toxisch, wodurch eine genaue Dosierung zwingend erforderlich ist. Außerdem wirken die Oxime oft selektiv für ein bestimmtes Organophosphonat und nicht universell.<sup>[23]</sup> Entsprechend muss bekannt sein, mit welchem NOP der Patient vergiftet wurde. Außerdem ist die Effizienz dieser Therapie bei Vergiftungen mit persistenteren NOPs der V-Reihe stark eingeschränkt, da hier über einen langen Zeitraum immer wieder Gift im Körper freigesetzt wird.<sup>[26][29]</sup>

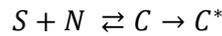
### 1.3. Scavenger

Eine neue, in der Praxis noch nicht angewendete Behandlungsstrategie von NOP-Vergiftungen ist der Einsatz sogenannter Scavenger. Bei Scavengern (englisch für „Aasfresser, Plünderer“) handelt es sich um Stoffe, die einem Gemisch zugesetzt werden, dort mit anderen Verbindungen reagieren und so dafür sorgen, dass diese Verbindungen keine unerwünschten Reaktionen eingehen. Scavenger für NOPs müssen also in der Lage sein, mit NOPs zu reagieren und diese zu entgiften, bevor sie ihre toxische Wirkung im Körper entfalten.<sup>[11]</sup> Idealerweise verläuft die Vergiftung somit symptomfrei, da der Scavenger verhindert, dass es zu einer Reaktion des NOPs mit der AChE und somit zu deren Hemmung kommt. Eine allgemeine Struktur für Scavenger existiert nicht, allerdings kann sich die Einführung einer Rezeptoreinheit positiv auf deren Aktivität auswirken. In diesem Fall führen nicht-kovalente, vor allem hydrophobe und elektrostatische Wechselwirkungen zwischen Scavenger und NOP, zunächst zur Bildung eines Rezeptor-Substrat-Komplexes.<sup>[30]</sup> Dadurch kommt es zu einer günstigen Vororganisation des NOP zu einer nukleophilen Gruppe am Scavenger, welche die Entgiftung induziert. Die Abbaureaktion lässt sich somit durch eine Kinetik pseudo-erster Ordnung beschreiben. (Abbildung 1.8).



**Abbildung 1.8:** Funktionsweise eines Scavengers: Das NOP (rot) wird zunächst in einer Gleichgewichtsreaktion vom Scavenger (blau) gebunden. Anschließend reagiert die nukleophile Gruppe des Scavengers (gelb) mit dem NOP zu einer nicht mehr toxischen Verbindung (grün) und einer modifizierten nukleophilen Gruppe (orange).

Die Entgiftungsreaktion lässt sich durch die allgemeine Reaktionsgleichung



beschreiben, mit:  $S$  = Scavenger;  $N$  = NOP;  $C$  = Komplex und  $C^*$  = Abbauprodukt (modifizierter Komplex). Die Geschwindigkeit der Produktbildung  $\frac{d[C^*]}{dt}$  entspricht der Summe der Geschwindigkeiten mit denen die Konzentrationen von  $[C]$  und  $[N]$  bzw. von  $[C]$  und  $[S]$  abnehmen (negatives Vorzeichen).

$$\frac{d[C^*]}{dt} = -\left(\frac{d[C]}{dt} + \frac{d[N]}{dt}\right) = -\left(\frac{d[C]}{dt} + \frac{d[S]}{dt}\right) \quad (1)$$

Die Geschwindigkeiten setzen sich dabei aus den einzelnen Reaktionsschritten wie folgt zusammen:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1[S][N] - k_{-1}[C] - k_2[C] \quad (2)$$

$$\frac{d[N]}{dt} = -k_1[S][N] + k_{-1}[C] = \frac{d[S]}{dt} \quad (3)$$

sodass sich für  $\frac{d[C^*]}{dt}$  ergibt:

$$\frac{d[C^*]}{dt} = k_2[C] \quad (4)$$

Die Produktbildungsgeschwindigkeit ist also bei Vernachlässigung der Spontanhydrolyse des NOP nur von der Konzentration des Komplexes und der Geschwindigkeitskonstanten  $k_2$  abhängig. Zur Bestimmung des integrierten Geschwindigkeitsgesetzes ist es notwendig, die Komplexkonzentration  $[C]$  zu kennen. Da  $[C]$  mit  $[S]$  und  $[N]$  im Gleichgewicht stehen gilt:

$$[C] = K_a \cdot [S][N] \quad (5)$$

Und für die Scavenger- und NOP-Konzentrationen:

$$[S] = [S]_0 - [C] - [C^*] \quad (6)$$

$$[N] = [N]_0 - [C] - [C^*] \quad (7)$$

Werden (6) und (7) in (5) eingesetzt und nach  $[C]$  aufgelöst, erhält man:

$$[C] = \frac{K_a^{-1} + [S]_0 + [N]_0 - 2[C^*]}{2} - \sqrt{\left(\frac{K_a^{-1} + [S]_0 + [N]_0 - 2[C^*]}{2}\right)^2 - [S]_0[N]_0 + [C^*]([S]_0 + [N]_0 - [C^*])} \quad (8)$$

Einsetzen in (4) ergibt eine relativ komplexes Geschwindigkeitsgesetz:

$$\frac{d[C^*]}{dt} = k_2 \cdot \frac{K_a^{-1} + [S]_0 + [N]_0 - 2[C^*]}{2} - \sqrt{\left(\frac{K_a^{-1} + [S]_0 + [N]_0 - 2[C^*]}{2}\right)^2 - [S]_0[N]_0 + [C^*]([S]_0 + [N]_0 - [C^*])} \quad (9)$$

Durch Trennung der beiden Variablen  $t$  und  $[C^*]$  erhält man

$$k_2 dt = \frac{d[C^*]}{K - [C^*] - \sqrt{a[C^*] + b}} \quad (10)$$

mit  $K = \frac{K_a^{-1} + [S]_0 + [N]_0}{2}$ ;  $a = -K_a^{-1}$ ;  $b = \left(\frac{K_a^{-1} + [S]_0 + [N]_0}{2}\right)^2 - [S]_0[N]_0$ .

Die bestimmte Integration von (10) ergibt:

$$k_2 \int_0^t dt = \int_0^{[C^*]} \frac{d[C^*]}{K - [C^*] - \sqrt{a[C^*] + b}} \quad (11)$$

Wobei man für die rechte Seite findet:

$$\int \frac{d[C^*]}{K - [C^*] - \sqrt{a[C^*] + b}} = \frac{a \ln \left( \frac{|2\sqrt{a[C^*] + b} - \sqrt{4b + a^2 + 4Ka} + a|}{|2\sqrt{a[C^*] + b} + \sqrt{4b + a^2 + 4Ka} + a|} \right)}{\sqrt{4b + a^2 + 4Ka}} - \ln(|\sqrt{a[C^*] + b} + [C^*] - K|) + D \quad (12)$$

$D$  ist hierbei eine von  $t$  unabhängige Konstante. Mit  $[C^*]_{t=0} = 0$  erhält man für  $D$ :

$$D = \ln(|\sqrt{b} - K|) - \frac{a \ln \left( \frac{|2\sqrt{b} - \sqrt{4b + a^2 + 4Ka} + a|}{|2\sqrt{b} + \sqrt{4b + a^2 + 4Ka} + a|} \right)}{\sqrt{4b + a^2 + 4Ka}} \quad (13)$$

Durch Einsetzen der Konstanten erhält man für

$$\sqrt{4b + a^2 + 4Ka} = |[S]_0 - [N]_0| \quad (14)$$

Sodass sich für  $D$  ergibt:

$$D = \ln(|\sqrt{b} - K|) - \frac{a \ln \left( \frac{|2\sqrt{b} - |[S]_0 - [N]_0| + a|}{|2\sqrt{b} + |[S]_0 - [N]_0| + a|} \right)}{|[S]_0 - [N]_0|} \quad (15)$$

Und man als integriertes Zeitgesetz

$$k_2 t = \frac{a \ln \left( \frac{|2\sqrt{a[C^*] + b} - |[S]_0 - [N]_0| + a|}{|2\sqrt{a[C^*] + b} + |[S]_0 - [N]_0| + a|} \right)}{|[S]_0 - [N]_0|} - \ln(|\sqrt{a[C^*] + b} + [C^*] - K|) + D \quad (16)$$

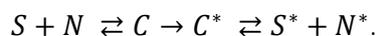
erhält. Dieses ist also nur gültig, wenn  $[S]_0 \neq [N]_0$ . Für die Halbwertszeit des Abbaus des NOPs gilt

$[C^*]_{t=t_{1/2}} = \frac{1}{2}[N]_0$ , woraus sich ergibt:

$$k_2 t_{1/2} = \frac{a \ln \left( \frac{|2\sqrt{a\frac{1}{2}[N]_0 + b} - |[S]_0 - [N]_0| + a|}{|2\sqrt{a\frac{1}{2}[N]_0 + b} + |[S]_0 - [N]_0| + a|} \right)}{|[S]_0 - [N]_0|} - \ln \left( \left| \sqrt{a\frac{1}{2}[N]_0 + b} + \frac{1}{2}[N]_0 - K \right| \right) + D \quad (17)$$

Die Halbwertszeit steht also in einem relativ komplizierten Zusammenhang mit den Ausgangskonzentrationen von Scavenger und NOP und der Bindungskonstante des Scavenger-NOP-Komplexes und steht in reziproker Proportionalität zu  $k_2$ . Für unbekannte  $k_2$  lässt sich mit Gleichung (17) das Verhältnis verschiedener Halbwertszeiten mit unterschiedlichen Ausgangskonzentrationen und Bindungskonstanten bestimmen.

In der Realität wird die Betrachtung der Reaktionskinetiken noch komplexer, da es sich bei dem Abbauprodukt um einen modifizierten Komplex  $C^*$  handelt, welcher nach der Reaktion in einen modifizierten Scavenger  $S^*$  und ein modifiziertes NOP  $N^*$  dissoziieren kann:



Diese modifizierten Moleküle können wiederum Komplexe  $C'$  und  $C''$  mit den Reaktanden bilden, wobei diese Komplexe zu keiner Reaktion führen würden:



Bei einem großen Überschuss des Scavengers spielen diese Nebenreaktionen allerdings nur eine untergeordnete Rolle, da nur ein geringer Anteil des Scavengers inaktiviert wird und das NOP  $N$  somit größtenteils von reaktivem Scavenger  $S$  gebunden wird. Außerdem ist der Anteil des durch inaktives NOP blockierten Scavengers  $C''$  dann sehr gering. Mit abnehmender Scavengerkonzentration oder bei stöchiometrischen Reaktionen nimmt der Einfluss dieser Reaktionen jedoch mit zunehmender Reaktionszeit immer weiter zu.

Um die Komplexkonzentration vor Beginn der Abbaureaktion zu berechnen, muss man in Gleichung (8) für  $[P] = [P]_0 = 0$  einsetzen und erhält für  $[C]_0$ :

$$[C]_0 = \frac{K_a^{-1} + [S]_0 + [N]_0}{2} - \sqrt{\left(\frac{K_a^{-1} + [S]_0 + [N]_0}{2}\right)^2 - [S]_0[N]_0} \quad (18)$$

Bei Kenntnis der Stabilitätskonstante des Komplexes  $K_a$ , kann man also den Anteil des Gastes berechnen, der am Anfang der Reaktion vom Wirt gebunden wird.

#### 1.4. Calixarene

Als Grundlage für NOP Scavenger eignen sich neben Enzymen auch niedermolekulare Verbindungen wie Calixarene, die in dieser Arbeit verwendet wurden. Calixarene sind makrocyclische Verbindungen und zählen zur Klasse der Cyclophane. Der Begriff „Calixaren“ wurde 1978 von C. D. Gutsche eingeführt und leitet sich vom lateinischen Wort „calix“ ab. Calix bedeutet Vase und beschreibt die Form der *cone*-Konformation von Calixarenen. Das Suffix „-aren“ bezieht sich auf die aromatischen Untereinheiten. Die phenolischen Untereinheiten sind über zueinander *meta* stehende Methylenbrücken verknüpft (Abbildung 1.91.9).<sup>[31]</sup>

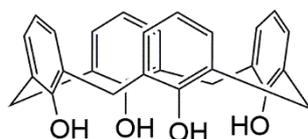
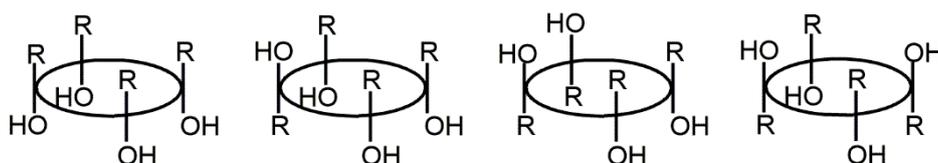


Abbildung 1.9: cone-Konformation des Calix[4]arens.

A. Zinke synthetisierte in den 1940ern das erste Calixaren, indem er 4-*tert*-Butylphenol mit Formaldehyd unter basischen Bedingungen umsetzte.<sup>[32]</sup> Für das kristalline Produkt bestimmte er die Summenformel  $(C_{11}H_{14}O)_n$  und postulierte eine cyclische tetramere Struktur.<sup>[33]</sup> J. Cronforth reproduzierte die Arbeit

1952 und erhielt zwei Produkte, welche später als cyclisches Tetramer und Oktamer identifiziert wurden.<sup>[34]</sup> Heute ist bekannt, dass die Reaktion zwischen 4-*tert*-Butylphenol und Formaldehyd eine Mischung aus Calixarenen unterschiedlicher Ringgrößen liefert, wobei die Produktverteilung nach den Ergebnissen systematischer Studien von C. D. Gutsche von den Reaktionsbedingungen abhängig ist.<sup>[35-40]</sup> Aufgrund der Drehbarkeit um die  $\sigma$ -Bindungen der Methylenbrücken können Calixarene unterschiedliche Konformationen annehmen. Während für Calix[4]- und Calix[5]arene vier Konformationen berücksichtigt werden müssen, steigt die Anzahl der möglichen Konformere mit zunehmender Größe des Calixarens (Abbildung 1.10).<sup>[41]</sup>



**Abbildung 1.10:** Schematische Darstellung möglicher Konformere von Calix[4]arenderivaten, welche sich in der relativen Ausrichtung der Phenoleinheiten zueinander unterscheiden. Von links nach rechts: *cone*-, *partial cone*-, *1,2-alternate*- und *1,3-alternate*-Konformation.

Das Konformer, in dem alle Hydroxygruppen in eine Richtung zeigen, wird als *cone*-Konformer bezeichnet. Dieses stellt für die meisten Calixarene aufgrund der nicht unterbrochenen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den OH-Gruppen das thermodynamisch stabilste Konformer dar. Bei Alkylierung der OH-Gruppen nimmt die Flexibilität des Calixarenrings zunächst bis zu einer bestimmten Kettenlänge der eingeführten Alkylgruppen (bei Calix[4]aren bis zu drei C-Atome) zu. Bei größeren Resten ist das Durchschwingen der Alkylgruppe durch das Innere des Calixarenrings aufgrund sterischer Hinderung nicht mehr möglich, sodass die einzelnen Konformere auf diese Weise stabilisiert und getrennt werden können.<sup>[40]</sup> Eine Bestimmung der Konformation von Calixarenen kann mittels NMR-Spektroskopie erfolgen. Iqbal *et al.* beschrieb für Calix[4]arenderivate mit identischen Substituenten vier Aufspaltungsmuster der Signale der Methylenprotonen im  $^1\text{H}$ -NMR, welche den verschiedenen Stereoisomeren zugeordnet wurden (Tabelle 1.1).<sup>[42]</sup>

**Tabelle 1.1:** Aufspaltungsmuster der Methylenprotonen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Calix[4]arenen bei verschiedenen Ringkonformationen.

Konformation	Aufspaltungsmuster im $^1\text{H}$ -NMR
<i>Cone</i>	Ein Paar Dubletts
<i>Partial Cone</i>	Zwei Paare von Dubletts im 1:1 Verhältnis oder ein Paar Dubletts und ein Singulett im 1:1 Verhältnis
<i>1,2-Alternate</i>	Ein Singulett und zwei Dubletts
<i>1,3-Alternate</i>	Ein Singulett

Daneben gelang Jaime *et al.* die Zuordnung der Konformationen mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie. Wenn die aromatischen Ringe zur gleichen Seite orientiert sind, liegt die chemische Verschiebung der dazwischenliegenden Methylenbrücken bei ca. 30 – 31 ppm, bei unterschiedlicher Orientierung liegt das entsprechende Signal bei ca. 37 – 40 ppm.<sup>[43]</sup> Der vasenförmige Hohlraum der Calixarene erlaubt durch Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen die Bildung von Rezeptor-Substrat-Komplexen mit kationischen Substraten. Meist ist die *cone*-Konformation für die Komplexbildung am besten geeignet.<sup>[40][44]</sup>

Calixarene können auf verschiedene Weise funktionalisiert werden. Neben der Derivatisierung des unteren Randes (*lower rim*) z. B. durch Veretherung oder Veresterung, besteht die Möglichkeit an der Oberseite (*upper rim*) Gruppen einzuführen. Außerdem kann durch die Funktionalisierung des *lower rim* mit bestimmten Gruppen der *upper rim* gezielt weiter funktionalisiert werden.<sup>[45]</sup> Im Jahr 1984 wurden erstmals wasserlösliche Calixarenderivate synthetisiert. A. Arduini gelang dies mittels Einführung von Carbonsäuregruppen am *lower rim* durch Reaktion mit Bromessigsäuretertbutylester.<sup>[46]</sup> Im selben Jahr stellte S. Shinkai ein am *upper rim* sulfoniertes Calix[6]aren her.<sup>[47]</sup> Wasserlösliche Calixarenderivate eröffneten ganz neue Anwendungsmöglichkeiten, auch in biologischen Systemen. In den folgenden Jahren wurden entsprechend die Wechselwirkungen von Calixarenen mit verschiedensten biochemisch wichtigen Verbindungen, wie Aminosäuren, Steroiden, Acetylcholin oder Arzneistoffen, und auch die biologische Aktivität und Toxizität von Calixarenen untersucht. Dabei zeigte sich für viele wasserlösliche Calixarenderivat, dass sie toxikologisch unbedenklich sind.<sup>[44]</sup>

## 2. Stand der Forschung

In den letzten Jahrzehnten fokussierte sich die Entwicklung von NOP-Scavengern vor allem auf zwei Verbindungsklassen. Zum einen wurden Bioscavenger untersucht, welche auf Enzymen basieren und daneben wurden niedermolekulare synthetische Scavengern erforscht.<sup>[48][49]</sup> Im Vergleich zueinander haben beide Klassen von Scavengern bestimmte Vor- und Nachteile.

### 2.1. Bioscavenger

Die ersten Untersuchungen bezüglich der Nutzung von Enzymen als Bioscavenger wurden bereits in den 1970er Jahren durchgeführt. Im Jahr 1971 wurde entdeckt, dass durch Verabreichung von humaner Butyrylcholinesterase (hBuChE) die Symptome einer NOP-Vergiftung gelindert werden können. Bei prophylaktischer Gabe dieses Enzyms konnten in einer *in vivo* Studie sogar Schweine vor Sarin-Vergiftungen geschützt werden.<sup>[50][51]</sup> Der Entgiftungsmechanismus läuft in diesem Fall analog der Reaktion mit körpereigener AChE: Durch Bindung des NOP im aktiven Zentrum der hBuChE und Phosphonylierung des Enzyms wird das Gift im Blutkreislauf abgefangen, bevor es die AChE in den Nervenzellen erreicht. Da es sich hierbei aber um keine katalytische Reaktion handelt, werden große Mengen des Enzyms benötigt.<sup>[52]</sup> Dies ist nachteilig, da die Gewinnung der Enzyme sehr aufwendig und

teuer ist.<sup>[53][54]</sup> Daher wurde an kostengünstigeren Herstellungsverfahren geforscht, beispielsweise der Gewinnung rekombinanter hBuChE aus der Milch transgener Ziegen oder anderer gentechnisch veränderter Organismen.<sup>[55-57]</sup> Diese biotechnologisch gewonnenen Enzyme wiesen jedoch eine deutlich geringere Stabilität im Blutplasma auf und mussten weiter modifiziert werden.<sup>[58]</sup> Durch Maskierung mittels PEGylierung gelang es letztendlich, einen aktiven Wirkstoff herzustellen, der jedoch immer noch in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden muss, was bei einer Vergiftung mit der 2,5-fachen LD<sub>50</sub>-Menge an VX etwa 5 g Enzym pro Patienten entspricht.<sup>[59][60]</sup>

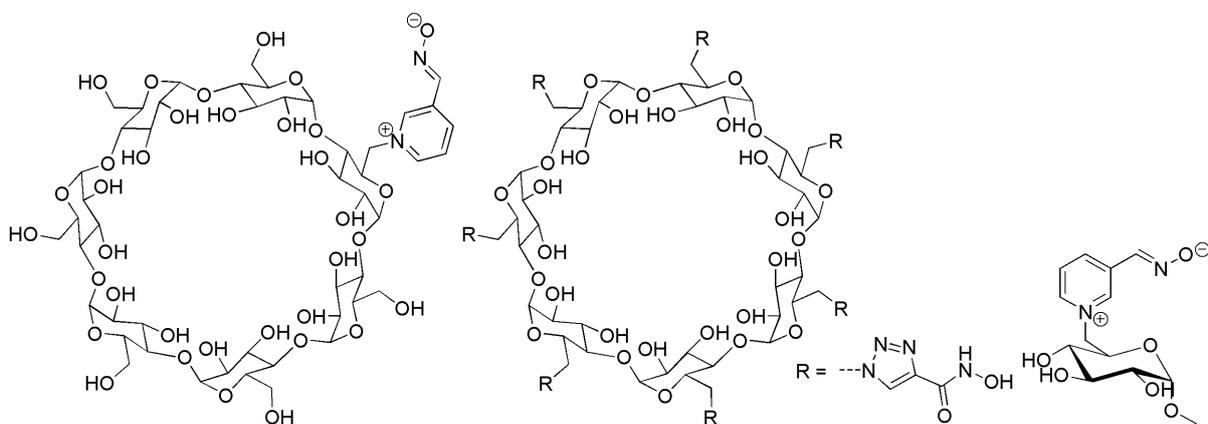
Um diese Menge zu verringern, kann ein solcher stöchiometrischer Bioscavenger auch in Kombination mit Reaktivatoren, wie den in der Standardtherapie verwendeten Oximen, eingesetzt werden. Diese können das aktive Zentrum des inhibierten Bioscavengers wieder aktiviert, wodurch eine pseudokatalytische Wirkung erzielt wird.<sup>[61]</sup> Allerdings weisen die gängigen Oxime eine relativ geringe Aktivität zur Regenerierung des aktiven Zentrums der BuChE auf. Außerdem muss bekannt sein, mit welchem NOP der Patient vergiftet wurde, da die Oxime je nach Kampfstoff unterschiedlich hohe Aktivitäten aufweisen.<sup>[62][63]</sup> Besser wäre es, einen katalytischen Bioscavenger zu verwenden und in den letzten Jahren wurden tatsächlich einige Enzyme identifiziert, die die Entgiftung von NOPs katalysieren. Ein Beispiel für ein solches Enzym ist die humane Paraoxonase1 (hPON1), die in geringen Konzentrationen im Menschen vorkommt. Jedoch ist die Aktivität des Wildtyps zu gering, um vor einer NOP-Intoxikation zu schützen.<sup>[58]</sup> Eine andere Enzymklasse, die eine Hydrolyseaktivität gegenüber NOPs aufweist, ist die bakterieller Phosphotriesterasen (PTE). Diese Enzyme besitzen im aktiven Zentrum ein Zn<sup>2+</sup>-Ion, das Wassermoleküle aktivieren kann. Die gebildeten Hydroxidionen greifen NOPs nukleophil an und entgiften diese.<sup>[58][64]</sup> Allerdings ist auch hier die Aktivität des Wildtyps zu niedrig, als dass er als Bioscavenger eingesetzt werden könnte. Deshalb wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Mutanten entwickelt, die eine höhere Aktivität besitzen. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene, deutlich aktivere Derivate erhalten, unter anderem solche, die Versuchstiere bei prophylaktischer Gabe vor Cyclosarin-Vergiftungen schützen konnten.<sup>[65]</sup> Für einen Schutz vor V-Stoffen waren diese Enzyme aber nicht effizient genug, sodass auch hier hohe Dosen erforderlich wären. Weitere Probleme, die den *in vivo* Einsatz dieser Enzyme einschränken, sind die schon bei geringen Konzentrationen auftretende Instabilität bakterieller PTE und hPON1 und die Notwendigkeit von Cofaktoren. Außerdem erfolgt häufig eine schnelle Metabolisierung der Enzyme im Körper, wodurch die Konzentration im Blutplasma rasch sinkt, und es besteht darüber hinaus die Gefahr einer Immunogenität. Neben der Verringerung der hohen Herstellungskosten müssten auch diese Aspekte adressiert werden, bevor Bioscavenger zur Therapie von NOP-Vergiftungen verwendet werden können.<sup>[22][55][66]</sup>

## 2.2. Niedermolekulare synthetische Scavenger

Als Alternative zu Bioscavengern können niedermolekulare synthetische Scavenger dienen. Das Wirkprinzip ist bei diesen Verbindungen analog zu dem der Bioscavenger: Die Giftstoffe werden zunächst gebunden und anschließend durch eine nukleophile Gruppe entgiftet. Als Ausgangsverbindungen sind verschiedene supramolekulare Wirtverbindungen geeignet.

### 2.2.1. Cyclodextrinbasierte Scavenger

Bereits in den 1970er und 1980er Jahren wurde der Einfluss verschiedener Verbindungen auf die Hydrolyse von G-Stoffen untersucht.<sup>[67][68]</sup> Dabei zeigte sich, dass Cyclodextrine (CDx) die Hydrolyse beschleunigen und somit geeignete Grundbausteine für weitere Untersuchungen darstellen. CDx sind cyclische Oligosaccharide, die durch den enzymatischen Abbau von Stärke durch Cyclodextrin-Glycosyltransferase gebildet werden. Sie bestehen aus  $\alpha$ -1,4-glycosidisch verknüpften Glucosemolekülen, wobei die wichtigsten Vertreter 6 ( $\alpha$ -CDx), 7 ( $\beta$ -CDx) oder 8 ( $\gamma$ -CDx) Glucosebausteine enthalten.<sup>[69][70]</sup> Die Moleküle weisen eine konische Gestalt auf und sind in der Lage, unpolare Gastmoleküle in ihrer Cavität zu binden.<sup>[70][71]</sup> Durch Funktionalisierung von  $\beta$ -Cyclodextrin mit Iodosylbenzoaten, Oximen und Hydroxamsäuren wurden sehr aktive Scavenger für verschiedene G-Stoffe erhalten. So wurde im Arbeitskreis Kubik von M. Zengerle ein substituiertes Cyclodextrinderivat  $\beta_{MZ}$  dargestellt (Abbildung 2.1), das in der Lage war, Cyclosarin mit einer Halbwertszeit von wenigen Sekunden zu entgiften.<sup>[72]</sup>



**Abbildung 2.1:** Strukturen der von Zengerle synthetisierten  $\beta$ -Cyclodextrin-Scavenger  $\beta_{MZ}$  (links),  $\beta_{MZ}^7$  (Mitte) und des Glucosederivats  $G_{MZ}$  (rechts).

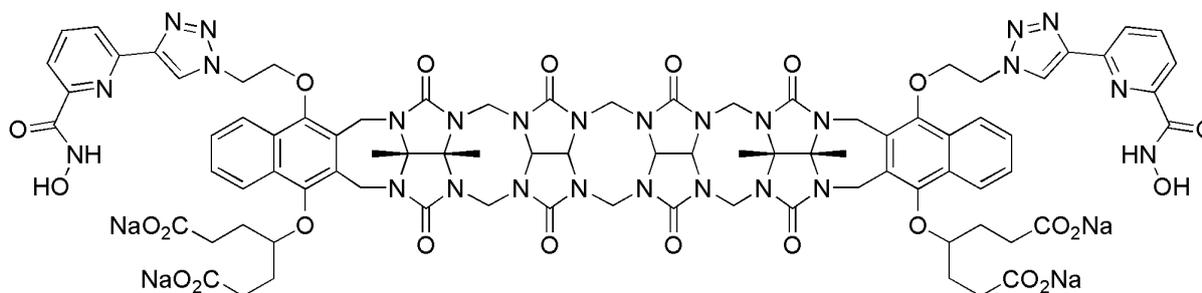
Dabei wird das toxischere (–)-Enantiomer von Cyclosarin etwa 23-mal schneller abgebaut als das (+)-Enantiomer. Dies weist auf eine Beteiligung des chiralen Cyclodextrinrings an der Reaktion mit Cyclosarin hin.<sup>[72]</sup> Dementsprechend zeigte das analoge Glucosederivat  $G_{MZ}$  eine geringe Aktivität.<sup>[73]</sup> Der beschleunigende Effekt des Cyclodextrinderivats kann somit auf die Einlagerung des Cyclohexylrests des Cyclosarins in die Cyclodextrincavität zurückgeführt werden. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Scavengeraktivität von  $\beta_{MZ}$  auch *in vivo* erhalten bleibt und diese Verbindung Meerschweinchen

bei prophylaktischer Verabreichung vor einer Vergiftung mit Cyclosarin schützen kann.<sup>[74]</sup> Bei anderen G-Stoffen erwies sich  $\beta_{MZ}$  als deutlich weniger aktiv und auch Cyclodextrinderivate mit anderen nukleophilen Gruppen zeigten häufig nur geringe Aktivitäten. Erst durch Einführung von sieben Hydroxamsäureresten und der damit einhergehenden Steigerung der Konzentration nukleophiler Gruppen wurde mit dem Derivat  $\beta_{MZ}^7$  ein Abbau von Tabun mit einer Halbwertszeit von drei Minuten erreicht.<sup>[75]</sup> Keiner der Scavenger war jedoch in der Lage, V-Stoffe zu entgiften.<sup>[76]</sup> Grund hierfür ist, dass die Aminogruppe in der Seitenkette von V-Stoffen unter physiologischen Bedingungen protoniert vorliegt und V-Stoffe daher nicht gut von Cyclodextrinen gebunden werden.<sup>[77]</sup>

### 2.2.2. Scavenger auf Basis acyclischer Cucurbiturile

Da V-Stoffe eine deutlich höhere Toxizität und darüber hinaus eine längere Verweildauer und Wirksamkeit in Organismen aufweisen als G-Stoffe, sind Antidote für diese Verbindungen von besonderem Interesse. Als kationenbindende Rezeptoren für den Aufbau von Scavengern für V-Stoffe wurden unter anderem acyclische Cucurbiturile untersucht. Diese erstmals in der Arbeitsgruppe Isaacs dargestellten Verbindungen enthalten als zentrales Strukturelement vier über Methylengruppen verbundene Glycolurileinheiten. An den Enden ist dieses Grundgerüst mit aromatischen Einheiten verknüpft, die eine weitere Funktionalisierung möglich machen. Aufgrund der ausgeprägten Krümmung der zentralen Struktureinheit haben acyclische Cucurbiturile eine wohldefinierte Cavität in die geeignete Gastmoleküle eingelagert werden können.<sup>[78]</sup>

Im Arbeitskreis Kubik gelang es, acyclische Cucurbiturile darzustellen, die in zwei Seitenketten Hydroxamsäuregruppen enthielten.<sup>[79]</sup> Diese Verbindungen waren teilweise in der Lage, V-Stoffe zu entgiften.<sup>[80][81]</sup> Das aktivste Derivat **aC<sub>DB</sub>** (Abbildung 2.2) wurde von D. Bauer synthetisiert. Es entgiftete VX unter den Bedingungen des für die Bestimmung der Scavengeraktivität etablierten Assays (37 °C; pH = 7,4) mit einer Halbwertszeit von 30 min. Die V-Stoffe VR und CVX wurden deutlich langsamer abgebaut ( $t_{1/2}(\text{VR}) \approx 60 \text{ min}$ ;  $t_{1/2}(\text{CVX}) \approx 70 \text{ min}$ ).<sup>[80]</sup>



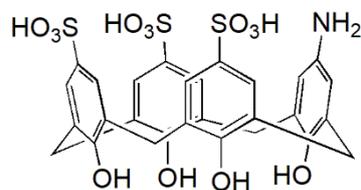
**Abbildung 2.2:** Struktur des von Bauer synthetisiert Scavengers **aC<sub>DB</sub>**.

Neben diesem Derivat wurde noch eine Reihe ähnlicher Derivate untersucht, die aber alle deutlich weniger aktiv oder sogar vollständig inaktiv waren. In Bindungsstudien zeigte sich, dass die wahrscheinlichste Ursache für die geringe Aktivität dieser Scavenger die ungünstige

Einlagerungsgeometrie der V-Stoffe in der Cavität solcher acyclischen Cucurbiturile ist. Diese führt dazu, dass das Phosphoratom des NOPs nach der Komplexbildung nicht gut mit der Hydroxamsäuregruppe reagieren kann. Die erhaltenen Ergebnisse zeigten somit, dass auf Basis acyclischer Cucurbiturile wohl keine Scavenger für V-Stoff erhalten werden können.<sup>[80][81]</sup>

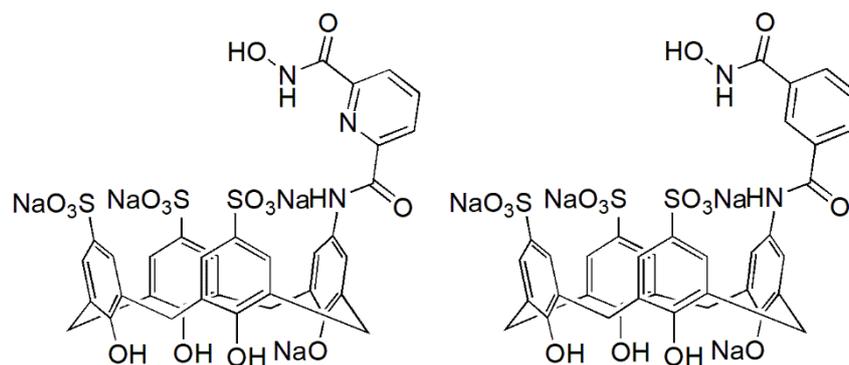
### 2.2.3. Calixarenbasierte Scavenger

Neben acyclischen Cucurbiturilen wurden auch Sulfonatocalix[4]arenderivate als kationenbindende Rezeptoren in der Scavengerentwicklung untersucht. Hierfür wurde als Grundstruktur ein dreifach sulfoniertes Aminocalix[4]aren (Abbildung 2.3) verwendet, dessen Synthese 2012 von Hof beschrieben wurde.<sup>[82]</sup>



**Abbildung 2.3:** Von Hof beschriebenes Aminocalix[4]aren.

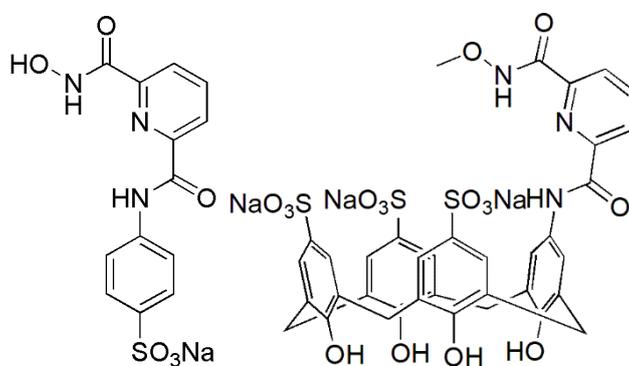
Ausgehend von dieser Verbindung erhielt Christian Schneider im Arbeitskreis Kubik die beiden Derivate **SC<sub>CS</sub>** und **SC<sub>CS2</sub>** (Abbildung 2.4), die V-Stoffe mit hohen Geschwindigkeiten entgifteten. **SC<sub>CS</sub>** war das aktivere Derivat und entgiftete VX mit einer Halbwertszeit von etwa 4 min. Bei **SC<sub>CS2</sub>** lag die Halbwertszeit bei ca. 8 min (37 °C, pH = 7,4).<sup>[83]</sup> Die Entgiftung in Gegenwart von **SC<sub>CS</sub>** war 3500-mal schneller als die Spontanhydrolyse von VX unter denselben Bedingungen. Auch andere V-Stoffe wie CVX, VR und VM konnten mit ähnlichen Halbwertszeiten abgebaut werden.



**Abbildung 2.4:** Strukturen der von Schneider synthetisierten Verbindungen **SC<sub>CS</sub>** (links) und **SC<sub>CS2</sub>** (rechts).

Mechanistische Studien zeigten darüber hinaus, dass bei der Entgiftung selektiv die P-S-Bindung in den V-Stoffen gespalten und somit nur ungiftige Abbauprodukte gebildet wurden.<sup>[83]</sup> Allerdings waren die erreichten Halbwertszeiten für einen möglichen *in vivo* Einsatz dieser Scavenger noch zu hoch.

Analog zu den Analysen bei den Cyclodextrinscavengern wurde auch bei den Calixarenderivaten untersucht, ob die Rezeptoreinheit für die Aktivität des Scavengers notwendig ist. Hierfür wurde das Derivat **SB<sub>CS</sub>** (Abbildung 2.5) ohne die Calixareneinheit synthetisiert und hinsichtlich seiner Entgiftungseigenschaften untersucht.<sup>[83]</sup>

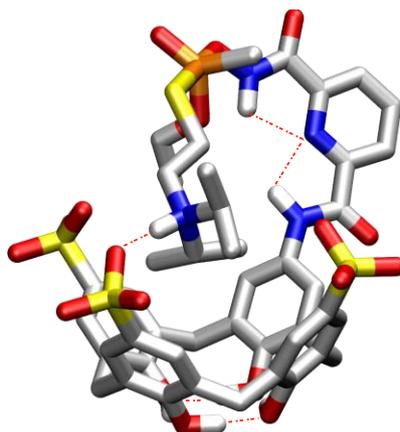


**Abbildung 2.5:** Strukturen der von Schneider synthetisierten Verbindungen **SB<sub>CS</sub>** (links) und **mSB<sub>CS</sub>** (rechts).

Es zeigte sich, dass diese Verbindung keinerlei nennenswerten Effekt auf die VX-Entgiftung hat, wodurch auch bei diesen Scavengern die Komplexbildung als unverzichtbarer Schritt der Entgiftung identifiziert wurde. Um genauere Informationen über das Ausmaß der Komplexbildung im Entgiftungsassay zu erhalten, wurden mit dem methylierten Derivat **mSB<sub>CS</sub>** (Abbildung 2.5) und VX eine quantitative Bindungsstudie durchgeführt, wobei für den Komplex eine Bindungskonstante von  $K_a = 1,3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  ermittelt wurde (37 °C; pD = 7,81; 0,1 M Phosphatpuffer in D<sub>2</sub>O).<sup>[83]</sup>

Es zeigte sich, wie auch schon bei einigen Cyclodextrinderivaten, dass Hydroxamsäuren eine hohe Aktivität bei der Entgiftung neurotoxischer Organophosphonate aufweisen.<sup>[72-77][83]</sup> Diese Aktivität beruht zum einen auf einer günstigen Vororganisation der einzelnen Gruppen im Scavenger, zum anderen auf der intrinsischen Reaktivität der Hydroxamsäuren.<sup>[84]</sup>

Bei der Vororganisation von **SC<sub>CS</sub>** spielen Wasserstoffbrückenbindungen wahrscheinlich eine wichtige Rolle. Für eine Entgiftung der V-Stoffe durch Spaltung der P-S Bindung müssen sich das Sauerstoffatom der Hydroxamsäure und das Schwefelatom des NOP in einem fünffachkoordinierten Übergangszustand oder Intermediat apikal gegenüberstehen. Berechnungen zeigten, dass ein solches Intermediat durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Stickstoffatom des Pyridinrings und den NH-Protonen der Amid- sowie der Hydroxamsäuregruppe und einer weiteren Wasserstoffbrücke zwischen der protonierten Aminogruppe des NOP und einer deprotonierten Sulfonatgruppe konformativ stabilisiert wird (Abbildung 2.6).<sup>[84]</sup>

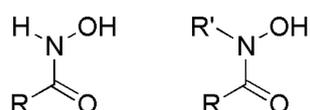


**Abbildung 2.6:** Mittels DFT-Rechnungen (B3LYP-D3/6-31G\*) ermittelte Struktur des möglichen Intermediats nach dem nukleophilen Angriff der Hydroxamsäure am Phosphoratom des NOP in der Gasphase. Die H-Brücken sind mit gestrichelten Linien dargestellt.<sup>[84]</sup>

Bei Benzolderivaten können keine intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet werden, die den Substituenten am Calixaren konformativ stabilisieren. Dies könnte die geringere Aktivität des Derivats  $\text{SC}_{\text{CS}2}$  erklären.

### 2.2.3.1. Hydroxamsäuren

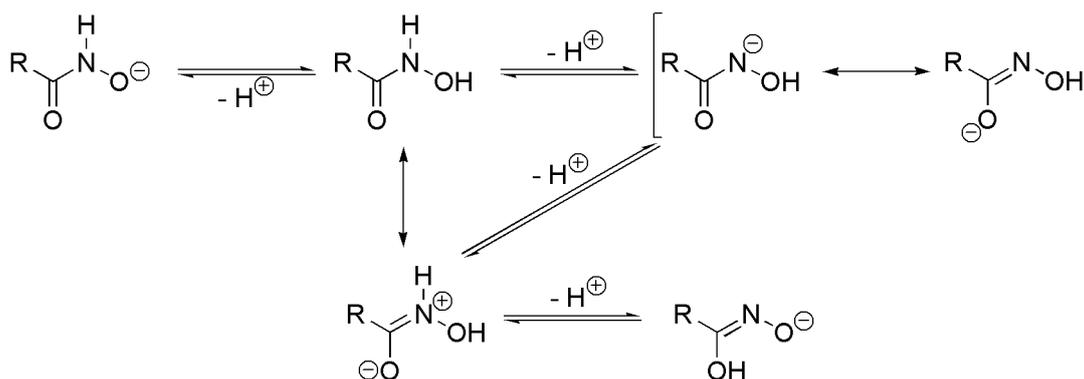
Hydroxamsäuren scheinen sich aufgrund der Ergebnisse vorangegangener Studien als nukleophile Gruppen in Scavengern für V-Stoffe besonders zu eignen.<sup>[83]</sup> Hydroxamsäuren sind Derivate von Hydroxylaminen bzw. Carbonsäuren. Sie werden in primäre und sekundäre Hydroxamsäuren unterteilt, wobei sekundäre Hydroxamsäuren am Stickstoff funktionalisiert sind (Abbildung 2.7).<sup>[85]</sup>



**Abbildung 2.7:** Allgemeine Strukturen einer primären (links) und sekundären (rechts) Hydroxamsäure.

Aufgrund des teilweisen Doppelbindungscharakters der C-N-Bindung und der Möglichkeit intra- und intermolekular mehrere H-Brückenbindungen auszubilden, können Hydroxamsäuren *E*- und *Z*-Konformere ausbilden. In protischen Lösungsmitteln wie Wasser ist das *Z*-Konformer begünstigt.

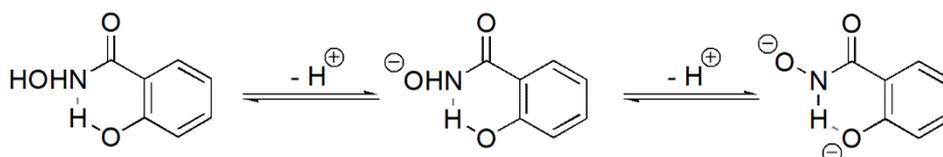
Die Reaktivität von Hydroxamsäuren hängt stark von deren Azidität ab, wobei primäre Hydroxamsäuren sowohl an der OH- als auch an der NH-Gruppe deprotoniert werden können. Welche Reaktion bevorzugt ist, hängt vom Lösungsmittel und dem Rest an der Hydroxamsäuregruppe ab.<sup>[85]</sup> In Wasser besitzen Hydroxamsäuren eine stärker ausgeprägte OH-Azidität, sodass die Hydroxamationen in diesem Medium *O*-Nukleophile sind.<sup>[85]</sup> In Schema 2.1 sind alle möglichen einfach deprotonierten Formen einer primären Hydroxamsäure gezeigt.



**Schema 2.1:** Mögliche Formen einer einfach deprotonierten Hydroxamsäuregruppe.

Die Reaktivität von Hydroxamsäuren und anderer  $\alpha$ -Effekt-Nukleophile bei der Umsetzung mit Organophosphonaten ist schon lange bekannt und wird seit den 1950er Jahren systematisch untersucht.<sup>[86,87]</sup>  $\alpha$ -Effekt Nukleophile weisen im Vergleich zu anderen Nukleophilen mit gleicher Basizität eine deutlich höhere Nukleophilie auf. So sind verschiedene Hydroxamate 300–800-mal nukleophiler als Phenolate mit gleicher Basizität.<sup>[85]</sup> Da auch die Elektronendichte und Polarisierbarkeit einen Einfluss auf die Nukleophilie der Hydroxamsäuren haben, lässt sich diese durch die Einführung von Substituenten in geeigneten Positionen aromatischer Hydroxamsäuren beeinflussen. Der  $pK_s$ -Wert aromatischer Hydroxamsäuren liegt in der Regel bei Werten zwischen 8 und 9, wobei Substituenten am Ring diesen Wert beeinflussen.<sup>[85][86][88]</sup> In Tabelle 2.1 sind einige aromatische Hydroxamsäuren mit ihren  $pK_s$ -Werten aufgeführt.

Bei Benzohydroxamsäure führen Substituenten mit einem  $-M$ -Effekt ( $\text{NO}_2$ ) oder  $-I$ -Effekt ( $\text{Cl}$ ) in *para*- und in *meta*-Position zu einer Absenkung des  $pK_s$ -Wertes, während Substituenten mit  $+M$ -Effekt ( $\text{OH}$ ,  $\text{OMe}$ ) und  $+I$ -Effekt ( $\text{Me}$ ) diesen Wert leicht erhöhen.<sup>[85–88]</sup> Diese Veränderungen lassen sich durch die Stabilisierung bzw. Destabilisierung der negativen Ladung der entstehenden Hydroxamate durch die jeweiligen Gruppen erklären. Durch eine Hydroxygruppe in *ortho*-Position steigt die Azidität allerdings stark an. Hierbei spielt die Ausbildung von intramolekularen H-Brückenbindungen eine wichtige Rolle (Abbildung 2.7).<sup>[85][87]</sup>

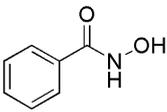
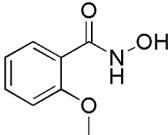
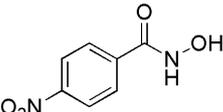
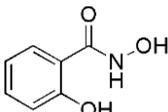
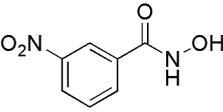
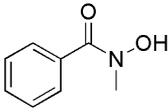
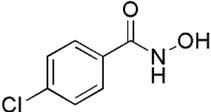
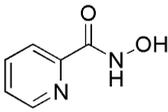
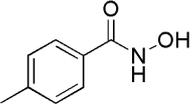
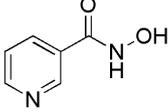
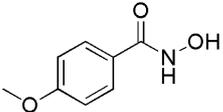
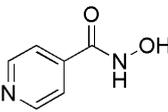
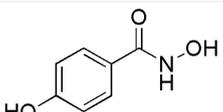
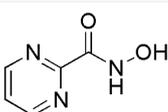


**Abbildung 2.7:** Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen (grau) bei der Deprotonierung von 2-Hydroxybenzohydroxamsäure.<sup>[85]</sup>

Die protonierte Hydroxygruppe kann dabei als Wasserstoffbrückendonator fungieren und die einfach deprotonierte Spezies stabilisieren. Dadurch steigt die Azidität der neutralen Verbindung an. Die deprotonierte Hydroxygruppe kann als Wasserstoffbrückenakzeptor dienen, wodurch das Dianion

stabilisiert wird.<sup>[85]</sup> Bei Derivaten mit einer Methoxygruppe in *ortho*-Position ist dieser Effekt substantiell schwächer ausgeprägt.

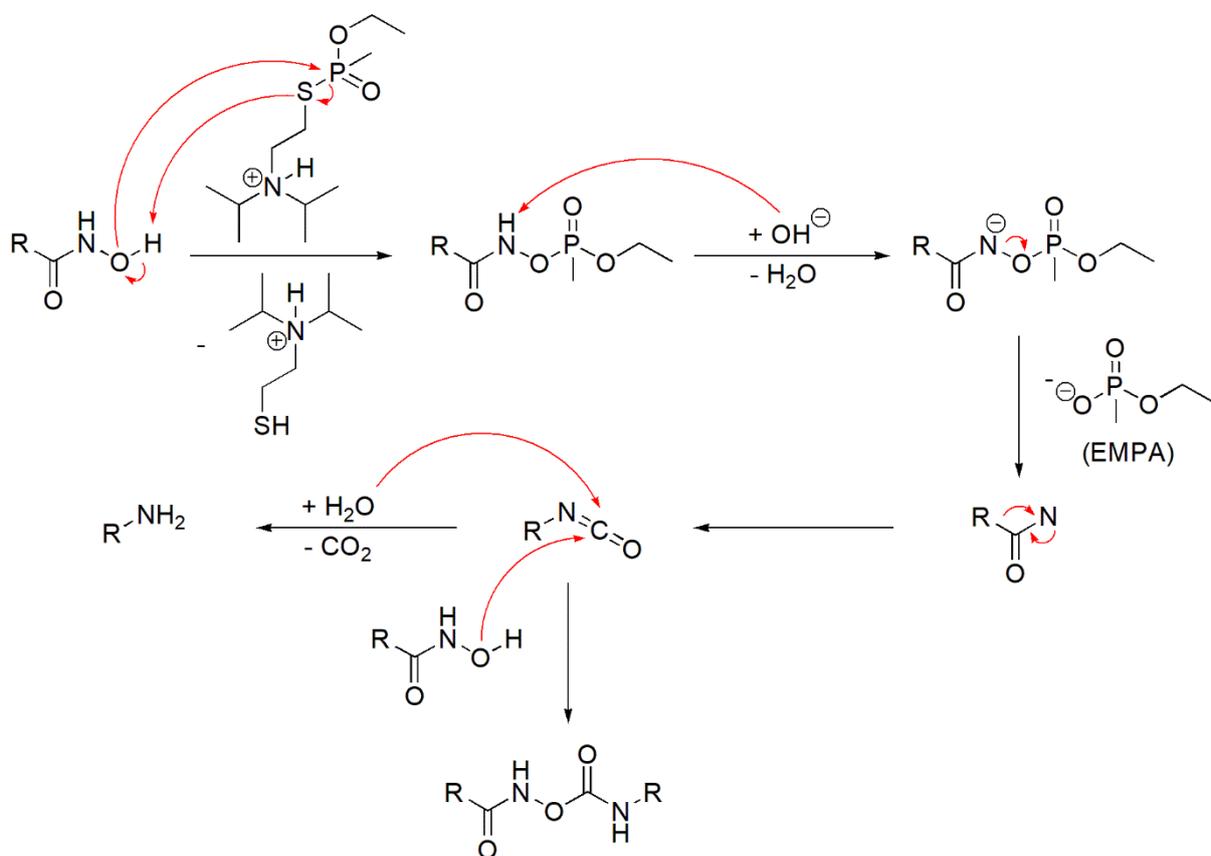
**Tabelle 2.1:** pK<sub>s</sub>-Werte verschiedener aromatischer Hydroxamsäuren in H<sub>2</sub>O.

Hydroxamsäure	pK <sub>s</sub> -Wert	Hydroxamsäure	pK <sub>s</sub> -Wert
	8,86 <sup>[85]</sup>		8,50 <sup>[85]</sup>
	7,92 <sup>[88]</sup>		1: 7,52 <sup>[85]</sup> 2: 9,57 <sup>[85]</sup>
	8,07 <sup>[86]</sup>		8,28 <sup>[88]</sup>
	8,58 <sup>[86]</sup>		8,39 <sup>[85]</sup>
	8,90 <sup>[86]</sup>		8,09 <sup>[85]</sup>
	9,00 <sup>[88]</sup>		7,67 <sup>[85]</sup>
	8,93 <sup>[88]</sup>		7,88 <sup>[86]</sup>

Auch eine Methylierung des Stickstoffatoms der Hydroxamsäuregruppe erhöht die Säurestärke.<sup>[88]</sup> Bei Hydroxamsäuren, die sich von elektronenärmeren aromatischen Systemen wie Pyridin- und Pyrimidinderivaten ableiten, sinkt der pK<sub>s</sub>-Wert ebenfalls, wobei die Position des Stickstoffatoms im Ring eine wichtige Rolle spielt.<sup>[86]</sup> Die Erhöhung der Säurestärke führt gleichermaßen zur Absenkung der Basenstärke der resultierenden Hydroxamationen. Folglich sinkt deren Nukleophilie und die Geschwindigkeitskonstante für die Reaktion mit Organophosphonaten. Hierbei stehen Basizität und Geschwindigkeitskonstante in einem linearen Zusammenhang.<sup>[85]</sup> Eine Ausnahme bildet das Dianion von 2-Hydroxybenzohydroxamsäure. Hier wurde eine deutlich höhere Reaktivität festgestellt als für den pK<sub>s2</sub>-Wert von 9,57 erwartet wurde. Ursache hierfür sind die oben genannten Nachbargruppeneffekte der Hydroxygruppe.<sup>[85]</sup> Ein niedrigerer pK<sub>s</sub>-Wert der Hydroxamsäuren sorgt aber auch dafür, dass in gepufferten Lösungen ein größerer Anteil der Hydroxamsäure deprotoniert und somit als reaktives

Hydroxamat vorliegt. Folglich kann unter solchen Bedingungen ein niedrigerer  $pK_S$ -Wert zu schnelleren Reaktionen mit Elektrophilen führen.<sup>[85]</sup>

Mechanistische Studien mit  $SCCs$  zeigten, dass bei der Entgiftung von V-Stoffen selektiv die P-S-Bindung in den NOPs gespalten wird.<sup>[83]</sup> Dieser Reaktionsweg wurde auch bei der Hydrolyse von VX mit Oximen und Hydroxamsäuren ohne Rezeptoreinheit gemacht.<sup>[87]</sup> Die bei der Reaktion zunächst gebildete phosphonylierte Hydroxamsäure wird anschließend gemäß der Lossen-Reaktion abgebaut: Zunächst wird die NH-Gruppe deprotoniert und durch Abspaltung von *O*-Ethylmethylphosphonsäure (EMPA) in ein Nitren überführt. Dieses lagert zum entsprechenden Isocyanat um und reagiert schließlich zum Beispiel mit Wasser zu einem Amin oder mit einer weiteren Hydroxamsäure zum entsprechenden Produkt (Schema 2.2).<sup>[83]</sup>



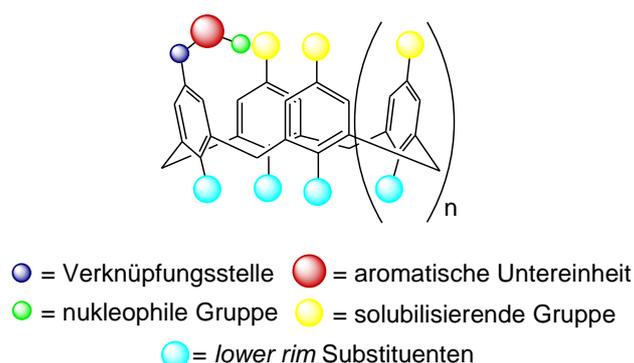
**Schema 2.2:** Allgemeiner Reaktionsmechanismus der Entgiftung von VX mit anschließendem Lossen-Abbau und Reaktion mit  $H_2O$  bzw. einer weiteren Hydroxamsäure.

Folglich sind Scavenger mit Hydroxamsäuren als nukleophiler Gruppe nach einmaliger Reaktion irreversibel modifiziert und müssen daher in stöchiometrischen Mengen verabreicht werden. Durch Verwendung sekundärer Hydroxamsäuren, die am Stickstoffatom z.B. alkyliert wurden, könnte der Lossen-Abbau allerdings verhindert werden und somit potentiell katalytische Scavenger erhalten werden.<sup>[85]</sup>

### 3. Aufgabenstellung

Für den in vivo Einsatz von niedermolekularen Scavengern für V-Stoffe sind wesentlich geringere Halbwertszeiten der Entgiftung notwendig als jene, die mit den bisher identifizierten Scavengern, z. B. mit dem von Schneider synthetisierten Calixarenderivat **SC<sub>CS</sub>**, erreicht werden konnten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Scavenger auf Basis von **SC<sub>CS</sub>** darzustellen und durch gezielte strukturelle Veränderung die Scavengeraktivität zu verbessern. Hierfür sollten die in Schema 3.1 schematisch hervorgehobenen Strukturelemente des Scavengers modifiziert werden.



**Schema 3.1:** Allgemeine Struktur der potentiellen Scavenger auf Basis von Calixarenen,  $n = 1, 2$ .

Das erste Hauptaugenmerk lag auf der strukturellen Veränderung der funktionellen Gruppe des Scavengers. Es sollte zunächst untersucht werden, ob es effektivere Nucleophile für die Entgiftung von V-Stoffen als Hydroxamsäuren gibt. Zu diesem Zweck sollten andere nukleophile Einheiten bei sonstiger Beibehaltung der Scavengerstruktur getestet werden. Nach Identifikation der aktivsten nukleophilen Gruppe sollte anschließend die aromatische Untereinheit zwischen dieser Gruppe und dem Calixarengrundgerüst variiert werden. Dabei sollte der Einfluss zusätzlicher Substituenten in der aromatischen Einheit von **SC<sub>CS</sub>**, aber auch die Verwendung anderer (hetero)aromatischer Strukturelemente untersucht werden (Schema 3.2). Außerdem sollte der Einfluss der Gruppe, mit welcher der aromatische Substituent und das Calixarengrundgerüst verbunden sind, auf die Entgiftungsaktivität getestet werden. Bei diesen Modifikationen sollte das Sulfonatocalix[4]aren als Grundgerüst strukturell nicht verändert werden.

Schließlich sollte auch das Calixarengrundgerüst selbst strukturell verändert werden. In diesem Zusammenhang sollte beispielsweise die Aktivität von Scavengern auf Calix[5]arenbasis ermittelt werden. Diese Calix[5]arendervate sollten am *lower rim* unsubstituiert oder alkyliert sein, um den Einfluss von Substituenten zu testen, welche die *cone*-Konformation des Calixarens stabilisieren.

Zur weiteren Modifikation sollten die Sulfonatogruppen am *upper rim* von **SC<sub>CS</sub>** gegen andere Säuregruppen ausgetauscht werden. Hierbei sollte sowohl der Einfluss von Carboxylat- als auch der von Phosphonatgruppen auf die Eigenschaften der Verbindungen untersucht werden. Schließlich sollten

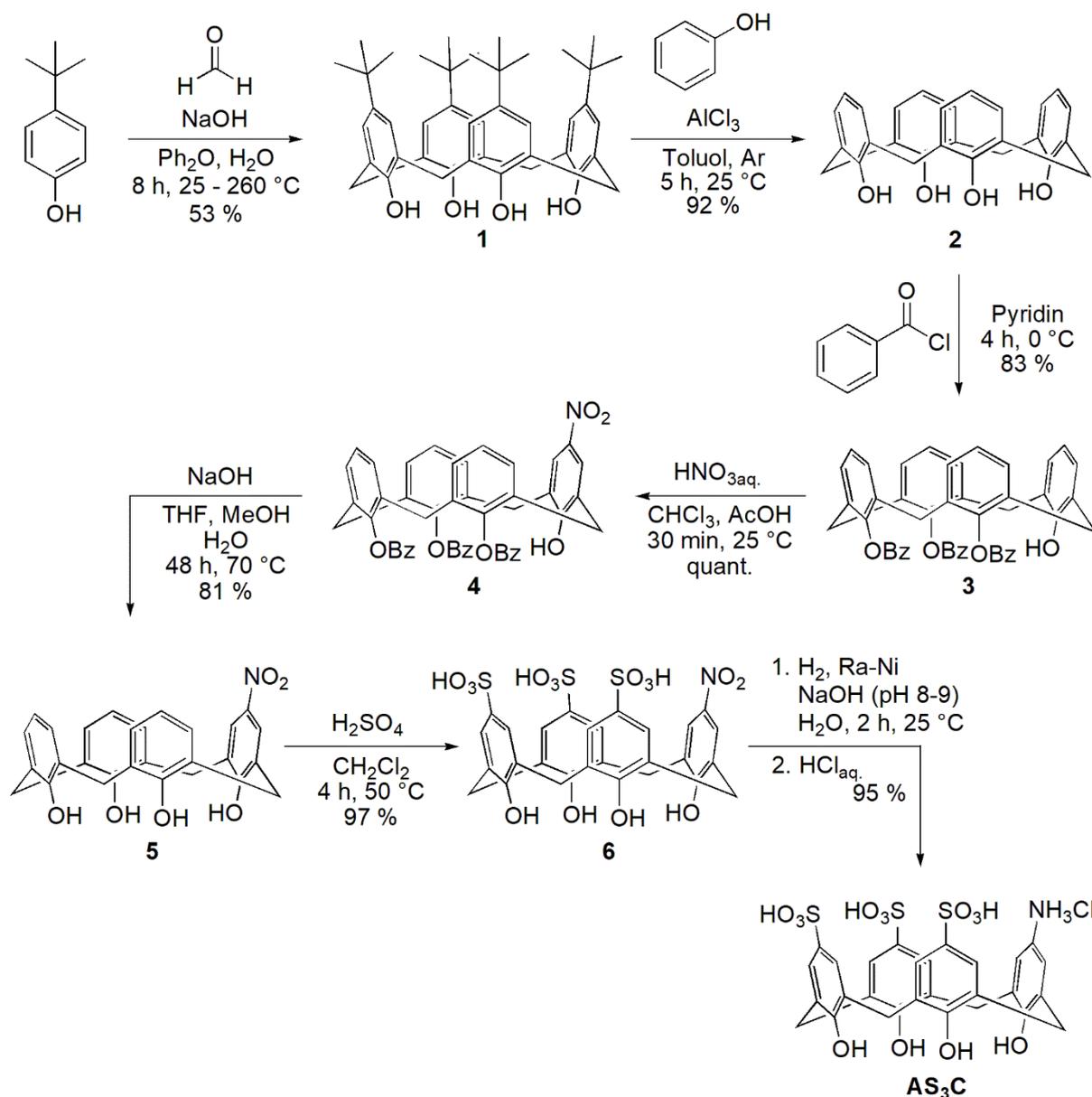
auch Calixarenderivate mit mehr als einer nukleophilen Gruppe dargestellt werden. Auf diese Weise sollte idealerweise mit Hilfe einer iterativen Vorgehensweise die Scavengeraktivität der Calixarene systematisch gesteigert werden.

Aufgrund der Bedeutung des initialen Komplexbildungsschritts auf die Scavengeraktivität sollten im Verlauf der Arbeit parallel auch Bindungsstudien durchgeführt werden, um zu analysieren, welchen Einfluss die strukturellen Veränderungen auf die Kationenaffinität des Calixarens haben. Aus Gründen der Einfachheit sollte für diese Bindungsstudien das nicht-toxische Acetylcholin als Substrat eingesetzt werden. Da dessen Bindung an andere Rezeptoren schon in vorangegangenen Arbeiten charakterisiert worden war,<sup>[89]</sup> gaben die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse auch Aufschluss, wie sich die Kationenaffinität der Calixarene von der anderer Rezeptortypen unterscheidet.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

### 4.1. Synthese von 5-Amino-11,17,23-trisulfonatocalix[4]aren ( $AS_3C$ )

Für die Synthese von  $SC_{CS}$ -abgeleiteten Calixarenderivate diene 5-Amino-11,17,23-trisulfonato-calix[4]arens ( $AS_3C$ ) als zentrales Ausgangsprodukt. Diese Verbindung wurde in größeren Mengen benötigt, damit genug Ausgangsmaterial für die Synthese funktionalisierter Derivate zur Verfügung stand. Die siebenstufige, literaturbekannte Synthese von  $AS_3C$  (Schema 4.1.1) sollte deshalb leicht verändert werden, um das Produkt in hohen Ausbeuten und großer Reinheit zu erhalten. Der erste Schritt hierbei war die Synthese von 5,11,17,23-Tetra-*tert*-butylcalix[4]aren (**1**) aus 4-*tert*-Butylphenol und Formaldehyd.<sup>[36]</sup>



Schema 4.1.1: Reaktionssequenz zur Synthese von **1** ausgehend von 4-*tert*-Butylphenol.

Anschließend folgte die Dealkylierung von **1** mittels Retro-Friedel-Crafts-Reaktion zu Calix[4]aren **2**, um die Funktionalisierung des *upper rim* zu ermöglichen.<sup>[90]</sup> Das Produkt **2** wurde dann mit Benzoylchlorid in Pyridin umgesetzt, um das dreifach benzoyleerte 25,26,27-Tribenzoyloxy-28-hydroxycalix[4]aren (**3**) darzustellen.<sup>[91]</sup> Dieses Derivat wurde mittels Nitrierung durch Salpetersäure am nicht benzoyleerten Phenolring in einem Essigsäure/Chloroform-Gemisch zu 5-Nitro-25,26,27-tribenzoyloxy-28-hydroxycalix[4]aren (**4**) umgesetzt.<sup>[92]</sup> Die anschließende Verseifung der Estergruppen führte zum monofunktionalisierten 5-Nitro-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (**5**). Verbindung **5** wurde im Folgenden mit konzentrierter Schwefelsäure in Dichlormethan dreifach zu 5-Nitro-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]aren (**6**) sulfoniert.<sup>[82]</sup> Verbindung **6** wurde zuletzt mit H<sub>2</sub> und Raney-Nickel als Katalysator im leicht basischen Milieu reduziert und das so gebildete **AS<sub>3</sub>C** wurde durch Ausfällen mit Salzsäure als Hydrochlorid isoliert (Schema 4.1.7).<sup>[82]</sup>

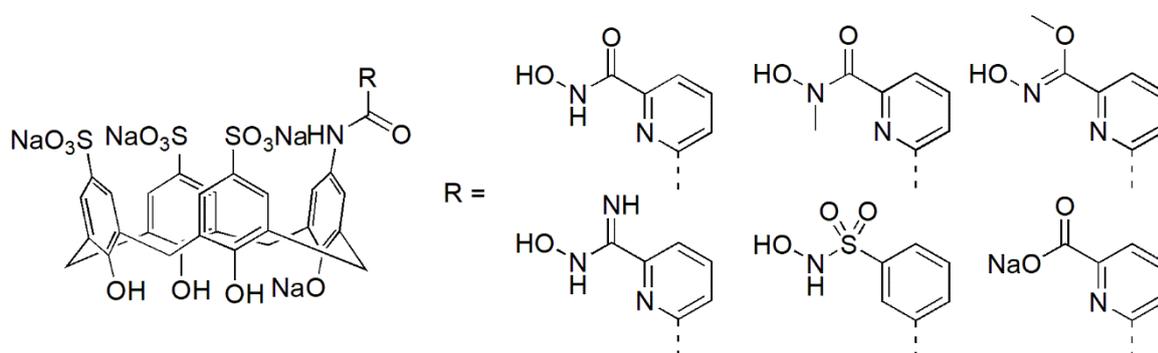
### Diskussion der Ergebnisse

Die Synthese des dreifach sulfonierten Aminocalix[4]arens erfolgte in einer siebenstufigen Sequenz literaturbekannter Reaktionen ausgehend von 4-*tert*-Butylphenol. Die ersten drei Reaktionen lieferten dabei ähnliche Ausbeuten wie in der Literatur beschrieben, wobei die erste Stufe mit 53 % die geringste Ausbeute aufwies. Diese lässt sich auf die Bildung vieler Nebenprodukte, genauer auf die Bildung von Calixarenen unterschiedlicher Ringgröße, und deren dadurch notwendige Abtrennung zurückführen. Da diese Reaktion aber mit großen Stoffmengen durchgeführt werden konnte und die Startmaterialien relativ günstig waren, stellte diese Ausbeute keinen limitierenden Faktor für nachfolgende Reaktionen dar. Durch leichte Modifikationen der Reaktionen konnten die Ausbeuten der folgenden Stufen teilweise erhöht werden. So wurde **4** nach der Reaktion nicht vollständig aufgereinigt, sondern nur vom Lösungsmittel befreit und anschließend direkt weiter umgesetzt. Die Verseifung zu **5** wurde bei geringeren Temperaturen mit höherer Reaktionszeit durchgeführt und als zusätzlicher Aufarbeitungsschritt wurde das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt. So konnte **5** in höherer Ausbeute als farblos und nicht wie in der Literatur beschrieben als grauer bis brauner Feststoff isoliert werden.<sup>[84][92]</sup> Die anschließende Sulfonierungsreaktion mit Schwefelsäure und die Reduktionsreaktion mit Raney-Nickel lieferten ähnlich wie in der Literatur beschrieben fast quantitative Ausbeuten. Bei der Reduktion zeigte sich, dass mit Raney-Nickel deutlich bessere Ausbeuten als zum Beispiel mit Zinnchlorid erhalten werden konnten, die Reaktion außerdem schneller verlief und das Produkt in höherer Reinheit anfiel. Es zeigte sich aber auch, dass das Endprodukt **AS<sub>3</sub>C** unter basischen Bedingungen nicht luftstabil war und innerhalb kürzester Zeit durch Sauerstoff oxidiert wurde. Daher wurde das Reaktionsgemisch sobald die Reaktion abgeschlossen war in konzentrierte Salzsäure gegeben, wodurch das Produkt als Hydrochlorid ausgefällt wurde. Durch anschließendes Waschen mit Wasser wurde **AS<sub>3</sub>C** analysenrein als farblos erhalten.

Die Gesamtausbeute über alle sieben Reaktionen lag bei 30 %, was einer durchschnittlichen Ausbeute von etwa 84 % pro Reaktionsschritt entspricht, wobei vor allem die erste Stufe für eine deutlich geringere Ausbeute sorgte. Mit diesen sehr guten Ausbeuten konnte das Endprodukt im Grammmaßstab dargestellt werden, wodurch ausreichende Mengen für anschließende Kupplungsreaktionen zur Verfügung standen.

## 4.2. Synthese potentieller Scavenger mit unterschiedlichen nukleophilen Gruppen

Zur Überprüfung, ob ausgewählte Derivate von Hydroxamsäuren V-Stoffe möglicherweise schneller entgiften als Hydroxamsäuren, wurden Synthesen durchgeführt um die in Abbildung 4.2.1 gezeigten Verbindungen zu erhalten.

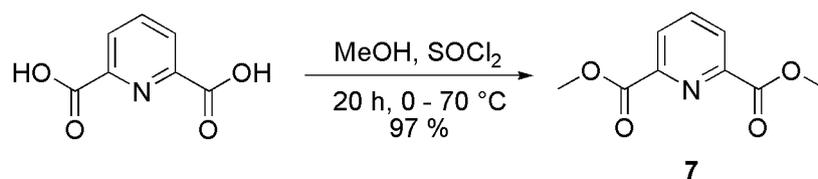


**Abbildung 4.2.1:** Potentielle Scavenger mit verschiedenen nukleophilen Gruppen.

In diesem Zusammenhang wurde der von Schneider synthetisierte Scavenger **SC<sub>CS</sub>** zu Vergleichszwecken erneut dargestellt. Das Amidoximderivat wurde synthetisiert, da Renard *et al.* auch für diese Nukleophile starke Aktivitäten bei der Entgiftung von Organophosphonaten beschrieb.<sup>[87]</sup> Außerdem wurde ein *N*-Hydroxysulfonsäureamid in die Untersuchungen einbezogen und die von **SC<sub>CS</sub>** abgeleitete Carbonsäure zu Vergleichszwecken synthetisiert. Weitere Zielverbindungen waren die *N*- und *O*-methylierten Hydroxamsäuren, um zu überprüfen, ob die Hydroxamsäuren bei der Entgiftungsreaktion als *O*-Nukleophile in der Hydroxamsäure-Form reagieren oder die tautomere Hydroxyimin-Form reaktiver ist. Durch die *N*-Methylierung könnte gegebenenfalls der Lossen-Abbau verhindert werden, womit potentiell katalytische Scavenger zugänglich wären.

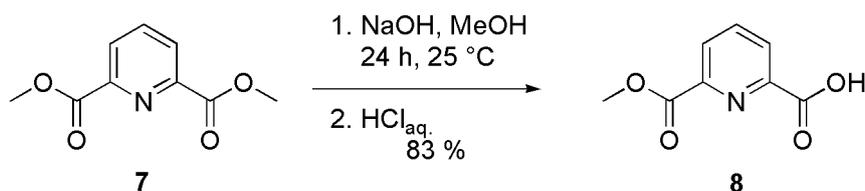
### 4.2.1. Hydroxamsäuren

Für die Synthese von **SC<sub>CS</sub>** wurde in einem ersten Schritt 2,6-Pyridindicarbonsäure mit MeOH/SOCl<sub>2</sub> in den entsprechenden Dimethylester **7** überführt (Schema 4.2.1).<sup>[93]</sup>



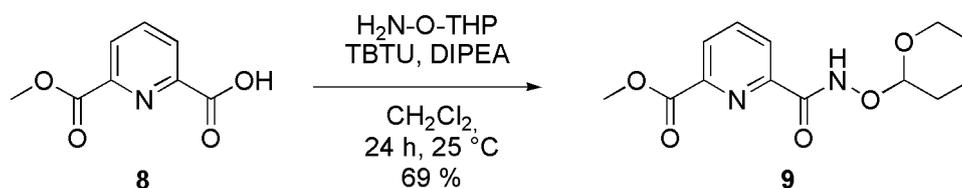
**Schema 4.2.1:** Veresterung von 2,6-Pyridindicarbonsäure zu **7**.

Das Produkt wurde in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Die darauffolgenden Reaktionen wurden mit leichten Abwandlungen nach der von Schneider beschriebenen Route durchgeführt.<sup>[83]</sup> Zunächst erfolgte die einseitige Hydrolyse von **7** mit Natriumhydroxid in Methanol (Schema 4.2.2).



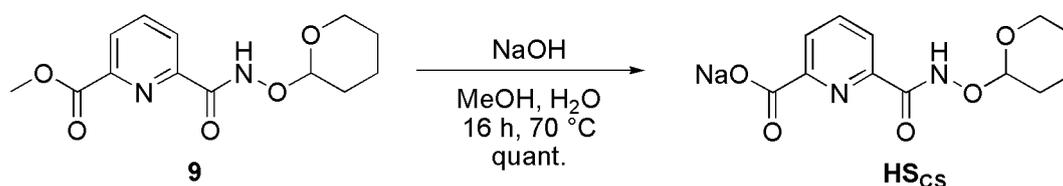
**Schema 4.2.2:** Verseifung von **7** zu **8**.

Es folgte die Kupplung von **8** mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin mittels TBTU, wodurch die THP-geschützte Hydroxamsäure **9** erhalten wurde (Schema 4.2.3).



**Schema 4.2.3:** Kupplung von **8** zu **9**.

Verbindung **9** wurde anschließend erneut mit Natriumhydroxid verseift, um das gewünschte Endprodukt **HS<sub>CS</sub>** zu erhalten (Schema 4.2.4).

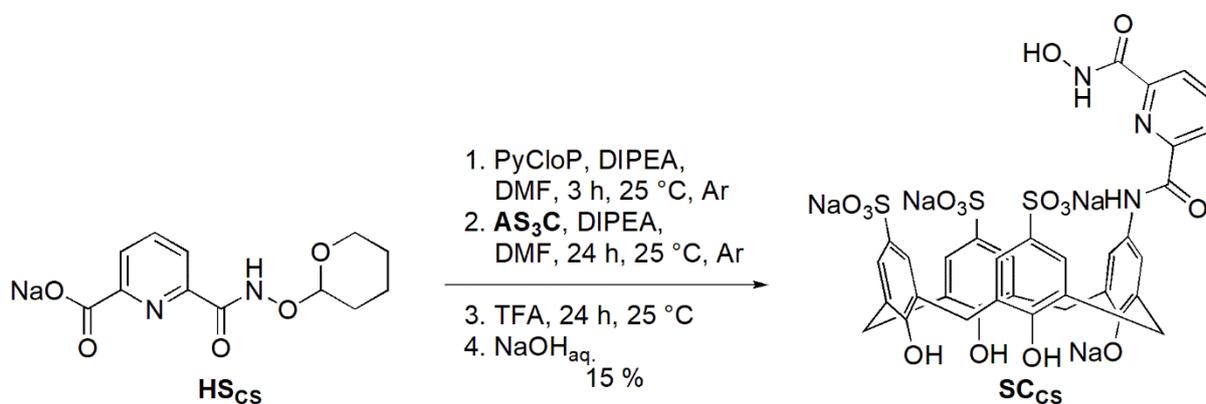


**Schema 4.2.4:** Verseifung von **9**.

Das Produkt konnte nicht in die entsprechende Carbonsäure überführt werden, da bei Ansäuern der Lösung die THP-Gruppe abgespalten wurde. Daher wurde das Natriumsalz **HS<sub>CS</sub>** mit **AS<sub>3</sub>C** gekuppelt (Schema 4.2.5).

Die Bedingungen der Kupplungsreaktion wurden im Vergleich zu Schneider etwas modifiziert,<sup>[83]</sup> wobei aber die gleichen Reagenzien eingesetzt wurden. Das Produkt **SC<sub>CS</sub>** wurde nach Aufarbeitung mittels

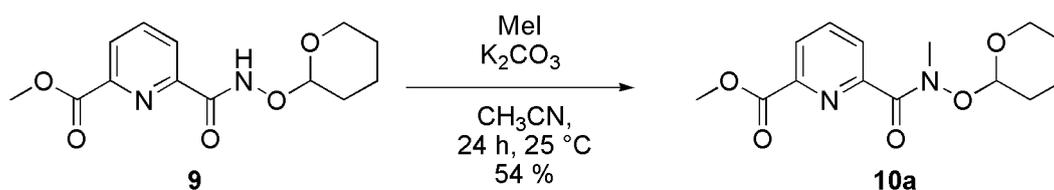
präparativer HPLC in das Natriumsalz überführt und dieses in einer Gesamtausbeute von 15 % analysenrein erhalten.



*Schema 4.2.5: Kupplung von HS<sub>CS</sub> mit AS<sub>3</sub>C.*

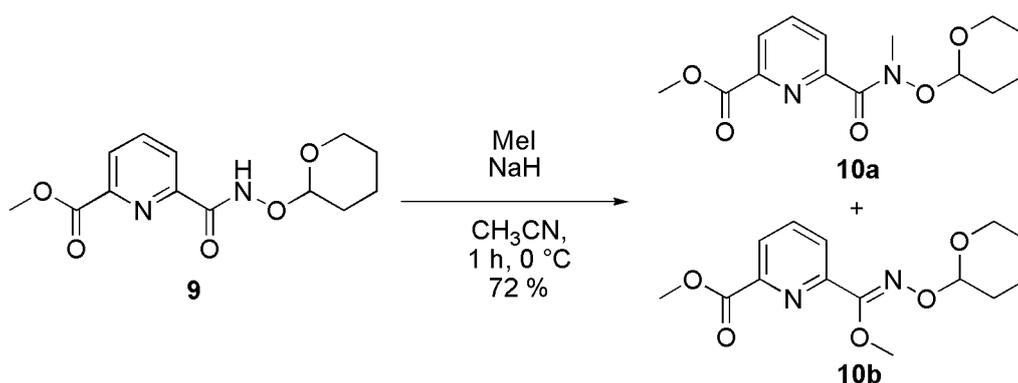
#### 4.2.2. Methylierte Hydroxamsäuren

Zur Synthese der methylierten Hydroxamsäuren wurde **9** mit Iodmethan methyliert, wobei zunächst Kaliumcarbonat als Base verwendet wurde (Schema 4.2.6).



*Schema 4.2.6: Methylierung von 9 zu 10a.*

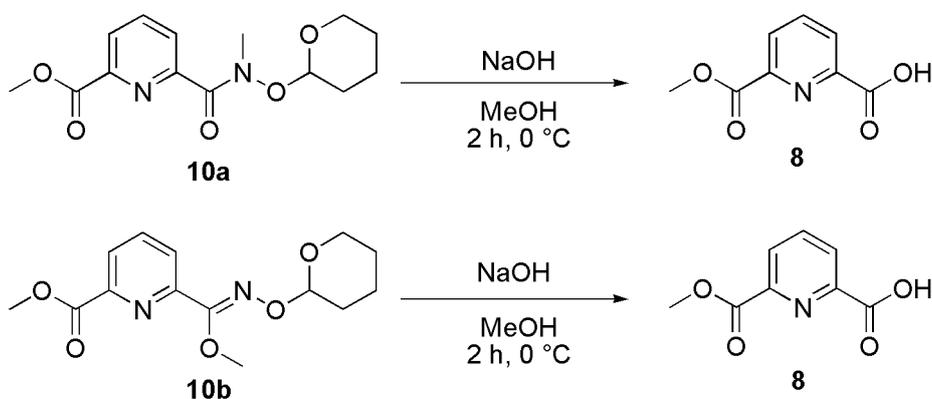
Unter diesen Bedingungen konnte das *N*-methylierte Produkt **10a** mit einer Ausbeute von 54 % erhalten werden. Eine analoge Reaktion wurde mit Natriumhydrid als Base durchgeführt (Schema 4.2.7).



*Schema 4.2.7: Methylierung von 9 zu 10a und 10b.*

Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde sowohl **10a** als auch das *O*-methylierte Isomer **10b** erhalten. Die Gesamtausbeute lag bei 72 %, wobei das Verhältnis **10a:10b** etwa 1:1 betrug. Diese methylierten Hydroxamsäuren wurden nach chromatographischer Trennung bei Raumtemperatur in einem Methanol/Wasser-Gemisch mit einem Äquivalent Natriumhydroxid umgesetzt, um die Methylester zu

hydrolysieren. Unter diesen Bedingungen wurde allerdings eine vollständige Hydrolyse und die Bildung von 2,6-Pyridindicarbonsäure beobachtet. Darum wurde die Reaktion in der Folge in reinem MeOH bei 0 °C durchgeführt (Schema 4.2.8).

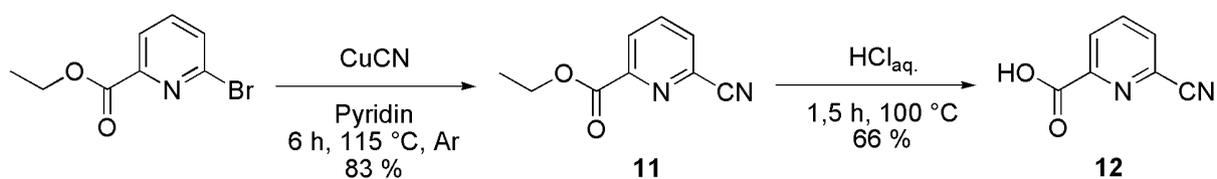


**Schema 4.2.8:** Hydrolyse von **10a** und **10b** mit NaOH in MeOH.

Unter diesen Bedingungen konnten die gewünschten Produkte jedoch ebenfalls nicht erhalten werden. Vielmehr wurden die *N*- bzw. *O*-Alkoxycarbonsäureamidgruppe unter Bildung des Monoesters **8** hydrolysiert.

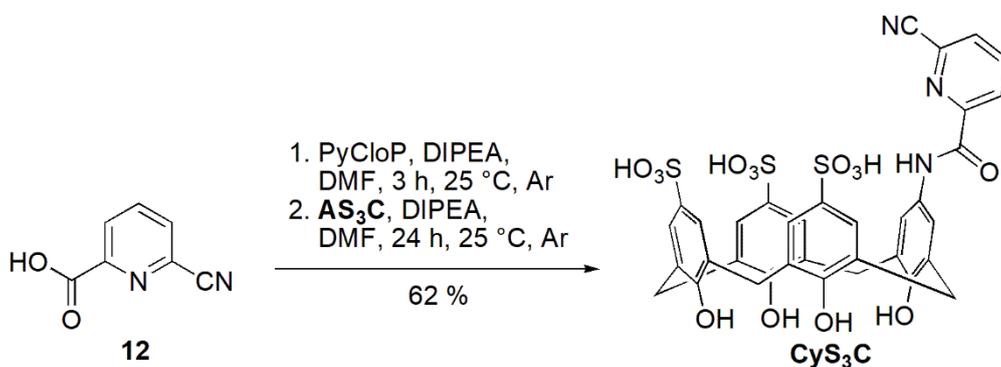
#### 4.2.3. Amidoxime

Zur Synthese des Amidoximderivats wurde zunächst 6-Brompicolinsäureethylester in das Nitril **11** überführt,<sup>[94]</sup> welches anschließend mit Salzsäure unter Bildung von **12** hydrolysiert wurde (Schema 4.2.9).<sup>[95]</sup>



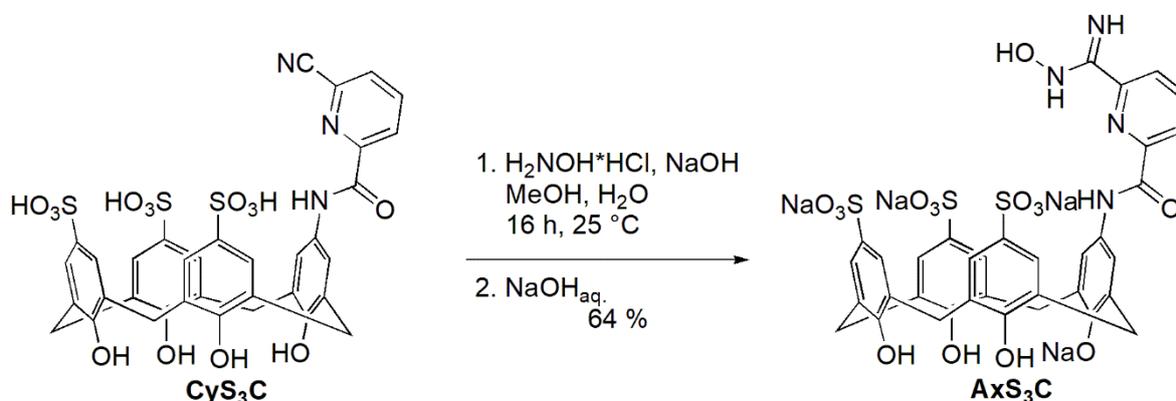
**Schema 4.2.9:** Synthese von **12** ausgehend von 6-Brompicolinsäureethylester.

Verbindung **12** wurde anschließend unter analogen Bedingungen wie HS<sub>CS</sub> mit AS<sub>3</sub>C gekuppelt (Schema 4.2.10).



**Schema 4.2.10:** Kupplung von **12** mit AS<sub>3</sub>C.

Das Kupplungsprodukt **CyS<sub>3</sub>C** wurde nach chromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 62 % erhalten. Es wurde anschließend mit Hydroxylamin in Methanol zum Amidoxim **AxS<sub>3</sub>C** umgesetzt (Schema 4.2.11).

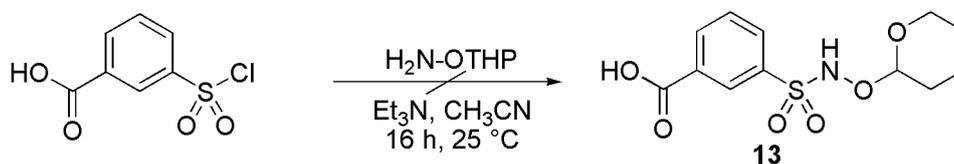


**Schema 4.2.11:** Reaktion von **CyS<sub>3</sub>C** zu **AxS<sub>3</sub>C**.

Nach chromatographischer Aufreinigung und Überführung in das Natriumsalz wurde **AxS<sub>3</sub>C** in einer Ausbeute von 64 % analysenrein isoliert.

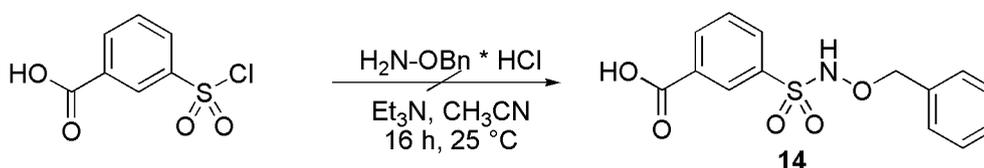
#### 4.2.4. *N*-Hydroxysulfonsäureamide

Zur Synthese eines *N*-Hydroxysulfonsäureamids wurde 3-Carboxybenzolsulfonylchlorid mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin umgesetzt (Schema 4.2.12).



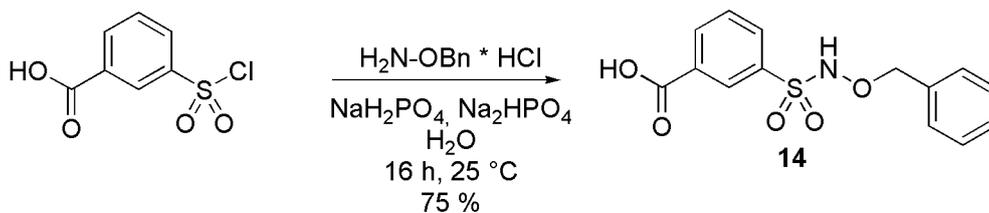
**Schema 4.2.12:** Versuchte Synthese von **13**.

Dabei kam es jedoch zu keinem vollständigen Umsatz und **13** konnte nur in geringer Reinheit erhalten werden. Um Nebenreaktionen zu vermeiden, wurde statt *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid verwendet (Schema 4.2.13).



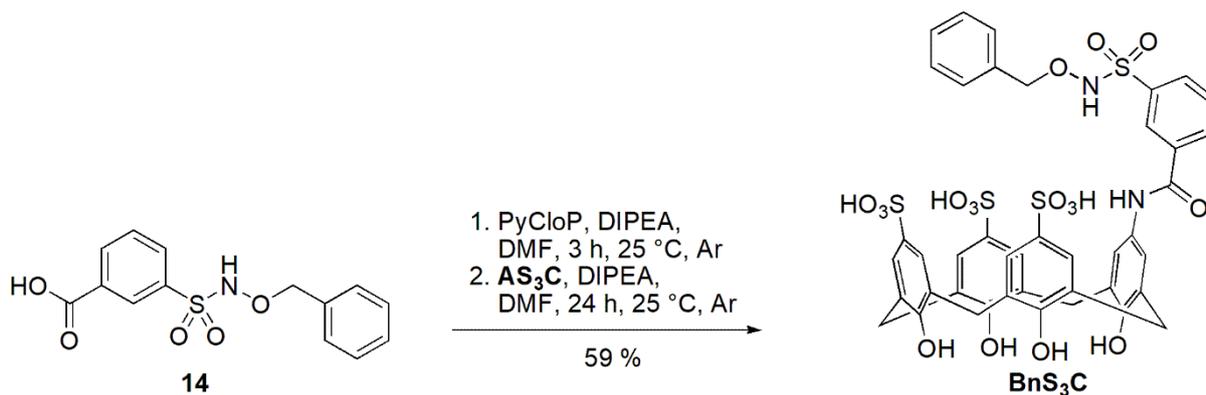
**Schema 4.2.13:** Versuchte Synthese von **14**.

Auch hier konnte das Produkt **14** nicht rein isoliert werden. Ein weiterer Versuch unter Verwendung von Phosphatpuffer als Lösungsmittel führte schließlich zum Produkt (Schema 4.2.14).



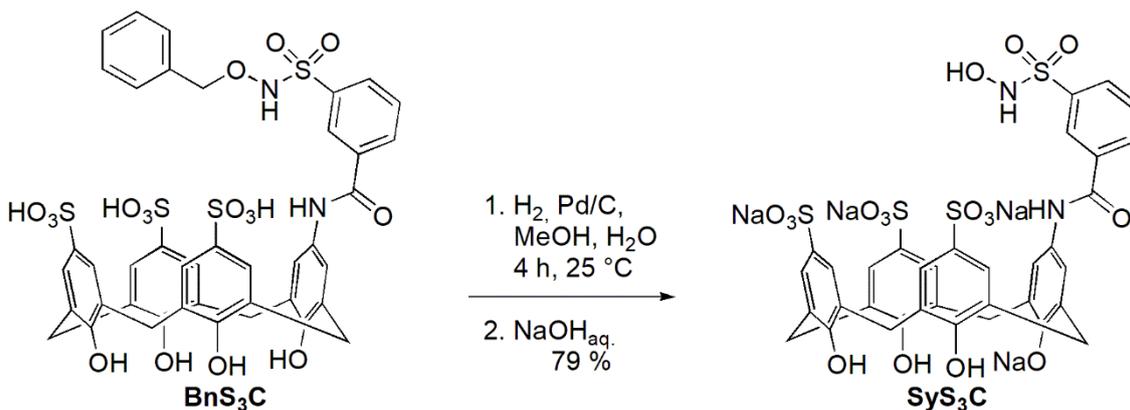
**Schema 4.2.14:** Synthese von **14** in Phosphatpuffer.

Verbindung **14** wurde durch Ausfällen aus Salzsäure als Carbonsäure erhalten. Diese wurde anschließend mit **AS<sub>3</sub>C** gekuppelt um das benzylgeschützte Derivat **BnS<sub>3</sub>C** zu erhalten (Schema 4.2.15).



**Schema 4.2.15:** Kupplung von **14** mit **AS<sub>3</sub>C**.

Das Kupplungsprodukt wurde nach Aufarbeitung mittels präparativer HPLC analysenrein in einer Ausbeute von 59 % erhalten. **BnS<sub>3</sub>C** wurde anschließend unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre, mit Pd/C als Katalysator, hydriert (Schema 4.2.16).



**Schema 4.2.16:** Reduktion von **BnS<sub>3</sub>C** zu **SyS<sub>3</sub>C**.

Das Produkt wurde nach chromatographischer Aufreinigung in das Natriumsalz überführt, welches in einer Ausbeute von 79 % isoliert wurde. Es konnte jedoch weder mittels Massenspektrometrie noch mittels NMR-Spektroskopie oder Elementaranalyse eindeutig nachgewiesen werden, dass es sich um das gewünschte Produkt und nicht um das entsprechende Sulfonsäureamid **SaS<sub>3</sub>C** (Abbildung 4.2.2) handelte, welches durch Reduktion der *N*-Hydroxysulfonsäureamidgruppe bei der Hydrierung auch entstanden sein könnte.

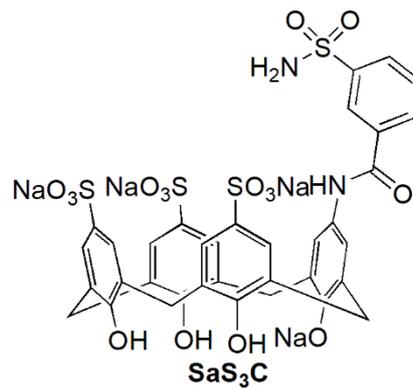


Abbildung 4.2.2: Strukturformel von  $SaS_3C$ .

Ursache hierfür ist, dass massenspektrometrisch analog zu  $AxS_3C$  kein Ion detektiert werden konnte, welches dem Produkt  $SyS_3C$  zugeordnet werden konnte (Abbildung 4.2.3).

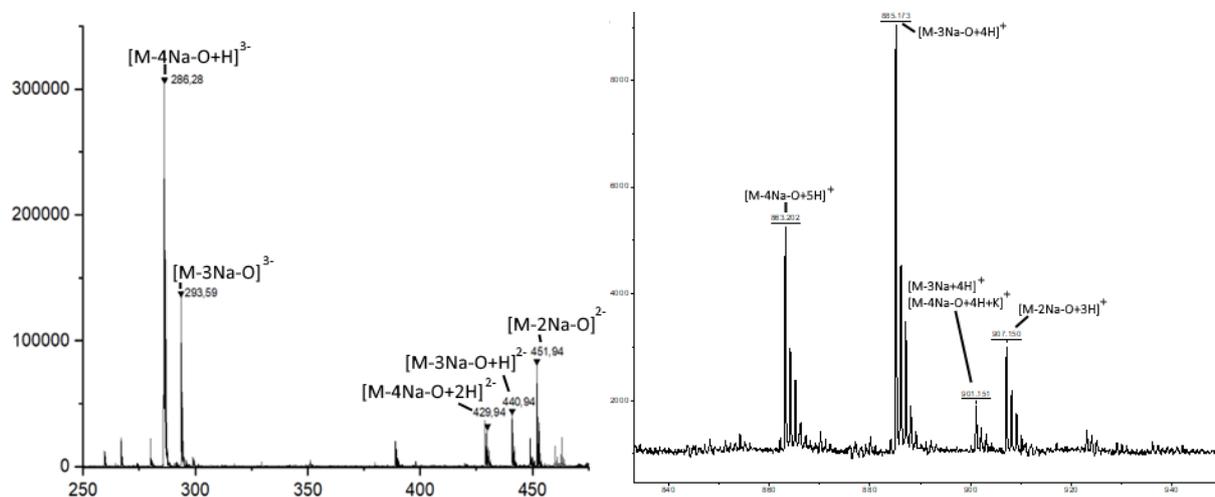


Abbildung 4.2.3: ESI- (links) und MALDI- (rechts) MS-Spektren vom erhaltenen Produkt der Synthese von  $SyS_3C$ .

So wurden im ESI-MS-Spektrum dreifach und zweifach negativ geladene Spezies detektiert, welche durch die Abspaltung eines Sauerstoffatoms und von Natrium bzw. dessen Austausch gegen Wasserstoff entstehen (vgl. Abbildung 4.2.3). Im MALDI-MS-Spektrum sind nur Peaks zu sehen, die einfach positiv geladenen Ionen zuzuordnen sind, deren Massen ebenfalls der Masse des Produkts unter Abspaltung eines Sauerstoffatoms entsprechen. Lediglich ein schwaches Signal bei  $m/z = 901,15$  würde zum eigentlichen Produkt ( $[M-3Na+4H]^+$ ) passen, könnte aber auch auf den Austausch von Natrium gegen Kalium zurückzuführen sein ( $[M-4Na-O+4H+K]^+$ ). Diese Beobachtungen könnten zwar, wie bei anderen Derivaten auch,<sup>[83]</sup> auf Fragmentierungen während der Messung zurückgeführt werden, jedoch ist die Zusammensetzung des Produkts auch mittels NMR und Elementaranalyse schwer zu bestimmen. Im  $^{13}C$ -NMR gibt es keine Signale, die eine eindeutige Unterscheidung zwischen  $SyS_3C$  und  $SaS_3C$  ermöglichen und die mittels Elementaranalyse bestimmte Zusammensetzung ist aufgrund der unterschiedlichen Anzahl von Wassermolekülen, die in den isolierten Produkten verbleiben und teilweise in der Cavität

gebunden werden, nicht eindeutig. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produkts sind ebenfalls nur Signale zu erkennen, die bei beiden möglichen Produkten auftreten (Abbildung 4.2.4).

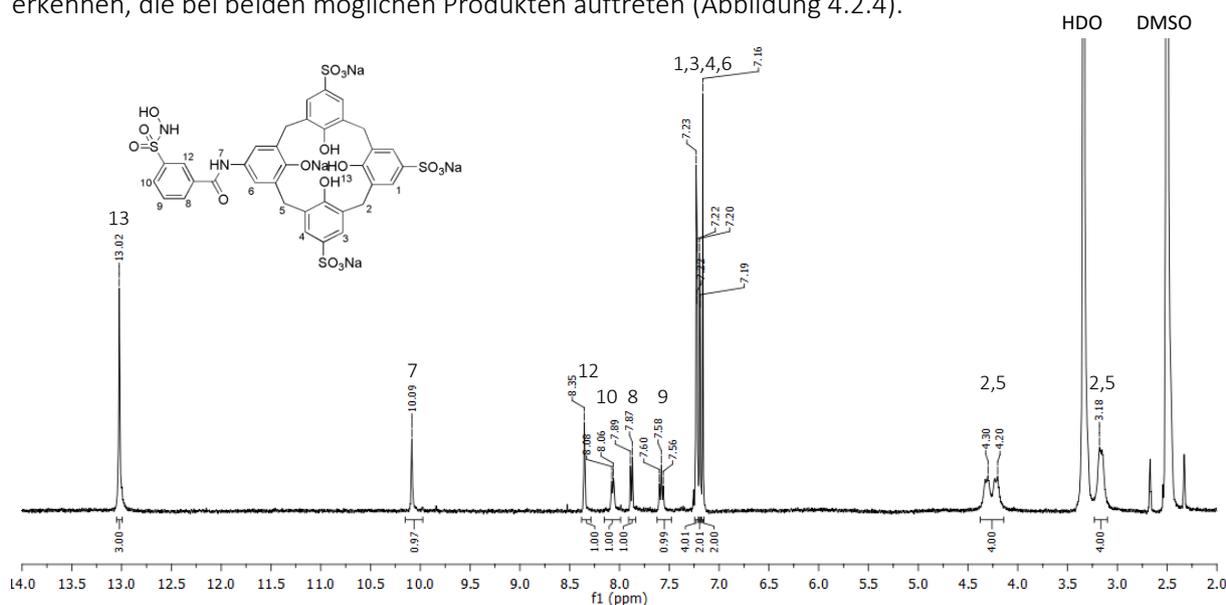
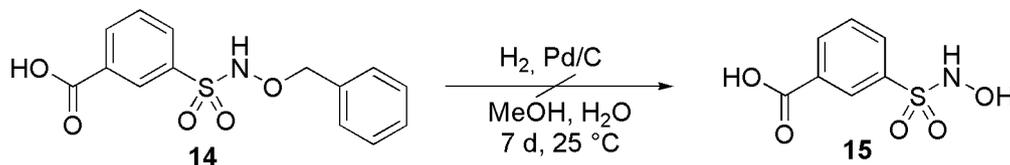


Abbildung 4.2.4:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von  $\text{SyS}_3\text{C}$  in  $\text{DMSO-d}_6$ .

In diesem Spektrum sind neben den aromatischen und aliphatischen Signalen des Calixaren- und Pyridin-Restes bei 13.02 ppm das Signal der drei protonierten Hydroxygruppen am *lower rim* des Calixaren zu erkennen. Eine OH-Gruppe ist deprotoniert.<sup>[96]</sup> Das Signal bei 10,09 ppm ist dem Proton der NH-Gruppe in der Amidgruppe zuzuordnen, die den Calixarenrest mit dem Substituenten verbindet. In diesem Spektrum sind jedoch keine Signale erkennbar, die zu den OH- oder NH-Protonen einer *N*-Hydroxysulfonamidgruppe zuzuordnen wären. Ob hierfür die höhere Azidität von Sulfonsäureamid NH-Protonen im Vergleich zu Carbonsäureamid NH-Gruppen verantwortlich ist, wodurch die Protonen an der Sulfonsäureamidgruppe schneller gegen Deuterium ausgetauscht werden, konnte nicht abschließend geklärt werden. Um Hinweise auf die Reaktivität der *N*-Benzyloxysulfonsäureamidgruppe in  $\text{BnS}_3\text{C}$  unter den Bedingungen der Hydrierung zu erhalten, wurde **14** unter analogen Bedingungen umgesetzt (Schema 4.2.17).

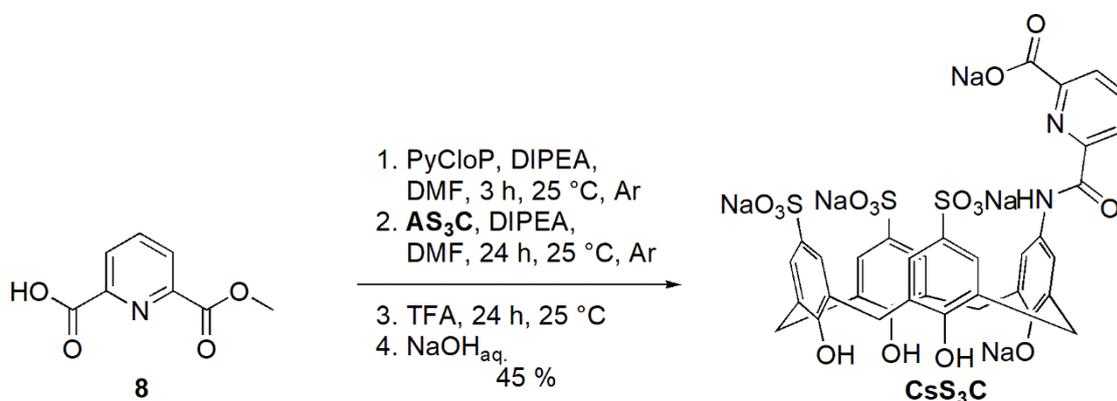


Schema 4.2.17: Reduktion von **14** zu **15**.

Diese Reaktion verlief jedoch sehr langsam, sodass auch nach sieben Tagen nahezu kein Umsatz vorhanden war.

#### 4.2.5. Carbonsäuren

Ausgehend von **8** wurde unter den bekannten Bedingungen eine Kupplungsreaktion mit  $AS_3C$  durchgeführt, um  $CsS_3C$  zu Vergleichszwecken zu erhalten (Schema 4.2.18).



Schema 4.2.18: Kupplung von **8** mit  $AS_3C$ .

Das Produkt wurde mittels präparativer HPLC isoliert und anschließend mit einer Gesamtausbeute von 45 % in das Natriumsalz überführt.

#### Diskussion der Ergebnisse

Die literaturbekannte Hydroxamsäure  $HS_{Cs}$  wurde wie beschrieben erhalten. Bei allen Reaktionsschritten wurden geringfügige Modifikationen vorgenommen und die Ausbeuten konnten so verglichen mit der Literatur etwas erhöht werden.<sup>[83]</sup> Auch bei der anschließende Kupplungsreaktion zu  $SC_{Cs}$  wurden einige Reaktionsbedingungen verändert. So wurde der Überschuss der Reaktanden bezogen auf das Edukt sowie die Reaktionszeit erhöht und die Reaktion unter einer Argonatmosphäre durchgeführt. Nach zweifacher Aufreinigung mittels präparativer HPLC konnte das Produkt analysenrein mit einer zufriedenstellenden Ausbeute, die mit 15 % etwas oberhalb der Literatúrausbeute lag, isoliert werden. Das Produkt enthielt wie in der Literatur beschrieben Reste von Natriumtrifluoracetat, die nach der chromatographischen Aufarbeitung nicht abgetrennt werden konnten, aber keinen Einfluss auf die Aktivität haben. Solche Reste wurden bis auf wenige Ausnahmen mittels  $^{19}F$ -NMR auch bei anderen im Verlauf dieser Arbeit synthetisierten Calixarenderivaten gefunden.

Bei der Synthese der methylierten Hydroxamsäuren verlief die Methylierung der NH-Gruppe von **9** unter Bildung des *N*-methylierten Produkts **10a** mit Kaliumcarbonat als Base ohne Probleme. Auch wenn bei dieser Reaktion ausschließlich **10a** isoliert wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass **10b** ebenfalls gebildet wurde und bei der säulenchromatographischen Aufreinigung mit Verunreinigungen und Nebenprodukten abgetrennt wurde. Bei der Reaktion mit Natriumhydrid bildete sich ein 1:1 Gemisch des *N*- und *O*-methylierten Produkts, welches chromatographisch getrennt wurde. Bei der nachfolgenden Verseifungsreaktion erwiesen sich die methylierten Hydroxamsäuren als nicht sehr basenstabil. Bei der Umsetzung mit einem Äquivalent Natriumhydroxid in einem Methanol/Wasser-

Gemisch fand schon bei Raumtemperatur eine Hydrolyse sowohl der Esterguppe als auch der Hydroxamsäuregruppe zur Dicarbonsäure statt. Bei Verringerung der Reaktionstemperatur und Änderung des Lösungsmittels zu reinem Methanol wurde die Esterhydrolyse unterdrückt, aber die Hydrolyse der Hydroxamsäure konnte nicht verhindert werden. Daher wurden die gewünschten Calixarenderivate mit methylierten Hydroxamsäuregruppen nicht erhalten.

Für die Synthese von Calixarenderivaten mit alkylierten Hydroxamsäureresten müsste vermutlich die Sequenz der Syntheseschritte verändert werden, indem die Methylierung erst auf der Stufe des Calixarenderivats erfolgt. Eine andere Möglichkeit wäre, die Carbonsäure von **CsS<sub>3</sub>C** direkt mit *N*-methyliertem Hydroxylamin zu kuppeln. Aufgrund der beobachteten Labilität *N*-methylierter Hydroxamsäuren wurden diese Synthesen aber nicht weiterverfolgt.

Die Synthese des Scavengers mit einem Amidoxim als nukleophiler Gruppe verlief wie gewünscht. Das Nitril **12** wurde, angelehnt an literaturbekannten Reaktionen, in guten Ausbeuten erhalten.<sup>[94][95]</sup> Die anschließende Kupplung zu **CyS<sub>3</sub>C** lieferte nach Aufreinigung mittels präparativer HPLC analysenreines Produkt mit einer für diese Reaktion sehr guten Ausbeute von 62 %. Die Umsetzung zum Amidoxim **AxS<sub>3</sub>C** erfolgte durch die Reaktion der Cyanogruppe mit Hydroxylamin. Die Reaktion wurde mittels analytischer HPLC verfolgt und das Produkt wurde mittels NMR, Massenspektrometrie und Elementaranalyse charakterisiert. Im <sup>13</sup>C-NMR war das Signal des Kohlenstoffatoms der Nitrilgruppe nach der Reaktion nicht mehr erkennbar, während in der Elementaranalyse der Stickstoffwert deutlich anstieg. Mittels MALDI-MS wurde nur eine Spezies mit einem *m/z*-Verhältnis, das dem Ion [M-O+H]<sup>+</sup> entspricht, nachgewiesen. Der Verlust von Sauerstoff während der Ionisierung mittels MALDI ist bei Hydroxamsäurederivaten nicht unüblich und ist vermutlich auf die Reduktion der Verbindung durch die oxidierbare Matrix (2,5-Dihydroxybenzoesäure) zurückzuführen.<sup>[83]</sup>

Für die Synthese eines Calixarens mit einer *N*-Hydroxysulfonsäureamidgruppe wurde als Ausgangsverbindung das kommerziell erhältliche 3-Carboxybenzolsulfonsäurechlorid verwendet. Falls das davon abgeleitete Produkt Aktivität gezeigt hätte, wäre auch die entsprechende von Pyridin abgeleitete Verbindung synthetisiert worden. Die Reaktion zur THP-geschützten Verbindung **13** lieferte zunächst kein Produkt. Bei dem zur Aufreinigung notwendigen Ansäuern der Lösung spaltete sich die THP-Gruppe ab. Ohne diesen Schritt konnten jedoch nicht alle Verunreinigungen abgetrennt werden. Durch Verwendung einer Benzyl-Schutzgruppe und Phosphatpuffer als Lösungsmittel, wurde letztendlich **14** erhalten. Bei der darauffolgenden Kupplung zu **BnS<sub>3</sub>C** konnte eine ähnliche Ausbeute wie bei **CyS<sub>3</sub>C** erzielt werden. Zur Entfernung der Benzyl-Gruppe wurde **BnS<sub>3</sub>C** unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre mit Pd/C hydriert. Nach chromatographischer Aufreinigung und Überführung ins Natriumsalz wurde sauberes Produkt in einer Ausbeute von 79 % erhalten. Spektroskopisch konnte nicht nachgewiesen werden, ob **SyS<sub>3</sub>C** oder **SaS<sub>3</sub>C** gebildet wurde, sodass eine Reaktion ausgehend von **14** unter analogen Bedingungen durchgeführt wurde. Diese Reaktion verlief jedoch sehr langsam, sodass auch nach sieben

Tagen nahezu kein Umsatz zu beobachten war. Auf diese Weise konnte also nicht gezeigt werden zu welchem Produkt die Synthese des Calixarenderivats geführt hat. Möglicherweise wurde die Hydrierung am Calixaren durch die aziden Sulfonsäuregruppen und Trifluoressigsäurereste katalysiert und war deshalb schon nach wenigen Stunden abgeschlossen.

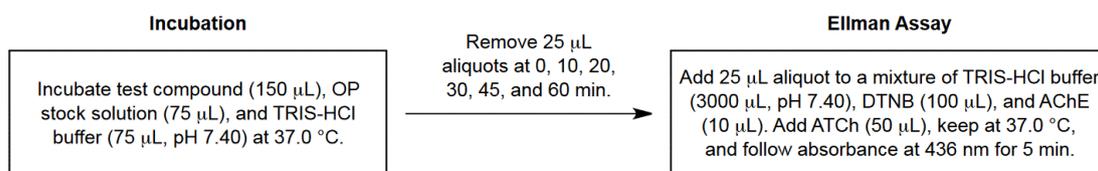
Bei der Reduktion anderen benzylierten Derivaten wie **SC<sub>u</sub>** und **SC<sub>v</sub>** (vgl. Kapitel 4.3.1.4.) kam es unter analogen Bedingungen zunächst zu einer Abspaltung der Benzylgruppe und anschließend zur Reduktion der Hydroxamsäure zum Amid, wobei das Zwischenprodukt längere Zeit im Reaktionsgemisch vorlag und isoliert werden konnte. Da während der Reaktion zu **SyS<sub>3</sub>C** mittels analytischer HPLC keine Bildung eines Zwischenprodukts beobachtet, sondern schon nach kurzer Zeit nur das Hauptprodukt gebildet wurde, ist es wahrscheinlicher, dass das gewünschte Produkt erhalten wurde. Allerdings ist hier kein direkter Vergleich möglich.

Bei der Kupplung von **8** mit **AS<sub>3</sub>C** wurde das Produkt mit 45 % in einer zufriedenstellenden Ausbeute erhalten. Die Hydrolyse des Methylesters erfolgte während der Aufarbeitung, sodass kein weiterer Zwischenschritt erforderlich war.

Die erhaltenen Produkte **SC<sub>CS</sub>**, **AxS<sub>3</sub>C**, **SyS<sub>3</sub>C** und **CsS<sub>3</sub>C** wurden an das Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr in München gesendet, wo ihre Entgiftungsaktivität charakterisiert wurde.

#### 4.2.6. Aktivitätsstudien

Die Bestimmung der Entgiftungsaktivität der vier potentiellen Scavenger **SC<sub>CS</sub>**, **AxS<sub>3</sub>C**, **SyS<sub>3</sub>C** und **CsS<sub>3</sub>C** wurde am Institut für Toxikologie und Pharmakologie der Bundeswehr in München mit einem modifizierten Ellman-Assay durchgeführt.<sup>[83][97]</sup> Die Bedingungen während dieser Aktivitätsstudien sollten möglichst nahe an *in vivo* Bedingungen liegen. Daher wurde als Lösungsmittel eine 0,1 M TRIS-HCl-Pufferlösung bei einem pH-Wert von 7,4 und eine Temperatur von 37 °C gewählt. Die Konzentration des potentiellen Scavengers betrug jeweils 500 µM, die der V-Stoffe 5 µM (VX) bzw. 2,5 µM (VX, CVX). Zur Aktivitätsbestimmung wurde zunächst eine Lösung einer zu untersuchenden Verbindung mit der Lösung eines V-Stoffs vermischt. Nach bestimmten Inkubationszeiten  $T_i$  wurde von diesem Gemisch ein definiertes Volumen entnommen und mit einer Lösung von Acetylcholinesterase (AChE) und Dithionitrobenzoesäure (DTNB) versetzt. Zuletzt wurde noch Acetylthiocholin (ATCh) zu diesem Gemisch gegeben, dessen AChE vermittelte Hydrolyse photometrisch verfolgt wurde. (Schema 4.2.19). Auf diese Weise wurde das Ausmaß der inhibierenden Wirkung der Inkubationslösung auf AChE ermittelt. Je schneller die Entgiftung des V-Stoffs in der Inkubationslösung war, in desto geringerem Umfang wurde die AChE durch das Organophosphonat nach einer bestimmten Zeit gehemmt.



**Schema 4.2.19:** Schematische Darstellung der Aktivitätsstudien zur Bestimmung der Halbwertszeiten der Entgiftung von V-Stoffen.<sup>[83]</sup>

Als Kennzahl für die Effizienz der Entgiftung wurde die Halbwertszeit  $t_{1/2}$  für den Abbau des jeweiligen NOPs bestimmt, wobei als NOPs VX, VR und CVX verwendet wurden. Die Ergebnisse sind mit den Standardabweichungen der einzelnen Messungen in Tabelle 4.2.1 zusammengefasst.

**Tabelle 4.2.1:** Halbwertszeiten der Abbaureaktionen verschiedener V-Stoffe in Gegenwart von  $SC_{CS}$ ,  $AxS_3C$ ,  $SyS_3C$  und  $CsS_3C$ .

Verbindung	$t_{1/2}(VX)$ / min	$t_{1/2}(VR)$ / min	$t_{1/2}(CVX)$ / min
$SC_{CS}$	$4,2 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$
$AxS_3C$	> 1000	> 1000	> 1000
$SyS_3C$	> 1000	> 1000	> 1000
$CsS_3C$	> 1000	> 1000	> 1000

Die Verbindungen  $AxS_3C$ ,  $SyS_3C$  und  $CsS_3C$  wiesen bei den Untersuchungen keinerlei Entgiftungsaktivität auf. Einzig  $SC_{CS}$  entgiftete die drei untersuchten V-Stoffe. Somit eignete sich keine der drei neuen nukleophilen Gruppen für einen Einsatz in V-Stoff-Scavengern. Die ermittelten Halbwertszeiten für  $SC_{CS}$  waren im Rahmen des Fehlers mit den früher ermittelten Werten vergleichbar,<sup>[83]</sup> obwohl die Konzentration der V-Stoffe in dem nun verwendeten Assay anstelle von  $10 \mu\text{M}$  bei  $5$  bzw.  $2,5 \mu\text{M}$  lag. Durch Einsetzen der jeweiligen Ausgangskonzentrationen in Gleichungen (17) zeigt sich, dass die Halbwertszeit bei gleicher Geschwindigkeitskonstante nahezu unverändert bleiben sollte. Durch Reduktion der Konzentration von  $10 \mu\text{M}$  auf  $5 \mu\text{M}$  sollte die Halbwertszeit nur um  $0,1 \%$  sinken, bei Verringerung auf  $2,5 \mu\text{M}$  um  $0,2 \%$  (mit  $K_a = 10^{4,11}$ ). Die geringeren Halbwertszeiten des Abbaus von VR und CVX sollten daher auf unterschiedliche Geschwindigkeits- oder Bindungskonstanten zurückzuführen sein. Da die V-Stoffe nur entgiftet werden, wenn sie in der Cavität eingelagert sind, würde eine höhere Bindungskonstante die Komplexkonzentration erhöhen und eine günstigere Einlagerungsgeometrie bzw. Vororganisation würde zu einer höheren Geschwindigkeitskonstante führen. Die Bindungskonstante müsste sich allerdings substantiell erhöhen, um einen spürbaren Einfluss auf die Halbwertszeit zu haben. Mit bei Erhöhung um eine halbe Größenordnung ( $K_a = 10^{4,61}$ ) würde die Halbwertszeit um  $9,2 \%$  sinken, die Erhöhung um eine ganze Größenordnung ( $K_a = 10^{5,11}$ ) würde zu einer Reduktion um  $12,1 \%$  führen. Solch stark unterschiedliche Bindungskonstanten sind jedoch eher unwahrscheinlich, sodass vermutlich die Geschwindigkeitskonstante der entscheidende Faktor ist.

### 4.3. Modifikation der aromatischen Untereinheit

#### 4.3.1. Einführung von Substituenten am Pyridinring

Da die als Alternative zu Hydroxamsäuren untersuchten nukleophilen Gruppen keine Entgiftung induzierten, wurden im Folgenden nur Calixarenderivate synthetisiert, die Hydroxamsäuregruppen enthielten. Um den Einfluss elektronischer und sterischer Effekte auf die Entgiftungsaktivität des Scavengers zu untersuchen, wurden Derivate von **SC<sub>CS</sub>** mit verschiedenen Substituenten an dem Pyridinring synthetisiert (Abbildung 4.3.1).

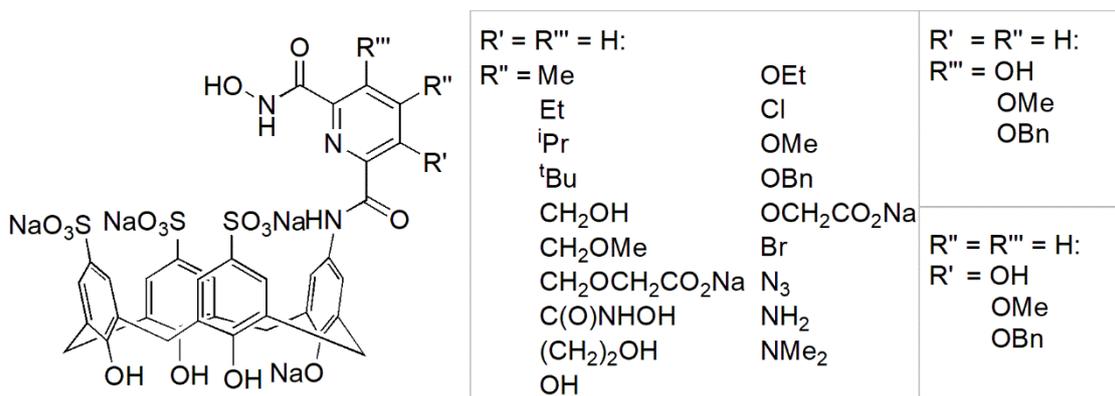
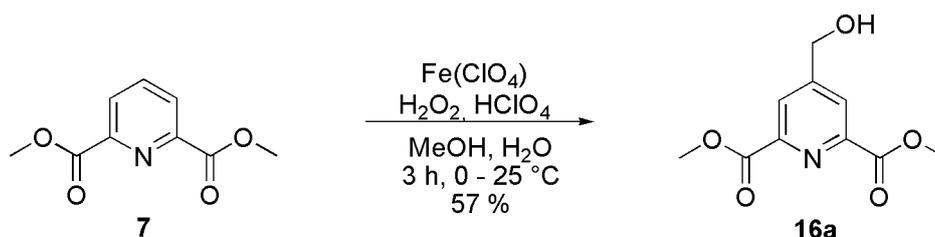


Abbildung 4.3.1: Untersuchte potentielle Scavenger mit Substituenten im Pyridinring.

Hierbei wurden Derivate mit Substituenten unterschiedlicher Polarität und Größe in 4-Position des Pyridinrings synthetisiert, deren induktive und mesomere Effekte die Reaktivität der Hydroxamsäuregruppe in 2-Position beeinflussen können. Teilweise wurden diese Arbeiten unter meiner Betreuung von Florian Altes und Nico Schneider im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt. Hierbei synthetisierte Florian Altes die Derivate mit Ethyl-, Isopropyl- und Natriumcarboxylatomethoxygruppe in 4-Position und Nico Schneider die mit einer 2-Hydroxyethyl- und Natriumcarboxylatomethoxymethylgruppe.<sup>[98][99]</sup> Außerdem wurde die Position der Substituenten variiert und Derivate mit Substituenten in 3- und 5-Position synthetisiert. Dabei wurde auch ein Derivat mit einer OH-Gruppe in *ortho*-Position zur Hydroxamsäuregruppe synthetisiert, da entsprechend substituierte Pyridinderivate in Untersuchungen von Renard *et al.* häufig schneller mit V-Stoffen reagierten, als die Analoga ohne OH-Gruppe.<sup>[87]</sup>

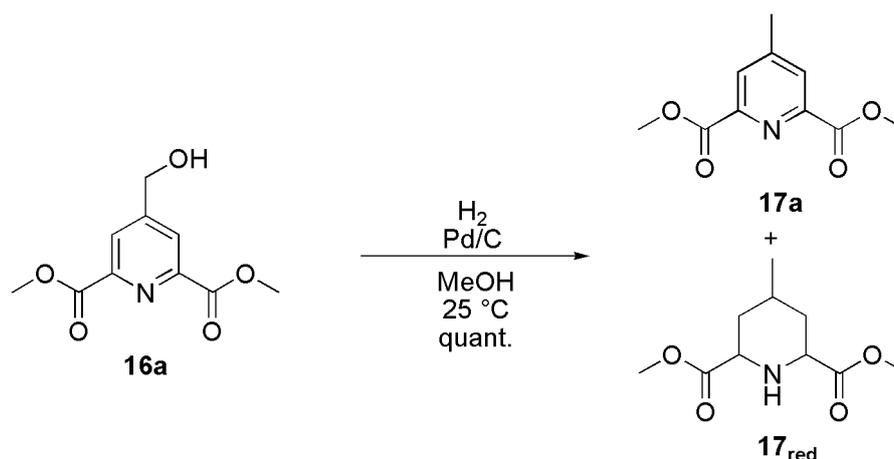
##### 4.3.1.1. Derivate der 2,6-Pyridindicarbonsäure

Für die Synthese von potentiellen Scavengern mit Substituenten in 4-Position wurden ausgehend von **7** eine Reihe von literaturbekannten Substitutionsreaktionen durchgeführt. Zuerst wurde eine Hydroxymethylgruppe in 4-Position eingeführt (Schema 4.3.1).<sup>[100]</sup>



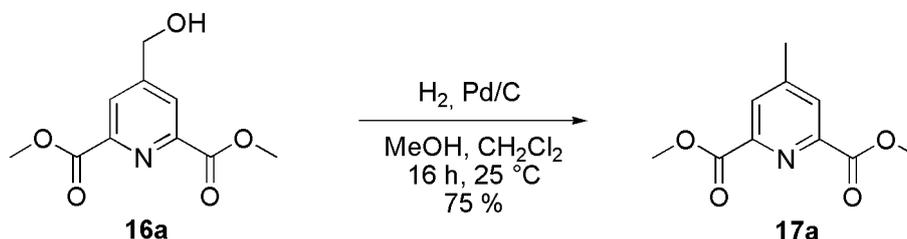
**Schema 4.3.1: Synthese von 16a.**

Die Hydroxymethylgruppe von **16a** wurde anschließend unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre reduziert, wobei Pd/C als Katalysator fungierte (Schema 4.3.2).



**Schema 4.3.2: Reduktion von 16a.**

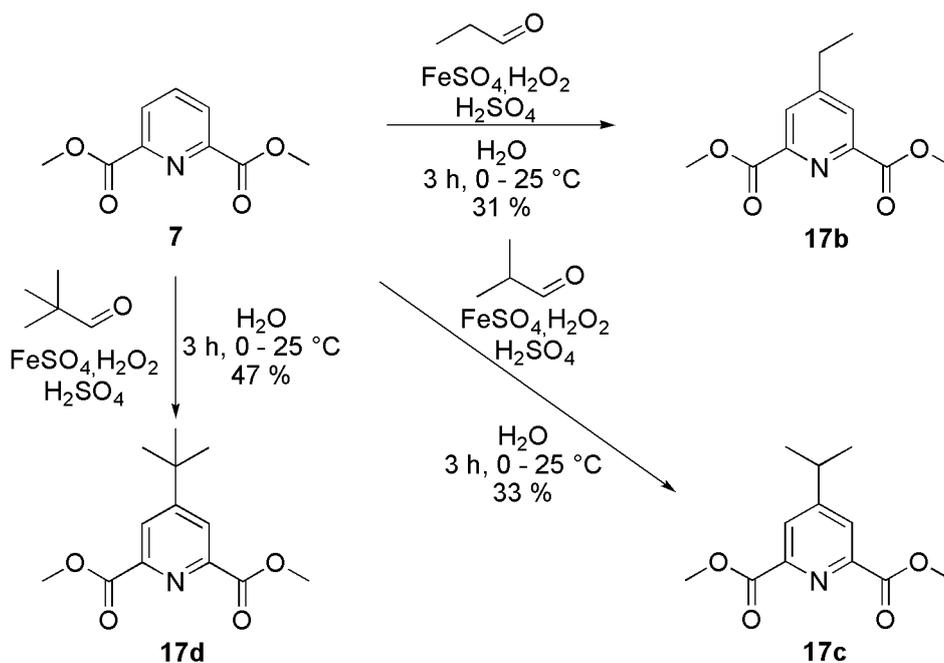
Mit Methanol als Lösungsmittel und 20 Gew.-% Pd/C kam es zwar zu einem quantitativen Umsatz der Ausgangsverbindung, jedoch bildete sich das Piperidinderivat **17red** in großen Mengen als Nebenprodukt. Wurde jedoch 10 Gew.-% Pd/C verwendet und in einem Methanol/Dichlormethan-Gemisch als Lösungsmittel gearbeitet, fiel das gewünschte Produkt **17a** in besseren Ausbeuten an, da es unter diesen Bedingungen wesentlich langsamer weiter reduziert wurde (Schema 4.3.3).



**Schema 4.3.3: Reduktion von 16a zu 17a.**

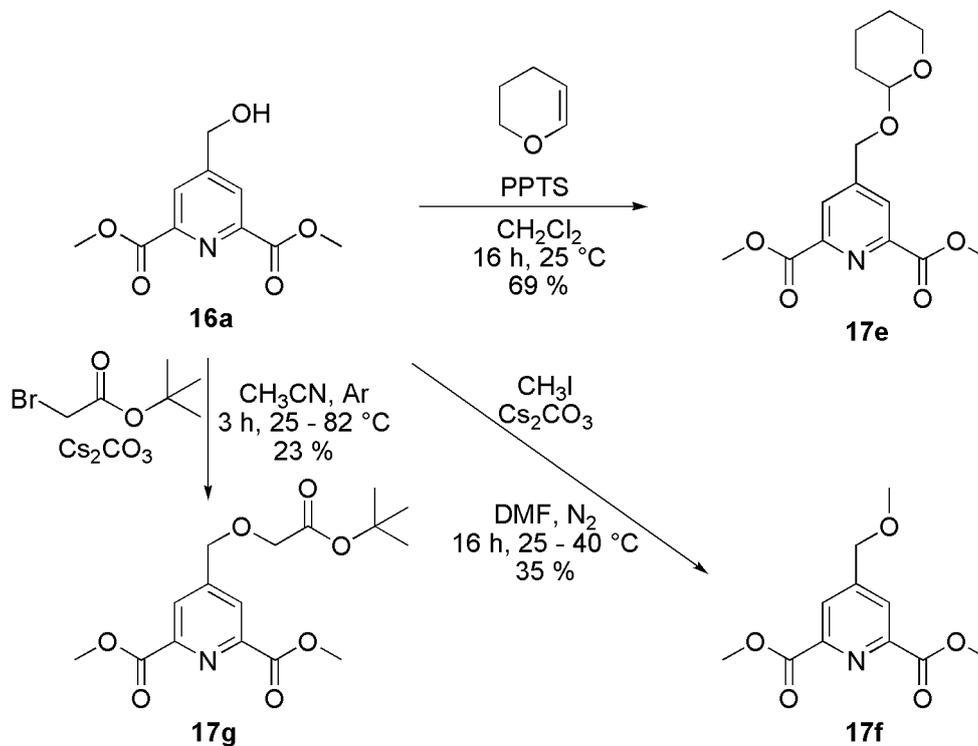
So konnte das gewünschte Produkt **17a** mit einer Ausbeute von 75 % isoliert werden.

Mit Propanal wurde ausgehend von Dimethyl-2,6-pyridindicarboxylat das entsprechende Produkt **17b** mit einer Ethylgruppe in 4-Position erhalten. Mit Isobutanal wurde das Isopropylderivat **17c** und mit Pivalaldehyd das *tert*-Butylderivat **17d** dargestellt (Schema 4.3.7).<sup>[100]</sup>



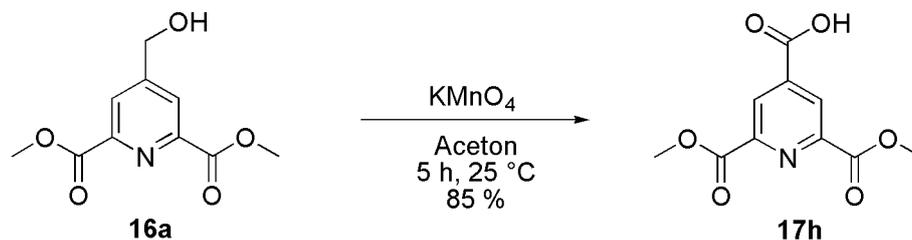
Schema 4.3.7: Synthesen von 17b – d.

Die Derivate **17b** und **17c** wurden in ähnlichen Ausbeuten erhalten, während die Ausbeute bei **17d** etwas höher war. Ausgehend von **16a** wurde **17e** durch Einführung einer Tetrahydropyranylgruppe erhalten. Außerdem führte die Methylierung der OH-Gruppe in **16a** zu **17f** und die Umsetzung von **16a** mit Bromessigsäure-*tert*-butylester zu **17g** (Schema 4.3.8).<sup>[98]</sup>



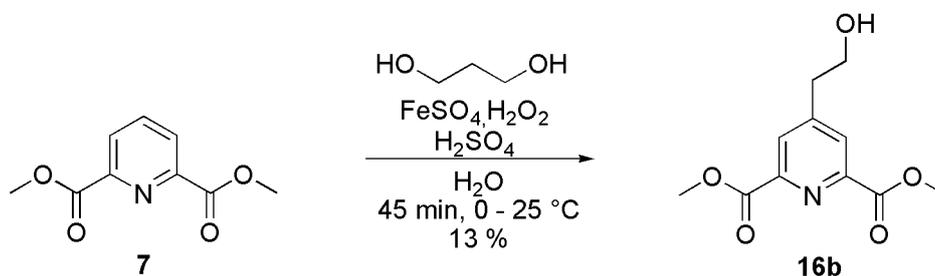
Schema 4.3.8: Synthesen von 17e – g.

Die Einführung der THP-Gruppe verlief dabei mit der höchsten Ausbeute. Schließlich wurde **16a** mit Kaliumpermanganat zur Carbonsäure **17h** oxidiert (Schema 4.3.9).



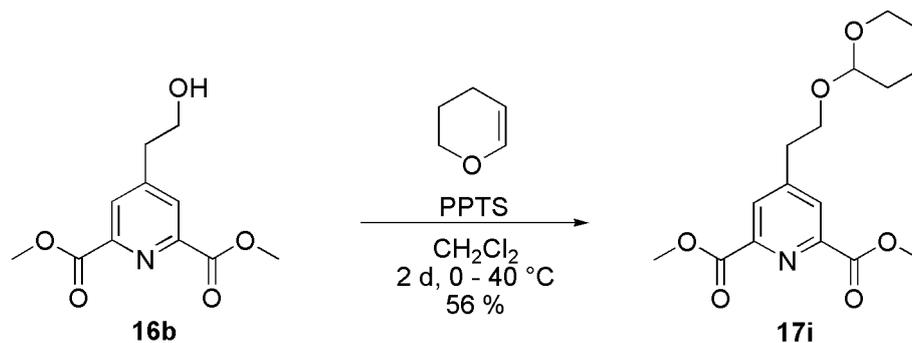
*Schema 4.3.9: Oxidation von 16a zu 17h.*

Ausgehend von **7** wurde außerdem in einer literaturbekannten Reaktion das Derivat **16b** mit einer Hydroxyethylgruppe in 4-Position erhalten (Schema 4.3.10).<sup>[100]</sup>



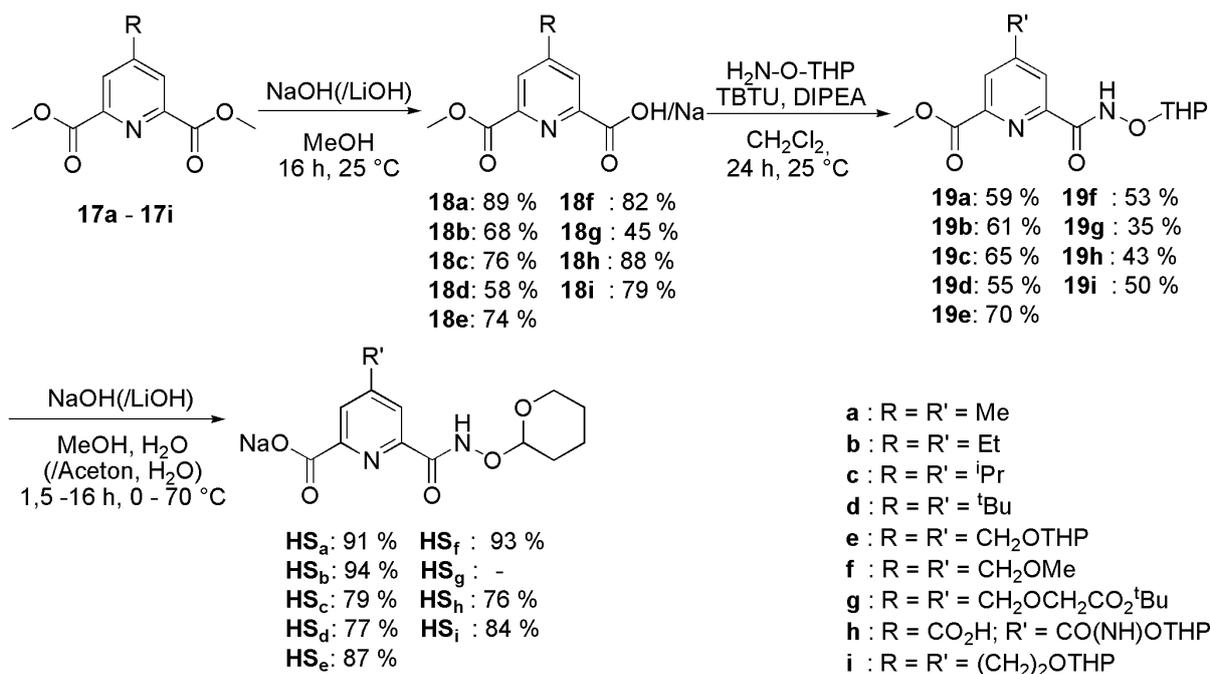
*Schema 4.3.10: Synthese von 16b.*

Dieses Produkt konnte lediglich in einer Ausbeute von 13% isoliert werden. Analog zu **16a** wurde **16b** in das entsprechende THP-geschützte Derivat **17i** überführt (Schema 4.3.11).<sup>[98]</sup>



*Schema 4.3.11: Synthese von 17i.*

Die so erhaltenen Dicarbonsäuredimethylester **17a** – **17i** wurden in dreistufigen Reaktionssequenzen analog zu **7** weiter in die Hydroxamsäuren **HS<sub>a</sub>** – **HS<sub>i</sub>** überführt (Schema 4.3.12).<sup>[98][99]</sup>

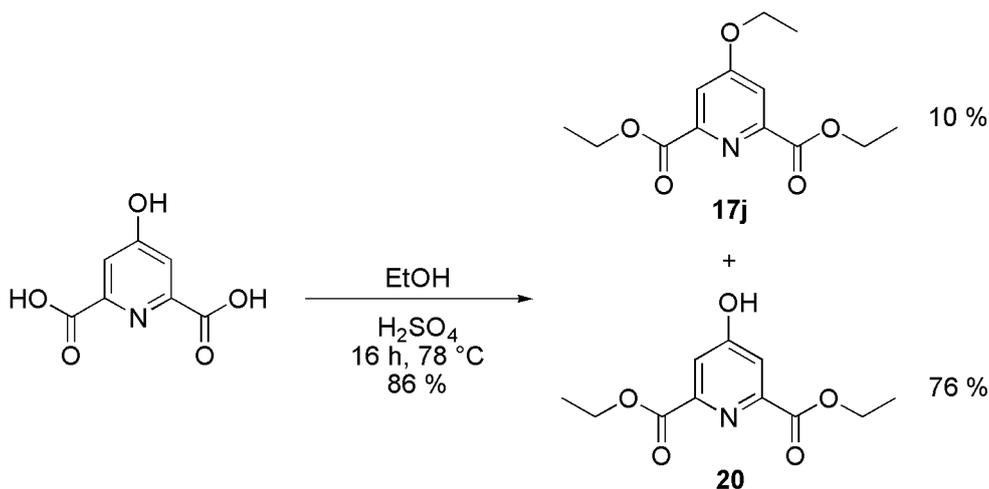


**Schema 4.3.12:** Synthese der Hydroxamsäuren  $\text{HS}_a$  bis  $\text{HS}_i$ .<sup>[98][99]</sup>

Im ersten Schritt erfolgte die einseitige Hydrolyse einer Estergruppe, wobei Derivate mit säurelabiler Gruppe (**18e**, **18i**) als Natriumsalz isoliert wurden und für **18g** statt Natriumhydroxid Lithiumhydroxid eingesetzt wurde. Bei der darauffolgenden Kupplungsreaktion wurden bei **18h** jeweils zwei Äquivalente der Reagenzien eingesetzt, um beide Carbonsäuren in Hydroxamsäuren zu überführen. Die anschließende Hydrolyse erfolgte bei **18g** in einem Aceton/Wasser-Gemisch mit Lithiumhydroxid, bei allen anderen Derivaten unter Standardbedingungen. Insgesamt wurden auf diese Weise acht der gewünschten Hydroxamsäuren in zufriedenstellenden Ausbeuten synthetisiert. Lediglich bei **HS<sub>g</sub>** konnte das Nebenprodukt, welches durch die Verseifung der *tert*-Butylestergruppe entstand, nicht abgetrennt werden. Um **HS<sub>g</sub>** in ausreichender Reinheit für die anschließende Kupplungsreaktion zu erhalten, wurde dieses mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Jedoch konnte das saubere Produkt nicht in ausreichender Menge isoliert werden. Die Zwischenstufen **18a – i** und **19a – i** wurden nicht in jedem Fall analysenrein erhalten. Verunreinigungen konnten in der Regel jedoch auf der letzten Stufe der Synthese abgetrennt werden.

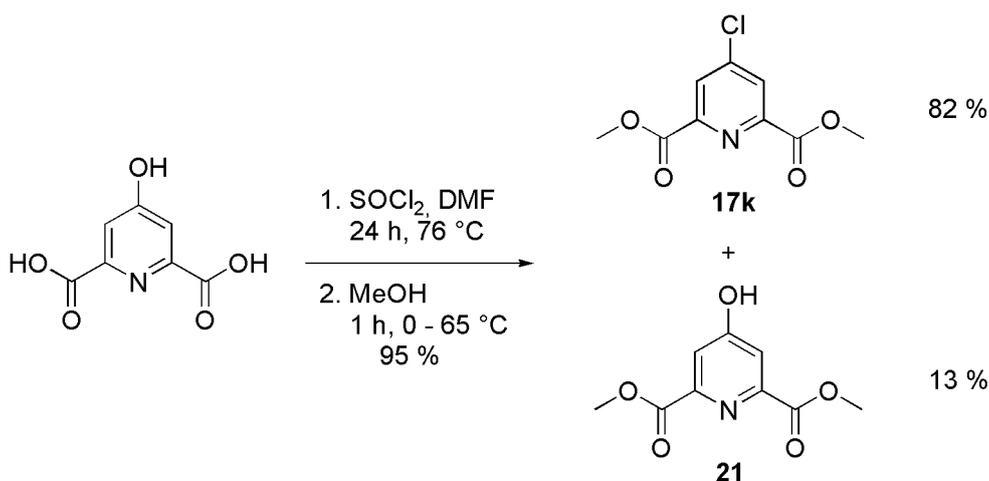
#### 4.3.1.2. Derivate der Chelidamsäure

Weitere Hydroxamsäurederivate mit Substituenten in 4-Position wurden ausgehend von Chelidamsäure synthetisiert. Zunächst wurde diese mit Ethanol und Schwefelsäure verestert (Schema 4.3.13).<sup>[101]</sup>



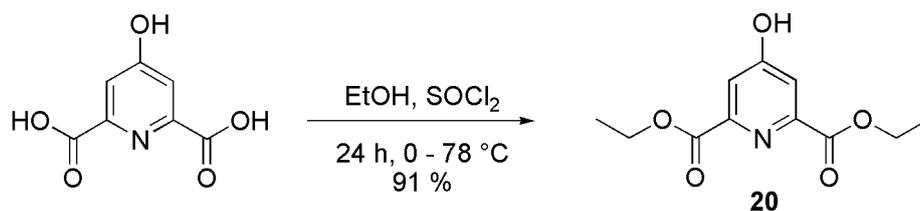
**Schema 4.3.13:** Veresterung von Chelidamsäure mit Ethanol und Schwefelsäure.

Dabei bildete sich neben dem gewünschten Produkt **20** auch das Nebenprodukt **17j**. Verbindung **20** wurde in einer Ausbeute von 76 % isoliert, während von **17j** 10% erhalten wurden. Durch die Reaktion von Chelidamsäure in Thionylchlorid und die anschließende Zugabe von Methanol wurde der Methylester **21** erhalten (Schema 4.3.14).<sup>[102]</sup>



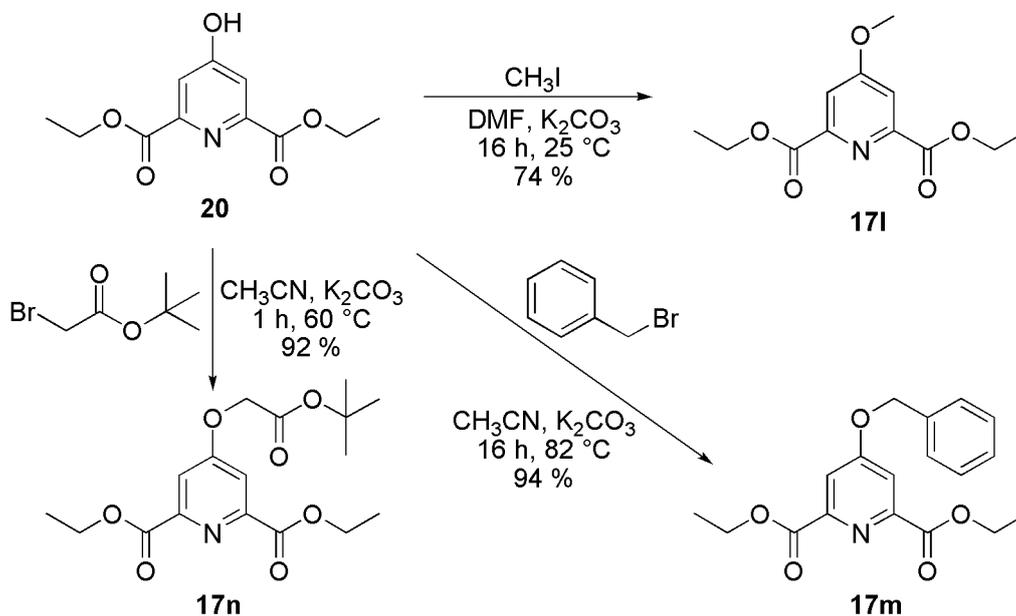
**Schema 4.3.14:** Veresterung von Chelidamsäure mit Thionylchlorid und Methanol.

Hierbei bildete sich in erheblichem Umfang das Chlorid **17k**. Das gewünschte Produkt **21** wurde dagegen nur mit 13 % Ausbeute isoliert. Durch Reduktion der Reaktionszeit des ersten Schrittes konnte die Bildung von **17k** verringert werden und die Umsetzung von Chelidamsäure in einem Ethanol/Thionylchlorid-Gemisch verhinderte dessen Bildung vollständig (Schema 4.3.15).<sup>[103]</sup>



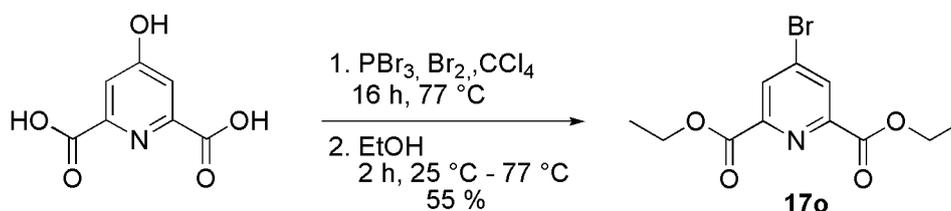
**Schema 4.3.15:** Veresterung von Chelidamsäure mit Thionylchlorid und Ethanol.

Verbindung **20** wurde unter diesen Bedingungen in einer Ausbeute von 91 % isoliert. Dieses Produkt wurde weiter funktionalisiert, indem es mit Methyljodid unter Bildung von **17l** umgesetzt wurde und mit Benzylbromid unter Bildung von **17m**. Schließlich lieferte die Umsetzung mit *tert*-Butylbromacetat **17n** (Schema 4.3.16).<sup>[99][104]</sup>



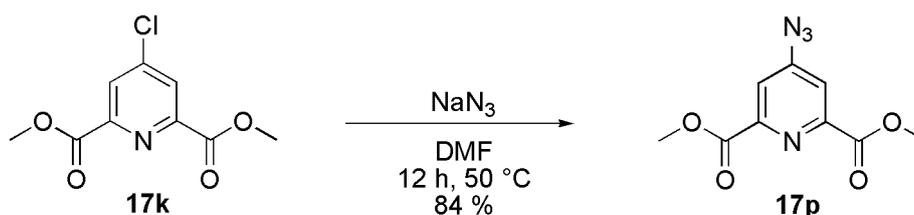
Schema 4.3.16: Transformationen von **20**.

Alle Produkte wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert. Mit Phosphortribromid und Brom wurde Chelidamsäure zudem in das Bromid **17o** überführt (Schema 4.3.17).<sup>[105]</sup>



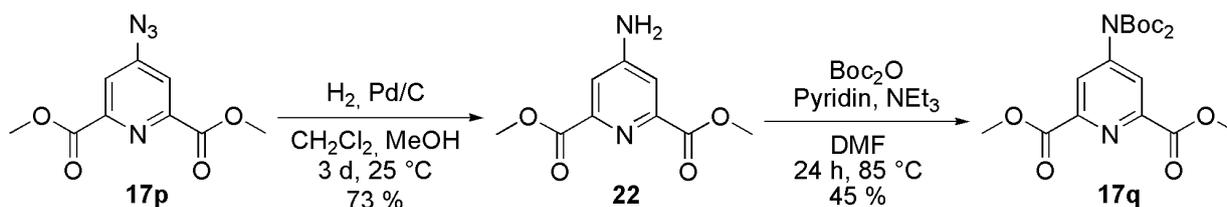
Schema 4.3.17: Synthese von **17o** aus Chelidamsäure.

Dabei bildete sich während der Reaktion das Carbonsäurebromid, welches durch Zugabe von Ethanol in den Ester **17o** überführt wurde. Verbindung **17k** wurde außerdem mit Natriumazid umgesetzt, um das Azid **17p** zu erhalten (Schema 4.3.18).<sup>[106]</sup>



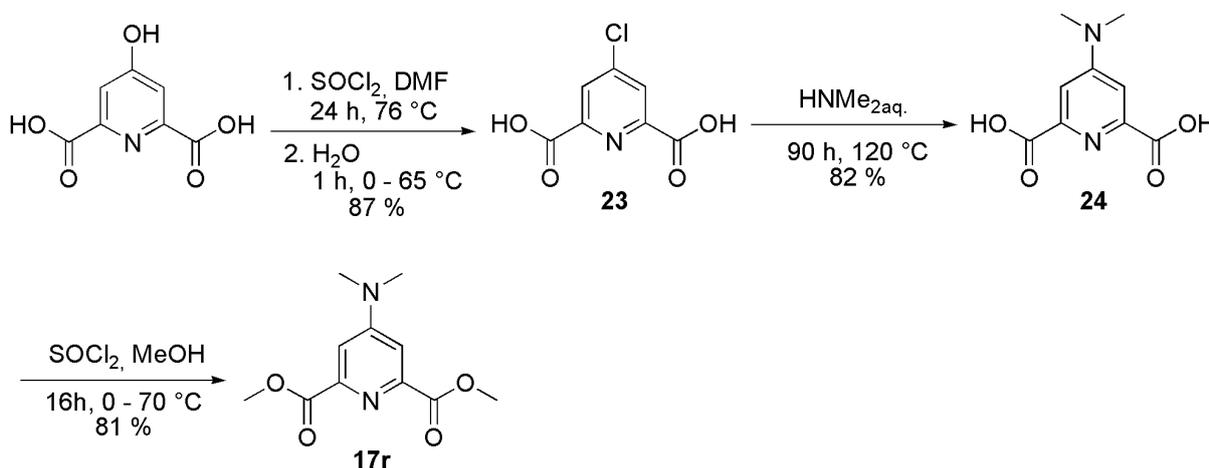
Schema 4.3.18: Synthese von **17p** aus **17k**.

Verbindung **17p** wurde anschließend mit Wasserstoff und Pd/C reduziert, wobei das Amin **22** entstand, welches anschließend mit Boc<sub>2</sub>O in die geschützte Form **17q** überführt wurde (Schema 4.3.19).<sup>[102][107]</sup>



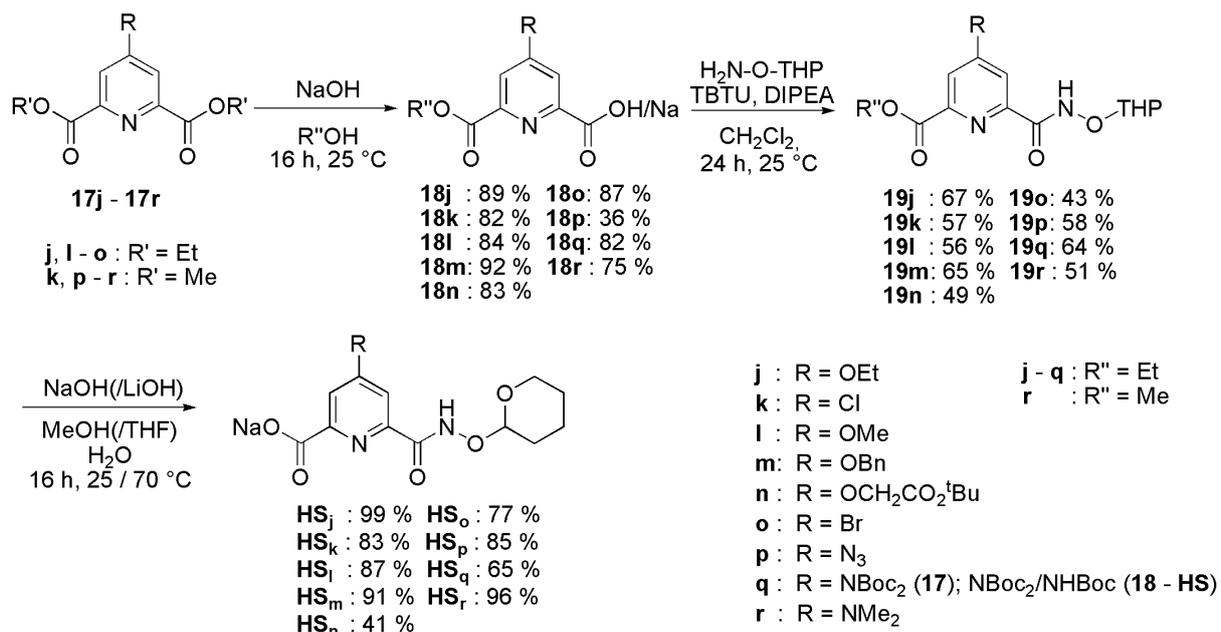
**Schema 4.3.19:** Reduktion von **17p** zu **22** und anschließende Reaktion mit Boc<sub>2</sub>O zu **17q**.

Chelidamsäure wurde außerdem in Thionylchlorid refluxiert und anschließend mit Wasser versetzt, um das Chlorid **23** zu erhalten. Dieses wurde in einer Dimethylaminlösung erhitzt, wodurch das Chloratom durch eine Dimethylaminogruppe unter Bildung von **24** substituiert wurde.<sup>[108]</sup> Das so erhaltene Produkt wurde wiederum in einem Thionylchlorid/Methanol-Gemisch in den Dimethylester **17r** überführt (Schema 4.3.20).



**Schema 4.3.20:** Synthese von **17r** aus Chelidamsäure.

Die Derivate **17j** – **17r** wurden nun analog zu den Derivaten **17a** – **17i** in die THP-geschützten Hydroxamsäuren **HS<sub>j</sub>** – **HS<sub>t</sub>** überführt (Schema 4.3.21).<sup>[99][101]</sup> Nach der einseitigen Hydrolyse wurden alle Derivate mit Ausnahme von **18r** in die Carbonsäuren überführt. Bei **18q** kam es zur teilweisen Abspaltung einer Boc-Gruppe, sodass anschließend auch mit dem einfach Boc-geschützten Derivat weitergearbeitet wurde. Die folgenden Reaktionen verliefen bei allen Verbindungen unter den etablierten Bedingungen. Lediglich **HS<sub>n</sub>** musste mittels präparativer HPLC aufgereinigt werden, um Nebenprodukte zu entfernen. Auch bei dieser Serie von Reaktionen wurden die Zwischenprodukte **18j** – **n** und **19j** – **n** nicht immer analysenrein erhalten, aber durchgehend weiter umgesetzt.

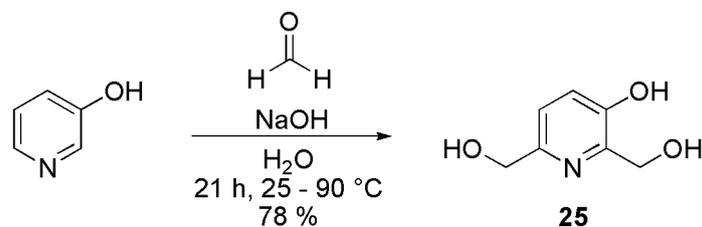


**Schema 4.3.21:** Reaktionssequenz zur Synthese der Hydroxamsäuren  $\text{HS}_j$  bis  $\text{HS}_r$ .<sup>[99][101]</sup>

Alle neun Hydroxamsäuren  $\text{HS}_j$  –  $\text{HS}_r$  wurden in ausreichenden bis guten Ausbeuten synthetisiert.

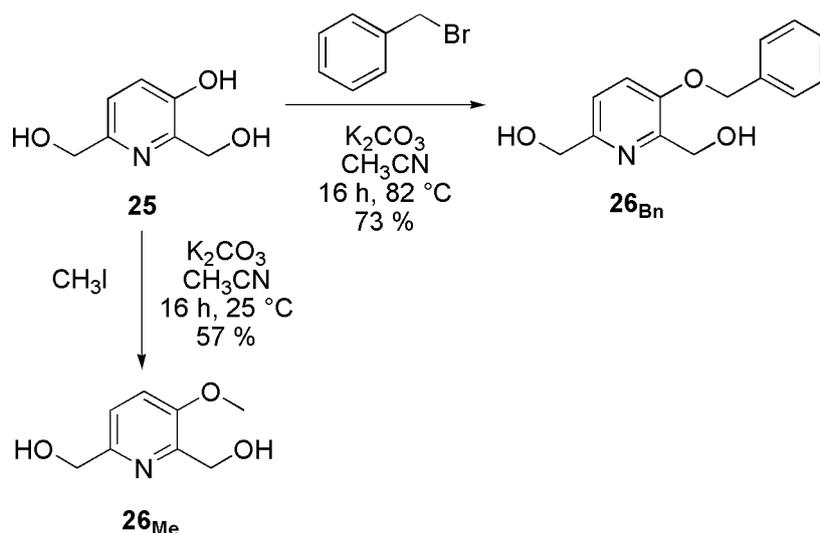
#### 4.3.1.3. Derivate von 3-Hydroxypyridin

Die Derivate mit Substituenten 3- und 5-Position am Pyridinring wurden ausgehend von 3-Hydroxypyridin dargestellt. Zunächst wurde das Edukt mit Formaldehyd unter basischen Bedingungen in 2- und 6-Position hydroxymethyliert (Schema 4.3.22).<sup>[109]</sup>



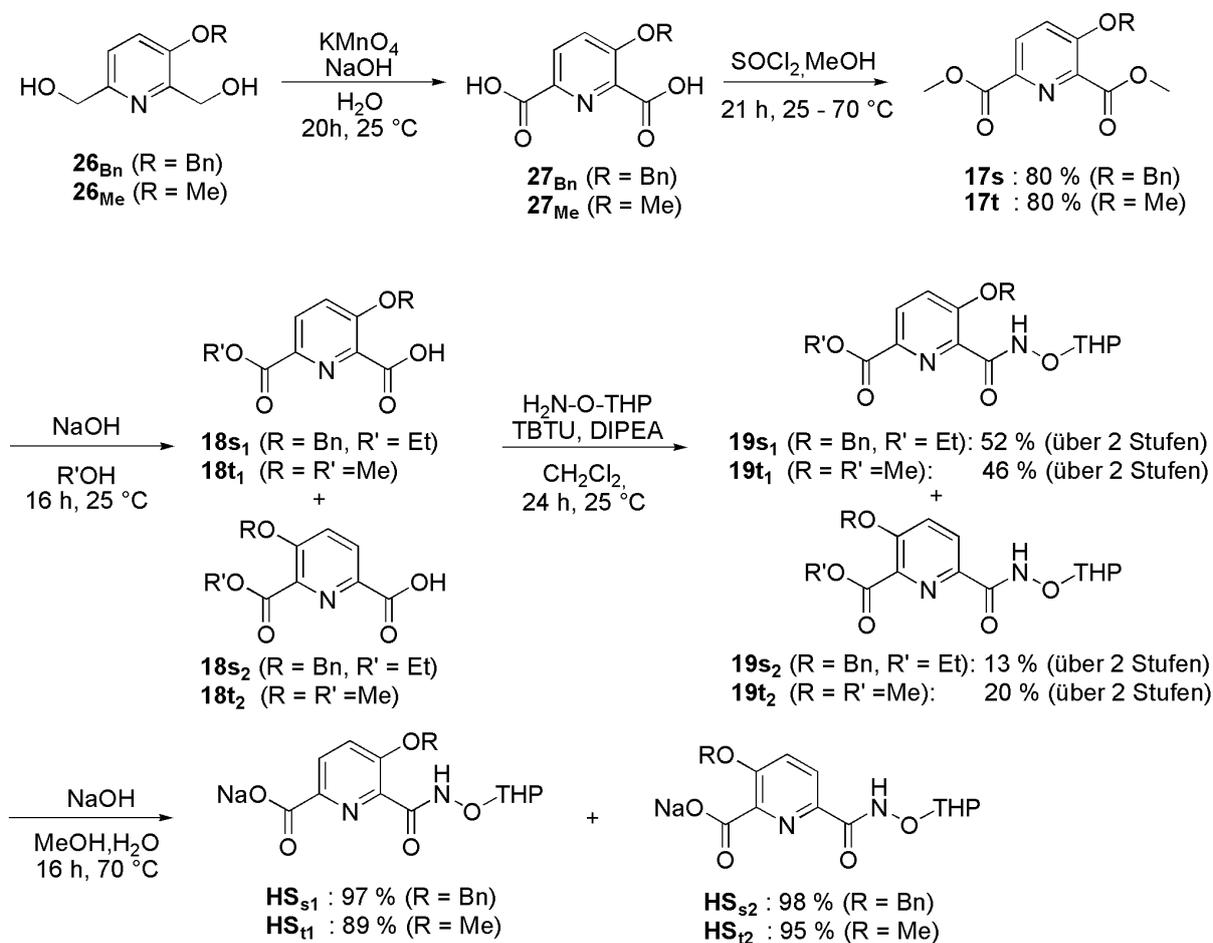
**Schema 4.3.22:** Synthese von **25** aus 3-Hydroxypyridin.

Das Produkt **25** wurde anschließend an der aromatischen Hydroxygruppe in 3-Position benzyliert bzw. methyliert (Schema 4.3.23).<sup>[104][110]</sup>



*Schema 4.3.23: Benzylierung und Methylierung von 25.*

Beide Produkte **26<sub>Bn</sub>** und **26<sub>Me</sub>** wurden dann auf analoge Weise weiter umgesetzt. Zunächst wurden die Hydroxymethylgruppen zu Carbonsäuregruppen oxidiert. Diese wurden dann mit Thionylchlorid und Methanol in die entsprechenden Methyl ester überführt und anschließend wie die Derivate **17a – 17r** in drei Reaktionsschritten in die THP-geschützten Hydroxamsäuren überführt (Schema 4.3.24).

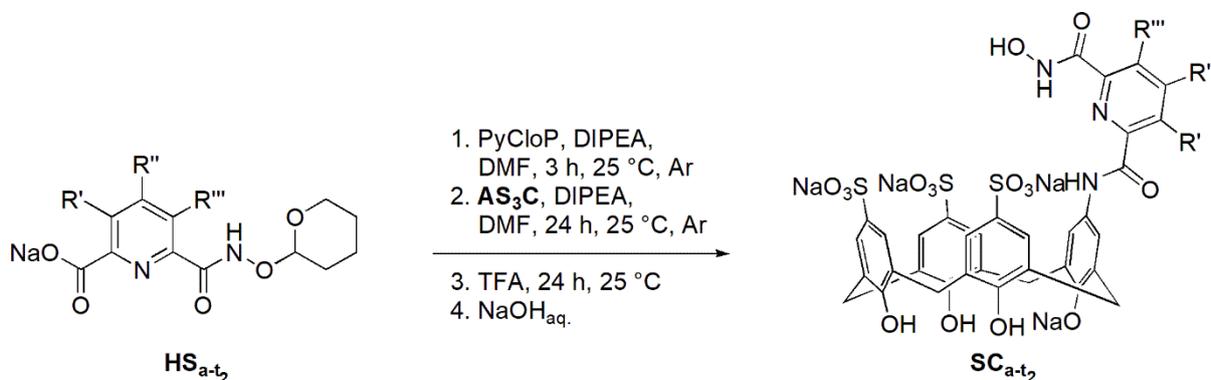


*Schema 4.3.24: Synthese der Hydroxamsäuren HS<sub>s1</sub> bis HS<sub>t2</sub>.*

Die Verbindungen **27<sub>Bn</sub>** und **27<sub>Me</sub>** wurden nicht vollständig aufgereinigt, sondern jeweils als Rohprodukt weiter umgesetzt und erst die Produkte der nächsten Stufe wurden säulenchromatographisch gereinigt. Bei der einseitigen Verseifung von **17s** und **17t** bildeten sich je zwei Isomere, wobei in beiden Fällen hauptsächlich die zur Alkoxygruppe *ortho*-ständige Estergruppe hydrolysiert wurde. Das Verhältnis zwischen den Isomeren wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt und lag für **18s<sub>1</sub>** und **18s<sub>2</sub>** bei 4,8 : 1 und für **18t<sub>1</sub>** und **18t<sub>2</sub>** bei 3 : 1. Diese Isomere wurden erst nach der anschließenden Kupplungsreaktion säulenchromatographisch getrennt. Die strukturelle Zuordnung gelang mittels 2D-NMR-Spektroskopie. Nach der darauffolgenden Verseifung wurden so die vier Hydroxamsäuren **HS<sub>s1</sub>**, **HS<sub>s2</sub>**, **HS<sub>t1</sub>** und **HS<sub>t2</sub>** isoliert.

#### 4.3.1.4. Synthese der potentiellen Scavenger

Die 21 synthetisierten Carbonsäuren wurden nun jeweils mit dem dreifach sulfonierten Aminocalix[4]aren **AS<sub>3</sub>C** gekuppelt. Dabei wurden die Carbonsäuren zunächst wie bei **SC<sub>CS</sub>** für drei Stunden mit PyCloP aktiviert und anschließend unter Argonatmosphäre mit **AS<sub>3</sub>C** versetzt. Sobald kein Aminocalixaren mehr mittels analytischer HPLC nachweisbar war (in der Regel nach etwa 24 h), wurde TFA zur Reaktionslösung gegeben, um die THP-Gruppe abzuspalten. Nach Aufarbeitung mittels präparativer HPLC wurde das Produkt mit Natriumhydroxid in das entsprechende Natriumsalz überführt (Schema 4.3.25).<sup>[98][99]</sup>

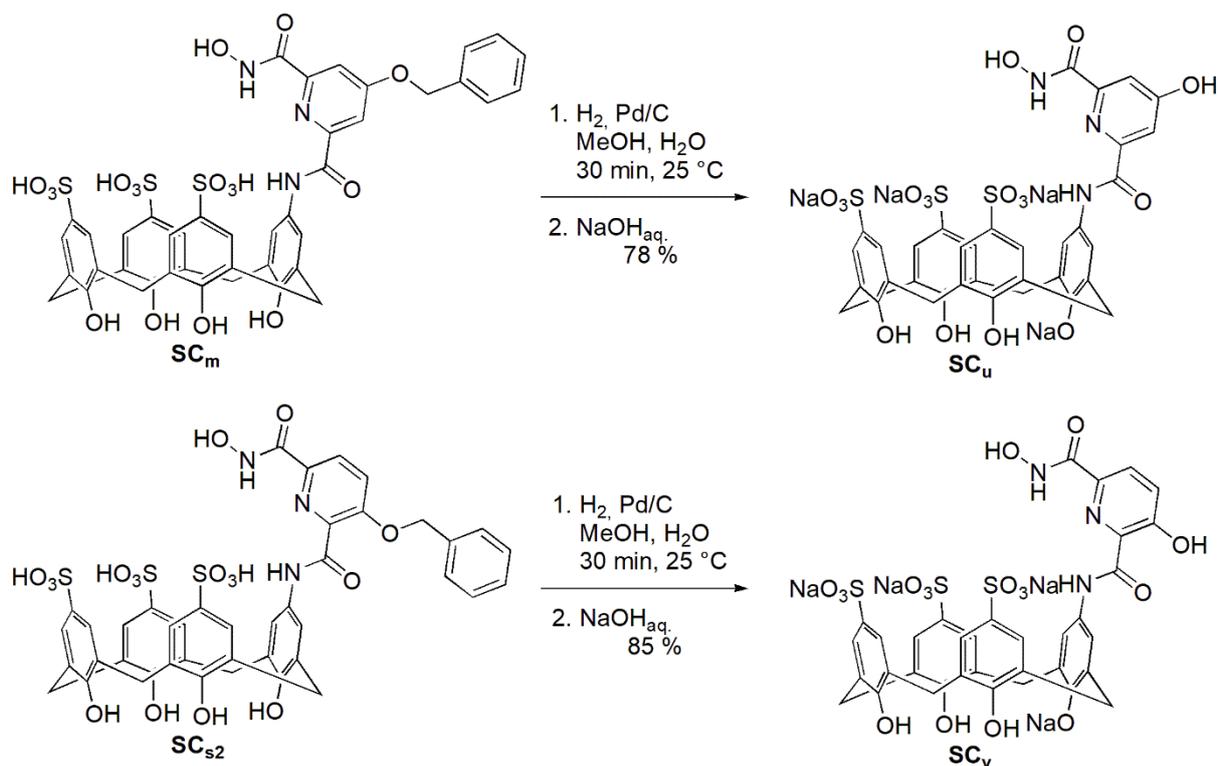


<b>a</b> : R' = R''' = H; R'' = Me	(36 %)	<b>m</b> : R' = R''' = H; R'' = OBn	(47 %)
<b>b</b> : R' = R''' = H; R'' = Et	(61 %)	<b>n</b> : R' = R''' = H; R'' = OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Na	(18 %)
<b>c</b> : R' = R''' = H; R'' = <sup>i</sup> Pr	(29 %)	<b>o</b> : R' = R''' = H; R'' = Br	(-)
<b>d</b> : R' = R''' = H; R'' = <sup>t</sup> Bu	(11 %)	<b>p</b> : R' = R''' = H; R'' = N <sub>3</sub>	(-)
<b>e</b> : R' = R''' = H; R'' = CH <sub>2</sub> OH	(59 %)	<b>q</b> : R' = R''' = H; R'' = NH <sub>2</sub>	(-)
<b>f</b> : R' = R''' = H; R'' = CH <sub>2</sub> OMe	(39 %)	<b>r</b> : R' = R''' = H; R'' = NMe <sub>2</sub>	(51 %)
<b>h</b> : R' = R''' = H; R'' = C(O)NHOH	(37 %)	<b>s<sub>1</sub></b> : R' = R'' = H; R''' = OBn/OH	(39 %)
<b>i</b> : R' = R''' = H; R'' = (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	(36 %)	<b>s<sub>2</sub></b> : R'' = R''' = H; R' = OBn	(54 %)
<b>j</b> : R' = R''' = H; R'' = OEt	(41 %)	<b>t<sub>1</sub></b> : R' = R'' = H; R''' = OMe	(35 %)
<b>k</b> : R' = R''' = H; R'' = Cl	(5 %)	<b>t<sub>2</sub></b> : R'' = R''' = H; R' = OMe	(32 %)
<b>l</b> : R' = R''' = H; R'' = OMe	(20 %)		

**Schema 4.3.25:** Kupplungsreaktionen zwischen **HS<sub>a-t2</sub>** und **AS<sub>3</sub>C**.

Es konnten auf diese Weise insgesamt 18 potentielle Scavenger isoliert werden. **SC<sub>b</sub>** wurde zu Vergleichszwecken außerdem einmal mittels Ionenaustauscher in das entsprechende Natriumsalz

überführt (**SC<sub>blA</sub>**) und einmal durch Ausfällen mit Salzsäure von Trifluoressigsäureresten befreit (**SC<sub>bag</sub>**). Bei den Reaktionen mit Bromid **HS<sub>o</sub>**, dem Azid **HS<sub>p</sub>** und dem Amin **HS<sub>q</sub>** bildeten sich zu viele Nebenprodukte, sodass die gewünschten Calixarenderivate nicht erhalten wurden. **SC<sub>s1</sub>** konnte nicht als Benzylether isoliert werden, da dieser während der sauren Aufarbeitung abgespalten wurde und das entsprechende Produkt mit freier Hydroxygruppe anfiel. **SC<sub>m</sub>** und **SC<sub>s2</sub>** wurden außerdem noch mit Wasserstoff zu den Derivaten **SC<sub>u</sub>** und **SC<sub>v</sub>** reduziert (Schema 4.3.26).



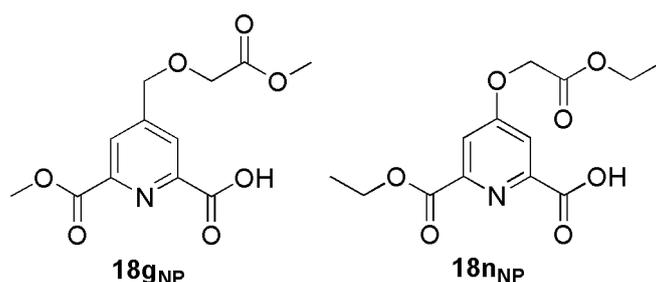
*Schema 4.3.26: Reduktion von **SC<sub>m</sub>** und **SC<sub>s2</sub>**.*

Nach Aufreinigung mittels präparativer HPLC und Überführung ins jeweilige Natriumsalz wurden beide Produkte in guten Ausbeuten erhalten.

### Diskussion der Ergebnisse

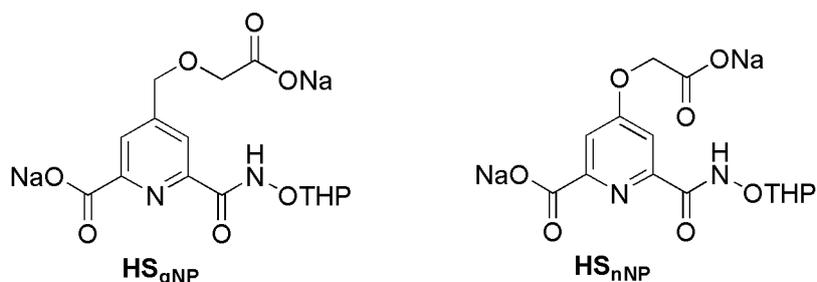
Im Rahmen der Arbeit wurden 21 neue, THP-geschützte Hydroxamsäuren synthetisiert. Dabei folgten alle Synthesen einer analogen Strategie: Es wurde ein geeigneter Dicarbonsäureester dargestellt, der einseitig verseift, mit THP-geschütztem Hydroxylamin gekuppelt und schließlich nach Verseifung der zweiten Estergruppe mit **AS<sub>3</sub>C** gekuppelt wurde. Teilweise wurden Zwischenprodukte der Synthesesequenz nicht analysenrein isoliert, beispielsweise einige der halbseitig entschützten Dicarbonsäuren **18a – x** und manche der THP-geschützten Hydroxamsäuren **19a – x**. In der Regel konnten Verunreinigungen aber spätestens auf der letzten Stufe abgetrennt werden. Bei den von 2,6-Pyridindicarbonsäure abgeleiteten Produkten erfolgte die Einführung der Substituenten nach literaturbekannten oder entsprechend angepassten Reaktionen und es konnten in der Regel ähnliche

Ausbeuten wie beschrieben erhalten werden.<sup>[98 – 100]</sup> Lediglich die Synthese von **16b** lieferte mit 13 % eine deutlich geringere als die Literatursausbeute. Für die weitere Funktionalisierung von **16a** und **16b** wurden an ähnliche Reaktionen angelegte Synthesen verwendet. Zur Synthese der 3-Hydroxypyridinderivate wurde zunächst eine literaturbekannte Reaktion zur Einführung zweier Hydroxymethylgruppen verwendet (**25**),<sup>[109]</sup> welche anschließend alkyliert und in einer selbst entwickelten, Reaktionssequenz in die Carbonsäureester **17s** und **17t** überführt wurden. Bei den Derivaten **17g** und **17n** kam es außerdem zur Nebenproduktbildung durch Umesterung der *tert*-Butylgruppe (Abbildung 4.3.2).



**Abbildung 4.3.2:** Durch Umesterung gebildete Nebenprodukte von **18g** und **18n**.

Die aus diesen Verbindungen nach der Kupplung mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin gebildeten Nebenprodukte mussten säulenchromatographisch abgetrennt werden, da ihre anschließende Reaktion unter Bildung von **HS<sub>gNP</sub>** und **HS<sub>nNP</sub>** (Abbildung 4.3.3) sonst in den Kupplungsreaktionen mit **AS<sub>3</sub>C** zur Bildung von Derivaten mit zwei Calixareneinheiten hätte führen können.



**Abbildung 4.3.3:** Mögliche Nebenprodukte **HS<sub>gNP</sub>** und **HS<sub>nNP</sub>**.

Da es aber auch nach vollständiger Entfernung der Umesterungsprodukte durch Hydrolyse der *tert*-Butylgruppe zur partiellen Bildung von **HS<sub>gNP</sub>** und **HS<sub>nNP</sub>** kam, sollten diese mittels präparativer HPLC abgetrennt werden. Auf diese Weise konnte allerdings nur **HS<sub>n</sub>** in ausreichender Menge und Reinheit isoliert werden, bei **HS<sub>g</sub>** gelang dies nicht.

Ausgehend von den synthetisierten Hydroxamsäuren wurden 18 potentielle Scavenger erhalten, wobei im letzten Kupplungsschritt im Vergleich zu beschriebenen Synthesen ähnlicher Verbindungen gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt wurden. Die stark unterschiedlichen Ausbeuten, die im Bereich zwischen 5 % und 61 % lagen, sind hierbei nicht auf einen unvollständigen Umsatz bei manchen

Kupplungsreaktionen zurückzuführen, da die Reaktionen erst aufgearbeitet wurden als mittels analytischer HPLC kein **AS<sub>3</sub>C** mehr nachzuweisen war. Vielmehr mussten manche Produkte mehrfach mittels präparativer HPLC aufgereinigt werden, um Verunreinigungen mit ähnlicher Retentionszeit vollständig zu entfernen. Da Mischfraktionen nicht eingesammelt wurden, kam es so zu größeren Ausbeuteverlusten. Außerdem kam es bei den Kupplungsreaktionen, welche die geringsten Ausbeuten lieferten (**SC<sub>d</sub>** und **SC<sub>k</sub>**), zur verstärkten Bildung von Nebenprodukten. Bei der Reaktion zu **SC<sub>d</sub>** lag dies an der Verunreinigung von **HS<sub>d</sub>** mit Natriumacetat, sodass in diesem Fall bei der Kupplung auch das *N*-acetylierte **AS<sub>3</sub>C** entstand. **SC<sub>k</sub>** schien durch die basische, wässrige Aufarbeitung teilweise hydrolysiert zu werden. Dieses Derivat wurde nicht analysenrein isoliert, konnte aber dennoch hinsichtlich seiner Aktivität untersucht werden, da es nur in geringem Umfang Verunreinigungen enthielt.

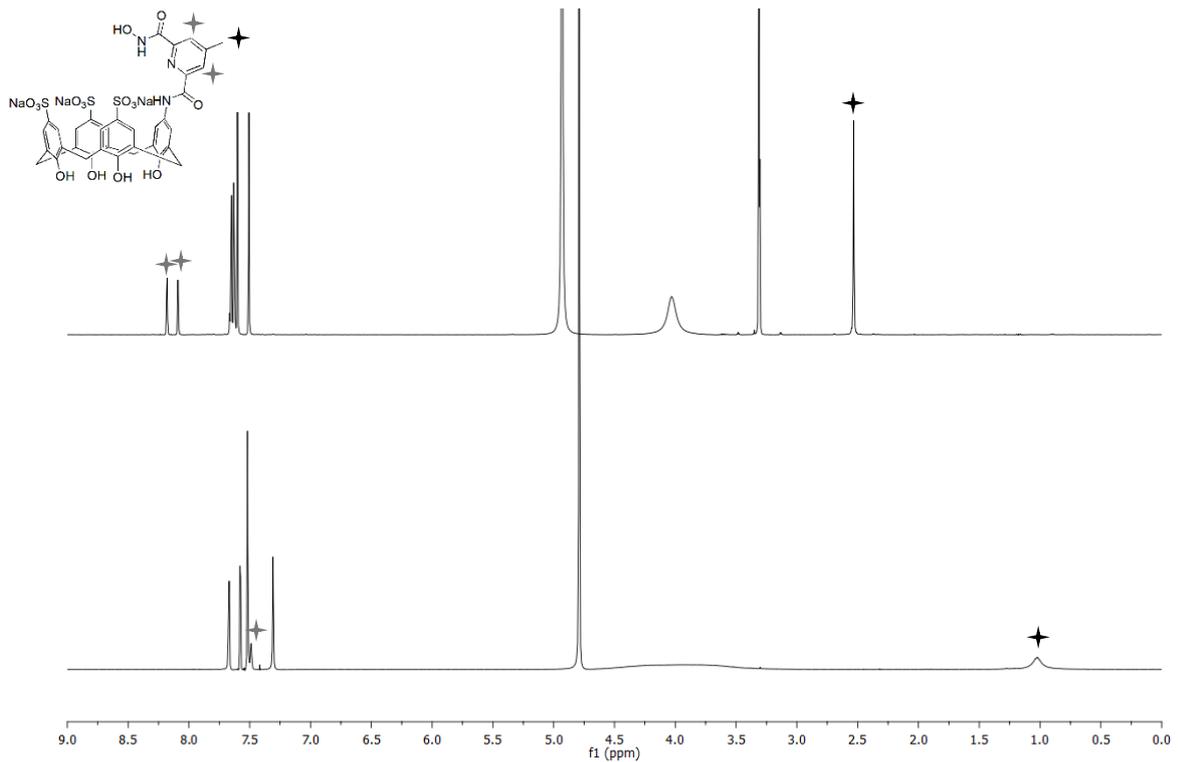
Bei den drei Derivaten **SC<sub>o</sub>** bis **SC<sub>q</sub>** kam es im Verlauf der Reaktion und Aufarbeitung ebenfalls zur Bildung zahlreicher Neben- und Zersetzungsprodukte, die nicht vollständig entfernt werden konnten. Vermutlich waren diese Derivate nicht ausreichend basen- bzw. säurestabil. Bei **SC<sub>s1</sub>** führte die saure Aufarbeitung mittels HPLC und die anschließende destillative Entfernung des Lösungsmittels bei 40 °C zur direkten Abspaltung der Benzylgruppe in *ortho*-Position zur Hydroxamsäure. Eine solche *O*-Debenzylierung wurde schon für Benzolderivate in der Literatur beschrieben und konnte nicht verhindert werden.<sup>[111]</sup>

Die 18 erhaltenen Calixarenderivate wurden mittels NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse charakterisiert und ans Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr in München gesendet, um sie hinsichtlich ihrer Entgiftungsaktivität zu untersuchen.

#### 4.3.1.5. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchungen

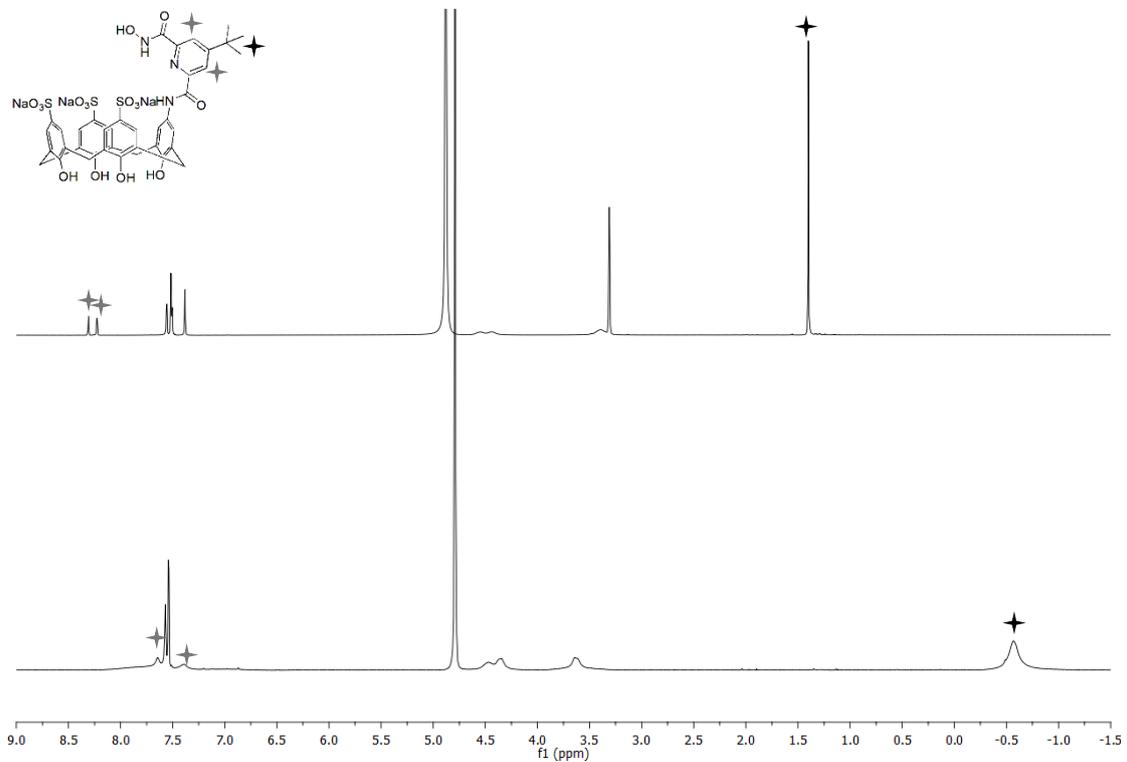
Bei einigen der dargestellten Calixarenderivate wurde ein ausgeprägter Einfluss der Lösungsmittel auf die Lage und Breite der Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum beobachtet. Beispielhaft sind in Abbildung 4.3.4 die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **SC<sub>a</sub>** in CD<sub>3</sub>OD und D<sub>2</sub>O gezeigt.

Man erkennt, dass das Signal der Methylgruppen am Pyridinring in CD<sub>3</sub>OD scharf ist, während es im Spektrum in D<sub>2</sub>O deutlich verbreitert und um 1,5 ppm zum hohen Feld verschoben wird. Auch die Lage der Signale der aromatischen Protonen unterscheidet sich in den beiden Spektren. Bei Calixarenderivaten mit größeren hydrophoben Substituenten ist der Effekt des Lösungsmittels auf die Lage der Substituentensignale noch ausgeprägter.



**Abbildung 4.3.4:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **SC<sub>a</sub>** in CD<sub>3</sub>OD (oben) und D<sub>2</sub>O (unten).

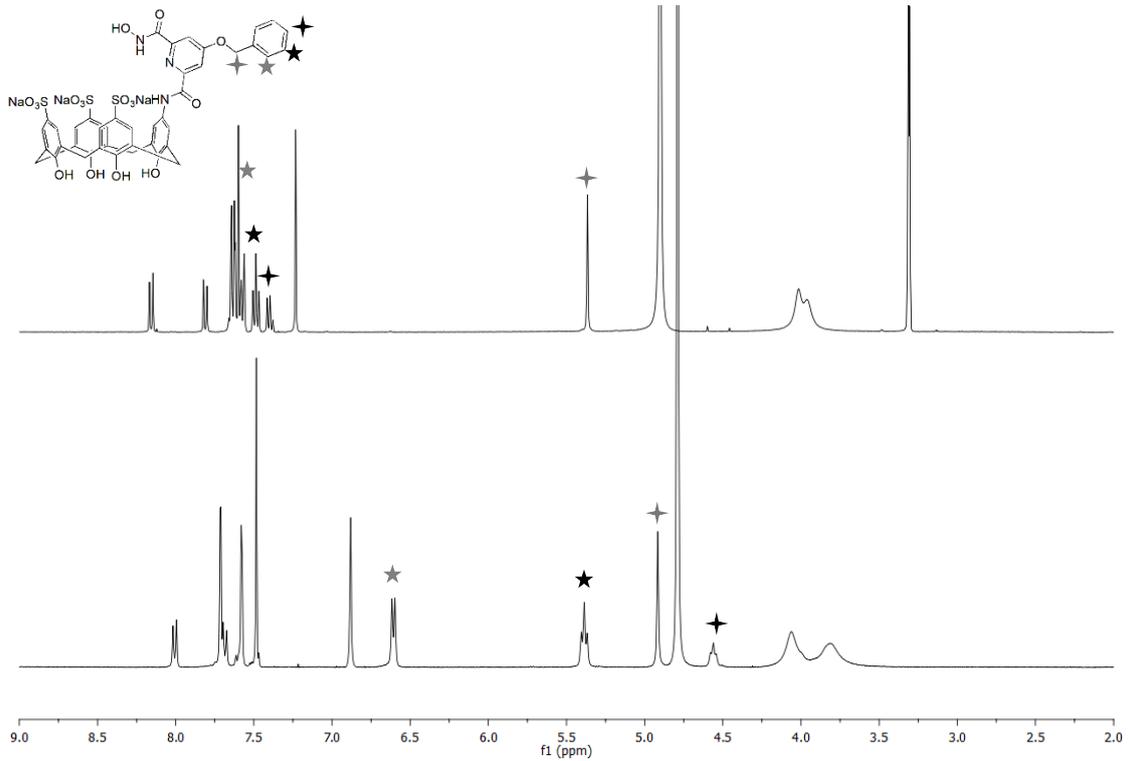
So ergeben die Protonen der *tert*-Butylgruppe von **SC<sub>d</sub>** in D<sub>2</sub>O ein breites Signal bei -0,57 ppm, während ihr Signal im in CD<sub>3</sub>OD aufgenommenen Spektrum scharf ist und bei 1,40 ppm liegt (Abbildung 4.3.5).



**Abbildung 4.3.5:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **SC<sub>d</sub>** in CD<sub>3</sub>OD (oben) und D<sub>2</sub>O (unten).

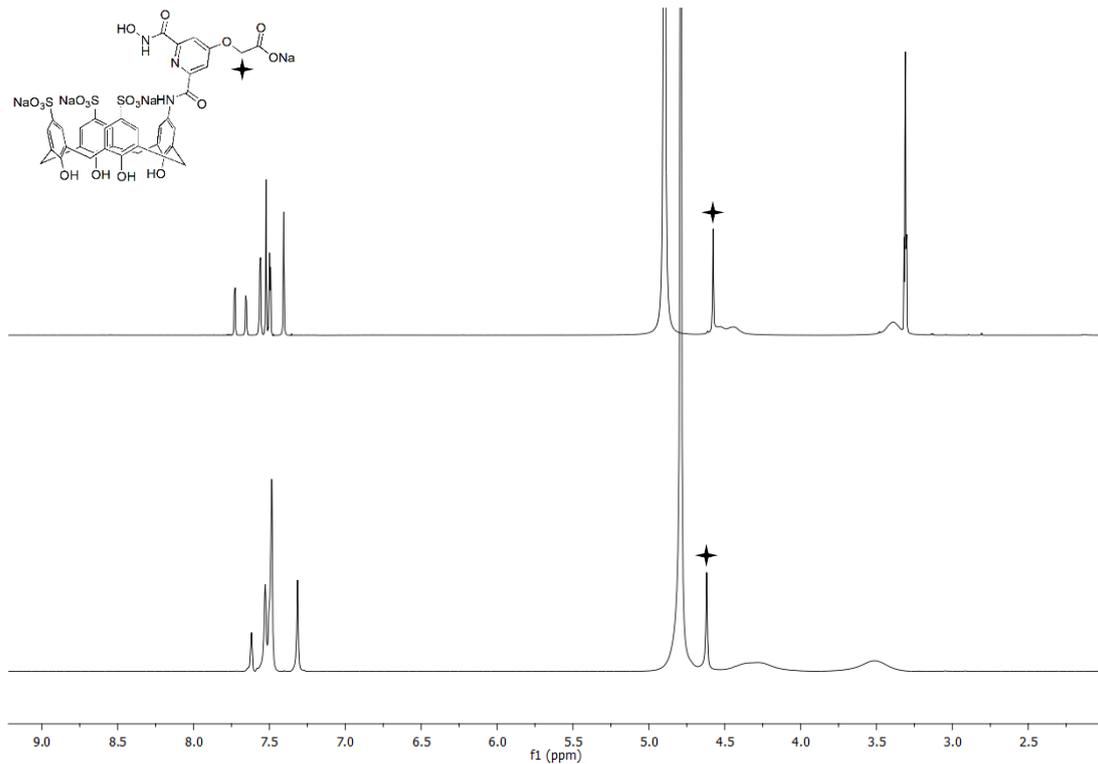
Das Signal des *para*-ständigen Protons der Benzylgruppe von **SC<sub>m</sub>** befindet sich in D<sub>2</sub>O bei 4,56 ppm und in CD<sub>3</sub>OD bei 7,40 ppm (Abbildung 4.3.6). Das Signal der Methylengruppe liegt in D<sub>2</sub>O bei 4,92 ppm und

in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bei 5,37 ppm. Die Abschirmung der Benzylprotonen nimmt also ab, je näher sie dem Pyridinring sind.



**Abbildung 4.3.6:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von  $\text{SC}_m$  in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (oben) und  $\text{D}_2\text{O}$  (unten).

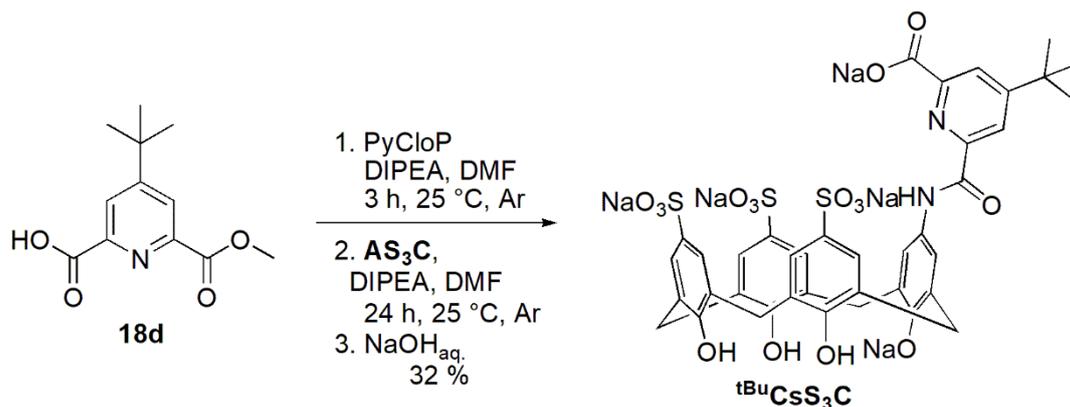
Bei Derivaten mit polaren Substituenten, wie einer Carbonsäure bei  $\text{SC}_n$ , lässt sich eine solche Verbreiterung und Verschiebung der Signale nicht beobachten (Abbildung 4.3.7).



**Abbildung 4.3.7:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von  $\text{SC}_n$  in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (oben) und  $\text{D}_2\text{O}$  (unten).

Die Protonen der Methylengruppe am Substituenten absorbieren in D<sub>2</sub>O und CD<sub>3</sub>OD bei einer ähnlichen Frequenz.

Für qualitative NMR-spektroskopische und quantitative kalorimetrische Bindungsstudien wurde ausgehend von **18d** eine Modellverbindung <sup>t</sup>BuCsS<sub>3</sub>C dargestellt, da die Hydroxamsäurederivate bei solchen Untersuchungen teilweise schwer interpretierbar und nicht gut reproduzierbare Ergebnisse lieferten (Schema 4.3.27).



*Schema 4.3.27: Synthese von <sup>t</sup>BuCsS<sub>3</sub>C.*

Diese Verbindung wurde mit einer Ausbeute von 32 % analysenrein erhalten. Der Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von <sup>t</sup>BuCsS<sub>3</sub>C in D<sub>2</sub>O und CD<sub>3</sub>OD zeigt, dass in diesem Fall das Signal der *tert*-Butylprotonen von 1,40 ppm in CD<sub>3</sub>OD zu – 0,16 ppm in D<sub>2</sub>O verschoben wird. Der Effekt ist somit etwas weniger stark ausgeprägt als bei **SC<sub>d</sub>** aber ebenfalls deutlich erkennbar. Außerdem erfahren auch die Protonen am Pyridinring eine Hochfeldverschiebung und Verbreiterung, während dies beim unsubstituierten Derivat **CsS<sub>3</sub>C** nicht der Fall ist. Die dazugehörigen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren sind im Anhang zu finden.

#### 4.3.1.6. Aktivitätsstudien

Die Bestimmung der Aktivität der potentiellen Scavenger wurde auf analoge Weise wie in Kapitel 4.2.5 beschrieben durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.3.1 zusammengefasst.

**Tabelle 4.3.1:** Halbwertszeiten der Abbaureaktionen verschiedener V-Stoffe in Gegenwart der potentiellen Scavenger. Angegeben ist außerdem die Art und Position der Substituenten, wobei der Deskriptor die Position relativ zu der Hydroxamsäuregruppe angibt.

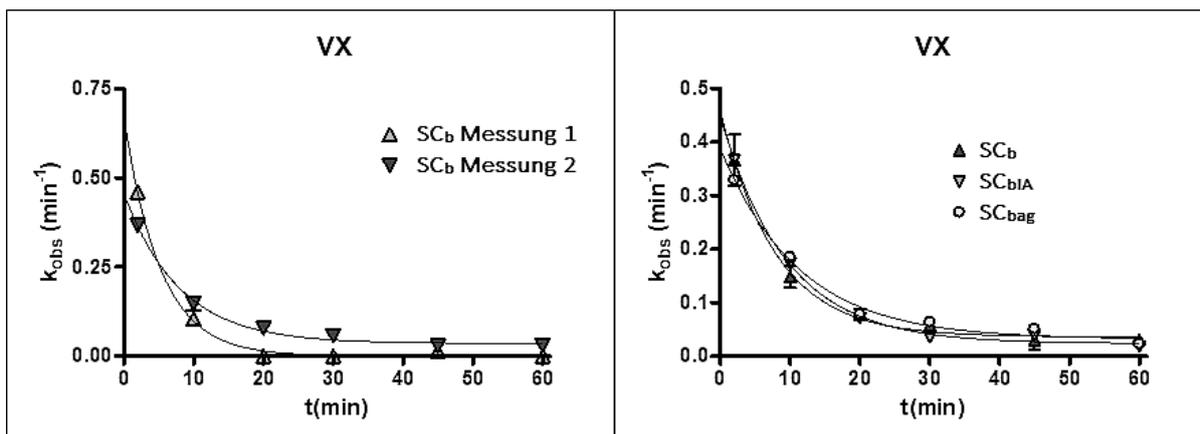
Verbindung	<i>para</i>	<i>meta</i>	<i>ortho</i>	t <sub>1/2</sub> (VX) / min	t <sub>1/2</sub> (VR) / min	t <sub>1/2</sub> (CVX) / min
<b>SC<sub>a</sub></b>	H	Me	H	5,2 ± 0,1	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,1
<b>SC<sub>b</sub></b> (Messung 1) <sup>[99]</sup>	H	Et	H	3,6 ± 0,4	3,0 ± 0,1	3,1 ± 0,1
<b>SC<sub>b</sub></b> (Messung 2)	H	Et	H	5,5	-	-
<b>SC<sub>bIA</sub></b>	H	Et	H	6,2 ± 0,4	3,7 ± 0,2	3,3 ± 0,1

Verbindung	<i>para</i>	<i>meta</i>	<i>ortho</i>	$t_{1/2}(\text{VX}) / \text{min}$	$t_{1/2}(\text{VR}) / \text{min}$	$t_{1/2}(\text{CVX}) / \text{min}$
SC <sub>bag</sub>	H	Et	H	7,9 ± 0,1	4,7 ± 0,1	4,4 ± 0,2
SC <sub>c</sub> <sup>[99]</sup>	H	<sup>i</sup> Pr	H	10,3 ± 0,6	6,7 ± 0,2	7,6 ± 0,4
SC <sub>d</sub>	H	<sup>t</sup> Bu	H	17,7 ± 0,5	12,7 ± 0,6	14,6 ± 0,6
SC <sub>e</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH	H	5,3 ± 0,5	6,3 ± 0,1	8,4 ± 0,6
SC <sub>f</sub>	H	CH <sub>2</sub> OMe	H	5,6 ± 0,5	3,8 ± 0,3	4,4 ± 0,3
SC <sub>h</sub>	H	C(O)NHOH	H	4,2 ± 0,1	3,4 ± 0,1	2,3 ± 0,2
SC <sub>i</sub> <sup>[98]</sup>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	3,8 ± 0,1	3,8 ± 0,1	2,7 ± 0,1
SC <sub>j</sub>	H	OEt	H	14,6 ± 0,1	8,0 ± 0,3	9,2 ± 0,1
SC <sub>k</sub>	H	Cl	H	7,1 ± 0,4	6,0 ± 0,1	5,3 ± 0,2
SC <sub>l</sub>	H	OMe	H	8,4 ± 0,1	5,2 ± 0,1	3,8 ± 0,5
SC <sub>m</sub>	H	OBn	H	21,8 ± 0,5	8,4 ± 0,2	7,3 ± 0,1
SC <sub>n</sub> <sup>[99]</sup>	H	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Na	H	7,9 ± 0,1	6,0 ± 0,2	6,2 ± 0,2
SC <sub>r</sub>	H	NMe <sub>2</sub>	H	14,1 ± 0,8	10,1 ± 0,2	9,4 ± 0,4
SC <sub>s1</sub>	H	H	OH	44,9 ± 0,2	33,2 ± 0,2	25,1 ± 0,3
SC <sub>s2</sub>	OBn	H	H	15,5 ± 0,1	16,5 ± 0,4	12,1 ± 0,2
SC <sub>t1</sub>	H	H	OMe	17,5 ± 0,9	24 ± 2	20 ± 2
SC <sub>t2</sub>	OMe	H	H	4,7 ± 0,3	5,4 ± 0,2	4,2 ± 0,2
SC <sub>u</sub>	H	OH	H	7,2 ± 0,2	8,5 ± 0,2	8,1 ± 0,2
SC <sub>v</sub>	OH	H	H	20,8 ± 0,1	27,4 ± 0,7	20,9 ± 0,9

Alle untersuchten Derivate führten zur Entgiftung der untersuchten V-Stoffe, jedoch war keine Verbindung aktiver als SC<sub>cs</sub>. Vielmehr lagen die Halbwertszeiten der meisten untersuchten Scavenger bei ähnlichen Werten. In der Regel wurden für VR und CVX geringere Halbwertszeiten der Entgiftung ermittelt als für VX.

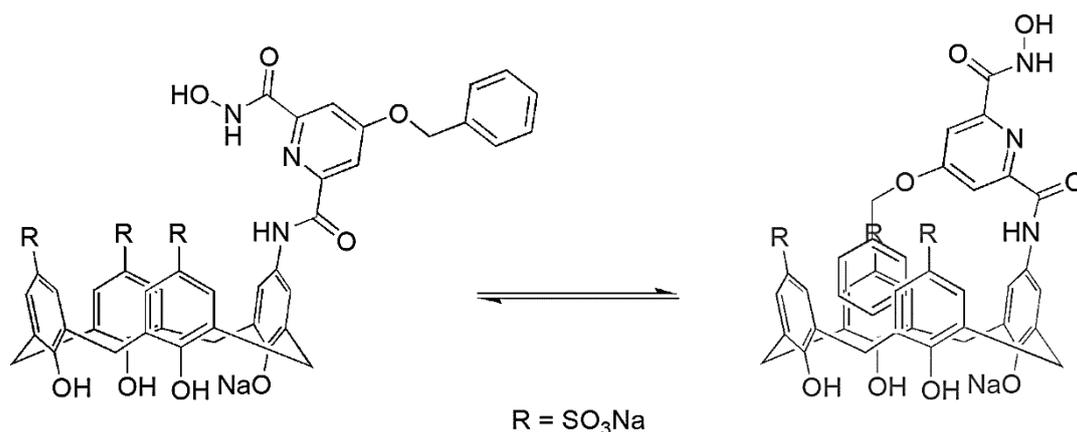
### Diskussion der Ergebnisse

Bei Untersuchung der Entgiftungsaktivität verschiedener Chargen von SC<sub>b</sub> zeigt sich, dass das Assay mit signifikanten Messungenauigkeiten behaftet ist. In Abbildung 4.3.8 sind die zur Ermittlung der Halbwertszeit im Assay bestimmten Inhibitionskonstanten der AChE dargestellt. Die Messungen zeigen, dass durch kleinere Messungenauigkeiten relativ große Abweichungen bei den ermittelten Halbwertszeiten entstehen. Dementsprechend liegt der Fehler der Messungen vermutlich deutlich über den angegebenen Standardabweichungen der einzelnen Messungen.



**Abbildung 4.3.8:** Inhibitionskonstanten von AChE durch VX ( $5 \mu\text{M}$ ) zu verschiedenen Zeitpunkten im Assay mit  $\text{SC}_b$ ,  $\text{SC}_{blA}$  und  $\text{SC}_{bag}$  ( $500 \mu\text{M}$ ).

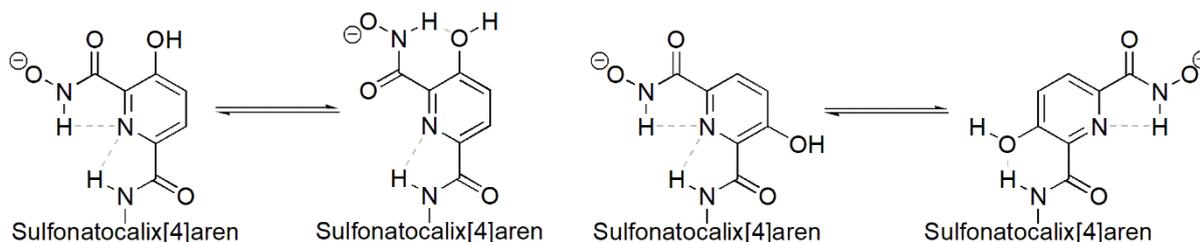
Im Rahmen des realistischerweise anzunehmenden Fehlers hatten also alle Derivate mit sterisch wenig anspruchsvollen oder relativ polaren Gruppen in *meta*-Position zur Hydroxamsäuregruppe ( $\text{SC}_{a,b}$ ,  $\text{SC}_{e,f}$ ,  $\text{SC}_{h,i}$ ,  $\text{SC}_{k,l}$ ,  $\text{SC}_n$ ) eine vergleichbare Aktivität. Daraus kann geschlossen werden, dass elektronische Effekte am Pyridinring, die durch Substituenten in dieser Position induziert werden, nur minimalen oder keinerlei Einfluss auf die Scavengeraktivität haben. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass mesomere Effekte durch Substituenten in dieser Position nicht auf die Hydroxamsäuregruppe wirken. Auch die Einführung einer zusätzlichen Hydroxamsäuregruppe in *meta*-Position ( $\text{SC}_h$ ) erhöhte die Aktivität des Scavengers nicht, obwohl dadurch die Anzahl nukleophiler Gruppen erhöht wurde. Zu stärkeren Veränderungen der Halbwertszeiten kam es erst bei Einführung sterisch anspruchsvollerer oder unpolarer Gruppen. Der Vergleich der Scavenger  $\text{SC}_{b-d}$  zeigt, dass die Aktivität mit zunehmender Größe des Alkylrests (Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl) immer weiter abnimmt. Ein analoger Aktivitätsverlust wurde bei den Derivaten  $\text{SC}_{i,j,r,m}$  (Methoxy, Ethoxy, Dimethylamino, Benzoyl) festgestellt. Die in diesem Zusammenhang gemachte Beobachtung der starken Abschirmung der Protonen von hydrophoben Substituenten am Pyridinring in den in Wasser aufgenommenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren deutet an, dass in diesem Lösungsmittel Konformationen des Calixarens existieren, in denen sich der Substituent nahe der Cavität oder sogar im Inneren befindet. Am Beispiel von  $\text{SC}_m$  ist in Abbildung 4.3.9 ein Konformerengleichgewicht gezeigt, wobei sich die Benzylgruppe in einer der Konformationen außerhalb des Calixarenhohlraums befindet und in der anderen innerhalb. Beide Konformere gehen durch Rotation von Bindungen zwischen dem Calixarengrundgerüst und dem Substituenten ineinander über. Dabei ist die Geschwindigkeit, mit der sich die Konformere ineinander umwandeln, schnell auf der NMR-Zeitskala, da die Spektren nur einen gemittelten Signalsatz enthalten.



**Abbildung 4.3.9:** Gleichgewicht der Einlagerung der Benzylgruppe von SC<sub>m</sub>.

Die Verbreiterung der Signale in den Spektren in Wasser spricht dafür, dass die Flexibilität des Calixarens in Wasser stärker eingeschränkt ist als in Methanol und dass in Wasser das Konformer mit dem innerhalb der Cavität befindlichen Substituenten überwiegt. Die Einlagerung der Substituenten könnte sich negativ auf die Vororganisation zur Entgiftung von V-Stoffen auswirken und somit für die abnehmende Entgiftungsaktivität bei Scavengern mit großen, unpolaren Gruppen verantwortlich sein. Bei kleinen Gruppen, wie Methyl, Ethyl oder Methoxy, spielt dies offensichtlich eine geringe Rolle. Anionische Substituenten, wie die Carboxylatgruppe bei SC<sub>n</sub>, befinden sich dagegen eher außerhalb der Cavität. Hierdurch resultiert zwar eine für die Reaktion mit dem NOP günstige Konformation, da die Hydroxamsäuregruppe bevorzugt in Richtung des Hohlraums zeigt, die Entgiftungsaktivität liegt aber nicht höher als die von SC<sub>CS</sub>.

Derivate, die am Pyridinring denselben Substituenten in verschiedenen Positionen enthielten, zeigten einen deutlichen Einfluss des Substitutionsmusters auf die Aktivität. So führte eine Hydroxygruppe in 3-Position des Pyridinrings (SC<sub>s1</sub>) zu einer drastischen Verlangsamung der Entgiftung um etwa den Faktor zehn verglichen mit SC<sub>CS</sub>, während das Derivat mit der OH-Gruppe in 4-Position (SC<sub>u</sub>) ähnlich aktiv wie SC<sub>CS</sub> war. Damit zeigt sich bei diesen Calixarenen nicht die von Saint-André *et al.* beschriebene Aktivitätserhöhung für Hydroxamsäuren mit *ortho*-ständiger Hydroxygruppe.<sup>[87]</sup> Mit einer Hydroxygruppe in 5-Position (SC<sub>v</sub>) lagen die Halbwertszeiten für VR und CVX bei ähnlichen Werten wie in 3-Stellung, während der Abbau von VX nicht ganz so stark verlangsamt wurde. Auch bei den Methoxyderivaten wurde die Aktivität durch einen Substituenten in 3-Position deutlich verlangsamt, während dieser in 4- und 5-Position nur geringen Einfluss auf die Aktivität hatte. Da sich der pK<sub>s</sub>-Wert einer Hydroxamsäure deutlich verändert, wenn ein Substituent in einem Pyridinderivat von der 3- in die 5-Position verschoben wird,<sup>[85]</sup> spielt dieser Effekt vermutlich eine untergeordnete Rolle bei der Scavengeraktivität. Vielmehr könnte der Einfluss intramolekularer Wasserstoffbrücken auf die Vororganisation der Hydroxamsäure für die beobachteten Trends verantwortlich sein (Abbildung 4.3.10).



**Abbildung 4.3.10:** Mögliche Wasserstoffbrückenbindungen (grau) bei einem Pyridinsubstituent mit Hydroxygruppe in 3- oder 5-Position. Die jeweils rechte Seite des Gleichgewichts könnte ungünstig für die Entgiftung sein.

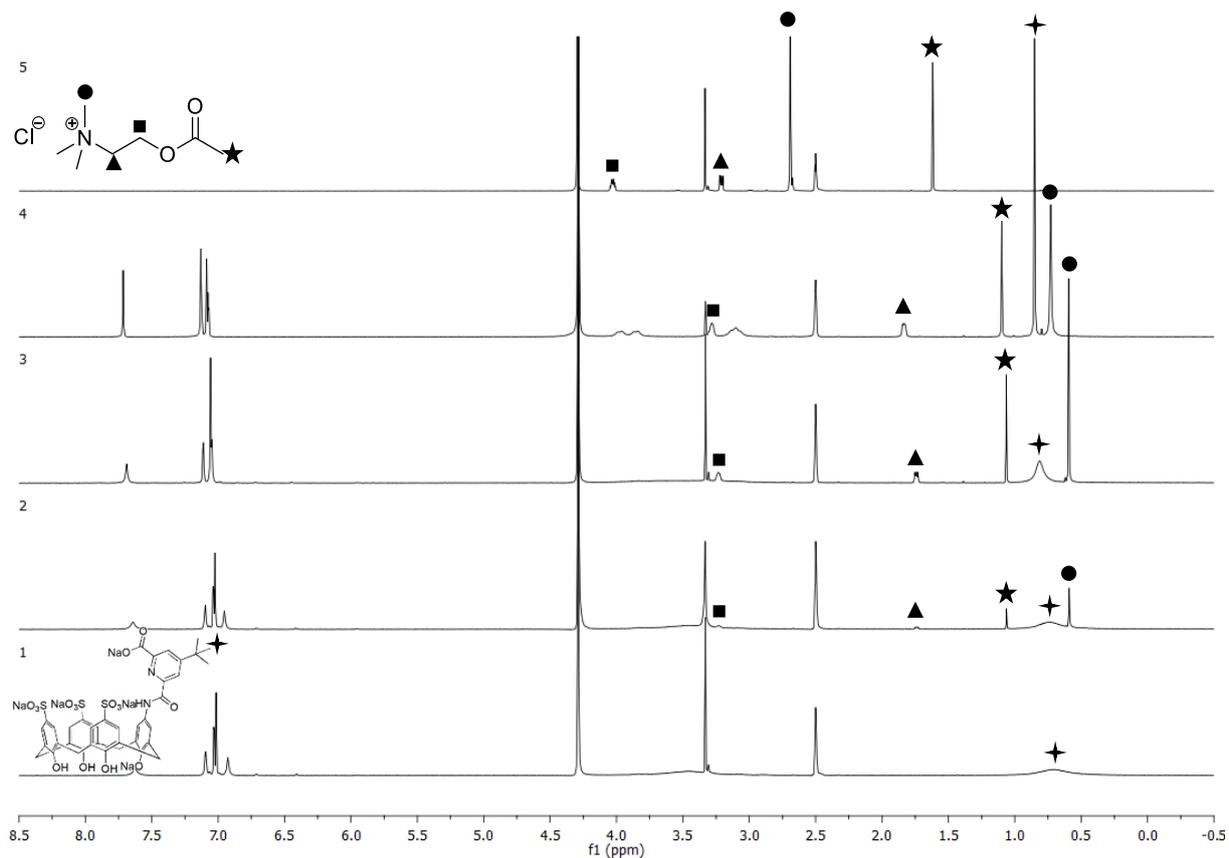
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zusätzliche Substituenten am Pyridinrest bei keinem der untersuchten Scavenger zu einer substantiellen Erhöhung der Entgiftungsaktivität im Vergleich zum unsubstituierten Derivat **SC<sub>C5</sub>** führten und dass sterisch anspruchsvolle unpolare Substituenten sowie Substituenten in 3-Position die Entgiftungsaktivität sogar deutlich senkten.

#### 4.3.1.7. Qualitative NMR-spektroskopische Bindungsstudien

Für qualitative Bindungsstudien wurden Stammlösungen von <sup>t</sup>BuCsS<sub>3</sub>C und Acetylcholin in D<sub>2</sub>O in verschiedenen Verhältnissen gemischt und die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Mischungen aufgenommen.

Bei Zugabe von Acetylcholin zur Lösung von <sup>t</sup>BuCsS<sub>3</sub>C kam es mit zunehmender Gastkonzentration zu einer leichten Tieffeldverschiebung des Signals der *tert*-Butylgruppe und das Signal wurde deutlich schärfer. Die Signale von Acetylcholin wurden stark hochfeldverschoben (Abbildung 4.3.11). Die Veränderung der  $\delta$ -Werte der Acetylcholinsignale deuten an, dass eine Wechselwirkung stattfand und dass diese schnell auf der NMR-Zeitskala war. NMR-spektroskopisch war entsprechend nur ein Signalsatz erkennbar. Dabei stieg das Ausmaß der Signalverschiebung mit zunehmendem Überschuss der Wirtverbindung, da so der Anteil von im Komplex gebundenem Acetylcholin zunahm.

Im 1:1 Gemisch betrug das Ausmaß der Verschiebung der *tert*-Butylsignale 0,144 ppm verglichen mit der reinen <sup>t</sup>BuCsS<sub>3</sub>C-Lösung, während das Signal der Trimethylammoniumgruppe im Vergleich zum Spektrum der reinen ACh-Lösung um 1,96 ppm zum hohen Feld verschoben wurde. Die Hochfeldverschiebung der Signale von Acetylcholin nahm mit zunehmendem Abstand zur kationischen Gruppe ab. Außerdem wurden die Signale der Methylengruppen im Calixarenring schärfer, was auf eine konformative Stabilisierung hinwies.



**Abbildung 4.3.11:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (1)  ${}^t\text{BuCsS}_3\text{C}$  (2 mM), (2)  ${}^t\text{BuCsS}_3\text{C}$  (2 mM) und ACh (200  $\mu\text{M}$ ), (3)  ${}^t\text{BuCsS}_3\text{C}$  (2 mM) und ACh (1 mM), (4)  ${}^t\text{BuCsS}_3\text{C}$  (2 mM) und ACh (2 mM) und (5) ACh (2 mM) in  $\text{D}_2\text{O}$ .

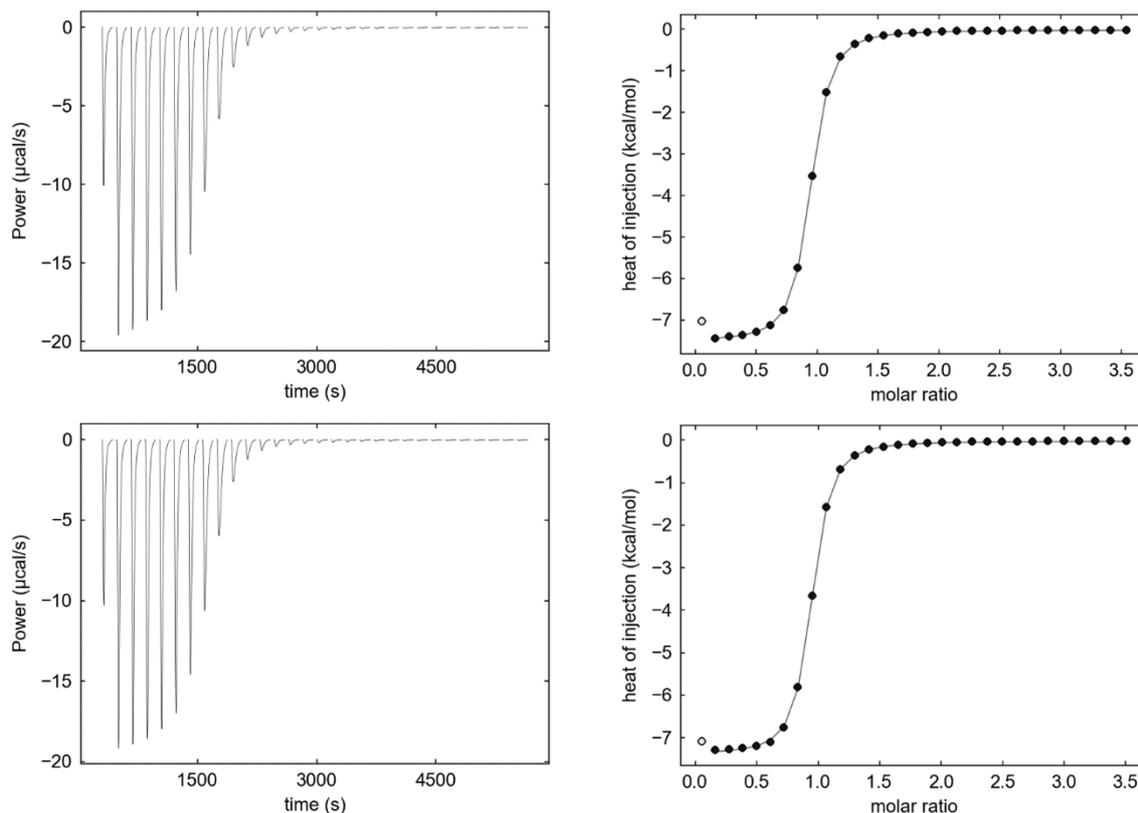
In Tabelle 4.3.2 ist der Einfluss von  ${}^t\text{BuCsS}_3\text{C}$  in den NMR-Spektren auf die Signale von Acetylcholin zusammengefasst.

**Tabelle 4.3.2:** Veränderungen der chemischen Verschiebung  $\Delta\delta$  der Protonensignale von ACh durch Zugabe verschiedener Mengen  ${}^t\text{BuCsS}_3\text{C}$ .

Äquivalente ${}^t\text{BuCsS}_3\text{C}$	$\Delta\delta(\text{N}(\text{CH}_3)_3)$ /ppm	$\Delta\delta(\text{N}(\text{CH}_2))$ /ppm	$\Delta\delta(\text{O}(\text{CH}_2))$ /ppm	$\Delta\delta(\text{CH}_3)$ /ppm
1	-1,96	-1,38	-0,75	-0,52
2	-2,10	-1,47	-0,80	-0,55
10	-2,10	-1,47	-0,80	-0,56

#### 4.3.1.8. Isotherme Titrationskalorimetrie

Die Stabilitäten der Acetylcholinkomplexe von  $\text{CsS}_3\text{C}$  und  ${}^t\text{BuCsS}_3\text{C}$  in Wasser wurden mittels isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) ermittelt und mit der bekannten Stabilität des Acetylcholinkomplexes des unsubstituierten  $\text{S}_4\text{C}_{\text{Na}}$  verglichen.<sup>[89]</sup> Die Thermogramme und Bindungsisothermen der beiden Messungen sind in Abbildung 4.3.12 gezeigt.



**Abbildung 4.3.12:** ITC-Thermogramm (rechts) und Bindungsisotherme (links) der Titration von  $\text{CsS}_3\text{C}$  mit ACh (oben) und  ${}^{\text{tBu}}\text{CsS}_3\text{C}$  mit ACh (unten).

Die hieraus ergebenden Werte für  $K_a$ ,  $\Delta G^0$ ,  $\Delta H^0$  und  $\Delta S^0$  sind in Tabelle 4.3.3 zusammengefasst.

**Tabelle 4.3.3:** Mittels ITC bestimmte dekadische Logarithmen der Bindungskonstanten sowie thermodynamische Daten der Acetylcholin Komplexe von  $\text{CsS}_3\text{C}$ ,  ${}^{\text{tBu}}\text{CsS}_3\text{C}$  und  $\text{S}_4\text{CNa}$ .

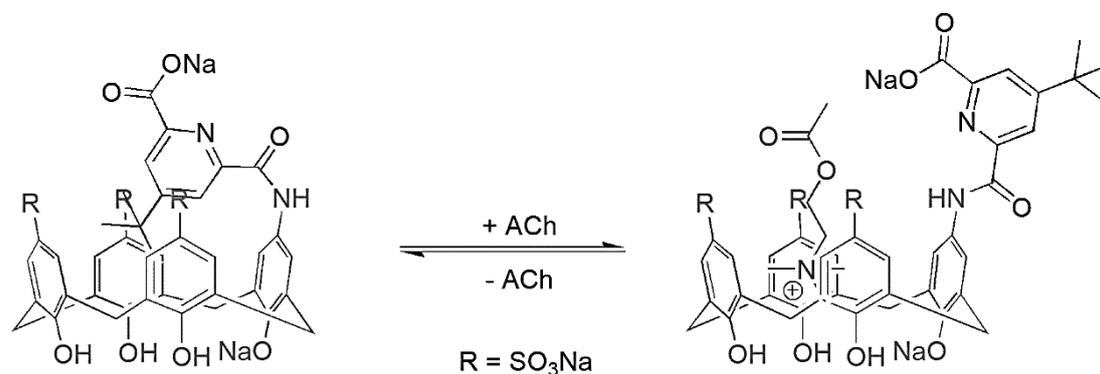
Wirt	$\log_{10}(K_a)$	$\Delta G^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta H^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$T\Delta S^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
$\text{CsS}_3\text{C}$	$5,4 \pm 0,1$	$-30,8 \pm 0,2$	$-31,4 \pm 0,1$	$-0,6 \pm 0,1$
${}^{\text{tBu}}\text{CsS}_3\text{C}$	$5,4 \pm 0,1$	$-31,1 \pm 0,2$	$-30,9 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$
$\text{S}_4\text{CNa}^{[108]}$	$5,3 \pm 0,1$	$-30,3 \pm 0,4$	$-29,7 \pm 0,2$	$-0,7 \pm 0,2$

Die Messungen zeigen, dass sich die Bindungskonstante von  $\text{CsS}_3\text{C}$  und  ${}^{\text{tBu}}\text{CsS}_3\text{C}$  im Rahmen des Fehlers kaum unterscheiden. In beiden Fällen ist die Komplexbildung enthalpisch getrieben, während die Entropie nur eine untergeordnete Rolle spielt. Der Vergleich mit dem Tetrasulfonatocalix[4]aren<sup>[89]</sup> zeigt, dass die Substitution einer Sulfonatgruppe durch den Pyridinrest keinen großen Einfluss auf die Acetylcholinaffinität hat.

### Diskussion der Ergebnisse

Die Veränderungen der chemischen Verschiebungen von  ${}^{\text{tBu}}\text{CsS}_3\text{C}$  und Acetylcholin zeigen, dass die eingelagerte *tert*-Butylgruppe durch das Acetylcholin aus der Cavität verdrängt wird und sich ein Wirt-

Gast-Komplex bildet. Bei der Komplexbildung wird, wie bei anderen sulfonierten Calix[4]arenen, bevorzugt die kationische Gruppe in die Cavität eingelagert (Abbildung 4.3.14).<sup>[89]</sup>

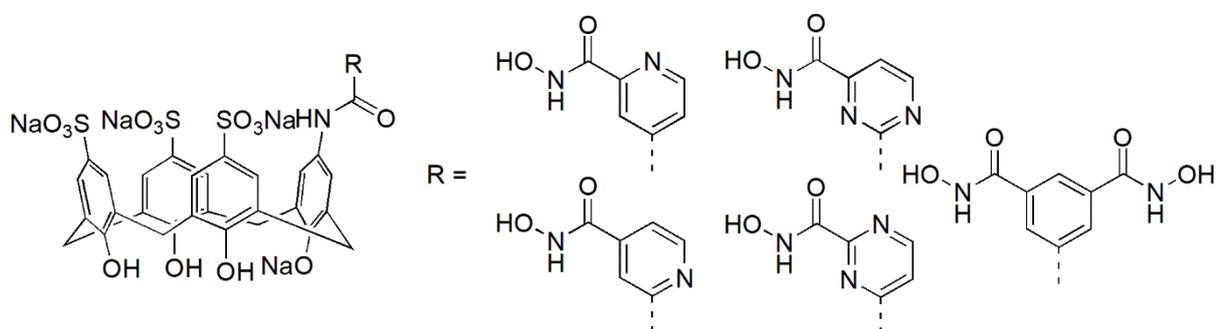


**Abbildung 4.3.14:** Gleichgewicht der Einlagerung der *tert*-Butylgruppe von  ${}^{t\text{Bu}}\text{CsS}_3\text{C}$  und ACh in der Cavität von  ${}^{t\text{Bu}}\text{CsS}_3\text{C}$ .

Die unpolare *tert*-Butylgruppe verhindert also nicht die Einlagerung von Gastmolekülen. Um zu überprüfen, ob sie einen Einfluss auf die Bindungskonstante hat, wurden kalorimetrische Messungen durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die Substitution einer Sulfonatogruppe durch einen Pyridinrest die Komplexstabilität nicht nennenswert beeinflusst. Auch die in der Cavität eingelagerte *tert*-Butylgruppe von  ${}^{t\text{Bu}}\text{CsS}_3\text{C}$  vermindert die Affinität zu Acetylcholin nicht. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass auch die Carboxylatgruppe am Pyridinring aufgrund ihrer negativen Ladung zu attraktiven Wechselwirkungen mit dem Gast beitragen können.

#### 4.3.2. Variation der aromatischen Untereinheit

In einer Serie von Calixarenderivaten wurde der Pyridinrest in  $\text{SC}_{\text{CS}}$  durch andere aromatische Systeme ersetzt, wobei aber die relative Orientierung der Hydroxamsäuregruppe zum Carboxylatrest, der für die Kupplung mit dem Calixarenring verwendet wird, beibehalten wurde (Abbildung 4.3.15).



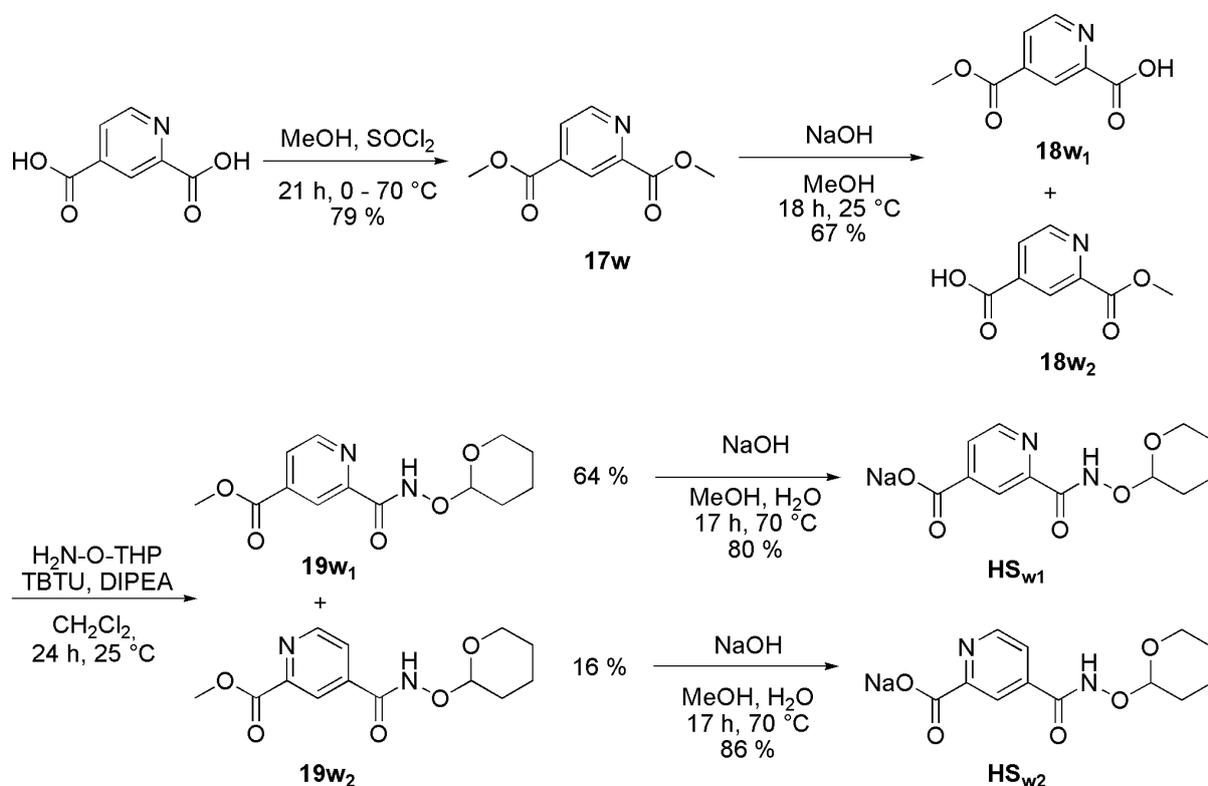
**Abbildung 4.3.15:** Potentielle Scavenger mit unterschiedlichen aromatischen Untereinheiten.

Zum einen wurde die Position des Stickstoffatoms im Pyridinring verändert, zum anderen wurden aber auch Pyrimidinderivate mit zwei Stickstoffatomen im aromatischen System dargestellt. Außerdem wurde ein Derivat mit zwei Hydroxamsäuregruppen an einem Benzolring synthetisiert.

#### 4.3.2.1. Synthesen aromatischer Hydroxamsäuren

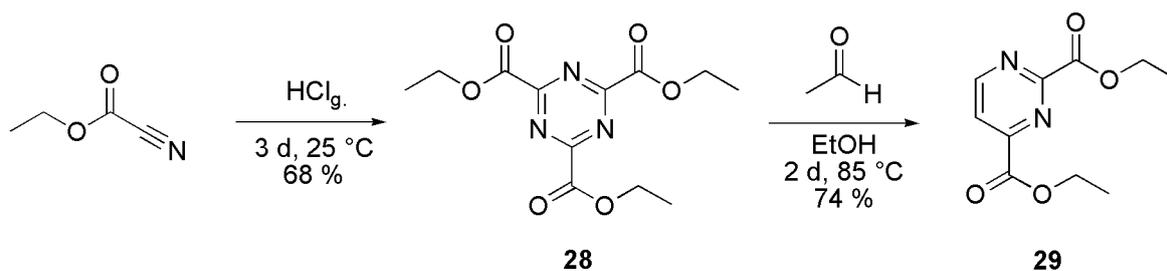
Ausgehend von 2,4-Pyridindicarbonsäure wurden die Ausgangsverbindungen hergestellt, die für die Synthese der Calixarenderivate benötigt wurden, welche sich von **SC<sub>CS</sub>** durch die Position des Stickstoffatoms im Pyridinring unterscheiden (Schema 4.3.28).

Zunächst wurde 2,4-Pyridindicarbonsäure in einem Methanol-Thionylchlorid-Gemisch verestert und anschließend mit Natriumhydroxid einseitig hydrolysiert. Dabei entstand ein Gemisch aus **18w<sub>1</sub>** und **18w<sub>2</sub>** im Verhältnis 1:3. Dieses Gemisch wurde mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin zu den THP-geschützte Hydroxamsäure **19w<sub>1</sub>** und **19w<sub>2</sub>** gekuppelt, welche chromatographisch getrennt werden konnten. Die beiden isolierten Produkte wurden anschließend erneut mit NaOH hydrolysiert, wobei die Carboxylate **HS<sub>w1</sub>** und **HS<sub>w2</sub>** anfielen.



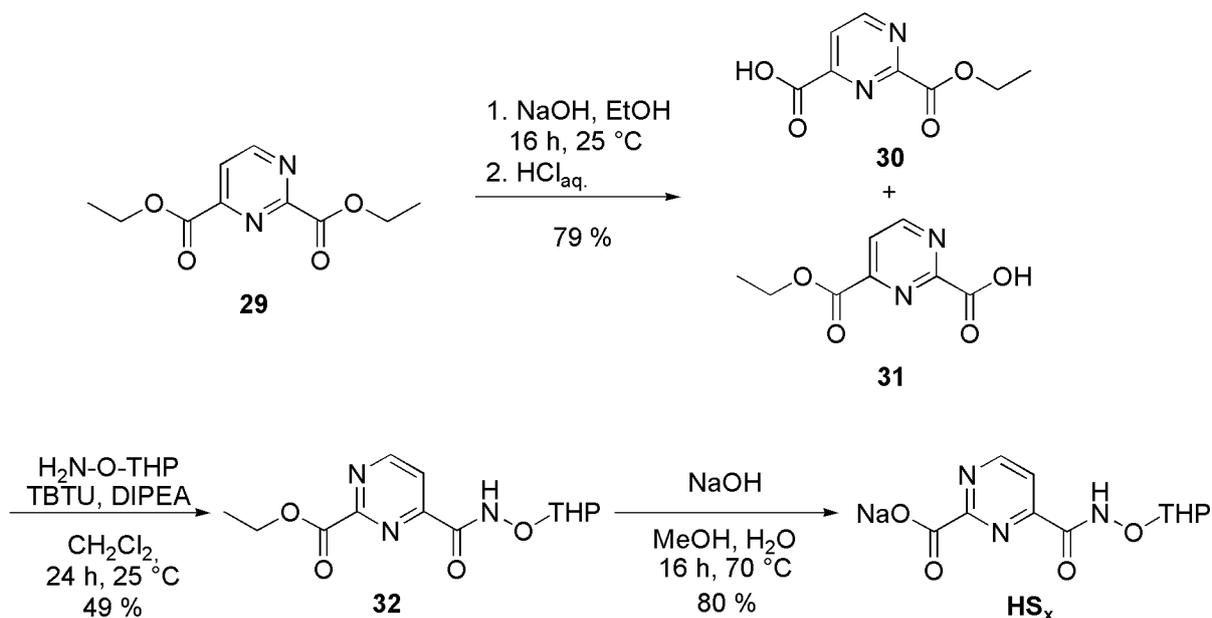
**Schema 4.3.28:** Reaktionssequenz zur Synthese der Hydroxamsäuren **HS<sub>w1</sub>** und **HS<sub>w2</sub>**.

Für die Synthese potentieller Scavenger mit Pyrimidinring wurde ausgehend von Cyanameisensäureethylester eine säurekatalysierte Trimerisierung zu 1,3,5-Triazin-2,4,6-tricarbonsäureethylester (**28**) durchgeführt.<sup>[112]</sup> Das Produkt wurde anschließend mit Acetaldehyd zu Pyrimidin-2,4-dicarbonsäureethylester (**29**) umgesetzt (Schema 4.3.29).<sup>[113]</sup>



*Schema 4.3.29: Reaktionssequenz zur Synthese von 28 und 29.*

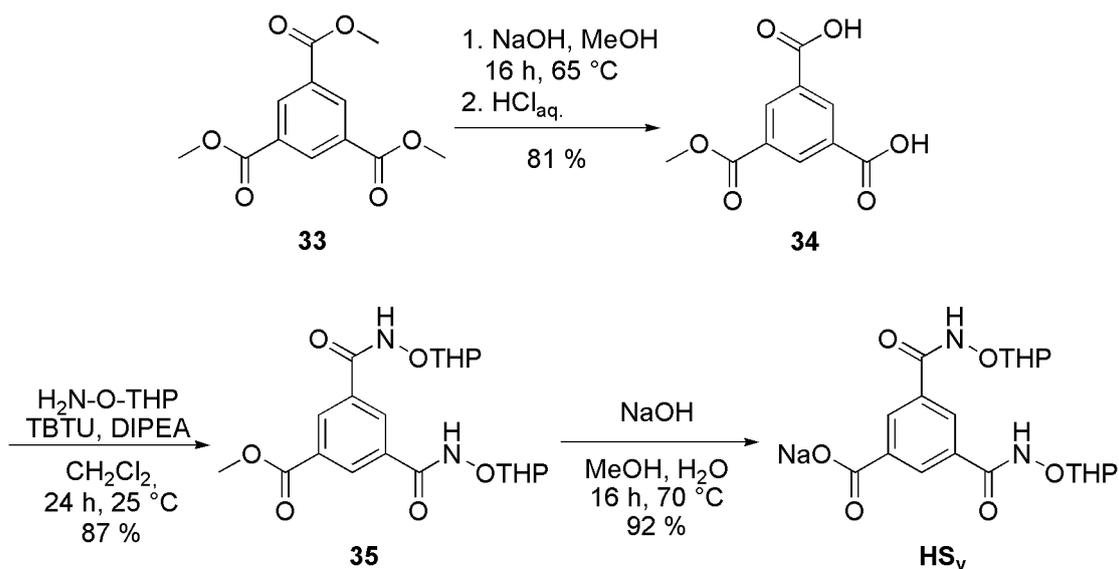
Verbindung **29** wurde analog zu den anderen Verbindungen in drei Stufen in die Hydroxamsäure überführt (Schema 4.3.30).



*Schema 4.3.30: Reaktionssequenz zur Synthese von HS<sub>x</sub>.*

Bei der einseitigen Hydrolyse bildeten sich wieder zwei Isomere **30** und **31**, wobei **30** das Hauptprodukt war. Dieses Gemisch wurde für die anschließende Kupplung eingesetzt. Bei der chromatographischen Aufreinigung konnte nur Isomer **32**, allerdings nicht analysenrein, erhalten werden. Dieses wurde hydrolysiert, wodurch **HS<sub>x</sub>** rein isoliert wurde.

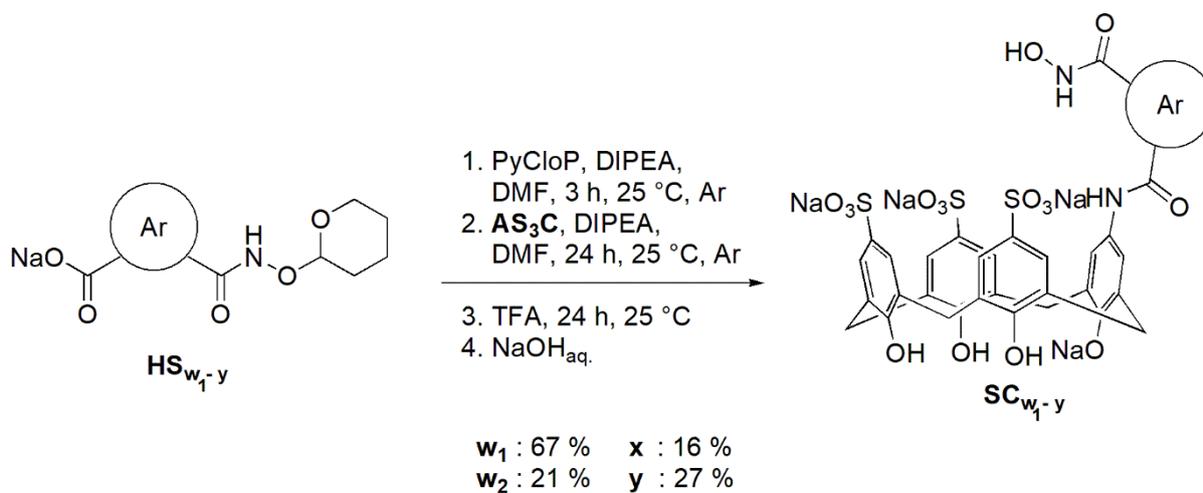
Ausgehend von Trimesinsäuretrimethylester **33** wurde außerdem in einer dreistufigen Synthese die zweifache THP-geschützte Hydroxamsäure **HS<sub>y</sub>** synthetisiert (Schema 4.3.31). Im ersten Schritt wurde die Ausgangsverbindung mit zwei Äquivalenten Natriumhydroxid verseift, wobei das Produkt durch Ausfällen vom einfach hydrolysierten Derivat abgetrennt werden konnte. Es folgten die zweifache Kupplung mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin und die Hydrolyse des verbleibenden Esters.



Schema 4.3.31: Reaktionssequenz zur Synthese von HS<sub>y</sub>.

#### 4.3.2.2. Synthese der potentiellen Scavenger

Die vier Carboxylate HS<sub>w1</sub>, HS<sub>w2</sub>, HS<sub>x</sub> und HS<sub>y</sub> wurden analog zu den Verbindungen HS<sub>a</sub> – HS<sub>v</sub> mit AS<sub>3</sub>C zu den davon abgeleiteten Calixarenderivaten gekuppelt (Schema 4.3.32).



Schema 4.3.32: Allgemeine Kupplungsreaktion mit AS<sub>3</sub>C.

Alle vier Produkte wurden mittels präparativer HPLC gereinigt, mit Natriumhydroxid in die entsprechenden Natriumsalze überführt und auf diese Weise in der gewünschten Form analysenrein isoliert.

#### Diskussion der Ergebnisse

Es gelang, vier Hydroxamsäurederivate mit unterschiedlicher aromatischer Grundstruktur zu synthetisieren. Bei der Synthese der Pyridinderivate HS<sub>w1</sub> und HS<sub>w2</sub> bildete sich nach der einseitigen Hydrolyse ein Isomergemisch (18w<sub>1</sub> und 18w<sub>2</sub>), welches ohne Aufarbeitung für die anschließende Kupplungsreaktion eingesetzt wurde. Die daraus resultierenden Isomere 19w<sub>1</sub> und 19w<sub>2</sub> wurden

anschließend chromatographisch getrennt. Die Synthese von **29** erfolgte nach literaturbekannten Methoden. <sup>[112][113]</sup> Bei der darauffolgenden Verseifung wurde ebenfalls ein Isomergemisch erhalten, das in der anschließenden Kupplungsreaktion eingesetzt wurde. Allerdings konnte nur **32** als Produkt erhalten werden. Aufgrund der hohen Polarität der Verbindung, wurden nicht alle Verunreinigungen chromatographisch abgetrennt, sondern erst mittels Extraktion auf der nächsten Stufe mit **HS<sub>x</sub>**. Um auch das zweite Isomer zu erhalten, wurde das Gemisch aus **30** und **31** mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Allerdings konnte **31** nicht in ausreichenden Mengen für weitere Reaktionen isoliert werden. Die Hydroxamsäure **HS<sub>y</sub>** konnte aufgrund ihrer hohen Polarität als zweifaches Natriumsalz durch Ausfällen von Verunreinigungen abgetrennt werden. Die darauffolgende Kupplungsreaktion sowie die Verseifung verliefen mit sehr guten Ausbeuten.

Die vier Hydroxamsäurederivate wurden anschließend erfolgreich mit **AS<sub>3</sub>C** gekuppelt und so in die potentiellen Scavenger **SC<sub>w1</sub>** – **SC<sub>y</sub>** überführt. Die großen Unterschiede bei der Ausbeute lassen sich darauf zurückführen, dass **SC<sub>w1</sub>** nach einmaliger chromatographischer Aufreinigung rein erhalten wurde, während dies bei den anderen Derivaten nicht der Fall war. Da Mischfraktionen nicht eingesammelt wurden, kam es hier zu größeren Ausbeuteverlusten. Auch diese Verbindungen wurde hinsichtlich ihrer Scavengeraktivität am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr in München getestet.

#### 4.3.2.3. Aktivitätsstudien

Die Aktivitätsstudien erfolgten erneut unter den in Kapitel 4.2.6. beschriebenen Bedingungen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.3.4 zusammengefasst.

**Tabelle 4.3.4:** Halbwertszeiten der Abbaureaktionen verschiedener V-Stoffe in Gegenwart der Scavenger **SC<sub>w1</sub>** bis **SC<sub>y</sub>**.

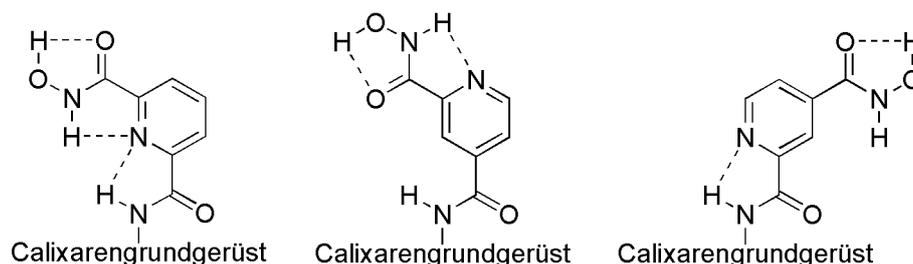
Verbindung	$t_{1/2}(VX)$ / min	$t_{1/2}(VR)$ / min	$t_{1/2}(CVX)$ / min
<b>SC<sub>w1</sub></b>	42 ± 5	190 ± 20	187 ± 6
<b>SC<sub>w2</sub></b>	70 ± 3	246 ± 14	294 ± 61
<b>SC<sub>x</sub></b>	5,3 ± 0,3	5,1 ± 0,3	4,2 ± 0,2
<b>SC<sub>y</sub></b>	4,5 ± 0,5	14,1 ± 0,4	12,0 ± 0,4

Die Derivate **SC<sub>w1</sub>** und **SC<sub>w2</sub>**, die sich von **SC<sub>CS</sub>** in der Position des Ringstickstoffatoms unterschieden, zeigten eine deutliche niedrigere Aktivität als **SC<sub>CS</sub>**, während das Pyrimidinderivat **SC<sub>x</sub>** eine ähnliche Aktivität aufwies. Das Benzolderivat **SC<sub>y</sub>** mit zwei Hydroxamsäuregruppen war nur bei der Entgiftung von VR und CVX etwas weniger aktiv als **SC<sub>CS</sub>**.

#### Diskussion der Ergebnisse

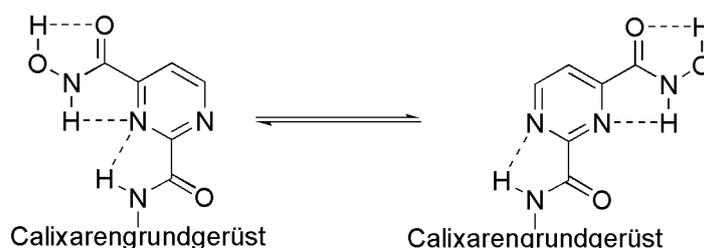
Der Vergleich der Scavenger **SC<sub>w1</sub>** und **SC<sub>w2</sub>** mit **SC<sub>CS</sub>** und dem entsprechenden Benzolderivat **SC<sub>CS2</sub>** zeigt, dass die Veränderung der Position des Ringstickstoff zu Verbindungen führt, die sogar deutlich weniger

aktiv sind als  $SC_{CS2}$ . Dies deutet darauf hin, dass der Einfluss des Stickstoffatoms über die Verringerung der Elektronendichte des aromatischen Rings hinausgeht und eventuell bei  $SC_{CS}$  zu einer günstigen Vororganisation des Scavengers führt. Ursache hierfür ist vor allem die in Kapitel 2.2.3 beschriebene Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken (vgl. Abbildung 2.6). Da die Veränderung der Position des Stickstoffatoms im Pyridinring diese Vororganisation beeinflusst, kann bei  $SC_{w1}$  die stabilisierende H-Brücke zur Amidgruppe nicht ausgebildet werden, während eine H-Brücke zur Hydroxamsäure dazu führt, dass diese nukleophile Gruppe nicht in die Cavität weist, sondern nach außen. Bei  $SC_{w2}$  kann keine H-Brücke zur Hydroxamsäure ausgebildet werden. Außerdem ist die Hydroxamsäuregruppe von der Cavität weg orientiert (Abbildung 4.3.16).



**Abbildung 4.3.16:** Mögliche Wasserstoffbrückenbindungen (gestrichelte Linien) in der aromatischen Untereinheit von  $SC_{CS}$  (links),  $SC_{w1}$  (Mitte),  $SC_{w2}$  (rechts).

Beim Pyrimidinderivat  $SC_x$  ist die Ausbildung der stabilisierenden H-Brücken weiterhin möglich. Das zweite Stickstoffatom hat zwar keinen positiven Einfluss auf die Scavengeraktivität der Verbindung, verschlechtert die Scavengeraktivität aber auch nicht, obwohl hier prinzipiell die Ausbildung einer ungünstigen H-Brücke wie bei  $SC_{w2}$  möglich wäre (Abbildung 4.3.17).



**Abbildung 4.3.17:** Günstige (links) bzw. weniger günstige (rechts) Wasserstoffbrückenbindungen (gestrichelte Linien) in der Pyrimidin-Untereinheit von  $SC_x$ .

Die Aktivität des Benzolderivat  $SC_y$  war etwa doppelt so hoch wie die von  $SC_{CS2}$ , was auf die Gegenwart der zweiten Hydroxamsäuregruppe zurückgeführt werden kann. Dieses Ergebnis deutet an, dass die in 4-Position befindliche zweite Hydroxamsäuregruppe in  $SC_h$  wahrscheinlich wenig zur Aktivität dieser Verbindung beiträgt, da dieses Calixaren nicht aktiver als  $SC_{CS}$  ist. Die dem Ringstickstoffatom benachbarte Hydroxamsäure hat wohl die größere Bedeutung.

## 4.4. Veränderung der Verknüpfungsstelle

Die strukturelle Veränderung der Verknüpfungsstelle wurde erreicht, indem ein Calixaren synthetisiert wurde, bei welchem die aromatische Untereinheit mit der Hydroxamsäure unmittelbar mit dem Calixarengrundgerüst verknüpft war (Abbildung 4.4.1). Außerdem wurde ein Calixaren ausgehend von einem aminomethylierten Calixarengrundkörper synthetisiert. Auf diese Weise wurde der Einfluss des Abstands der Hydroxamsäuregruppe von der Cavität und der Flexibilität des Calixarenderivats auf die Entgiftungsaktivität evaluiert. Weitere Zielverbindungen waren in diesem Zusammenhang ein Calixaren, das sich von  $SC_{CS}$  in der Direktionalität der Amidgruppe zwischen Grundgerüst und Substituent unterschied sowie Calixarene mit Sufonsäureamid- bzw. Imingruppen. Bei einem Derivat wurden mehrere Modifikationen vorgenommen: Die Verknüpfung erfolgte in 4-Position des Pyridinrings über einen längeren Linker und die Zielverbindung enthielt zwei Hydroxamsäuregruppen. Außerdem wurden einige Derivate ohne aromatische Einheit synthetisiert.

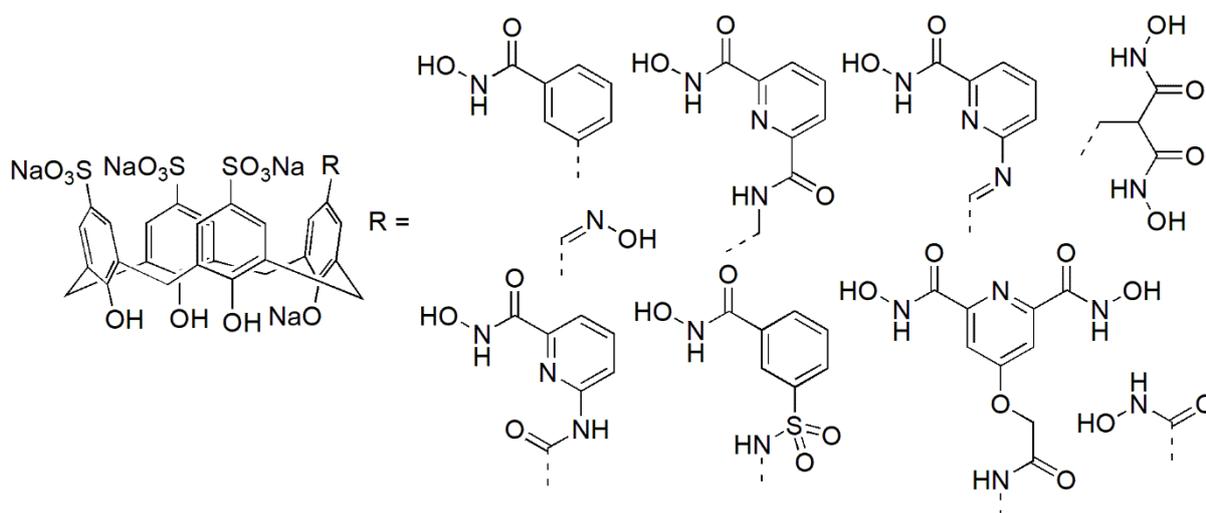


Abbildung 4.4.1: Zielverbindungen mit verschiedenen Verknüpfungsstellen.

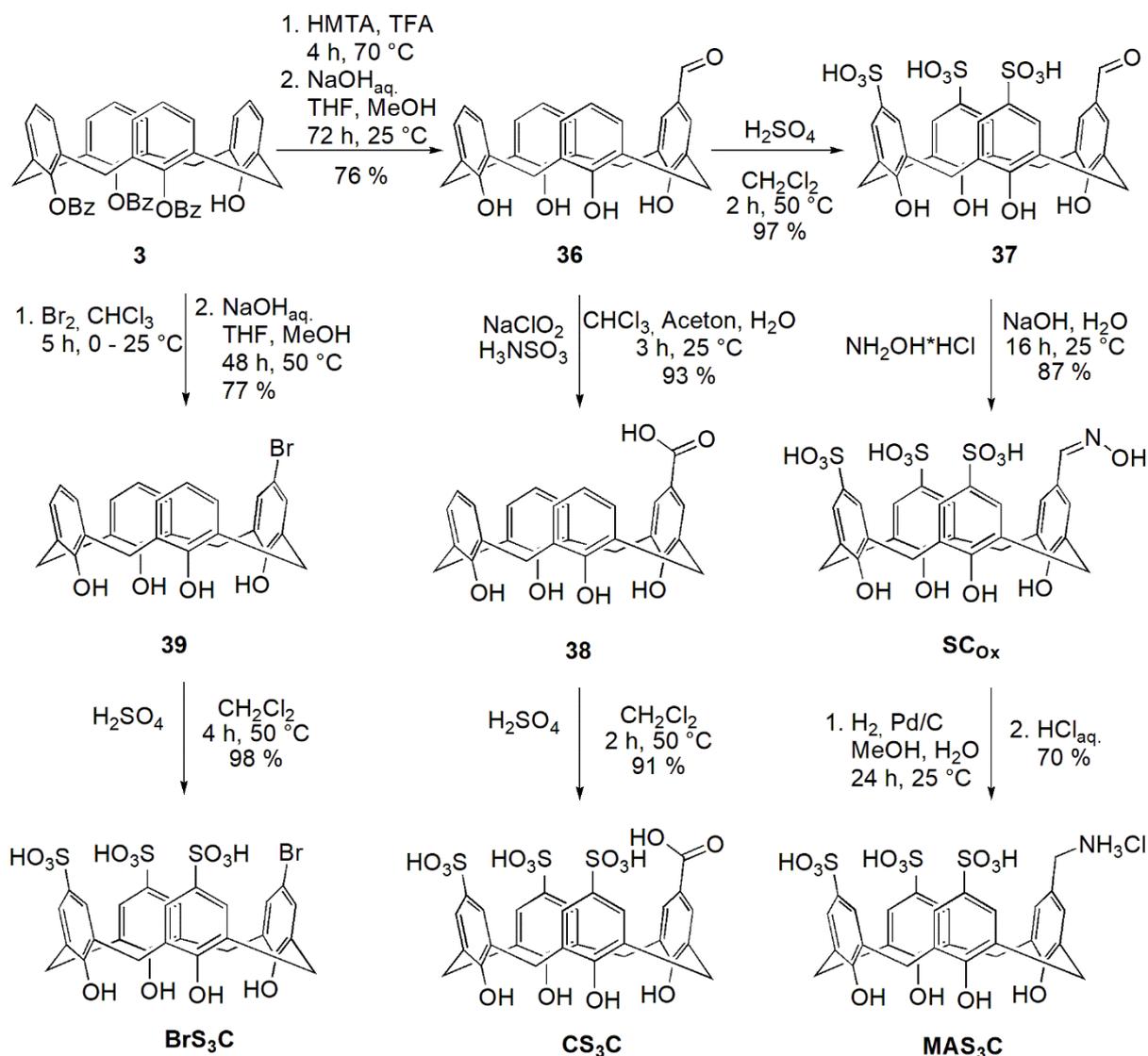
Für die Synthese dieser Verbindungen wurden verschiedene Calix[4]arenderivate benötigt.

### 4.4.1. Synthese der Calix[4]arenderivate

Zunächst wurde bei **3** in einer literaturbekannten Reaktion unter sauren Bedingungen mit Urotropin eine Aldehydgruppe eingeführt. Durch anschließende Hydrolyse der Benzoylgruppen wurde **36** erhalten, dessen Sulfonierung mit Schwefelsäure **37** ergab (Schema 4.4.1).<sup>[114]</sup>

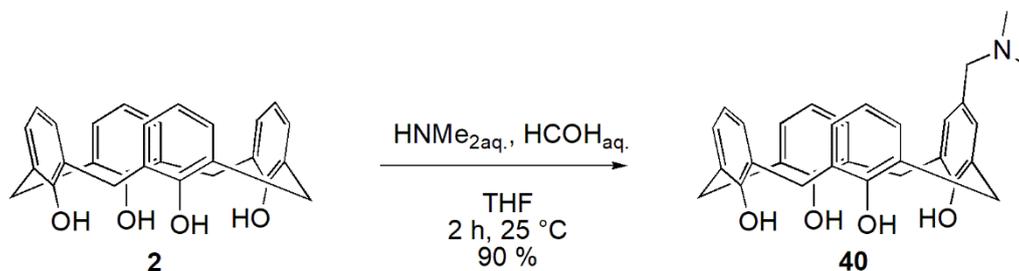
Verbindung **37** wurde mit Hydroxylamin in das Oxim  $SC_{Ox}$  überführt. Dieses wurde unter  $H_2$ -Atmosphäre und Pd/C als Katalysator zum Amin reduziert und durch Zugabe konzentrierter Salzsäure als Hydrochlorid  $MAS_3C$  isoliert. Verbindung **36** wurde außerdem mit Natriumchlorit zur Carbonsäure **38** oxidiert,<sup>[115]</sup> welche wiederum mit Schwefelsäure sulfoniert wurde, um  $CS_3C$  zu erhalten. Des Weiteren wurde ausgehend von **3** eine Bromierung nach einer literaturbekannten Vorschrift durchgeführt.<sup>[116]</sup>

Nach Hydrolyse der Estergruppen wurde Verbindung **39** erhalten, welche ebenfalls sulfoniert wurde und so **BrS<sub>3</sub>C** ergab.<sup>[82]</sup> Alle Produkte wurden in guten Ausbeuten erhalten.



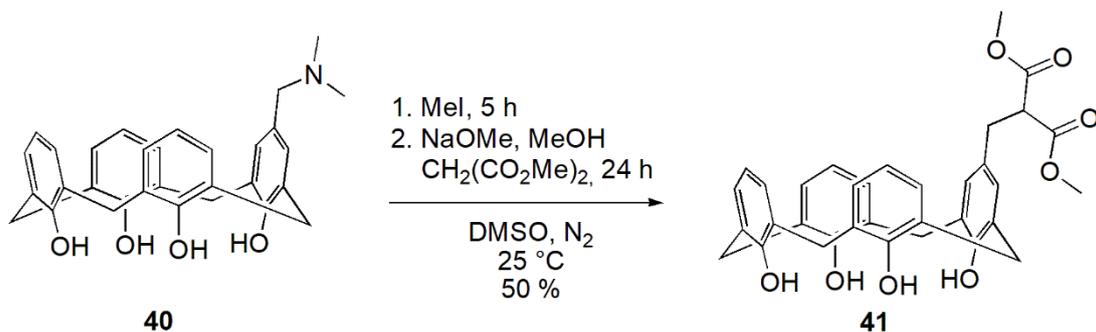
**Schema 4.4.1:** Synthese verschiedener Calix[4]arenderivate.

Außerdem erfolgte ausgehend von Calix[4]aren die Synthese eines Dimethylaminomethylderivats **40** nach einer von Alam *et al.* beschriebenen Methode (Schema 4.4.2).<sup>[117]</sup>



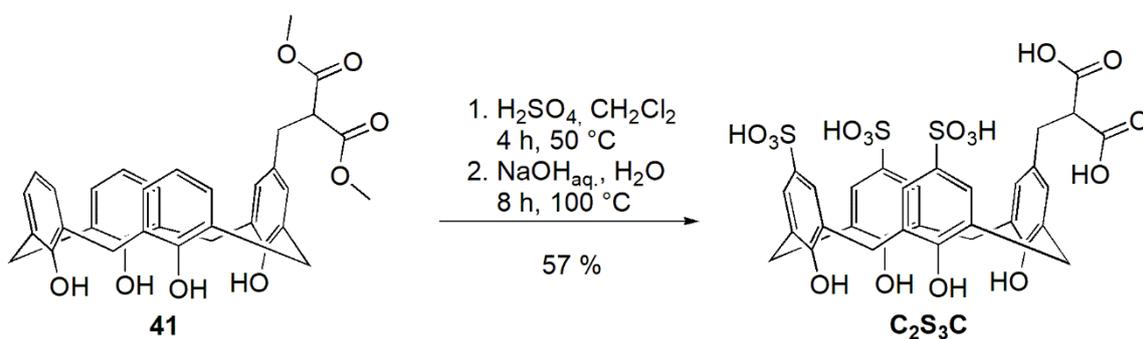
**Schema 4.4.2:** Synthese von **40**.

Verbindung **40** wurde anschließend an der Aminogruppe methyliert und in einer ebenfalls beschriebenen Substitutionsreaktion mit Dimethylmalonat zu **41** umgesetzt (Schema 4.4.3).<sup>[117]</sup>



*Schema 4.4.3: Synthese von 41.*

Verbindung **41** wurde mit Schwefelsäure sulfoniert (Schema 4.4.4).



*Schema 4.4.4: Synthese von C<sub>2</sub>S<sub>3</sub>C.*

Dabei wurden die Methyl estergruppen teilweise hydrolysiert, weshalb das entstandene Gemisch mit Natriumhydroxid versetzt wurde. Bei der anschließenden chromatographischen Aufreinigung wurde die Dicarbonsäure **C<sub>2</sub>S<sub>3</sub>C** mit einer Ausbeute von 57 % isoliert.

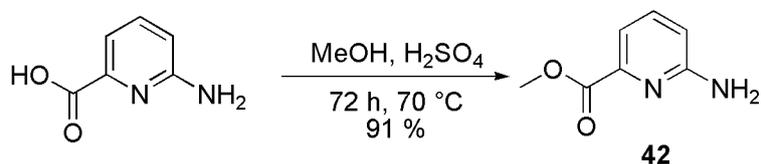
### Diskussion der Ergebnisse

Die Synthesen des Aldehyds **37**, der Carbonsäure **38** und des Bromids **BrS<sub>3</sub>C** wurden mithilfe von literaturbekannten Reaktionen durchgeführt.<sup>[82][114][115]</sup> Sie gelangen mit ähnlichen bzw. etwas besseren Ausbeuten. Ausgehend von **37** wurde durch eine Kondensationsreaktion mit Hydroxylamin das Oxim **SC<sub>ox</sub>** in guter Ausbeute erhalten, welches auch hinsichtlich seiner Scavengeraktivität getestet wurde. Zusätzlich wurde es in sehr guter Ausbeute reduktiv in ein Amin überführt. Die Sulfonierung von **38** verlief wie bei anderen Derivaten und lieferte **CS<sub>3</sub>C**.

Die Darstellung von **41** gelang nach literaturbekannter Synthese,<sup>[117]</sup> wobei statt Diethylmalonat und Natriumethanolat in Ethanol der entsprechende Methyl ester, Natriummethanolat und Methanol verwendet wurden. Die anschließende Sulfonierung wurde unter den für andere Calixarenderivate etablierten Bedingungen durchgeführt. Dabei erfolgte eine partielle säurekatalysierte Esterhydrolyse. Nach vollständiger Verseifung des Rohprodukts konnte ein einheitliches Produkt (**C<sub>2</sub>S<sub>3</sub>C**) erhalten werden.

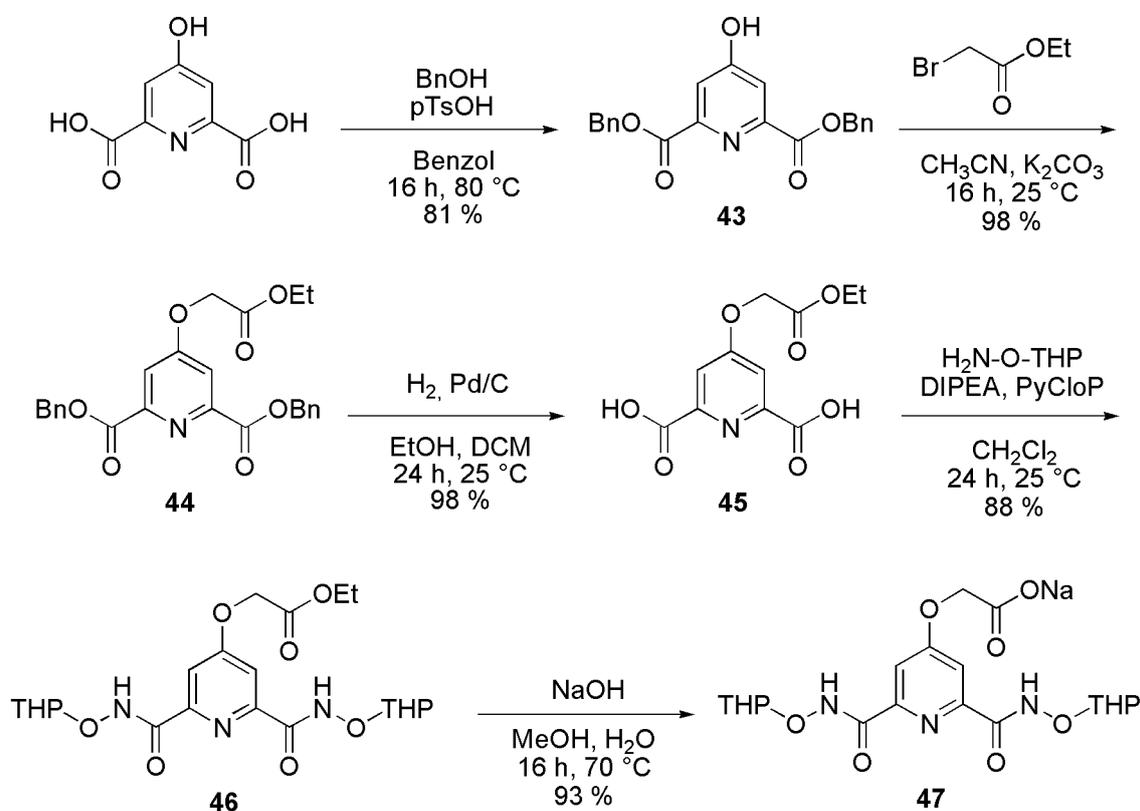
#### 4.4.2. Synthese der Substituentenvorstufen

Für die Kupplungsreaktion mit  $\text{CS}_3\text{C}$  wurde eine zu  $\text{HS}_{\text{CS}}$  analoge Verbindung benötigt, die eine Aminogruppe anstelle der Carbonsäuregruppe enthält. Hierfür wurde 6-Aminopicolinsäure mit Methanol und Schwefelsäure in den Methylester **42** überführt (Schema 4.4.5).<sup>[118]</sup>



Schema 4.4.5: Veresterung von 6-Aminopicolinsäure zu **42**.

Das Produkt wurde in guter Ausbeute isoliert. Ausgehend von Chelidamsäure wurde zusätzlich ein Carbonsäurederivat mit zwei Hydroxamsäuregruppen synthetisiert (Schema 4.4.6).



Schema 4.4.6: Reaktionssequenz zur Synthese von **47**.

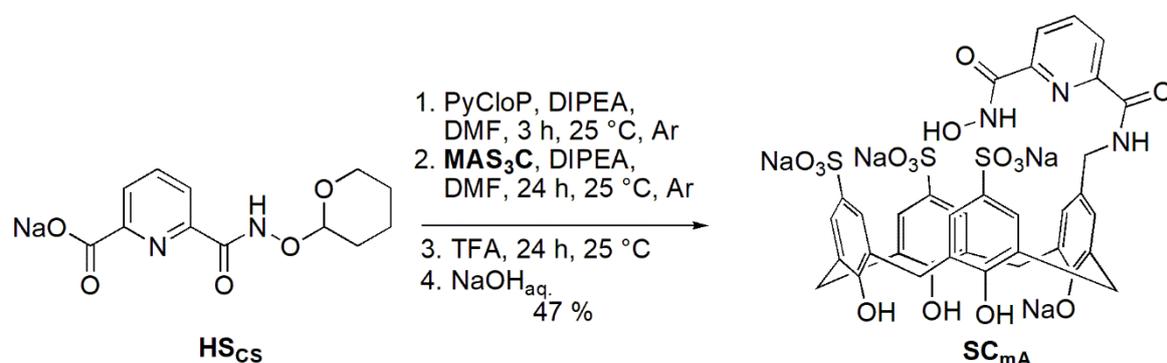
Hierfür wurde Chelidamsäure zunächst mit Benzylalkohol zu **43** verestert, um anschließend unter basischen Bedingungen mit Bromessigsäure in den Ether **44** überführt zu werden. Bei diesem wurden mittels palladiumkatalysierter Reduktion die Benzylestergruppen abgespalten, sodass die Dicarbonsäure **45** entstand. Diese wurde mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin und PyClO<sub>P</sub> als Kupplungsreagenz in die THP-geschützte Dihydroxamsäure **46** überführt und anschließend wurde der Ethylester mit Natriumhydroxid hydrolysiert, um das Carboxylat **47** zu erzeugen.

## Diskussion der Ergebnisse

Die Synthese von **42** erfolgte wie in der Literatur beschrieben und lieferte eine zufriedenstellende Ausbeute. Die Synthese von **47** erfolgte in einer fünfstufigen Reaktionssequenz. Im ersten Schritt wurde Chelidamsäure in den Dibenzylester **43** überführt, um diese Estergruppen später selektiv spalten zu können. Die Reaktion wurde unter Wasserabscheidung in Benzol durchgeführt und lieferte eine gute Ausbeute. Die anschließende Reaktion mit Bromessigsäureethylester erfolgte unter ähnlichen Bedingungen wie beim Ethylester **20** mit Kaliumcarbonat als Base in Acetonitril und das Produkt konnte mit nahezu quantitativer Ausbeute isoliert werden. Die darauffolgende Abspaltung der beiden Benzylgruppen wurde mit Pd/C als Katalysator unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt, wobei ebenfalls mit fast quantitativer Ausbeute die Dicarbonsäure **45** anfiel. Bei deren Kupplungsreaktion mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin wurde im Gegensatz zu den bisherigen Hydroxamsäuresynthesen PyCloP als Kupplungsreagenz verwendet. Das Produkt konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 88 % isoliert werden. Die Verseifung der Ethylestergruppe wurde wieder unter den etablierten Bedingungen durchgeführt, sodass **47** letztendlich in einer Gesamtausbeute von 64 % über fünf Stufen erhalten wurde.

### 4.4.3. Synthese der potentiellen Scavenger

Zur Kupplung mit MAS<sub>3</sub>C wurde das Carboxylat HS<sub>CS</sub> verwendet. Die Reaktion wurde unter den bereits beschriebenen Bedingungen durchgeführt (Schema 4.4.7).



Schema 4.4.7: Kupplung von MAS<sub>3</sub>C mit HS<sub>CS</sub>.

Das Produkt SC<sub>mA</sub> wurde als Natriumsalz in guter Ausbeute analysenrein erhalten.

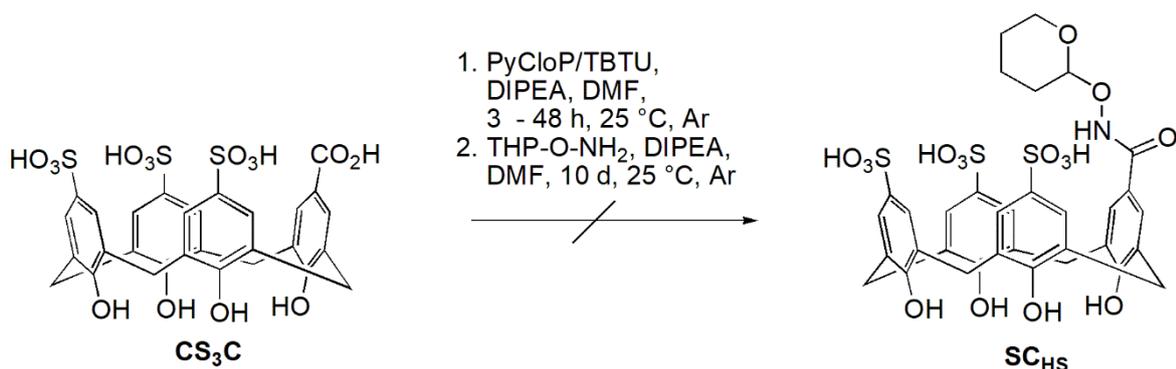
Außerdem wurde versucht, Verbindung **42** unter leicht veränderten Bedingungen mit CS<sub>3</sub>C zu koppeln. Hierfür wurde zunächst das Calixarenderivat für drei Stunden unter basischen Bedingungen mit PyCloP versetzt, um eine Aktivierung der Carboxylgruppe zu erzielen. Anschließend erfolgte die Zugabe von **42** und der Umsatz wurde über zehn Tage mittels analytischer HPLC verfolgt. Unter den verwendeten Bedingungen wurde allerdings auch nach zehn Tagen noch kein Umsatz beobachtet. Auch die Erhöhung der Reaktionszeit bei der initialen Präaktivierung der Carbonsäure auf 48 h bzw. die Verwendung von

TBTU statt PyCloP als Kupplungsreagenz unter sonst analogen Bedingungen führte nicht zur Bildung des erwünschten Produkts (Schema 4.4.8).



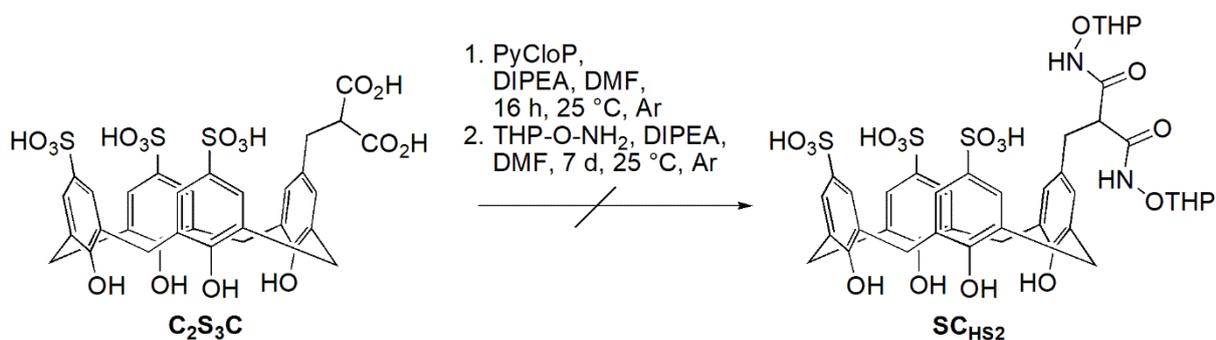
**Schema 4.4.8:** Testreaktionen zur Kupplung von **CS<sub>3</sub>C** mit **42**.

Analoge Kupplungsreaktionen wurden auch mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin anstelle von **42** durchgeführt. Auch hier wurden PyCloP und TBTU als Kupplungsreagenzien getestet und die Reaktionszeit der initialen Präaktivierung der Carbonsäure variiert (Schema 4.4.9).



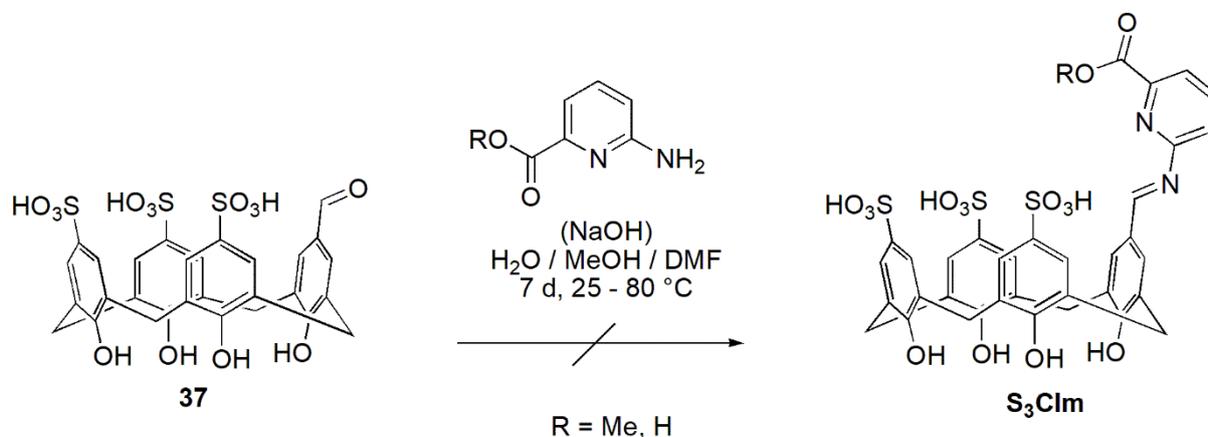
**Schema 4.4.9:** Testreaktionen zur Kupplung von **CS<sub>3</sub>C** mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin.

Auch bei diesen Reaktionen wurde keine Produktbildung beobachtet, sodass die beiden Derivate **S<sub>3</sub>CPC** und **SC<sub>HS</sub>** nicht erhalten wurden. **C<sub>2</sub>S<sub>3</sub>C** sollte ebenfalls mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin gekuppelt werden (Schema 4.4.10).



**Schema 4.4.10:** Testreaktionen zur Kupplung von **C<sub>2</sub>S<sub>3</sub>C** mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin.

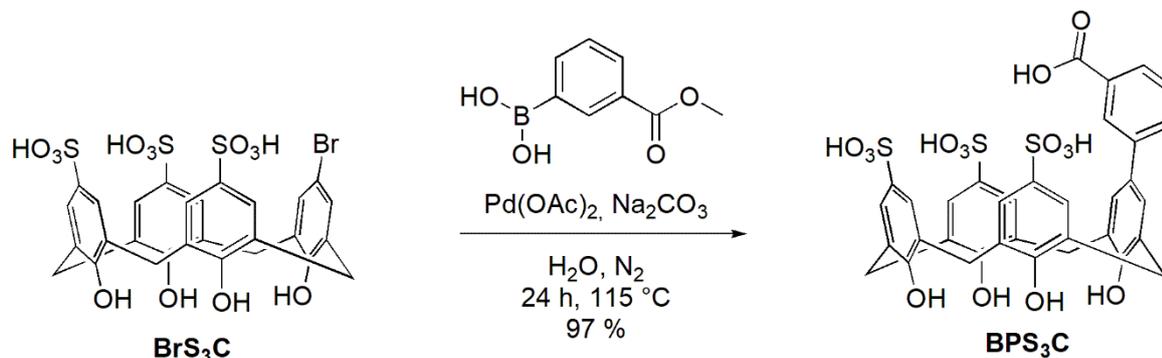
Bei der Verfolgung des Reaktionsverlaufs mittels analytischer HPLC zeigte sich, dass kein einheitliches Produkt gebildet wurde, sodass das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte. Versuche, **37** mit 6-Aminopicolinsäure oder **42** in ein Imin **SC<sub>Im</sub>** zu überführen, gelangen ebenfalls nicht (Schema 4.4.11).



**Schema 4.4.11:** Testreaktionen zur Synthese von **S<sub>3</sub>CIm**.

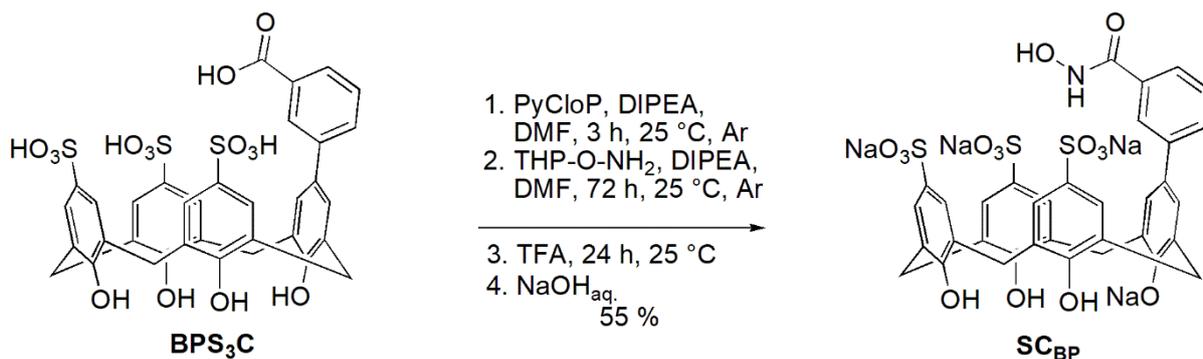
Auch bei Variation des Lösungsmittels, der Reaktionstemperatur und des pH-Werts wurde keine Produktbildung beobachtet, nicht einmal unter den für die Synthese von **SC<sub>Ox</sub>** verwendeten Bedingungen.

Zur Kupplung des Bromids **BrS<sub>3</sub>C** wurde eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion unter Bedingungen durchgeführt, die sich bereits bei anderen Synthesen ausgehend von **BrS<sub>3</sub>C** bewährt hatten.<sup>[82]</sup> Als Kupplungspartner wurde kommerziell erhältliche 3-(Methoxycarbonyl)phenylboronsäure verwendet (Schema 4.4.12).



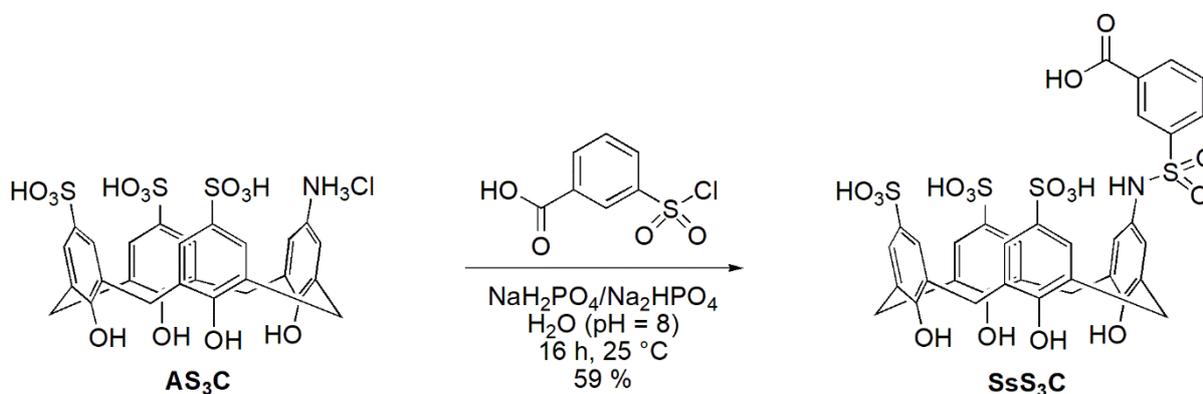
**Schema 4.4.12:** Suzuki-Kupplung von **BrS<sub>3</sub>C** mit 3-(Methoxycarbonyl)phenylboronsäure.

Das biphenylfunktionalisierte Produkt **BPS<sub>3</sub>C** konnte in sehr guter Ausbeute analysenrein erhalten werden. Es wurde anschließend mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin zur Hydroxamsäure **SC<sub>BP</sub>** gekuppelt (Schema 4.4.13). **SC<sub>BP</sub>** wurde nach chromatographischer Aufarbeitung in guter Ausbeute analysenrein isoliert.



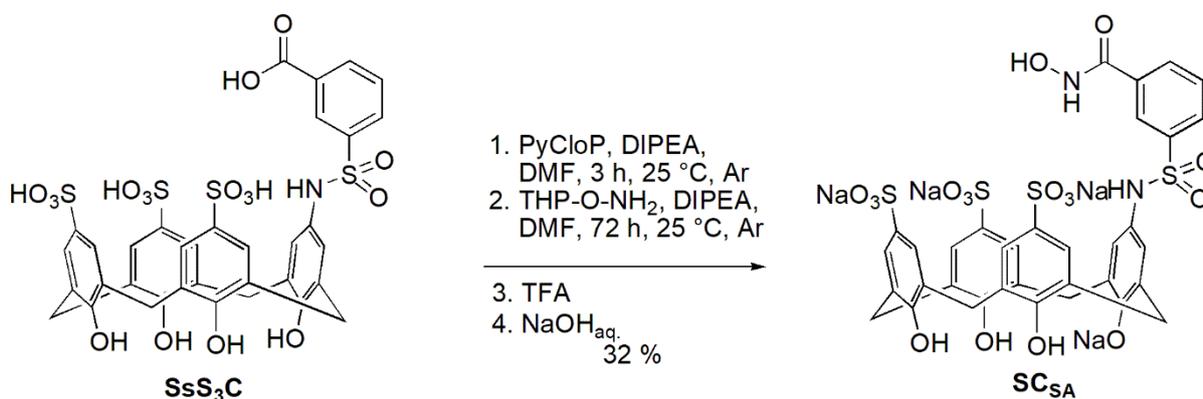
*Schema 4.4.13: Kupplung von BPS<sub>3</sub>C mit O-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin.*

Eine weitere Veränderung der Verknüpfungsstelle erfolgte ebenfalls analog zu in der Literatur beschriebenen Synthesen durch die Reaktion von **AS<sub>3</sub>C** mit 2-Carboxybenzolsulfonylchlorid zum entsprechenden Sulfonsäureamid (Schema 4.4.14).<sup>[82]</sup>



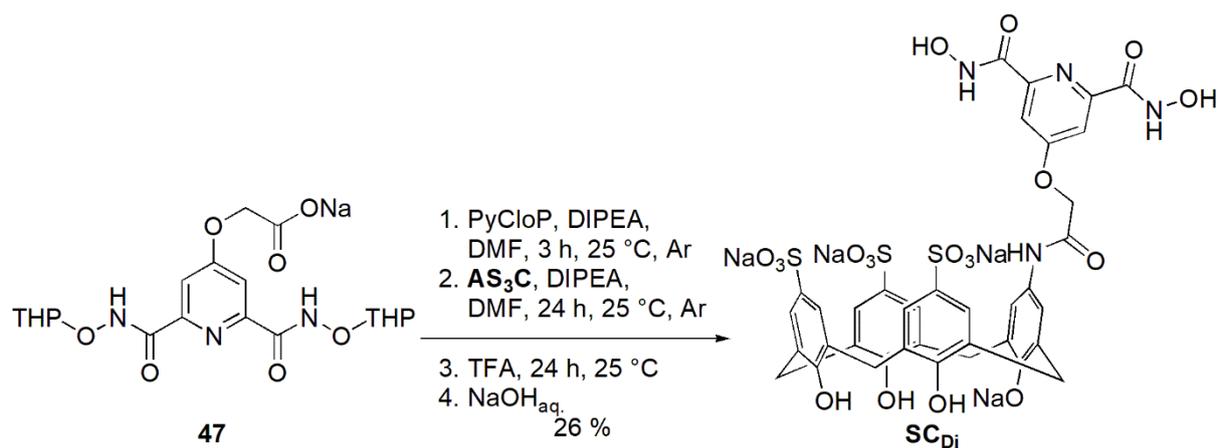
*Schema 4.4.14: Kupplung von AS<sub>3</sub>C mit 2-Carboxybenzolsulfonylchlorid.*

**SsS<sub>3</sub>C** wurde nach chromatographischer Aufarbeitung in guter Ausbeute erhalten und anschließend mit O-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin zur Hydroxamsäure gekuppelt (Schema 4.4.15).



*Schema 4.4.15: Kupplung von BPS<sub>3</sub>C mit O-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin.*

Auch hier konnte das gewünschte Produkt **SC<sub>sA</sub>** analysenrein isoliert werden. Bei der Kupplung von **47** mit **AS<sub>3</sub>C** wurden die etablierten Reaktionsbedingungen verwendet (Schema 4.4.16).



*Schema 4.4.16: Kupplung von AS<sub>3</sub>C mit 47.*

**SC<sub>Di</sub>** wurde mit einer Ausbeute von 26 % isoliert, wobei ein Teil des Produkts nicht ins Natriumsalz überführt, sondern als Säure (**SC<sub>Dis</sub>**) isoliert wurde.

### Diskussion der Ergebnisse

Insgesamt wurden in diesem Teil der Arbeit vier potentielle Scavenger erhalten. Die Kupplungsreaktion zu **SC<sub>MA</sub>** wurde unter den etablierten Bedingungen durchgeführt und lieferte das Produkt in einer guten Ausbeute. Durch die Einführung einer Methylengruppe zwischen Calixarenring und Aminogruppe sollte untersucht werden, ob sich die höhere Flexibilität der verbrückenden Einheit zwischen Substituenten und Calixarenring und die Vergrößerung des Abstands zwischen der nukleophilen Gruppe und dem Calixarenhohlraum vorteilhaft auf die Entgiftungsaktivität des Scavengers auswirken.

Das Calixarenderivat **CS<sub>3</sub>C** sollte mit **42** gekuppelt werden. Da es sich bei **42** um ein elektronenarmes Amin handelt, ist die Nucleophilie geringer als z.B. die der Aminogruppe in **AS<sub>3</sub>C**. Eine langsamere Reaktion war also zu erwarten. Allerdings wurde unter den Standardbedingungen auch nach deutlich längerer Reaktionszeit keinerlei Umsatz beobachtet und auch durch Modifikationen der Reaktionsbedingungen konnte kein Produkt erhalten werden. Um zu überprüfen, ob **42** zu unreaktiv ist, wurde in weiteren Testreaktionen *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin als Amin verwendet. Da sich auch unter diesen Bedingungen kein Produkt bildete, könnten Schwierigkeiten bei der Aktivierung von **CS<sub>3</sub>C** die Ursache für die fehlgeschlagenen Kupplungsreaktionen gewesen sein. Um die Produkte doch zu erhalten, müssten Modifikationen und weitere Testreaktionen durchgeführt werden, wofür im Rahmen dieser Arbeit allerdings keine zusätzliche Zeit investiert wurde, sodass **S<sub>3</sub>CPC** und **SC<sub>HS</sub>** nicht erhalten wurden.

Auch die Kupplung von **C<sub>2</sub>S<sub>3</sub>C** führte nicht zum gewünschten Produkt. Hier konnte zwar der Umsatz der Ausgangsverbindung mittels analytischer HPLC nachgewiesen werden, allerdings kam es zur Bildung einer Vielzahl von Produkten, sodass **SC<sub>HS2</sub>** nicht aus dem Gemisch abgetrennt werden konnte.

Die Umsetzung des Aldehyds **37** mit Aminopicolinsäure lieferte nicht das gewünschte Imin **S<sub>3</sub>Clm**, wobei zunächst analoge Reaktionsbedingungen wie bei **SC<sub>Ox</sub>** gewählt wurden. Auch eine Veränderung des Lösungsmittels (Methanol, DMF), der Temperatur (25 °C, 80 °C), des pH-Werts (keine NaOH-Zugabe) und die Verwendung von **42** statt Aminopicolinsäure führte zu keiner Produktbildung. Hier lag die Ursache vermutlich in der Reaktivität des Amins, da der Umsatz mit Hydroxylamin zum gewünschten Produkt führte.

Die Suzuki-Kupplung von **BrS<sub>3</sub>C** mit 3-(Methoxycarbonyl)phenylboronsäure zu **BPS<sub>3</sub>C** verlief unter in der Literatur für andere Boronsäuren beschriebenen Bedingungen mit einer sehr guten Ausbeute.<sup>[82]</sup> Die darauffolgende Kupplungsreaktion mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin führte ebenfalls in zufriedenstellender Ausbeute zum gewünschten Produkt. Hier wurden die bei der Kupplung von **CS<sub>3</sub>C** getesteten Bedingungen verwendet, die bei diesem Calixarenderivat allerdings nicht zum Erfolg führten. Mit **SC<sub>BP</sub>** sollte überprüft werden, ob eine Verkürzung des Abstandes zwischen Cavität und nukleophiler Gruppe zu einer Aktivitätssteigerung führt. Falls dies beim Benzolderivat **SC<sub>BP</sub>** verglichen mit **SC<sub>CS2</sub>** der Fall sein sollte, sollte auch das entsprechende Pyridinderivat synthetisiert werden.

Auch bei der Synthese des Sulfonsäureamids **SsS<sub>3</sub>C** wurde zunächst für die Kupplung ein Benzolderivat verwendet, da 2-Carboxybenzolsulfonylchlorid kommerziell erhältlich war. Die Kupplungsreaktion mit **AS<sub>3</sub>C** wurde wie für ähnliche Derivate beschrieben durchgeführt und lieferte das Produkt nach chromatographischer Aufreinigung in guter Ausbeute. Die Kupplung der Carbonsäure mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin führte auch hier zum gewünschten Produkt **SC<sub>SA</sub>**, welches nun im Gegensatz zu **SC<sub>CS2</sub>** eine Sulfo- statt einer Carbonsäureamidgruppe enthält.

Die Kupplungsreaktion von **47** mit **AS<sub>3</sub>C** wurde wiederum unter den gleichen Bedingungen wie die Kupplungsreaktionen zu den Scavengern **SC<sub>a</sub>** – **SC<sub>y</sub>** durchgeführt. Das erhaltene Produkt **SC<sub>Di</sub>** unterscheidet sich in verschiedener Hinsicht von **SC<sub>CS</sub>**. Zum einen ist der Abstand zwischen aromatischer Untereinheit und Calixarenring deutlich größer und das verbindende Strukturelement deutlich flexibler. Zum anderen sind die Gruppen in 4-Position des Pyridin verbunden und nicht in 6-Position. Außerdem besitzt der potentielle Scavenger zwei nukleophile Gruppen und nicht nur eine. Ein Teil dieser Verbindung wurde nicht ins Natriumsalz überführt und sollte als Säure hinsichtlich seiner Aktivität getestet werden. Die erfolgreich dargestellten Verbindungen **SC<sub>MA</sub>**, **SC<sub>BP</sub>**, **SC<sub>SA</sub>**, **SC<sub>Di</sub>**, **SC<sub>DIS</sub>** und **SC<sub>Ox</sub>** wurden am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr in München untersucht.

#### 4.4.4. Aktivitätsstudien

Die Aktivitätsstudien erfolgten unter in Kapitel 4.2.6. beschriebenen Bedingungen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.4.1 zusammengefasst.

**Tabelle 4.4.1:** Halbwertszeiten der Abbaureaktionen verschiedener V-Stoffe in Gegenwart der Scavenger  $SC_{mA} - SC_{Ox}$ .

Verbindung	$t_{1/2}(VX) / \text{min}$	$t_{1/2}(VR) / \text{min}$	$t_{1/2}(CVX) / \text{min}$
$SC_{mA}$	$7,5 \pm 0,5$	$12,0 \pm 0,4$	$11,3 \pm 0,4$
$SC_{BP}$	$131 \pm 8$	$345 \pm 24$	$220 \pm 6$
$SC_{SA}$	$> 1000$	$> 1000$	$> 1000$
$SC_{Di}$	$59 \pm 3$	$148 \pm 1$	$132 \pm 2$
$SC_{Dis}$	$252 \pm 1$	$645 \pm 2$	$713 \pm 22$
$SC_{Ox}$	$> 1000$	$> 1000$	$> 1000$

Das Derivat  $SC_{mA}$  mit zusätzlicher Methylengruppe zwischen Amidgruppe und Calixaren hatte von den fünf untersuchten Verbindungen die höchste Aktivität, wobei diese allerdings vor allem bei VR und CVX deutlich unter der von  $SC_{CS}$  lag.  $SC_{Di}$  und  $SC_{BP}$  zeigten ebenfalls noch Entgiftungsaktivitäten, waren jedoch noch einmal um ein Vielfaches weniger aktiv als  $SC_{mA}$ , wobei  $SC_{Di}$  die V-Stoffe mit Halbwertszeiten zwischen 60 und 150 Minuten noch etwa doppelt so schnell entgiftete wie  $SC_{BP}$ . Die Säureform  $SC_{Dis}$  hingegen zeigte deutlich geringere Entgiftungsaktivitäten und die Derivate  $SC_{SA}$  und  $SC_{Ox}$  zeigten keinerlei beschleunigende Wirkung auf die Entgiftung der untersuchten V-Stoffe.

#### Diskussion der Ergebnisse

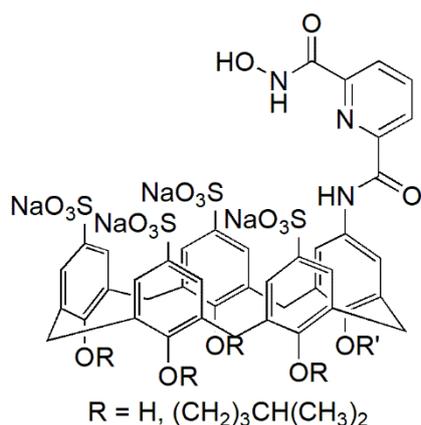
In den Aktivitätsstudien konnte gezeigt werden, dass eine Veränderung der Verknüpfungsstelle großen Einfluss auf die Aktivität der Scavenger hat. Sowohl eine Vergrößerung ( $SC_{mA}$ ), als auch eine Verringerung ( $SC_{BP}$ ) des Abstands und der Flexibilität führen zu einer Abnahme der Abbaugeschwindigkeit, wobei diese bei  $SC_{BP}$  deutlicher ausfällt als bei  $SC_{mA}$ . Der noch größere Abstand bei  $SC_{Di}$  führt zu einer weiteren Abnahme der Aktivität, wobei hier auch noch andere strukturelle Unterschiede zu  $SC_{CS}$  einen Einfluss haben können. Auch eine Substitution der Carbonsäureamidgruppe durch eine Sulfonsäureamidgruppe brachte keinen Aktivitätsgewinn. Überraschenderweise verlor der Scavenger seine Aktivität sogar vollständig, was durch den Abstand zwischen Hydroxamsäuregruppe und Calixarenring nicht erklärbar ist. Die Substitution des Pyridinrests durch ein Oxim ( $SC_{Ox}$ ) führte ebenfalls zu einem vollständigen Aktivitätsverlust der Verbindung. Das war in diesem Fall wenig überraschend, da auch schon andere Scavenger mit Oximen als nukleophiler Gruppe keine Aktivität zeigten.<sup>[81]</sup>

Die Vororganisation der nukleophilen Gruppe im Scavenger scheint also durch eine Amidgruppe am besten zu sein und mit höherer und geringerer Flexibilität oder Veränderung der funktionellen Gruppe des verbrückenden Strukturelements ungünstiger zu werden. Interessant wäre daher auch ein Scavenger auf Basis von **S<sub>3</sub>CPC**, da es sich dabei um ein Konstitutionsisomer von **SC<sub>C5</sub>** handelt, in dem ebenfalls eine Amidgruppe als Verknüpfungsstelle zwischen Calixaren und aromatischer Untereinheit dient. Diese Verbindung konnte im Rahmen der Arbeit aber nicht synthetisiert werden.

Die deutlich unterschiedlichen Aktivitäten der Scavenger **SC<sub>Di</sub>** und **SC<sub>Dis</sub>** sind überraschend, da die Aktivitätsbestimmung in einem Puffer stattfindet und daher der Protonierungsgrad des Scavengers vor Herstellung der Lösung keinen Einfluss auf die Eigenschaften haben sollte. Die wahrscheinliche Ursache für dieses Ergebnis ist, dass sich die Säure **SC<sub>Dis</sub>** zum Zeitpunkt, an dem der Aktivitätsassay durchgeführt wurde, schon teilweise zersetzt hatte (zwischen Synthese und Durchführung des Assays lagen sechs Wochen). Die Instabilität von Calixarenderivaten mit protonierten Sulfonsäuregruppen wurde bereits in einer vorangegangenen Arbeit beobachtet.<sup>[83]</sup> Es ist daher wichtig, die Scavenger in Form der stabileren Natriumsalze zu lagern.

#### 4.5. Veränderung der Ringgröße

Um zu überprüfen welchen Einfluss die Ringgröße des Calixarens auf die Scavengeraktivität hat, wurden auch Calix[5]arenderivate untersucht. Dabei wurden zwei potentielle Scavenger synthetisiert, wobei der eine das Calix[5]aren-Analogon zu **SC<sub>C5</sub>** darstellte und der andere am *lower rim* Alkylgruppen enthielt, um die *cone*-Konformation der Verbindung zu stabilisieren (Abbildung 4.5.1).

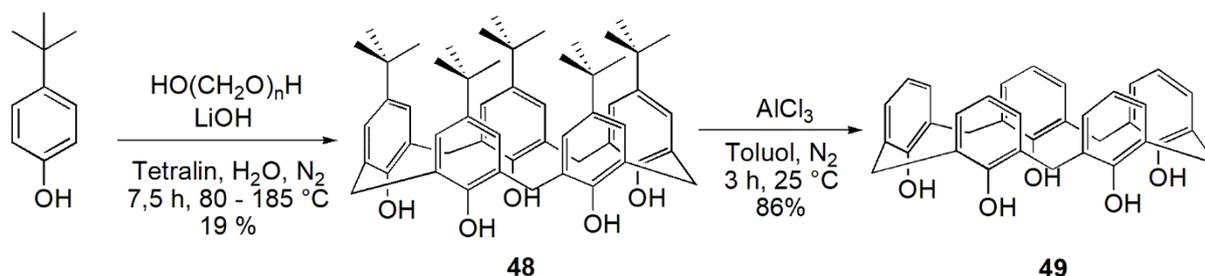


**Abbildung 4.5.1:** Potentielle Scavenger mit Calix[5]aren-Grundstruktur.

Zunächst wurden zusammen mit Nico Schneider während seiner unter meiner Betreuung durchgeführten Bachelorarbeit Voruntersuchen bezüglich der Acetylcholinaffinität von Pentasulfonatocalix[5]arenderivaten durchgeführt.<sup>[98]</sup>

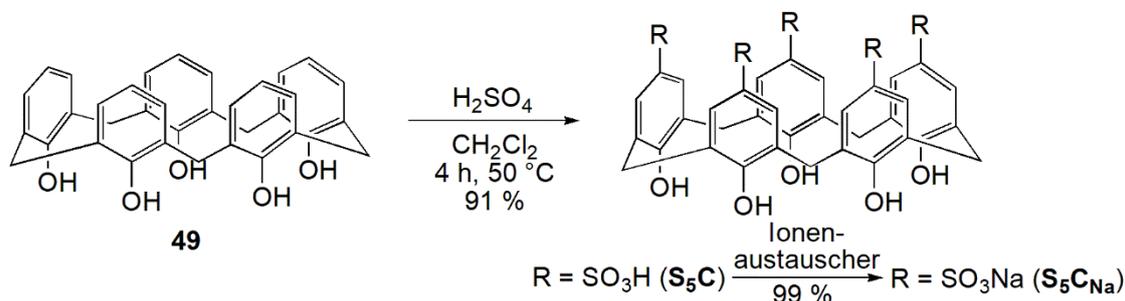
#### 4.5.1. Synthese von Calix[5]arenderivaten

Ausgehend von *tert*-Butylphenol und Paraformaldehyd wurde nach einer literaturbekannten Reaktion 5,11,17,23,29-Penta(*tert*-butyl)calix[5]aren (**48**) dargestellt.<sup>[119]</sup> Dieses wurde mittels Retro-Friedel-Crafts-Alkylierung in das Calix[5]aren **49** überführt (Schema 4.5.1).<sup>[119]</sup>



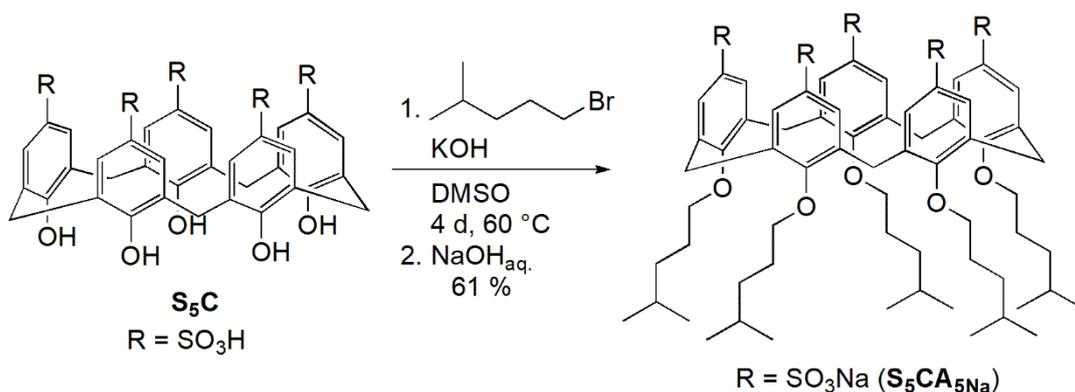
Schema 4.5.1: Synthese von Calix[5]aren.

Die Reaktion zu **48** lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 19 %. Als Nebenprodukte entstanden Calix[n]arene bis zu einer Ringgröße von  $n = 9$ . Diese konnten wie in der Literatur beschrieben abgetrennt werden.<sup>[119]</sup> Die anschließende Dealkylierung lieferte **49** in einer sehr guten Ausbeute, sodass ausgehend von diesem Derivat verschiedene Folgeprodukte dargestellt wurden. Zunächst wurde **49** mit konzentrierter Schwefelsäure sulfoniert (Schema 4.5.2).<sup>[98][120]</sup>



Schema 4.5.2: Sulfonierung von **49** und Überführung ins Natriumsalz.

Das Produkt **S<sub>5</sub>C** wurde mit einer Ausbeute von 91 % erhalten und wurde anschließend teilweise mittels Ionenaustauscher ins Natriumsalz **S<sub>5</sub>CNa** überführt. Außerdem wurde **S<sub>5</sub>C** durch Umsetzung mit 4-Methyl-1-brompentan an den OH-Gruppen alkyliert. Dieses Alkylhalogenid wurde verwendet, da laut Ergebnissen von Pan *et al.* die betreffenden Substituenten bei bestimmten Gastverbindungen zu einer Erhöhung der Komplexstabilität führte.<sup>[120]</sup> Da die Synthese unter den beschriebenen Bedingungen nicht gelang, wurden in einer Serie von Reaktionen verschiedene Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische (DMSO, DMSO/H<sub>2</sub>O, DMF) und unterschiedliche Basen (NaOH, KOH, NaH) getestet. Unter den in Abbildung 4.5.3 gezeigten Bedingungen wurde das gewünschte Produkt als *cone*-Konformer erhalten. Nach Ausfällen mit Salzsäure wurden die Sulfonsäuren neutralisiert und **S<sub>5</sub>CA<sub>5</sub>Na** isoliert.



**Schema 4.5.3:** Alkylierung von  $\text{S}_5\text{C}$  mit 4-Methyl-1-brompentan und Überführung ins Natriumsalz.

## Diskussion der Ergebnisse

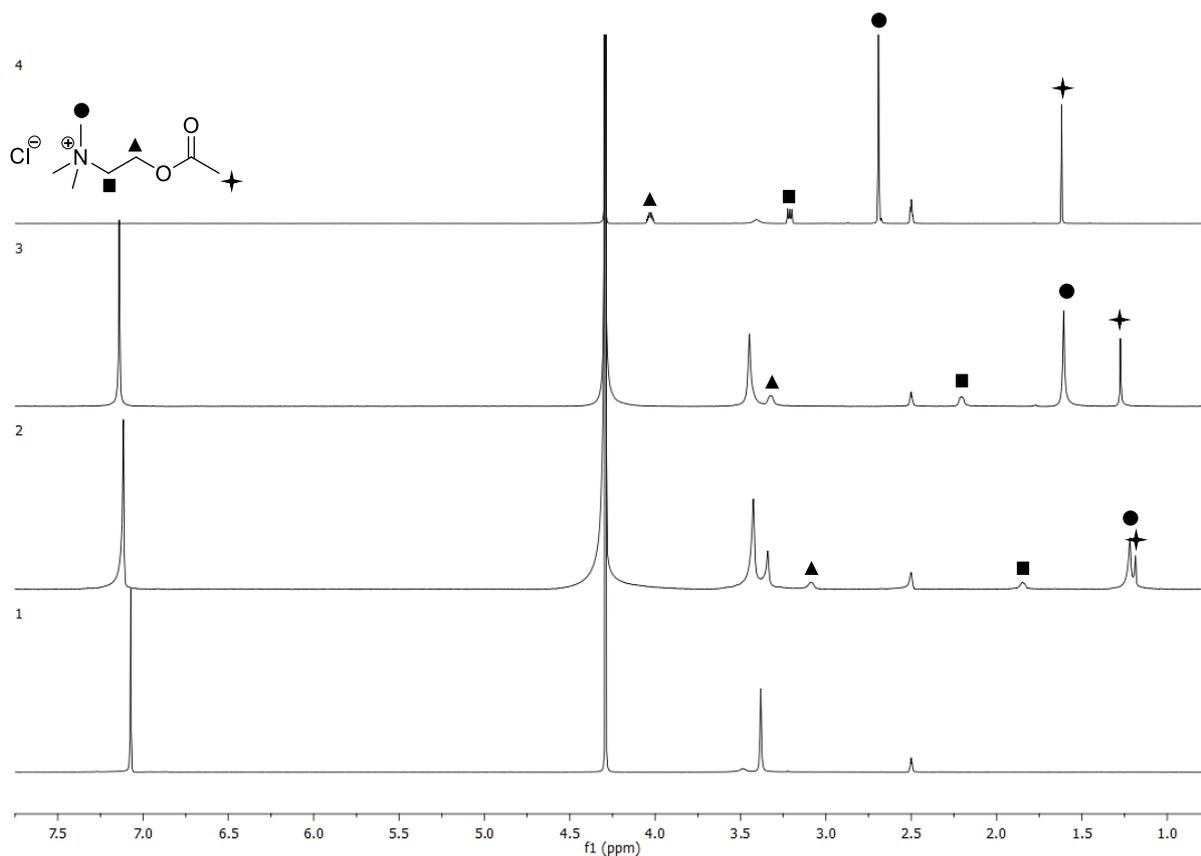
Die Umsetzung von *tert*-Butylphenol nach der von Gutsche beschriebenen Synthese verlief wie in der Literatur beschrieben unselektiv und lieferte neben dem gewünschten Calix[5]aren auch Calixarene anderer Ringgröße.<sup>[119]</sup> Diese wurden erfolgreich abgetrennt. Aufgrund der geringen Selektivität lag die Ausbeute analog zur Literatur bei lediglich 19 %.<sup>[119]</sup> Die Dealkylierung und Sulfonierung zu  $\text{S}_5\text{C}$  gelangen problemlos.<sup>[98]</sup> Bei der weiteren Umsetzung zu  $\text{S}_5\text{CA}_5$  mussten die Reaktionsbedingungen optimiert werden, um die Bildung unvollständig alkylierter Verbindungen oder unerwünschter durch die *O*-Alkylierung fixierter Konformere des Calixarenrings zu vermeiden. Durch Verwendung von gemörsertem Kaliumhydroxid in DMSO ohne die Zugabe von Wasser gelang das Einführen von fünf Alkylgruppen, wobei keine chromatographische Abtrennung von Nebenprodukten nötig war. Die Alkylierung lieferte selektiv das *cone*-Konformer, wodurch die Zielverbindung  $\text{S}_5\text{CA}_5$  elementaranalysenrein isoliert werden konnte. Beide Derivate wurden anschließend mittels Ionenaustauscher in ihre Natriumsalze überführt, wodurch die für die Bindungsstudien benötigten Produkte erhalten wurden.

## 4.5.2 Bindungsstudien

Um Informationen über die Struktur der von den Calix[5]arendervaten  $\text{S}_5\text{CA}_{5\text{Na}}$  und  $\text{S}_5\text{CNa}$  mit kationischen Gastmolekülen gebildeten Komplexe zu erhalten, wurde deren Wechselwirkung mit Acetylcholinchlorid als Gastmolekül <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch verfolgt. Zur Bestimmung der Bindungskonstante und anderer thermodynamischer Parameter wurden ITC-Messungen in  $\text{H}_2\text{O}$  durchgeführt.

### 4.5.2.1. Qualitative NMR-spektroskopische Bindungsstudien

Es wurden <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von Lösungen mit reinem Calixaren bzw. ACh und von Gemischen im Verhältnis 1:1 und 2:1 (Calixaren:ACh) in  $\text{D}_2\text{O}$  vermessen. Die jeweiligen Spektren mit  $\text{S}_5\text{CNa}$  sind in Abbildung 4.5.1 gezeigt.<sup>[98]</sup>



**Abbildung 4.5.1:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (1)  $\text{S}_5\text{CNa}$  (2 mM), (2)  $\text{S}_5\text{CNa}$  (2 mM) und ACh (1 mM), (3)  $\text{S}_5\text{CNa}$  (2 mM) und ACh (2 mM), (4) ACh (2 mM) in  $\text{D}_2\text{O}$ .<sup>[98]</sup>

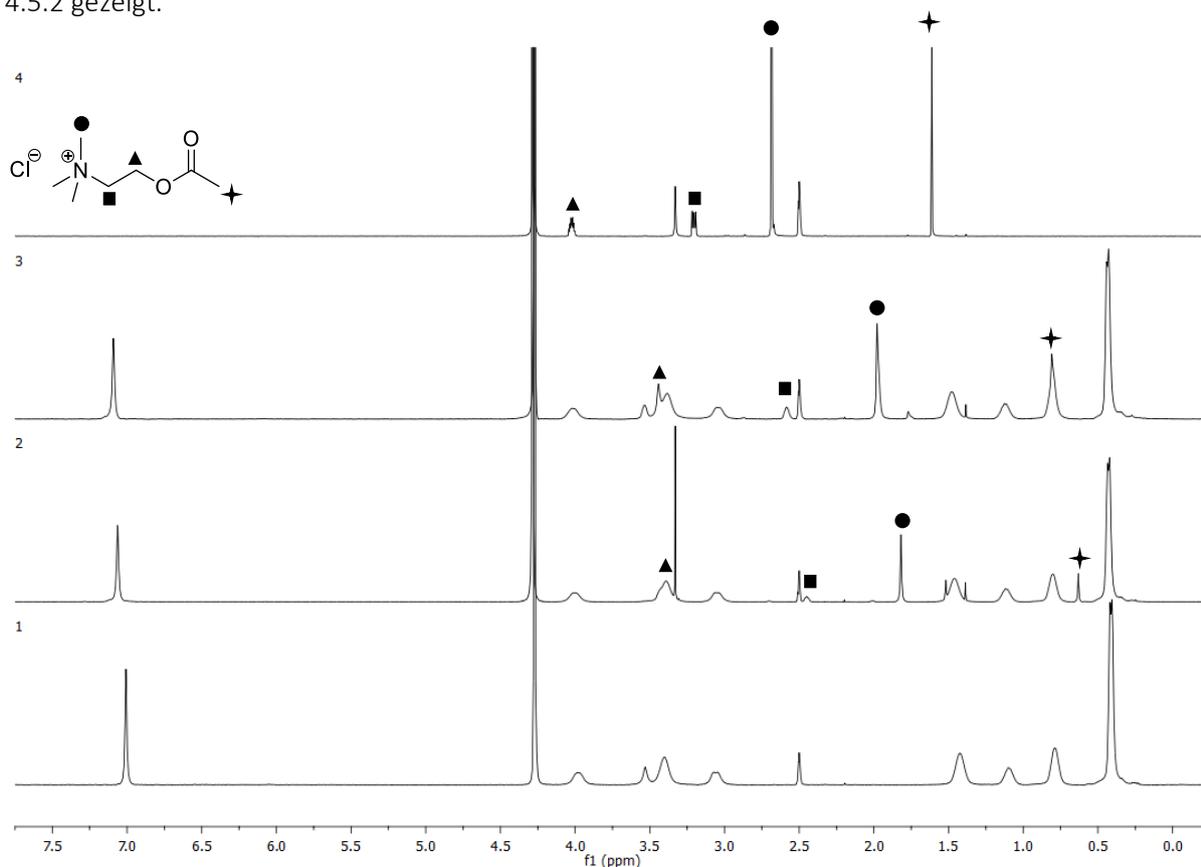
Wie bei Calix[4]arenderivaten kommt es auch bei  $\text{S}_5\text{CNa}$  zur Einlagerung von Acetylcholin in die Rezeptorcavität.<sup>[89][98]</sup> Dies lässt sich anhand der Hochfeldverschiebung der Acetylcholinsignale, die in Gegenwart von  $\text{S}_5\text{CNa}$  auftritt, eindeutig belegen. Die Veränderungen der chemischen Verschiebungen ( $\Delta\delta$ ) der jeweiligen Signale sind in Tabelle 4.5.1 zusammengefasst.

**Tabelle 4.5.1:** Veränderungen der chemischen Verschiebung  $\Delta\delta$  der Protonensignale von ACh in Gemischen mit  $\text{S}_5\text{CNa}$ .<sup>[98]</sup>

Äquivalente $\text{S}_5\text{CNa}$	$\Delta\delta(\text{N}(\text{CH}_3)_3)$ /ppm	$\Delta\delta(\text{N}(\text{CH}_2))$ /ppm	$\Delta\delta(\text{O}(\text{CH}_2))$ /ppm	$\Delta\delta(\text{CH}_3)$ /ppm
1	-1,08	-1,01	-0,71	-0,34
2	-1,47	-1,37	-0,95	-0,43

Die Signale der Methylprotonen der Trimethylammoniumgruppe werden am weitesten hochfeldverschoben. Mit größer werdendem Abstand der Acetylcholinprotonen von der kationischen Kopfgruppe nimmt die Änderung der Verschiebung ab. Bei Zugabe eines zweiten Äquivalents des Calixarens nimmt die Hochfeldverschiebung noch etwas weiter zu, wenn auch in geringerem Umfang. Dies zeigt, dass im 1:1-Gemisch das Acetylcholin noch nicht vollständig gebunden vorliegt. Analoge

Bindungsstudien wurden mit  $S_5CA_5Na$  durchgeführt. Die dabei erhaltenen Spektren sind in Abbildung 4.5.2 gezeigt.



**Abbildung 4.5.2:**  $^1H$ -NMR-Spektren von (1)  $S_5CA_5Na$  (2 mM), (2)  $S_5CA_5Na$  (2 mM) und ACh (1 mM), (3)  $S_5CA_5Na$  (2 mM) und ACh (2 mM), (4) ACh (2 mM) in  $D_2O$ .

Auch hier kommt es zu einer durch eine Komplexbildung verursachte Hochfeldverschiebung der Acetylcholinsignale. Die Veränderungen der chemischen Verschiebungen ( $\Delta\delta$ ) der Signale sind in Tabelle 4.5.2 zusammengefasst.

**Tabelle 4.5.2:** Veränderungen der chemischen Verschiebung  $\Delta\delta$  der Protonensignale von ACh in Gemischen mit  $S_5CA_5Na$ .

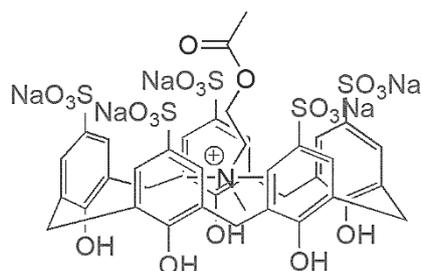
Äquivalente $S_5CA_5Na$	$\Delta\delta(N(CH_3)_3)/ppm$	$\Delta\delta(N(CH_2))/ppm$	$\Delta\delta(O(CH_2))/ppm$	$\Delta\delta(CH_3)/ppm$
1	-0,70	-0,61	-0,58	-0,80
2	-0,85	-0,75	-0,63	-0,98

Anders als bei den sonstigen Calixarenderivaten zeigt sich in diesem Fall allerdings die stärkste Hochfeldverschiebung bei dem Signal der Protonen der Acetylgruppe des Acetylcholins. Das Signal der Trimethylammoniumgruppe wird am zweitstärksten verschoben, gefolgt vom Signal der Methylengruppe am Stickstoffatom. Das Signal der Methylengruppe in Nachbarschaft zum Sauerstoffatom wird am wenigsten beeinflusst, auch wenn dessen Verschiebung immer noch

substantiell ist. Auffallend ist außerdem, dass der Unterschied der Hochfeldverschiebung der einzelnen Signale gering ist: die größte und geringste Änderung unterscheiden sich um 0,35 ppm, während der Unterschied bei  $S_5C_{Na}$  1,04 ppm beträgt.

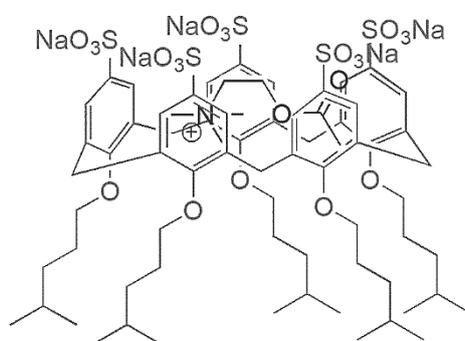
### Diskussion der Ergebnisse

Die Bindungsstudien von  $S_5C_{Na}$  zeigen, dass auch sulfonierte Calix[5]arene kationisch geladene Gastmoleküle binden. Das Ausmaß der Verschiebungen der einzelnen Signale von Acetylcholin deutet an, dass die positiv geladene Kopfgruppe von Acetylcholin weiter in die Cavität eingelagert wird als das entgegengesetzte Ende des Gastmoleküls (Abbildung 4.5.3).<sup>[98]</sup>



**Abbildung 4.5.3:** Vermutete Einlagerungsgeometrie von ACh in der Cavität von  $S_5C_{Na}$ .

Diese Ausrichtung ist für einen Einsatz von Calix[5]arenderivaten als Scavenger vorteilhaft, da zu erwarten ist, dass wie bei Calix[4]arenderivaten die Seitenkette der V-Stoffe, die die Ammoniumgruppen enthalten, in die Cavität ragen sollte, während das Phosphoratom in der Nähe einer am Rand des Hohlraums angeordneten nukleophilen Gruppe angeordnet wäre. Auch bei  $S_5CA_{5Na}$  als Wirtverbindung kommt es zur Einlagerung von Acetylcholin in die Cavität. Die Trends der Signalshifts lassen jedoch eine andere Einlagerungsgeometrie als bei  $S_5C_{Na}$  vermuten. Die starke Abschirmung der beiden endständigen Gruppen deutet darauf hin, dass sowohl die kationische Gruppe als auch die Acetylgruppe nahe der  $\pi$ -Systeme der den Hohlraum umgebenden aromatischen Ringe lokalisiert sind. Vermutlich werden also beide Gruppen in den Hohlraum eingelagert, während die Methylengruppen etwas aus der Cavität herausragen (Abbildung 4.5.4).



**Abbildung 4.5.4:** Vermutete Einlagerungsgeometrie von ACh in der Cavität von  $S_5CA_{5Na}$ .

Verglichen mit  $S_5C_{Na}$  scheinen die Alkylgruppen die Cavität also etwas zu vergrößern, wodurch die gleichzeitige Einlagerung des gesamten Acetylcholinmoleküls möglich ist. Diese Einlagerungsgeometrie

könnte für einen Scavenger ungünstig sein, da bei der Bindung eines V-Stoffs die Phosphonatgruppe in die Cavität eingelagert würde, was ihre Reaktion mit einer am Rand des Hohlraums befindlichen funktionellen Gruppe erschwert.<sup>[80][81]</sup> Inwieweit aber die für Acetylcholin beobachtete bevorzugte Einlagerungsgeometrie auf V-Stoffe übertragbar ist, ist ungeklärt.

Weiterhin zeigen die Bindungsstudien, dass sich bei beiden Verbindungen die Verschiebungen der Acetylcholinsignale bei Zugabe eines zweiten Äquivalents Calixaren noch vergrößern. Dies zeigt, dass im 1:1-Gemisch noch ein hoher Anteil des Gastes ungebunden vorliegt, was indirekt auf eine geringere Bindungskonstante als beim Tetrasulfonatocalix[4]aren hindeutet.

#### 4.5.2.2. Isotherme Titrationskalorimetrie

Die Bestimmung der Komplexbildungskonstanten und thermodynamischer Parameter erfolgte mittels isothermer Titrationskalorimetrie (ITC). Es wurde erneut Acetylcholin als Gastverbindung verwendet, welches zu einer Lösung der Calixarene titriert wurde. Die Auswertung erfolgte wie in Kapitel 4.3.1.6 beschrieben. Die Ergebnisse der Messungen sind in Tabelle 4.5.3 zusammengefasst.

**Tabelle 4.5.3:** Mittels ITC bestimmte dekadische Logarithmen der Bindungskonstanten sowie thermodynamische Daten der Acetylcholinkomplexe der untersuchten Calix[5]arenderivate.

Wirt	$\log_{10}(K_a)$	$\Delta G^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta H^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$T\Delta S^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
<b>S<sub>5</sub>C<sub>Na</sub></b> <sup>[98]</sup>	3,5 ± 0,1	-19,6 ± 0,8	-26,1 ± 1,2	-6,5 ± 2,0
<b>S<sub>5</sub>CA<sub>5Na</sub></b>	3,3 ± 0,1	-18,6 ± 0,8	-30,4 ± 0,6	-11,8 ± 1,4

Die Komplexbildung verläuft bei beiden Rezeptoren exotherm, während sie entropisch ungünstig ist. Die Bindungskonstanten unterscheiden sich nur geringfügig, sind aber gut zwei Größenordnungen geringer als bei **S<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>**. Aufgrund der geringen Bindungskonstante zeigen die Isothermen keinen sigmoidalen Verlauf, weshalb die Messwerte mit größeren Fehlern als bei den Calix[4]arenderivaten verbunden sind.

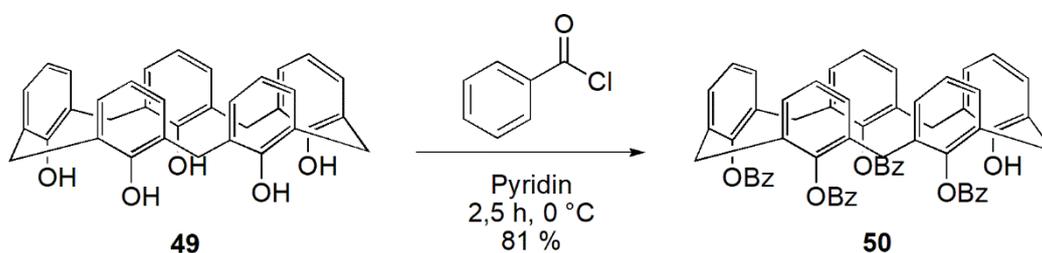
#### Diskussion der Ergebnisse

Die Alkylierung von **S<sub>5</sub>C<sub>Na</sub>** wurde mit dem gewählten Bromalkan durchgeführt, da die daraus resultierende Verbindung **S<sub>5</sub>CA<sub>5Na</sub>** literaturbekannt ist und von Pan *et al.* beschrieben wurde, dass die Bindungskonstante für bestimmte Gastmoleküle verglichen mit **S<sub>5</sub>C<sub>Na</sub>** um etwa eine Größenordnung ansteigen kann.<sup>[120]</sup> Die Alkylgruppen sollten außerdem dafür sorgen, dass das Calixaren nur in der *cone*-Konformation vorliegt, da sie das Durchschwingen der aromatischen Untereinheiten verhindern. So sollte beim im Vergleich zu Calix[4]arenderivaten deutlich flexibleren Calix[5]aren eine bessere Vororganisation zur Einlagerung von Gastmolekülen erreicht werden. Mit Acetylcholin als Gast zeigte

sich keine Stabilitätserhöhung bei der Komplexbildung. Vielmehr ist die Bindungskonstante des Acetylcholin-Komplexes von  $S_5CA_{5Na}$  sogar etwas geringer als die des entsprechenden Komplexes von  $S_5CNa$ . Durch die Alkylierung steigt zwar die Reaktionsenthalpie etwas an, jedoch wird dieser Enthalpiegewinn durch einen größeren Entropieverlust überkompensiert. Dass die Alkylierung des Calix[5]arens bei Pan *et al.* zu einer Affinitätserhöhung führte,<sup>[120]</sup> ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass in dieser Arbeit  $\alpha,\omega$ -Aminocarbonsäuren als Gäste verwendet wurden. Die Carboxylatgruppe dieser Gäste wird sich im Unterschied zu den neutralen Acetylgruppen von Acetylcholin nicht bereitwillig in den von Sulfonatgruppen umgebenen Hohlraum der Calix[5]arene einlagern, sodass die Einlagerungsgeometrien bei den alkylierten und nicht-alkylierten Calixarenderivaten ähnlich sein sollten und das alkylierte Derivat aufgrund seiner besseren Vororganisation die stabileren Komplexe bildet.

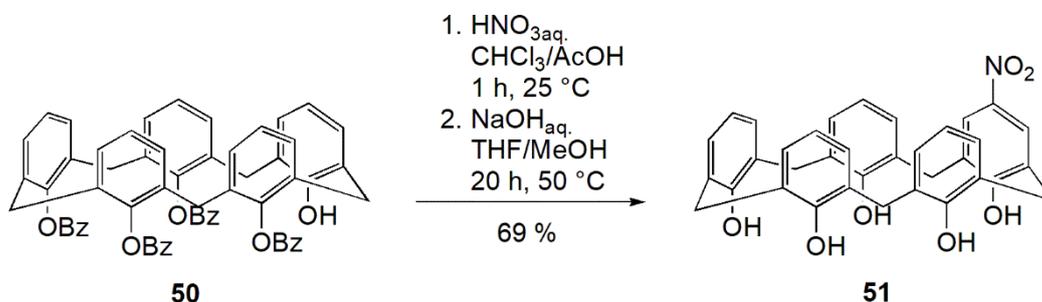
#### 4.5.3. Synthese sulfonierter Calix[5]arenderivate mit Aminogruppe

Da beide hinsichtlich ihrer Acetylcholinaffinität untersuchten un-funktionalisierten Calix[5]arenderivate eine ausreichend hohe Kationenaffinität besaßen, wurden die beiden entsprechenden substituierten Analoga  $SC_5$  und  $SC_{5a}$  dargestellt. Um Calix[5]arenderivate mit einer Aminogruppe zu synthetisieren, wurde **49** nach einer literaturbekannten Reaktion in das vierfach benzoylgeschützte Derivat **50** überführt (Schema 4.5.4).<sup>[121]</sup>



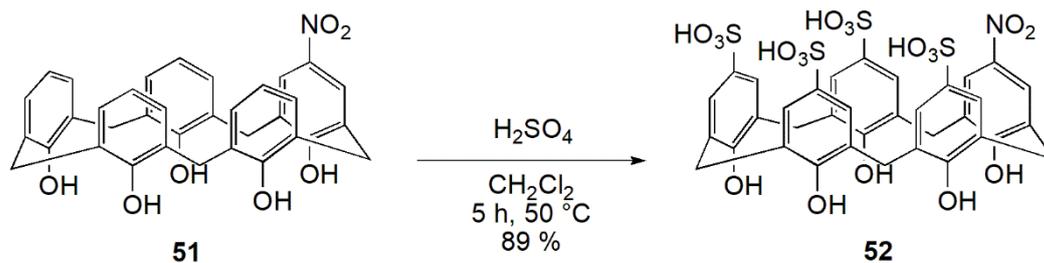
Schema 4.5.4: Benzoylierung von **49**.

Durch Nitrierung von **50** und anschließende Verseifung wurde das Nitrocalix[5]aren **51** erhalten (Schema 4.5.5).



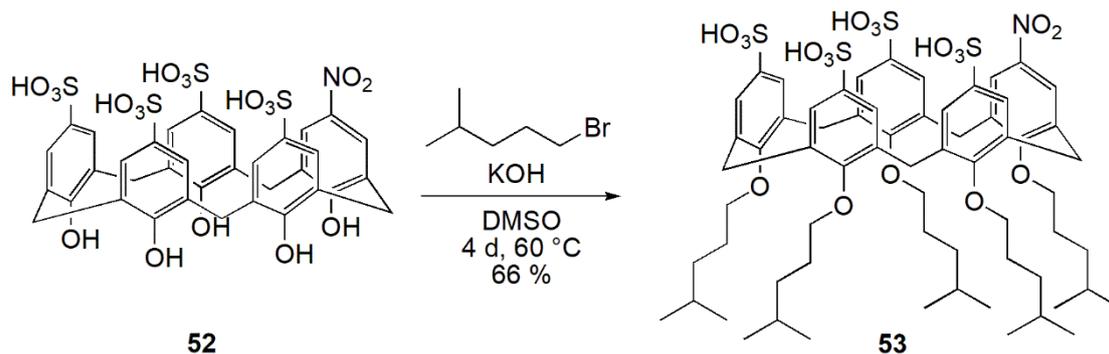
Schema 4.5.5: Nitrierung und anschließende Verseifung von **50**.

Das monosubstituierte Calix[5]aren **51** wurde anschließend mit Schwefelsäure sulfoniert, sodass **52** entstand (Schema 4.5.6).



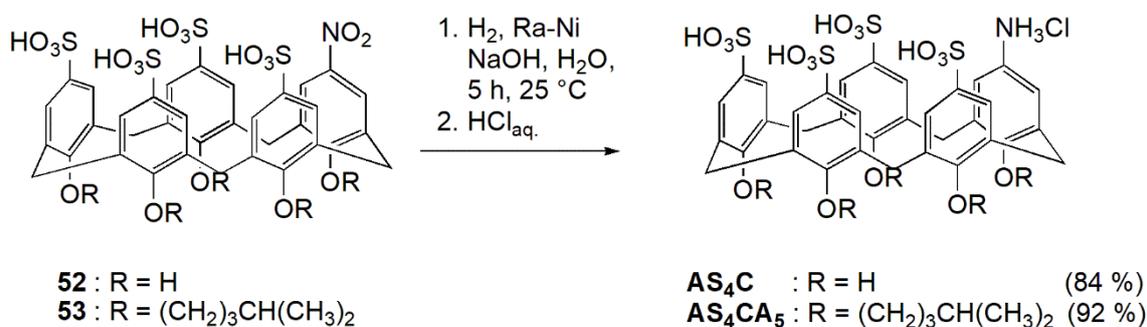
**Schema 4.5.6:** Sulfonierung von **51**.

Verbindung **52** wurde anschließend wie **S<sub>5</sub>C** mit 4-Methyl-1-brompentan alkyliert (Schema 4.5.7).



**Schema 4.5.7:** Alkylierung von **52**.

Das Produkt **53** wurde nach Ausfällen mit Salzsäure in guter Ausbeute als *cone*-Konformer erhalten. Die Verbindungen **52** und **53** wurden mit Raney-Nickel zu den Aminoverbindungen **AS<sub>4</sub>C** und **AS<sub>4</sub>CA<sub>5</sub>** reduziert (Schema 4.5.8).<sup>[82]</sup>



**Schema 4.5.8:** Reduktion von **50** und **51**.

Beide Produkte wurden in guten Ausbeuten als jeweilige Hydrochloride erhalten.

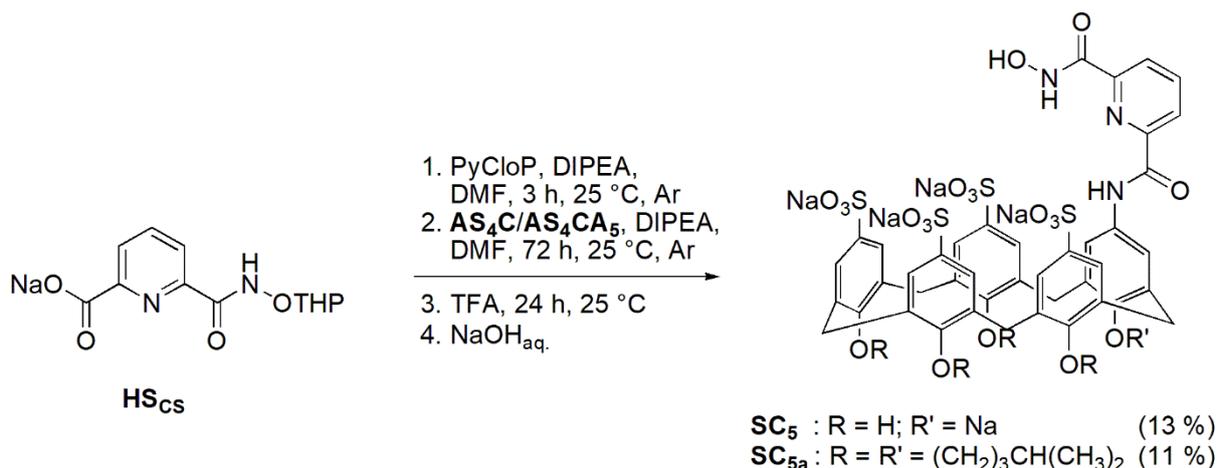
### Diskussion der Ergebnisse

Zur Synthese der Aminocalix[5]arene **AS<sub>4</sub>C** und **AS<sub>4</sub>CA<sub>5</sub>** wurde **49** zunächst nach einer von Gutsche beschriebenen Synthese vierfach benzoyliert.<sup>[120]</sup> Dies gelang selektiv in guter Ausbeute. Die anschließende Nitrierung, Veresterung und Sulfonierung wurde an die bekannten Synthesen analoger Calix[4]arenderivate angelehnt und lieferte das gewünschte Produkt in guten bis sehr guten Ausbeuten.<sup>[82][92]</sup> Für die Alkylierung wurden die gleichen Bedingungen wie bei der Synthese von **S<sub>5</sub>CA<sub>5</sub>**

gewählt, wobei **53** auch hier ohne chromatographische Aufarbeitung rein erhalten werden konnte.<sup>[120]</sup> Auch die Reduktion der Nitrogruppen von **52** und **53** mit Raney-Nickel verlief ohne Probleme, wodurch die Calixarenvorstufen **AS<sub>4</sub>C** und **AS<sub>4</sub>CA<sub>5</sub>** für die Scavengersynthese erhalten wurden.

#### 4.5.4. Synthese der potentiellen Scavenger auf Calix[5]aren-Basis

Zur Synthese der potentiellen Scavenger wurden die Derivate **AS<sub>4</sub>C** und **AS<sub>4</sub>CA<sub>5</sub>** unter analogen Bedingungen wie die Calix[4]arendervate mit **HS<sub>CS</sub>** und PyCloP als Kupplungsreagenz umgesetzt (Schema 4.5.9).



*Schema 4.5.9: Kupplungsreaktion von AS<sub>4</sub>C und AS<sub>4</sub>CA<sub>5</sub> mit HS<sub>CS</sub>.*

Die beiden Produkte wurden nach chromatographischer Aufreinigung mit Ausbeuten von 13 % bzw. 11 % analysenrein isoliert.

#### Diskussion der Ergebnisse

Die Kupplungsreaktionen der Calix[5]arendervate mit **HS<sub>CS</sub>** konnten unter den etablierten Bedingungen durchgeführt werden und die beiden Produkte wurden mittels präparativer HPLC in für Aktivitätsstudien ausreichenden Ausbeuten erhalten. Nach Überführung in die jeweiligen Natriumsalze wurden sie hinsichtlich ihrer Entgiftungsaktivität am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr in München untersucht.

#### 4.5.5. Aktivitätsstudien

Die Ergebnisse der Entgiftungsstudien sind in Tabelle 4.5.4 zusammengefasst.

**Tabelle 4.5.4:** Halbwertszeiten der Abbaureaktionen verschiedener V-Stoffe in Gegenwart der Scavenger.

Verbindung	t <sub>1/2</sub> (VX) / min	t <sub>1/2</sub> (VR) / min	t <sub>1/2</sub> (CVX) / min
<b>SC<sub>5</sub></b>	6,4 ± 0,2	16,2 ± 0,3	17,5 ± 0,7
<b>SC<sub>5a</sub></b>	>1000	>1000	>1000

## Diskussion der Ergebnisse

**SC<sub>5</sub>** hat eine gewisse Entgiftungsaktivität, während **SC<sub>5a</sub>** keine Entgiftung der V-Stoffe induziert. Obwohl die Bindungskonstante des sulfonierten Calix[5]aren zwei Größenordnungen geringer ist als beim entsprechenden Calix[4]arendervivat, sind die ermittelten Halbwertszeiten nicht deutlich geringer. VX wird etwa so schnell abgebaut wie von **SC<sub>CS</sub>**, die Halbwertszeiten für VR und CVX liegen etwas höher. Eine mögliche Erklärung könnte eine unterschiedliche Einlagerungsgeometrie von VR und CVX in der Cavität des Scavengers sein, da diese über andere Seitenketten verfügen.

Die vollständige Inaktivität von **SC<sub>5a</sub>** könnte auf die mit Acetylcholin beobachtete veränderte Einlagerungsgeometrie zurückgeführt werden. Wenn die V-Stoffe ähnlich eingelagert werden, würde sich das Phosphoratom, welches bei einer Entgiftung mit der am *upper rim* befindlichen nukleophilen Gruppe reagieren müsste, ebenfalls in der Cavität des Calixarens befinden und könnte dadurch nicht mit der Hydroxamsäure reagieren. Ähnliche Beobachtungen wurden bei acyclischen Cucurbiturilen gemacht.<sup>[80][81]</sup> Zur Überprüfung dieser Hypothese müssten allerdings noch Bindungsstudien mit V-Stoff-Analoga durchgeführt werden.

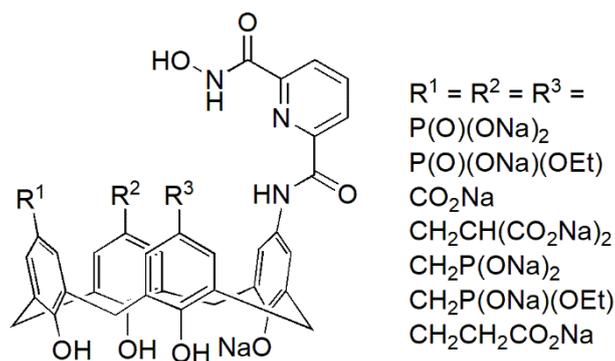
Durch die Verwendung von Calix[5]arenen statt Calix[4]arenen konnte somit keine Aktivitätserhöhung erzielt werden. Da eine weitere Vergrößerung der Ringgröße des Calixarens zu noch flexibleren Ringen führen würde, wurden solche Derivate nicht weiter untersucht. Vielmehr wurden weitere Modifikationen am Grundkörper des Calix[4]arens vorgenommen.

### 4.6. Modifikationen am *upper rim* des Calixarens

Für das weitere Screening potentieller Scavenger wurden Modifikationen am Calix[4]arenring durchgeführt. Da Bauer zeigen konnte, dass die Alkylierung der Hydroxygruppen am *lower rim* des Calixarens zu Aktivitätseinbrüchen führte,<sup>[132]</sup> wurden strukturelle Veränderungen am *upper rim* vorgenommen.

#### 4.6.1. Variation der solubilisierenden Gruppen

In Zusammenarbeit mit den Bacheloranden Yannick Jahn, Marco Wagen und Sebastiano Casalino wurden unter meiner Betreuung zunächst Calixarendervivate synthetisiert, die entlang der Hohlraumöffnung keine Sulfonsäuregruppen enthielten, sondern andere anionische Gruppen (Abbildung 4.6.1).<sup>[122-124]</sup>



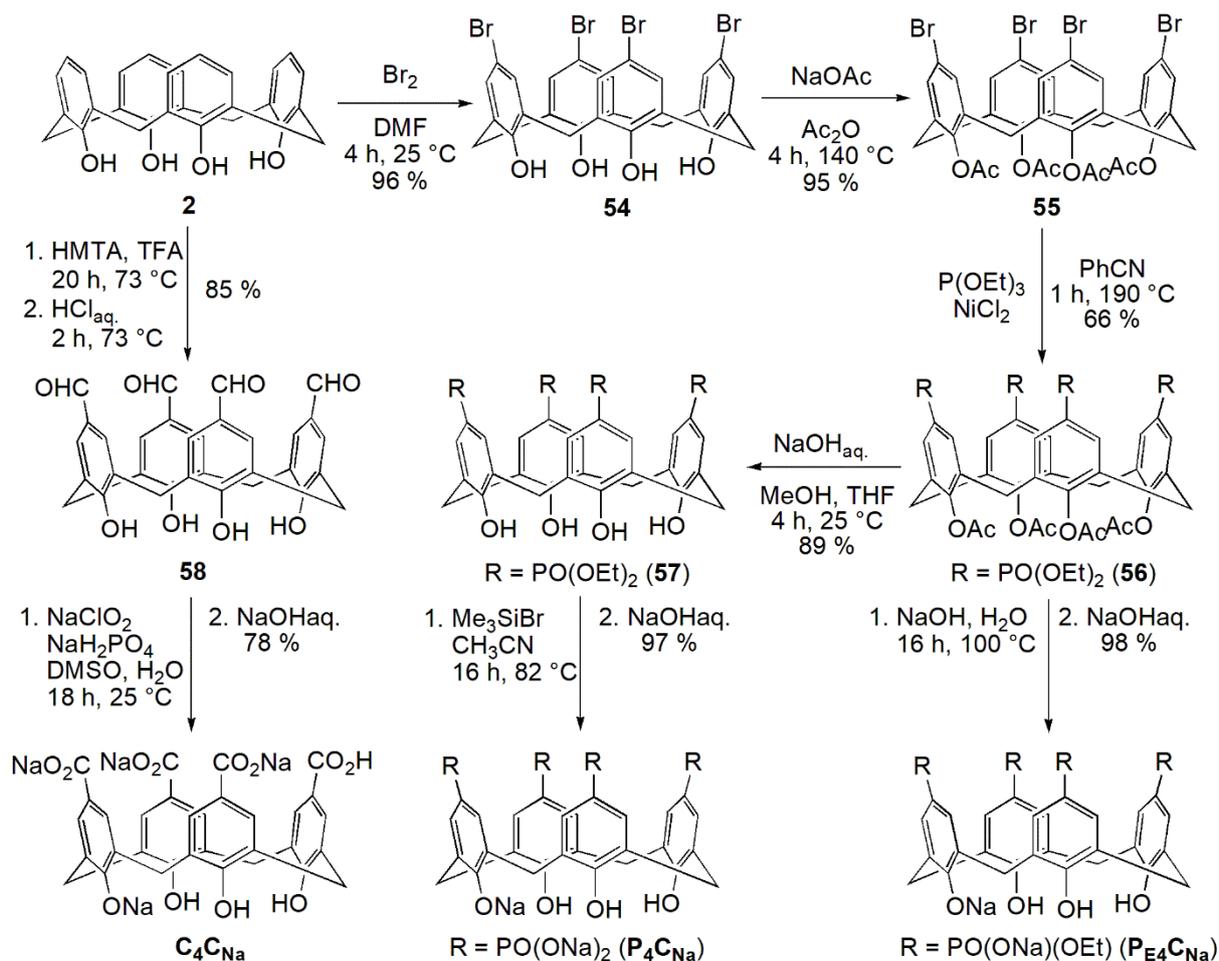
**Abbildung 4.6.1:** Potentielle Scavenger mit verschiedenen solubilisierenden Gruppen.

Mit Yannick Jahn wurden in diesem Zusammenhang zwei potentielle Scavenger mit Phosphonomethyl- statt Sulfonsäuregruppen und ein Derivat mit 2-Carbonsäureethylgruppen dargestellt.<sup>[122]</sup> Sebastiano Casalino synthetisierte ein entsprechendes Carbonsäurederivat.<sup>[123]</sup>

Um den Einfluss von Carbonsäure- und Phosphonsäuregruppen auf die Kationenaffinität entsprechender Calixarene zu evaluieren, wurden zunächst für Bindungsstudien Calix[4]arenderivate mit vier identischen Substituenten synthetisiert. Die entsprechenden Derivate mit Phosphonomethyl- (Y. Jahn) und 2-Carbonsäureethylgruppen (M. Wagen) wurden unter meiner Betreuung im Rahmen von Bachelorarbeiten untersucht.<sup>[122][124]</sup>

#### 4.6.1.1. Synthese von Calix[4]arenderivaten mit vier identischen Substituenten

Zur Herstellung eines Calix[4]arenderivats mit vier Phosphonsäuregruppen wurde eine von Clark *et al.* beschriebene Reaktionssequenz verwendet.<sup>[125]</sup> Die Synthese des analogen Tetracarboxylats erfolgte nach Pasquale *et al.* (Schema 4.6.1).<sup>[126]</sup>

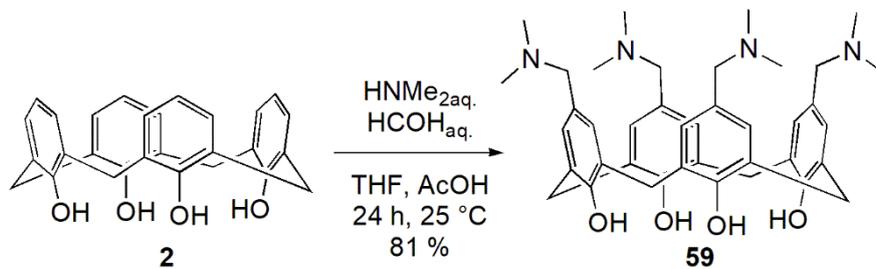


**Schema 4.6.1:** Synthese der Calix[4]arenderivate  $\text{C}_4\text{CNa}$ ,  $\text{P}_4\text{CNa}$  und  $\text{PE}_4\text{CNa}$ .

Das Calix[4]aren **2** wurde zunächst vierfach zu **54** bromiert und danach mit Essigsäureanhydrid in das Tetraacetat **55** überführt. In einer Nickel-katalysierten Arbusow-Reaktion wurde **55** mit Triethylphosphit umgesetzt, um so den Phosphonsäureester **56** zu erhalten. Mit einem Überschuss Natriumhydroxid wurden die Acetylgruppen abgespalten und die Phosphonsäurediestergruppen einfach hydrolysiert, sodass  $\text{PE}_4\text{C}$  nach Ausfällen mit Salzsäure analysenrein erhalten wurde. Mit stöchiometrischen Mengen Natriumhydroxid wurden bei Raumtemperatur nur die Acetylgruppen von **56** abgespalten. Das daraus resultierende Produkt **57** wurde mit Trimethylbromsilan umgesetzt, wobei nach wässriger Aufarbeitung das vollständig hydrolysierte  $\text{P}_4\text{C}$  anfiel.<sup>[125]</sup> Die beiden Phosphonate wurden mit verdünnter Natronlauge in ihre Natriumsalze  $\text{P}_4\text{CNa}$  und  $\text{PE}_4\text{CNa}$  überführt.

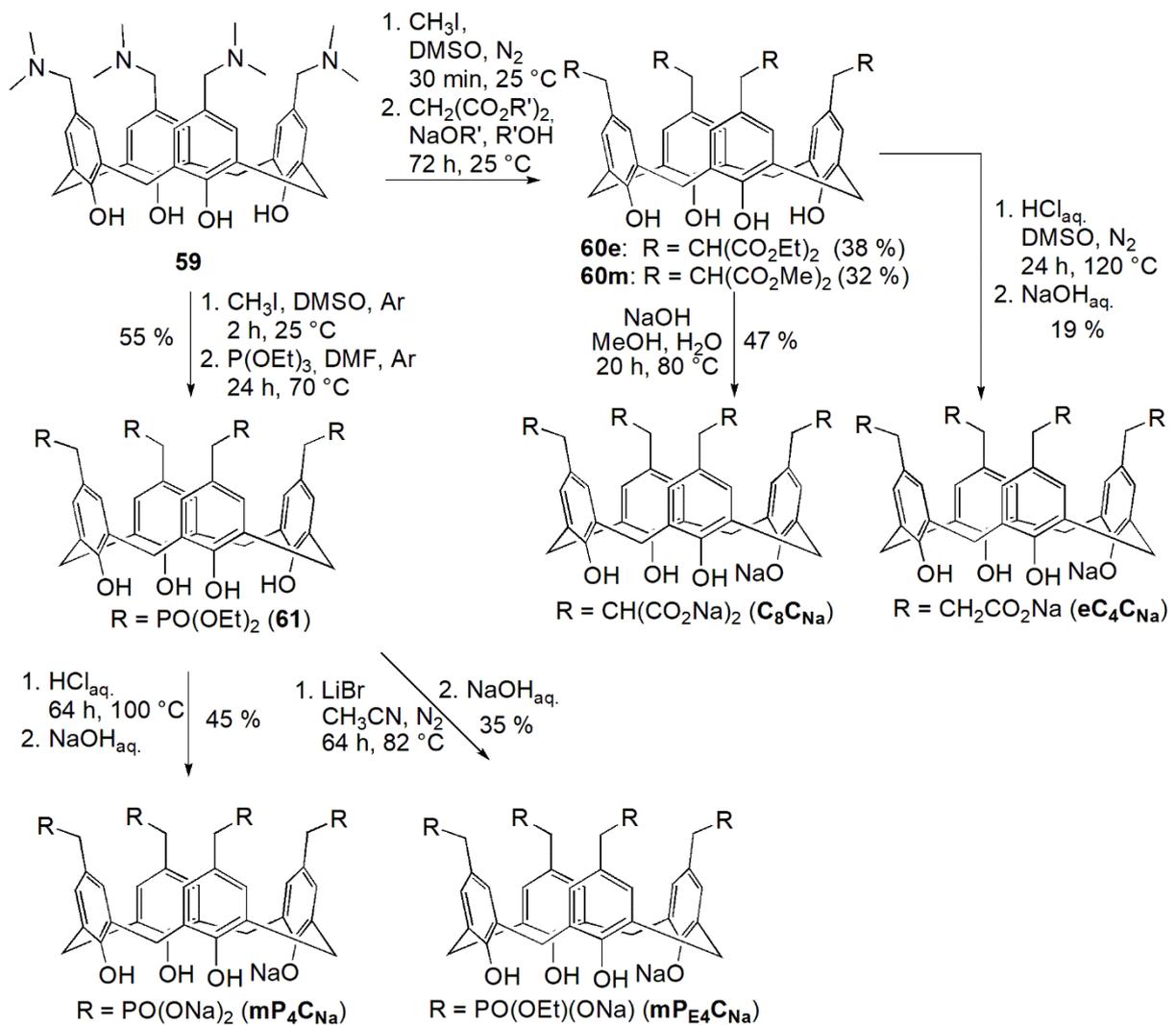
Zur Synthese des Tetracarboxylats wurde **2** zunächst in einer Duff-Reaktion mit Urotropin in Trifluoressigsäure und anschließende Hydrolyse zum Tetraformylderivat **58** umgesetzt. Dieses wurde mit Natriumchlorit zur Tetracarbonsäure  $\text{C}_4\text{C}$  oxidiert, welche mit verdünnter Natronlauge in das Natriumsalz  $\text{C}_4\text{CNa}$  überführt wurde.<sup>[126]</sup>

Das Calix[4]aren **2** wurde außerdem in einer von Alam *et al.* beschriebenen modifizierten Mannich-Reaktion zu **59** umgesetzt (Schema 4.6.2).<sup>[117]</sup>



**Schema 4.6.2:** Synthese von **59**.

Ausgehend von **59** wurden verschiedene Phosphon- und Carbonsäurederivate dargestellt (Schema 4.6.3).<sup>[117][122][124][127][128]</sup>



**Schema 4.6.3:** Synthese der Calix[4]arenderivate  $\text{C}_8\text{C}_{\text{Na}}$ ,  $\text{eC}_4\text{C}_{\text{Na}}$ ,  $\text{mP}_4\text{C}_{\text{Na}}$  und  $\text{mPE}_4\text{C}_{\text{Na}}$ .

Zur Synthese der Carbonsäurederivate wurde **59** zunächst mit Iodmethan an den Aminogruppen methyliert und anschließend unter basischen Bedingungen mit Diethylmalonat bzw. Dimethylmalonat umgesetzt, wobei die Malonsäureester **60e** und **60m** gebildet wurde.<sup>[117]</sup> Das Derivat **60m** wurde anschließend mit Natronlauge hydrolysiert und nach der Aufreinigung mit verdünnter Natronlauge in

**C<sub>8</sub>C<sub>Na</sub>** überführt. Verbindung **60e** wurde mit Salzsäure decarboxyliert und hydrolysiert. Nach chromatographischer Aufreinigung und Behandlung mit Natronlauge wurde so **eC<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>** erhalten.

Durch Umsetzung von **59** mit Iodmethan und anschließende Zugabe von Triethylphosphit wurde der Phosphonsäureester **61** in einer Michaelis-Arbusow-Reaktion dargestellt.<sup>[127]</sup> Verbindung **61** wurde mit Salzsäure vollständig hydrolysiert und das erhaltene Produkt nach Aufarbeitung mittels HPLC mit Natriumhydroxid in das Natriumsalz **mP<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>** überführt. Durch Umsetzung von **61** mit Lithiumbromid wurde selektiv eine Ethylestergruppe pro Phosphonsäuregruppe gespalten und **mP<sub>E4</sub>C<sub>Na</sub>** nach wässriger Aufarbeitung, chromatographischer Reinigung und Behandlung mit Natronlauge erhalten.<sup>[128]</sup>

## Diskussion der Ergebnisse

Zur Darstellung von Calix[4]arenderivaten mit vier identischen anionischen Substituenten wurden literaturbekannte Synthesen verwendet. Die ersten beiden Stufen zur Synthese von **P<sub>4</sub>C** lieferten etwas bessere Ausbeuten als in der Literatur beschrieben.<sup>[125]</sup> Bei der nickelkatalysierten Arbusow-Reaktion wurde dahingegen deutlich weniger Produkt isoliert. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei Einführung sterisch anspruchsvoller Gruppen am *lower rim* von Calix[4]arenen die verschiedenen Konformere stabilisiert werden. In dieser Arbeit wurde bei der chromatographischen Aufreinigung von **56** nur das *cone*-Konformer isoliert, während andere Konformere abgetrennt wurden. In den darauffolgenden Reaktionen wurden etwas geringere Ausbeuten als in der Literatur beschrieben erzielt.<sup>[125]</sup> Durch direkte Umsetzung von **56** mit einem Überschuss Natriumhydroxid konnte in einem Reaktionsschritt **P<sub>E4</sub>C** dargestellt werden, welches durch Ausfällen analysenrein erhalten wurde.

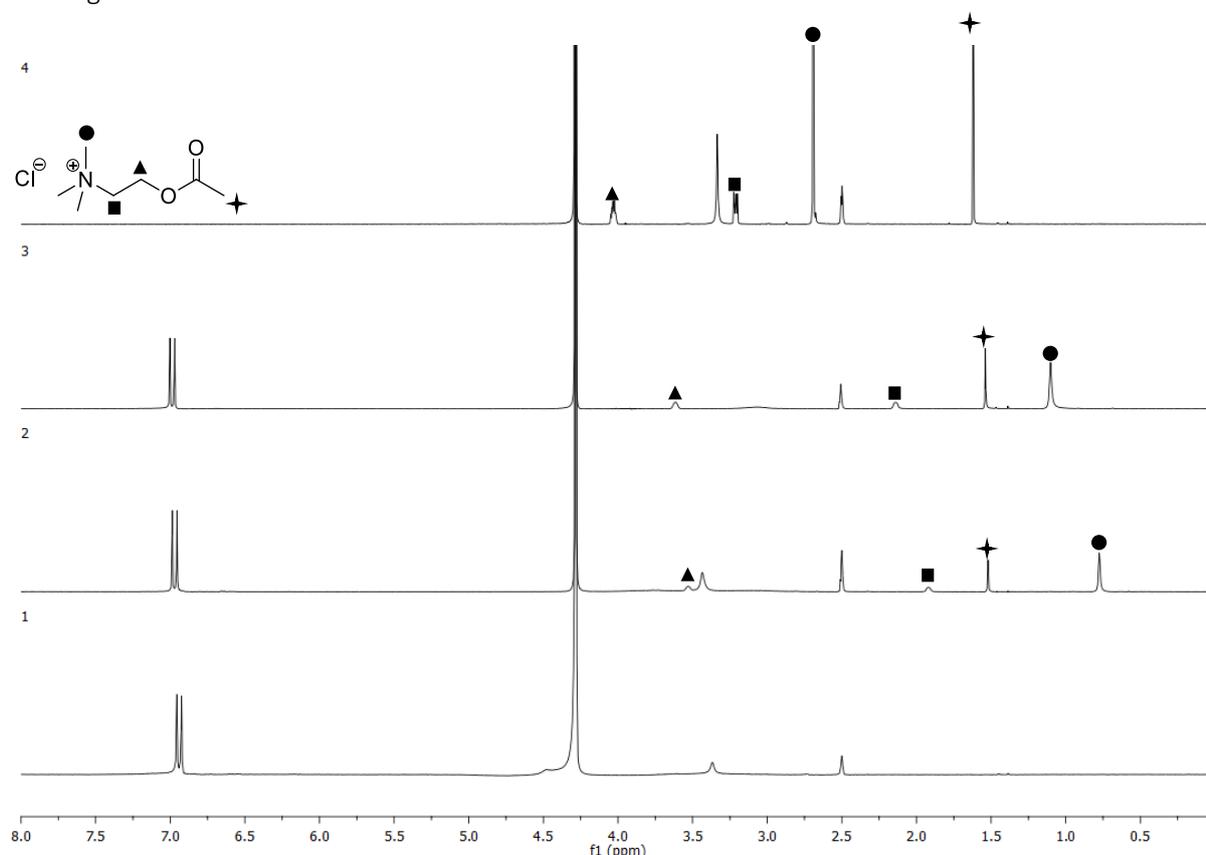
Die Synthese des Carbonsäurederivats **C<sub>4</sub>C** lieferte eine etwas geringere als die Literatúrausbeute, wobei im letzten Schritt vor allem durch die Wasserlöslichkeit der Säure bei der Aufreinigung mittels Ausfällen Produkt verloren ging.<sup>[126]</sup> Die Synthese von **59** verlief mit guter Ausbeute, sodass dieses weiter umgesetzt werden konnte. Die Methylierung und darauffolgenden Substitutionen mit Malonat lieferten mit 38 % bzw 32 % eine deutlich geringere Ausbeute als die in der Literatur beschriebenen 90 %.<sup>[117]</sup> Die Hydrolyse zu **C<sub>8</sub>C<sub>Na</sub>** verlief problemlos, wobei die relativ geringe Ausbeute von 47 % erneut auf die Wasserlöslichkeit und damit verbundene Ausbeuteverluste bei der wässrigen Aufarbeitung zurückzuführen war. Das Decarboxylierungsprodukt **eC<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>** konnte ebenfalls erhalten werden, allerdings musste das Rohprodukt mittels präparativer HPLC aufgereinigt werden, sodass letztendlich nur eine Ausbeute von 19 %, statt der in der Literatur genannten 69 %, erzielt wurde.<sup>[117]</sup>

Die Synthesen der Phosphonsäurederivate **mP<sub>4</sub>C** und **mP<sub>E4</sub>C** wurden ausgehend von **59** in zwei Reaktionsschritten durchgeführt, wobei die erste Stufe für beide Derivate gleich war und das Produkt in einer etwas geringerer Ausbeute als in der Literatur isoliert wurde.<sup>[127]</sup> Auch bei den Hydrolysen zu den beiden Endprodukten wurden niedrigere Ausbeuten erhalten, wobei dies wiederum auf die chromatographische Aufreinigung zurückzuführen war. In Zusammenarbeit mit den Bacheloranden Yannick Jahn (**mP<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>**, **mP<sub>E4</sub>C<sub>Na</sub>**)<sup>[122]</sup> und Marco Wagen (**eC<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>**)<sup>[124]</sup> wurden insgesamt sieben

Calix[4]arenderivate mit verschiedenen anionischen Gruppen erhalten, die in Bindungsstudien mit Acetylcholin hinsichtlich ihrer kationenbindenden Eigenschaften charakterisiert wurden.

#### 4.6.1.2. Qualitative NMR-spektroskopische Bindungsstudien

Die Wechselwirkung der dargestellten Calix[4]arenderivate mit Acetylcholin wurde zunächst qualitativ mittels  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischen Untersuchungen charakterisiert. Hierzu wurden analog zu den in Kapitel 4.3.1.7. beschriebenen Untersuchungen die Spektren der unkomplexierten Bindungspartner mit den Spektren von Gemischen jeweils in  $\text{D}_2\text{O}$  verglichen. Diese Gemische enthielten das Calixaren und ACh in einem 1:1- und einem 2:1-Verhältnis. Die mit dem Phosphonsäurederivate  $\text{P}_4\text{CNa}$  erhaltenen Spektren sind in Abbildung 4.6.1 gezeigt, die der Derivate  $\text{mP}_4\text{CNa}$  und  $\text{mPE}_4\text{CNa}$  befinden sich im Anhang.<sup>[122]</sup>



**Abbildung 4.6.2:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (1)  $\text{P}_4\text{CNa}$  (2 mM), (2)  $\text{P}_4\text{CNa}$  (2 mM) und ACh (1 mM), (3)  $\text{P}_4\text{CNa}$  (2 mM) und ACh (2 mM), (4) ACh (2 mM) in  $\text{D}_2\text{O}$ .

Die Hochfeldverschiebung aller Signale des Acetylcholins in den Spektren der Gemische deutet bei allen Wirtverbindungen die Einlagerung des Acetylcholins in die Calixarencavität an. Die Veränderungen der chemischen Verschiebungen ( $\Delta\delta$ ) der Signale sind in Tabelle 4.6.1 zusammengefasst.

**Tabelle 4.6.1:** Veränderungen der chemischen Verschiebung  $\Delta\delta$  der Protonensignale von ACh in Gemischen mit  $P_4C_{Na}$ ,  $mP_4C_{Na}$  und  $mPE_4C_{Na}$ .

Äquivalente Wirt		$\Delta\delta(N(CH_3)_3)$ /ppm	$\Delta\delta(N(CH_2))$ /ppm	$\Delta\delta(O(CH_2))$ /ppm	$\Delta\delta(CH_3)$ /ppm
$P_4C_{Na}$	1	-1,59	-1,07	-0,41	-0,08
	2	-1,92	-1,30	-0,50	-0,10
$mP_4C_{Na}^{[122]}$	1	-1,85	-1,42	-0,61	-0,02
	2	-2,15	-1,66	-0,71	-0,03
$mPE_4C_{Na}^{[122]}$	1	-1,53	-1,18	-0,52	-0,01
	2	-1,86	-1,43	-0,63	-0,02

Verglichen mit den 1:1-Gemischen, kam es in Gegenwart eines zweiten Äquivalents des Calixarens in allen drei Fällen noch einmal zu einem deutlichen Hochfeldshift der Acetylcholinsignale. Die größte Verschiebung wurde für die Signale der kationischen Kopfgruppe beobachtet. Teilweise wurde für das Signal der Trimethylammoniumgruppe von ACh ein Hochfeldshift von ca. 2 ppm beobachtet. Mit zunehmendem Abstand der ACh Protonen vom quaternären Stickstoffatom nahm ihre Abschirmung in Gegenwart des Calixarens ab. Entsprechend zeigte das Signal der Acetylgruppe nur noch eine Hochfeldverschiebung von 0,1 ppm und darunter. Beim Ethylesterderivat  $mPE_4C_{Na}$  zeigt sich außerdem eine leichte Tieffeldverschiebung der Ethylsignale bei Zugabe von Acetylcholin.

Mit den Carbonsäurederivaten  $C_8C_{Na}$  und  $eC_4C_{Na}$  wurden Bindungsstudien unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Die erhaltenen Spektren sind im Anhang zu finden.<sup>[124]</sup> Die in den erhaltenen  $^1H$ -NMR-Spektren beobachteten Signalverschiebungen ( $\Delta\delta$ ) sind in Tabelle 4.6.2 zusammengefasst.

**Tabelle 4.6.2:** Veränderungen der chemischen Verschiebung  $\Delta\delta$  der Protonensignale von ACh in Gemischen mit  $C_8C_{Na}$  und  $eC_4C_{Na}$ .

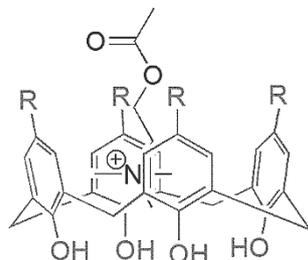
Äquivalente Wirt		$\Delta\delta(N(CH_3)_3)$ /ppm	$\Delta\delta(N(CH_2))$ /ppm	$\Delta\delta(O(CH_2))$ /ppm	$\Delta\delta(CH_3)$ /ppm
$C_8C_{Na}$	1	-1,96	-1,48	-0,63	-0,03
	2	-2,21	-1,67	-0,71	-0,03
$eC_4C_{Na}^{[124]}$	1	-1,85	-1,38	-0,61	-0,05
	2	-2,12	-1,64	-0,70	-0,06

Auch bei diesen Derivaten führte die Zugabe eines zweiten Äquivalents Calixaren zu einer größeren Hochfeldverschiebung. Die Veränderungen der chemischen Verschiebungen der ACh Signale sind ansonsten den bei den Phosphonsäurederivaten beobachteten Tendenzen analog.

## Diskussion der Ergebnisse

Die NMR-Bindungsstudien zeigen, dass ACh von allen Calixarenderivaten gebunden wird. In allen Fällen tritt in den Spektren nur ein Satz von Calixaren- und Acetylcholinsignalen auf. Die

Gleichgewichtseinstellung der Komplexbildung ist entsprechend schnell auf der NMR-Zeitskala. Die Hochfeldverschiebung der Acetylcholinsignale deuten an, dass die positiv geladene Kopfgruppe von Acetylcholin wie bei  $S_5CNa$  bevorzugt in die Calixarencavität eingelagert wird. Die bevorzugte Komplexstruktur ist schematisch in Abbildung 4.6.3 gezeigt.



**Abbildung 4.6.3:** Bevorzugte Einlagerungsgeometrie von ACh in der Cavität von der untersuchten Calix[4]arenderivate.

Diese Einlagerungsgeometrie orientiert ein kationisches Gastmolekül also für eine Reaktion mit einem am Hohlraumrand angeordneten Substituenten auf günstige Weise. Wenn kationische Organophosphonate auf analoge Weise mit den dargestellten Calixarenderivaten wechselwirken, dürfen sie sich prinzipiell für Scavengerentwicklung eignen. Die Zunahme der Signalverschiebung bei Zugabe eines zweiten Äquivalents der Wirtverbindung war in allen Fällen gering. Hieraus kann geschlossen werden, dass im 1:1-Gemisch bereits ein Großteil von Wirt und Gast im Komplex vorliegt. Die bei  $mPE_4CNa$  beobachtete Tieffeldverschiebung der Signale der Ethylgruppen bei der Komplexbildung lässt sich wiederum durch die teilweise Einlagerung der Ethylgruppen in die Cavität des unkomplexierten Calixarens erklären. Bei Zugabe von Acetylcholin werden diese Gruppen aus der Cavität freigesetzt und die Abschirmung der Protonen dadurch verringert.

#### 4.6.1.3. Isotherme Titrationskalorimetrie

Die Bestimmung der Komplexbildungskonstanten und anderer thermodynamischer Parameter der ACh Komplexe der dargestellten Calixarenderivate erfolgte mittels ITC. Die Auswertung der Messungen erfolgte wie in Kapitel 4.3.1.6. beschrieben. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 4.6.3 zusammengefasst.<sup>[122][124]</sup>

**Tabelle 4.6.3:** Mittels ITC bestimmte dekadische Logarithmen der Bindungskonstanten sowie thermodynamische Daten der ACh-Komplexe der anionischen Calixarenderivate.

Wirt	$\log_{10}(K_a)$	$\Delta G^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta H^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$T\Delta S^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
<b>P<sub>4</sub>C<sub>Na</sub></b>	3,9 ± 0,1	-22,1 ± 0,1	-19,5 ± 0,3	2,6 ± 0,4
<b>P<sub>E4</sub>C<sub>Na</sub></b>	2,7 ± 0,1	-15,7 ± 0,2	-25,5 ± 0,2	-9,8 ± 0,5
<b>mP<sub>4</sub>C<sub>Na</sub></b> <sup>[122]</sup>	4,4 ± 0,1	-24,8 ± 0,1	-11,9 ± 0,1	12,9 ± 0,2
<b>mP<sub>E4</sub>C<sub>Na</sub></b> <sup>[122]</sup>	3,5 ± 0,1	-19,9 ± 0,3	-21,7 ± 0,3	-1,8 ± 0,6
<b>C<sub>4</sub>C<sub>Na</sub></b>	4,8 ± 0,1	-27,3 ± 0,4	-23,6 ± 0,3	4,2 ± 0,7
<b>C<sub>8</sub>C<sub>Na</sub></b>	5,1 ± 0,1	-29,0 ± 0,1	-13,1 ± 0,1	15,9 ± 0,2
<b>eC<sub>4</sub>C<sub>Na</sub></b> <sup>[124]</sup>	4,1 ± 0,1	-23,6 ± 0,1	-13,4 ± 0,1	10,2 ± 0,2

Es zeigte sich, dass **C<sub>8</sub>C<sub>Na</sub>** den stabilsten Komplex bildet, während die Bindungskonstante beim instabilsten Komplex mit **P<sub>E4</sub>C<sub>Na</sub>** etwa 2,5 Größenordnungen darunter liegt.

### Diskussion der Ergebnisse

Die ermittelten Komplexbildungskonstanten und thermodynamischen Größen unterschieden sich bei den einzelnen Calixarenderivaten zum Teil deutlich. Bei den Phosphonsäurederivaten besitzen die vollständig hydrolysierten Verbindungen **P<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>** und **mP<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>** eine deutlich höhere ACh-Affinität als die entsprechenden Ethylester. In beiden Fällen beträgt der Unterschied etwa eine Größenordnung. Die Calixarenderivate, in denen die Phosphonsäuregruppen nicht direkt an die aromatischen Calixarenuntereinheiten gebunden sind, binden ACh jeweils etwa eine halbe Größenordnung stärker als die entsprechenden Derivate ohne die zusätzlichen Methylengruppen. Auch das Tetraphosphonat mit der höchsten Affinität bindet ACh jedoch etwa eine Größenordnung schwächer als das Tetrasulfonatocalix[4]aren. In der Literatur gibt es bezüglich der Komplexstabilität von Phosphonatocalix[4]arenen nur wenig vergleichbare Untersuchungen. Solche Verbindungen wurden hauptsächlich hinsichtlich ihrer Bindung von Metallionen und kleinen Molekülen wie Aminosäuremethylestern untersucht.<sup>[125]</sup>

Die thermodynamischen Parameter sind bei den vier Phosphonsäuren sehr unterschiedlich. Zwar sind alle Komplexbildungen enthalpisch begünstigt, der Betrag der Enthalpie unterscheidet sich jedoch stark. Bei **P<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>**, **P<sub>E4</sub>C<sub>Na</sub>** und **mP<sub>E4</sub>C<sub>Na</sub>** ist die Komplexbildung vor allem enthalpiegetrieben. Während der entropische Beitrag bei **P<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>** nur gering ist, ist dieser bei **mP<sub>E4</sub>C<sub>Na</sub>** leicht und bei **P<sub>E4</sub>C<sub>Na</sub>** deutlich negativ. Bei der Komplexbildung von **mP<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>** hingegen lieferte die Entropieänderung einen ausgeprägt positiven Beitrag zur freien Enthalpie. Eine mögliche Ursache für diese Unterschiede könnte in der Solvation der Calixarenderivate liegen. Da Wassermoleküle in der Cavität des Calixarens weniger Wasserstoffbrücken ausbilden können als in Wasser, wird die Freisetzung dieser Wassermoleküle bei der Bindung von

Acetylcholin durch die Bildung neuer Wasserstoffbrücken enthalpisch begünstigt.<sup>[129]</sup> Da die für die Komplexbildung notwendige Dehydratisierung der Tetraphosphonsäuren  $\text{P}_4\text{CNa}$  und  $\text{mP}_4\text{CNa}$  vermutlich energetisch schwieriger ist als die der jeweiligen Monoethylester  $\text{PE}_4\text{CNa}$  und  $\text{mPE}_4\text{CNa}$ , ist der enthalpische Gewinn bei der ACh-Bindung durch die beiden erstgenannten Calixarenderivate geringer. Die Entropieänderung liegt bei den Estern etwa  $13 - 15 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  niedriger als bei den Säuren und ist in beiden Fällen negativ. Ein günstiger Beitrag der Entropie auf die Komplexbildung bei  $\text{P}_4\text{CNa}$  und  $\text{mP}_4\text{CNa}$  könnte auf die Freisetzung aus den Hydrathüllen von Wirt und Gast zurückzuführen sein. Bei den Ethylestern sind die Ethylgruppen vor der Komplexbildung, wie die qualitativen NMR-Bindungsstudien andeuten, teilweise in die Cavität eingelagert. Bei der Komplexbildung mit Acetylcholin werden diese Ethylgruppen aus der Cavität verdrängt, sodass sich die unpolare Oberfläche des Moleküls erhöht. Da keine Wasserstoffbrücken zu den unpolaren Teilen ausgebildet werden können, sind die angrenzenden Wassermoleküle in ihrer Bewegung stärker eingeschränkt und dadurch höher geordnet. Die Entropie nimmt folglich durch die Komplexbildung ab.

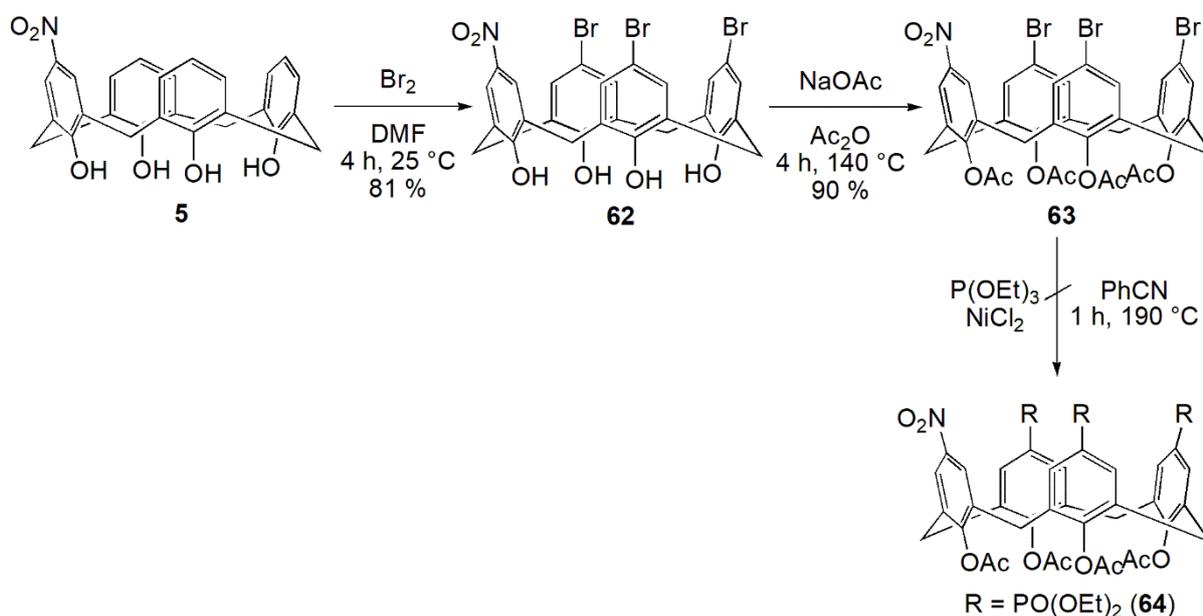
Die Bindungskonstanten des ACh-Komplexes von  $\text{C}_4\text{CNa}$  liegt knapp eine Größenordnung über der des Phosphonsäurederivat  $\text{P}_4\text{CNa}$ , aber noch eine halbe Größenordnung unter der des Sulfonatocalix[4]arens. Das Calixaren  $\text{C}_8\text{CNa}$  besitzt dagegen eine ACh-Affinität, die mit der des Sulfonatocalixarens vergleichbar ist. Die Vergrößerung des Abstands der Carboxylatgruppen in  $\text{eC}_4\text{CNa}$  führt dagegen zu einer Verschlechterung der Bindung. Bei allen Carbonsäurederivaten sind die Komplexbildungen sowohl enthalpisch als auch entropisch günstig. Bei  $\text{C}_4\text{CNa}$  spielt die Entropie nur eine untergeordnete Rolle, während sie bei den beiden anderen Verbindungen maßgeblich zur freien Enthalpie beiträgt. Grund hierfür könnte eine höhere Anzahl an Wassermolekülen in der Cavität von  $\text{C}_8\text{CNa}$  und  $\text{eC}_4\text{CNa}$  sein. Durch deren Freisetzung würde ein höherer Entropiegewinn erzielt, aber da die Wassermoleküle in der Cavität mehr Wasserstoffbrücken zueinander ausbilden können, würde der Enthalpiegewinn durch deren Freisetzung sinken. Auch bei Carboxylatocalix[4]arenen wurden bisher nur wenige Untersuchungen hinsichtlich ihrer Bindungsaffinitäten für kationische organische Moleküle durchgeführt, sodass auch hier kein direkter Literaturvergleich möglich ist. Solche Calixarene wurden ebenfalls vor allem hinsichtlich ihrer Wechselwirkungen mit Metallionen untersucht.<sup>[126]</sup>

Da die Bindungskonstanten der meisten Phosphonsäurederivate verglichen mit dem Sulfonsäurederivat relativ gering sind, könnte sich dies negativ auf die Entgiftungsaktivität daraus abgeleiteter Scavenger auswirken. Unter den Assaybedingungen ( $500 \mu\text{M}$  Scavenger;  $5 \mu\text{M}$  VX) würden mit einer Bindungskonstante  $K_a = 10^2$  nach Gleichung (18) gerade einmal 4,8 % des V-Stoffs komplexiert vorliegen. Mit  $K_a = 10^3$  liegt dieser Anteil bereits bei 33,3 %, und mit  $K_a = 10^4$  bei 83,2 %. Da mit Cyclodextrin-basierte Scavenger aber durchaus gezeigt werden konnte, dass nicht unbedingt hohe Bindungsaffinitäten erforderlich sind um aktive Scavenger zu erhalten und die veränderten

Substituenten eine günstige Komplexgeometrie induzieren könnten, wurden im Folgenden auch phosphonsäurehaltige Scavenger dargestellt.

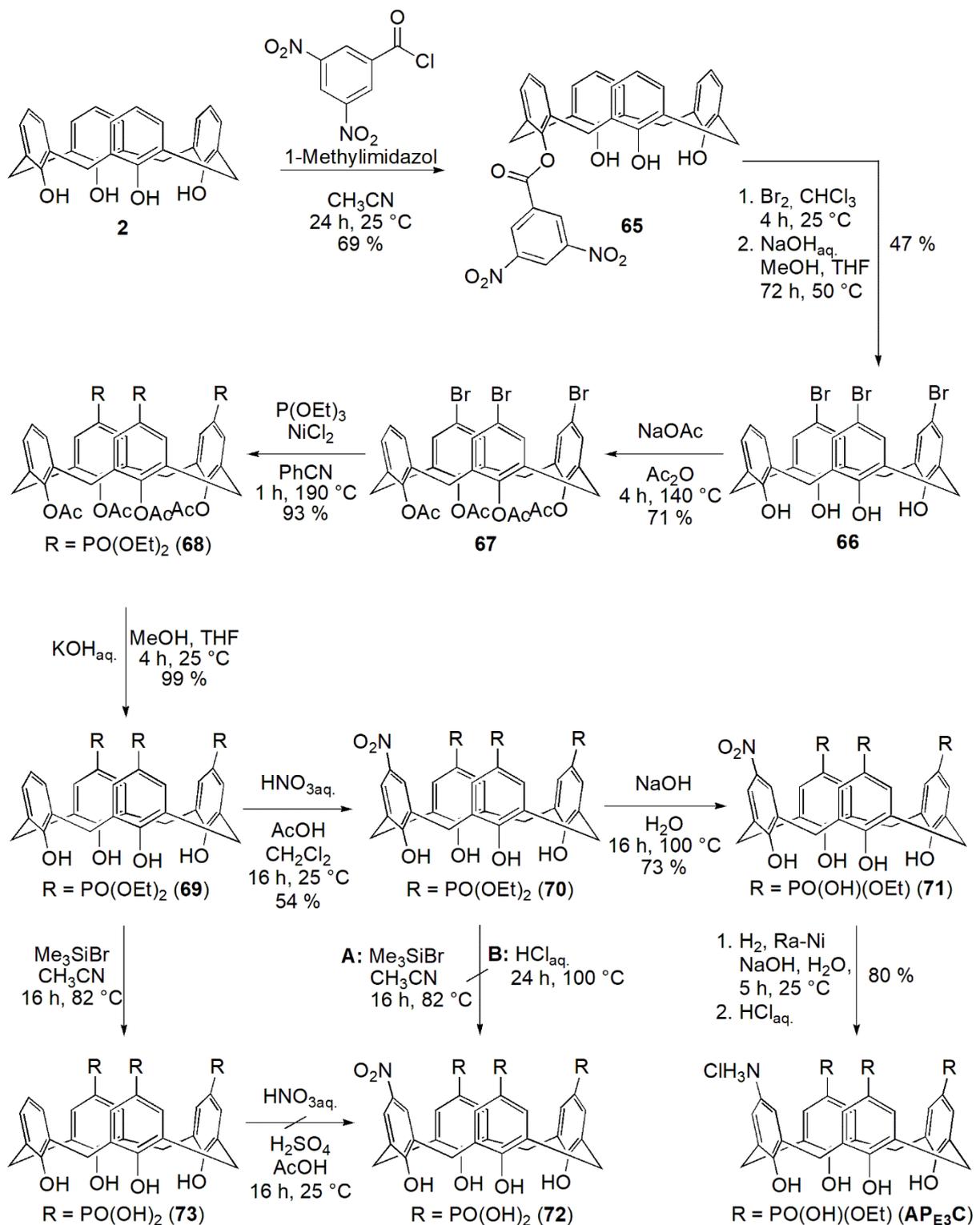
#### 4.6.1.4. Synthese monosubstituierter Aminocalix[4]arenderivate mit verschiedenen solubilisierenden Gruppen

Ausgehend vom Nitrocalix[4]aren **5** wurden funktionalisierte Calixarenderivate synthetisiert, die andere anionische solubilisierende Gruppen enthalten als Sulfonate. Zur Darstellung der Phosphonsäurederivate wurde eine analoge Reaktionssequenz wie bei der Synthese von **56** verwendet (Schema 4.6.4).



**Schema 4.6.4:** Reaktionssequenz zur Darstellung von **64**.

Sowohl die Bromierung als auch die Acetylierung lieferten das gewünschte Produkt in guten Ausbeuten. Bei der nickelkatalysierten Arbusow-Reaktion kam es jedoch zu keiner Produktbildung. Es entstanden viele Neben- und Zersetzungsprodukte, sodass eine andere Route gewählt wurde. Die Arbusow-Reaktion wurde hier mit einem Calixarenderivat ohne Nitrogruppe durchgeführt (Schema 4.6.5). Hierbei wurde das Calix[4]aren **2** zunächst in einer literaturbekannten Reaktion mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid zum Monoester **65** umgesetzt.<sup>[45]</sup> Dieser wurde anschließend dreifach bromiert und hydrolysiert, sodass **66** erhalten wurde. Nach Umsetzung von **66** mit Essigsäureanhydrid wurde das Produkt **67** mit Triethylphosphit und Nickelchlorid als Katalysator in den Phosphonsäureethylester **68** überführt. Anschließend wurden die Acetylgruppen mit Kaliumhydroxid verseift und aus dem so gebildeten **69** durch Reaktion mit Salpetersäure das einfach nitrierte Derivat **70** dargestellt. Verbindung **70** wurde mit einem Überschuss von Natronlauge an jeder Phosphonsäuregruppe einfach hydrolysiert und **71** anschließend mit Wasserstoff und Raney-Nickel zu **AP<sub>E3</sub>C** reduziert. Außerdem wurde versucht **70** mit Trimethylbromsilan in **72** zu überführen.

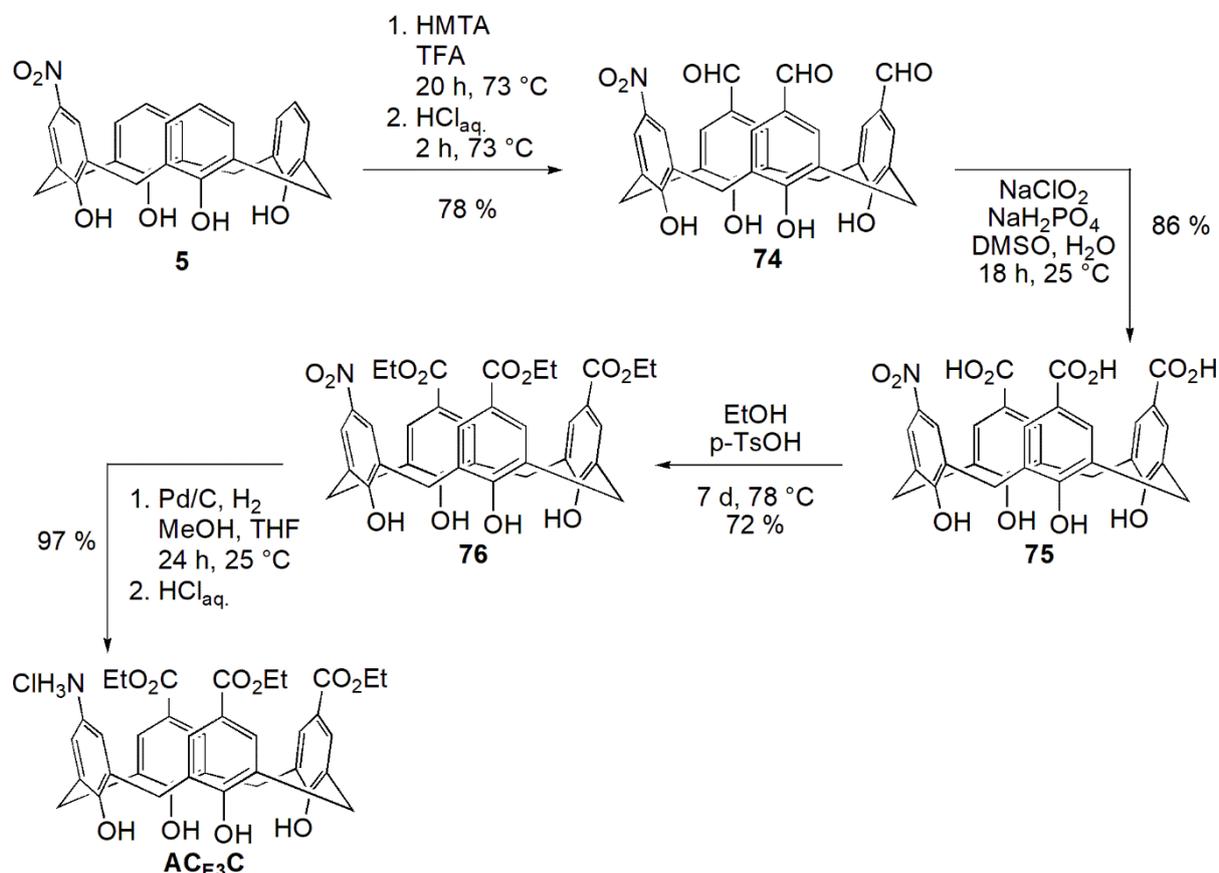


Schema 4.6.5: Synthese von AP<sub>E3</sub>C.

Unter den gewählten Reaktionsbedingungen wurde allerdings kein Produkt isoliert. Auch eine Testreaktion von **70** mit Salzsäure führte nicht zum gewünschten Produkt. Darum wurde **69** mit Trimethylbromsilan zu **73** umgesetzt, welches allerdings nicht analysenrein erhalten wurde. Die nicht ganz reinen Substanz wurde in einer Testreaktion mit Salpetersäure umgesetzt, wobei das gewünschte

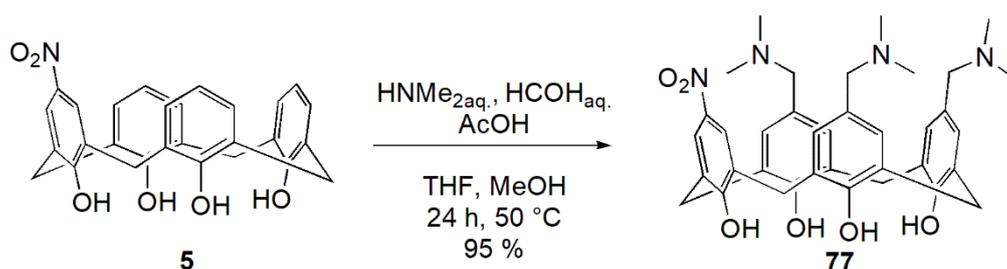
Produkt aber nicht erhalten wurde. Vielmehr kam es durch Zugabe eines Überschusses von Salpetersäure zur Bildung eines vierfach nitrierten Calixarens.

Ausgehend von **5** wurde außerdem eine Reaktionssequenz zur Synthese eines Aminocalixarens mit drei Carbonsäuregruppen entwickelt (Schema 4.6.6).<sup>[123]</sup>



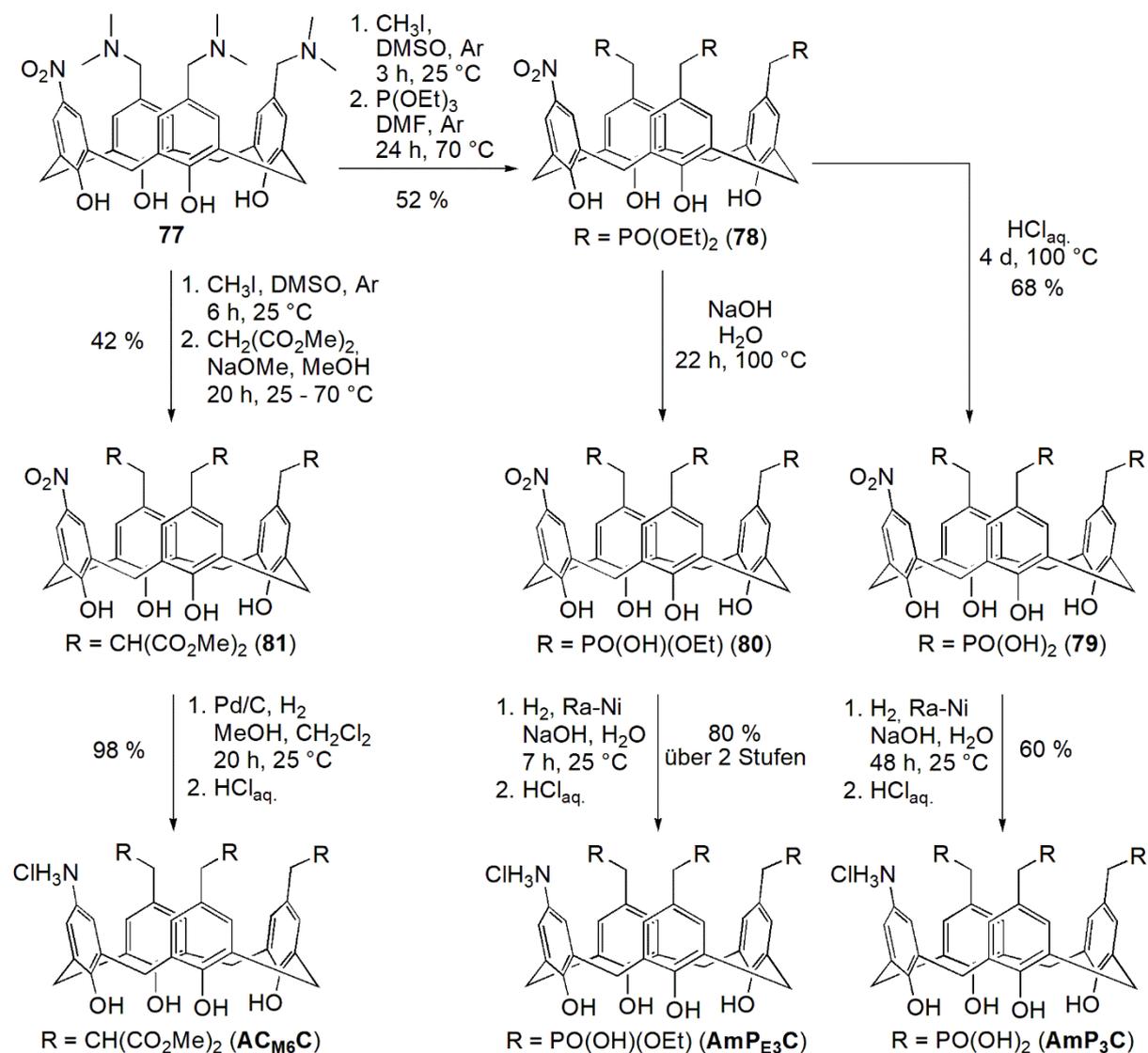
*Schema 4.6.6: Reaktionssequenz zur Darstellung von  $AC_{E3}C$ .*

Die einzelnen Reaktionsschritte wurden an die Synthese des Derivats  $C_4C_{Na}$  angelehnt. Zunächst wurde **5** mit Urotropin umgesetzt und hydrolysiert, wobei das dreifach formylierte Produkt **74** erhalten wurde. Dieses wurde mit Natriumchlorit zur Tricarbonsäure **75** oxidiert. Die Carboxylatgruppen wurden mit Ethanol verestert und die Nitrogruppe wurde anschließend mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle zum entsprechenden Amin reduziert. Nach Zugabe von Salzsäure wurde  $AC_{E3}C$  als Hydrochlorid isoliert. Um weitere Aminoderivate darzustellen, wurde **5** mit Dimethylamin und Formaldehyd aminomethyliert (Schema 4.6.7).<sup>[122]</sup>



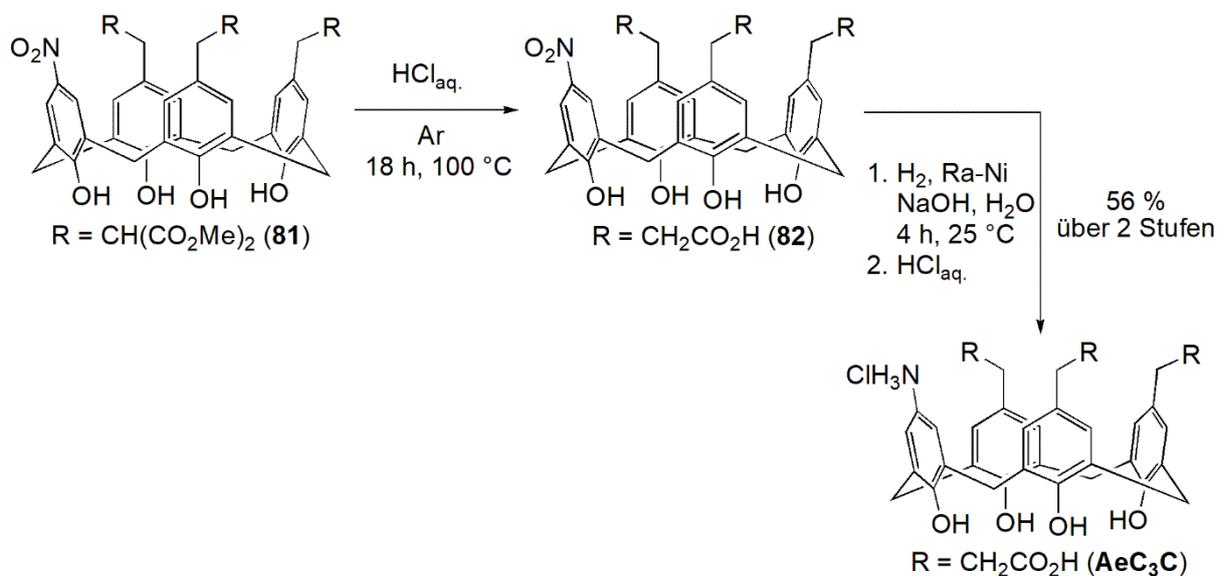
*Schema 4.6.7: Synthese von **77**.*

Das Produkt **77** wurde anschließend funktionalisiert (Schema 4.6.8).<sup>[122]</sup>



**Schema 4.6.8:** Synthese der Calix[4]arenderivate **AC<sub>M6C</sub>**, **AMP<sub>E3C</sub>** und **AMP<sub>3C</sub>**.

Zum einen wurde nach Methylierung der Aminogruppe mit Iodmethan durch Reaktion mit Triethylphosphit der Phosphonsäureester **78** dargestellt. Dieser wurde wiederum mit Salzsäure zu **79** und mit Natronlauge zu **80** hydrolysiert. Beide Derivate wurden mit Wasserstoff und Raney-Nickel reduziert, sodass die Amine **AMP<sub>E3C</sub>** und **AMP<sub>3C</sub>** erhalten wurden.<sup>[122]</sup> Außerdem wurde **77** mit Dimethylmalonat zu **81** umgesetzt, welches palladiumkatalysiert mit Wasserstoff zu **AC<sub>M6C</sub>** reduziert wurde. Verbindung **81** wurde mit Salzsäure hydrolysiert, decarboxyliert und zu **AeC<sub>3C</sub>** reduziert (Schema 4.6.9).<sup>[122]</sup>



*Schema 4.6.9: Synthese von AeC<sub>3</sub>C.*

Die Zwischenstufe **82** konnte nur mit Verunreinigungen erhalten werden und wurde direkt weiter zu **AeC<sub>3</sub>C** umgesetzt. Das Endprodukt wurde analysenrein erhalten.

### Diskussion der Ergebnisse

Die Aminocalix[4]arene mit unterschiedlichen solubilisierenden Substituenten entlang der Hohlraumöffnung sollten ausgehend vom Nitroderivat **5** dargestellt werden. Bei der Synthese der entsprechenden Phosphonsäurederivate verliefen die Bromierung und Acetylierung in den ersten beiden Schritten wie geplant und lieferten gute Ausbeute. Bei der nickelkatalysierten Arbusow-Reaktion bildeten sich jedoch eine Reihe von Neben- und Zersetzungsprodukten, die – vermutlich auch aufgrund der hohen Polarität des gewünschten Produkts – weder chromatographisch noch durch Ausfällen oder Umkristallisation abgetrennt werden konnten. Um Nebenreaktionen zu vermeiden, wurde daher eine andere Syntheseroute ausgehend von **2** gewählt. In einer siebenstufigen Reaktionssequenz konnte so die nitrierte Phosphonsäure **70** in einer Gesamtausbeute von 11 % dargestellt werden. Diese wurde durch Hydrolyse mit Natriumhydroxid und anschließende Reduktion mit Raney-Nickel und Wasserstoff erfolgreich in das Amin **AP<sub>E3</sub>C** überführt. Dieser stand somit für Kupplungsreaktionen mit Carbonsäuren zur Verfügung. Die vollständige Hydrolyse der Ethylestergruppen von **70** gelang jedoch weder mit Trimethylbromsilan noch mit Salzsäure. In beiden Fällen kam es zur Bildung von Nebenprodukten und schwerlöslichen Stoffen. Auch die Umkehrung der Reihenfolge der Reaktionsschritte, bei der **69** zuerst mit Trimethylbromsilan umgesetzt und anschließend nitriert wurde, war nicht zielführend. Die Zwischenstufe **73** wurde nicht analysenrein erhalten und vermutlich kam es aufgrund der schlechten Löslichkeit dieser Substanz anschließend zu keiner Reaktion mit Salpetersäure. Erst durch Zugabe eines Überschusses  $\text{HNO}_3$  erfolgte die Reaktion. Allerdings führte diese Reaktion zu einem vierfach nitrierten

Derivat durch *ipso*-Substitution der Phosphonsäuregruppen. Aus diesen Gründen konnte das gewünschte Amin letztlich nicht erhalten werden.

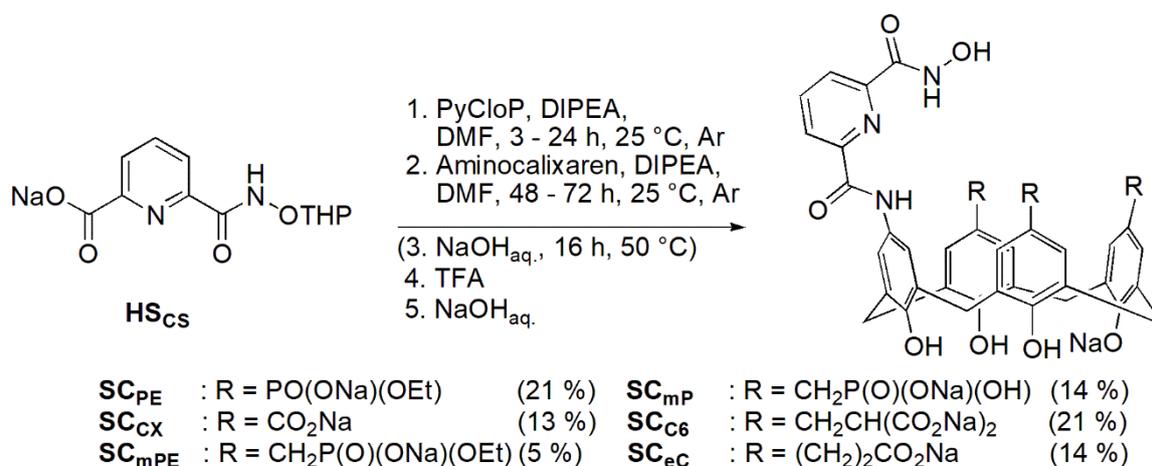
Zur Synthese des Carbonsäurederivats **AC<sub>E3</sub>C** wurden für die Formylierung von **5** und die darauffolgende Oxidation analoge Reaktionsbedingungen wie bei **C<sub>4</sub>C** gewählt. Die Produkte wurden in guten Ausbeuten erhalten. Um Nebenreaktionen bei der Kupplung zum Scavenger zu vermeiden, wurden die Carbonsäuregruppen anschließend mit Ethanol verestert. Außerdem wurde die Reduktion der Nitrogruppe statt mit Raney-Nickel palladiumkatalysiert in Methanol durchgeführt, um eine erneute Hydrolyse der Estergruppen zu verhindern. Das Produkt wurde in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

Auch die anderen vier Aminocalixarene wurden analog zu den jeweiligen tetrasubstituierten Derivaten dargestellt. Dabei konnten vergleichbare, teils auch höhere Ausbeuten erzielt werden. Die Reduktion der Nitrogruppe erfolgte bei **81** palladiumkatalysiert, um auch hier eine Hydrolyse der Estergruppen zu vermeiden, während sie bei den anderen Verbindungen mittels Raney-Nickel in Wasser realisiert wurde. Bei **82** wurde auf die Veresterung der Carbonsäuregruppen verzichtet, um weitere Reaktionsschritte zu vermeiden. Falls die spätere Kupplung von **AeC<sub>3</sub>C** mit **HS<sub>CS</sub>** nicht erfolgreich verlaufen wäre, wäre der entsprechende Ester synthetisiert worden.

In Zusammenarbeit mit Yannick Jahn (**AmP<sub>E3</sub>C**, **AmP<sub>3</sub>C**, **AeC<sub>3</sub>C**)<sup>[122]</sup> wurden somit sechs neue Aminocalix[4]arenderivate dargestellt.

#### 4.6.1.5. Synthese der potentiellen Scavenger mit verschiedenen solubilisierenden Gruppen

Zur Synthese der potentiellen Scavenger wurden die sechs Aminocalixarene **AP<sub>E3</sub>C**, **AC<sub>E3</sub>C**, **AmP<sub>E3</sub>C**, **AmP<sub>3</sub>C**, **AC<sub>M6</sub>C** und **AeC<sub>3</sub>C** mit der Carbonsäure **HS<sub>CS</sub>** zuerst unter den etablierten, in manchen Fällen aber auch unter leicht modifizierten Reaktionsbedingungen gekuppelt (Schema 4.6.10).<sup>[122]</sup>



**Schema 4.6.10:** Kupplungsreaktion von **AP<sub>E3</sub>C**, **AC<sub>E3</sub>C**, **AmP<sub>E3</sub>C**, **AmP<sub>3</sub>C**, **AC<sub>M6</sub>C** und **AeC<sub>3</sub>C** mit **HS<sub>CS</sub>**.

Alle Produkte wurden nach chromatographischer Aufreinigung in für die folgenden Aktivitätsuntersuchungen ausreichenden Mengen analysenrein isoliert.

## Diskussion der Ergebnisse

Die Kupplung aller sechs Aminocalixarene konnte mit PyCloP als Kupplungsreagenz erfolgreich durchgeführt werden. Bei **AeC<sub>3</sub>C** wurde für den ersten Reaktionsschritt eine längere Aktivierungszeit (24 h statt 3 h) gewählt, um zu gewährleisten, dass PyCloP komplett umgesetzt wurde und die Carbonsäuren am Calixaren nicht aktiviert wurden. Es zeigte sich, dass die Kupplungsreaktion auch ohne Schutzgruppen der Carbonsäuren im Calixaren in guten Ausbeuten durchgeführt werden konnte.<sup>[126]</sup>

Bei allen Kupplungsreaktionen wurde die Reaktion mittels analytischer HPLC verfolgt und nach komplettem Umsatz des Amins aufgereinigt. Bei den Carbonsäureestern **AC<sub>E3</sub>C** und **AC<sub>M6</sub>C** wurde während der Aufarbeitung Natronlauge zugegeben, um die Estergruppen zu hydrolysieren. Die Ausbeuteunterschiede sind auch bei diesen Derivaten hauptsächlich auf die chromatographische Aufreinigung und die teilweise schwierige Abtrennung von Verunreinigungen zurückzuführen, da der Umsatz des Amins in allen Fällen vollständig war.

Die erhaltenen Verbindungen wurden am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr in München untersucht.

### 4.6.1.6. Aktivitätsstudien

Die Aktivitätsstudien erfolgten unter in Kapitel 4.2.6. beschriebenen Bedingungen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.6.4 zusammengefasst.<sup>[122]</sup>

**Tabelle 4.6.4:** Halbwertszeiten der Abbaureaktionen verschiedener V-Stoffe in Gegenwart der Scavenger.

Verbindung	$t_{1/2}(VX)$ / min	$t_{1/2}(VR)$ / min	$t_{1/2}(CVX)$ / min
<b>SC<sub>PE</sub></b>	35,1 ± 0,4	22,9 ± 0,5	19,5 ± 0,1
<b>SC<sub>mPE</sub></b> <sup>[122]</sup>	8,5 ± 0,6	4,1 ± 0,1	3,3 ± 0,1
<b>SC<sub>mP</sub></b> <sup>[122]</sup>	20 ± 6	6,6 ± 0,1	5,8 ± 0,1
<b>SC<sub>CX</sub></b>	3,3 ± 0,1	2,2 ± 0,2	2,4 ± 0,4
<b>SC<sub>C6</sub></b>	21,5 ± 0,7	17,2 ± 0,1	13,8 ± 0,2
<b>SC<sub>ec</sub></b> <sup>[122]</sup>	11,4 ± 0,5	2,7 ± 0,1	2,1 ± 0,1

Alle dargestellten Calix[4]arenderivate waren in der Lage, die untersuchten V-Stoffe zu entgiften. Bei den phosphonsäurehaltigen Scavengern zeigten die über Methylenbrücken verknüpften Derivate **SC<sub>mPE</sub>** und **SC<sub>mP</sub>** bessere Aktivitäten als **SC<sub>PE</sub>**. Die V-Stoffe VR und CVX wurden mit ähnlichen Halbwertszeiten entgiftet wie von **SC<sub>CS</sub>**, während die Entgiftung bei VX langsamer war. Das am wenigsten aktive Derivat **SC<sub>PE</sub>** wies Halbwertszeiten von 20 – 35 Minuten auf. **SC<sub>ec</sub>** entgiftete VR und CVX ähnlich schnell, war jedoch bei VX deutlich weniger aktiv, während **SC<sub>C6</sub>** bei allen V-Stoffen hohe Halbwertszeiten aufwies.

Mit **SC<sub>CX</sub>** konnte erstmals ein Scavenger synthetisiert werden, der alle drei untersuchten Organophosphonate geringfügig schneller entgiftet als **SC<sub>CS</sub>**.

### Diskussion der Ergebnisse

Durch die Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass potentielle Scavenger nicht auf Sulfonatocalix[4]arene beschränkt sind, sondern auch andere solubilisierende Gruppen verwendet werden können. Unterschiede bei der Aktivität sind auf verschiedene Komplexstabilitäten und Komplexstrukturen zurückzuführen. Die geringe Entgiftungsgeschwindigkeit von **SC<sub>PE</sub>** könnte beispielsweise auf die sehr geringe Bindungsstärke des Rezeptors zurückzuführen sein. Dadurch wäre die Komplexkonzentration während des Assays nach Gleichung (18) gering und die Halbwertszeit würde nach Gleichung (17) zunehmen. Bei anderen Derivaten wie **SC<sub>MP</sub>**, **SC<sub>mPE</sub>** und **SC<sub>C6</sub>** ist eine solche Korrelation allerdings nicht erkennbar. Hier könnte die Ursache in unterschiedlichen Vororganisationen liegen. Für eine effiziente Entgiftung ist eine günstige Anordnung der nukleophilen Gruppe des Scavengers zum Phosphoratom des NOPs nötig. Diese Vororganisation findet unter anderem durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den solubilisierenden Gruppen des Wirts und den Seitenketten des Gasts statt (vgl. Abbildung 2.6), weshalb unterschiedliche Säuregruppen diesen Schritt beeinflussen könnten. Daher könnte **SC<sub>C6</sub>** die V-Stoffe zwar stärker binden als andere Scavenger, durch eine ungünstige Vororganisation könnte die Aktivierungsenergie allerdings steigen und die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion geringer werden. Um genauere Korrelationen herzustellen, müssten allerdings weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Allerdings erscheint es unwahrscheinlich, dass ausgehend von monosubstituierten Calix[4]arenderivaten aktivere Scavenger als **SC<sub>CS</sub>** erhalten werden können. Selbst das aktivste Derivate **SC<sub>CX</sub>** wies nur minimal geringere Halbwertszeiten als **SC<sub>CS</sub>** auf und war im Rahmen des Fehlers vermutlich gleich aktiv. Da der synthetische Aufwand zur Herstellung von Scavengern mit anderen solubilisierenden Gruppen als Sulfonsäuren außerdem sehr hoch ist, hat die Verwendung solcher Substituenten keine Vorteile.

#### 4.6.2. Erhöhung der Zahl der Substituenten

Um zu überprüfen, wie sich die Erhöhung der Anzahl der nukleophilen Gruppen im Scavenger auf dessen Aktivität auswirkt, wurden in Zusammenarbeit mit Marco Wagen und Kevin Wallinger im Rahmen ihrer unter meiner Betreuung durchgeführten Bachelorarbeiten Calix[4]arenderivate mit mehreren Aminogruppen synthetisiert, die anschließend zu Scavengern gekuppelt wurden (Abbildung 4.6.4).<sup>[124][130]</sup>

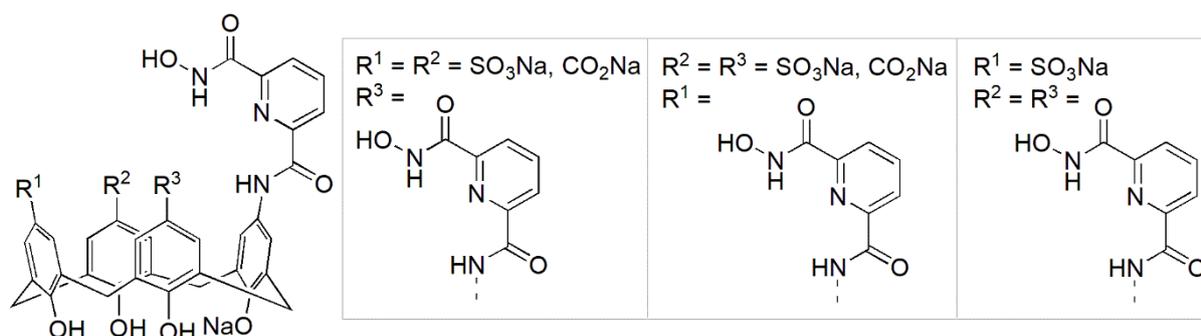
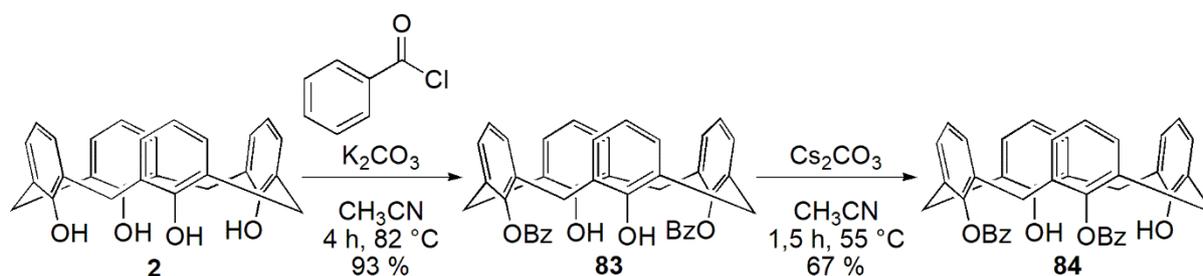


Abbildung 4.6.4: Potentielle Scavenger mit mehreren Pyridinsubstituenten.

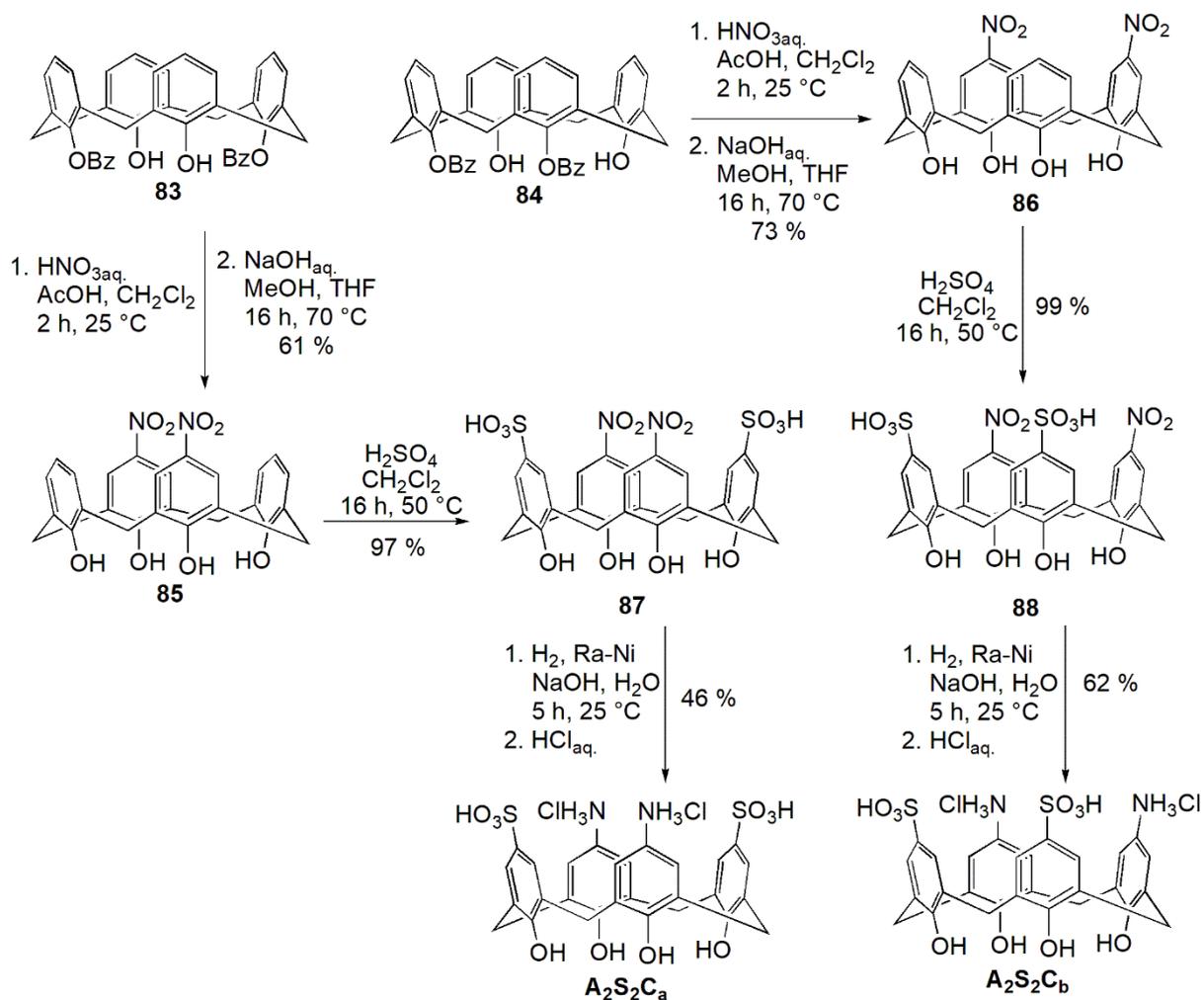
#### 4.6.2.1. Synthese von Di- und Triaminocalix[4]arenen

Die Synthese geeigneter sulfonierter Diaminocalix[4]arene erfolgte in einer vier bzw. fünfstufigen Reaktionssequenz ausgehend von **2**. Diese Synthese basierte auf einer in der Arbeitsgruppe von Hof entwickelten Methode zur Darstellung von zweifach sulfonierten Dinitrocalix[4]arenen.<sup>[131]</sup> Zunächst wurde **2** mit zwei Äquivalenten Benzoylchlorid und einem Äquivalent  $K_2CO_3$  zu **83** mit zwei gegenüberliegenden Benzoylgruppen umgesetzt. Durch Umesterung in Anwesenheit von  $Cs_2CO_3$  wurde **83** in das Isomer **84** mit benachbarten Benzoylgruppen überführt (Schema 4.6.11).



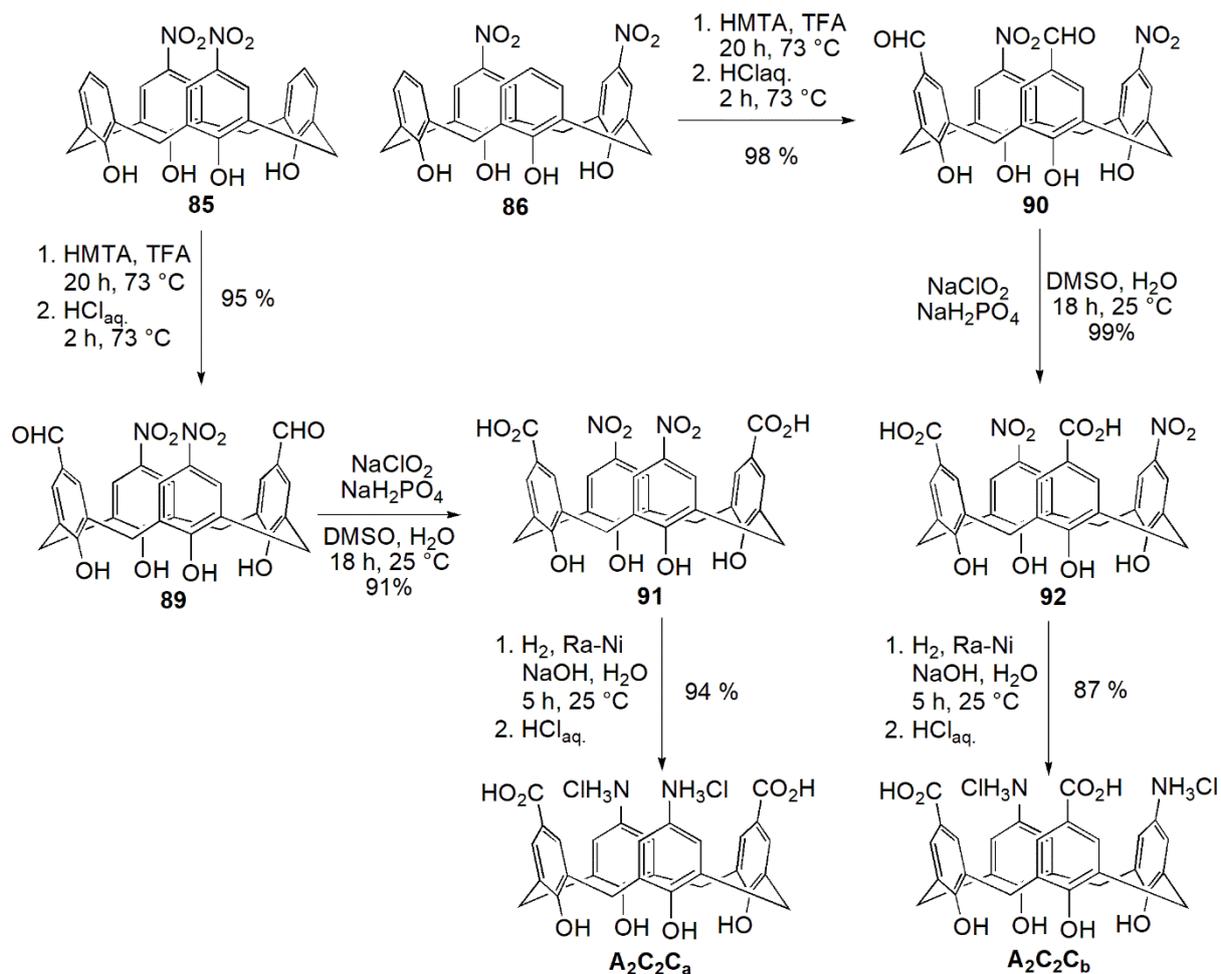
Schema 4.6.11: Synthese von **83** und **84**.

Die beiden Isomere **83** und **84** wurden jeweils in analogen Reaktionssequenzen nitriert und verseift, um die davon abgeleiteten Dinitroverbindungen **85** und **86** darzustellen. Diese wurden jeweils sulfoniert<sup>[131]</sup> und nickelkatalysiert zu den Aminoverbindungen  $A_2S_2C_a$  und  $A_2S_2C_b$  reduziert (Schema 4.6.12).



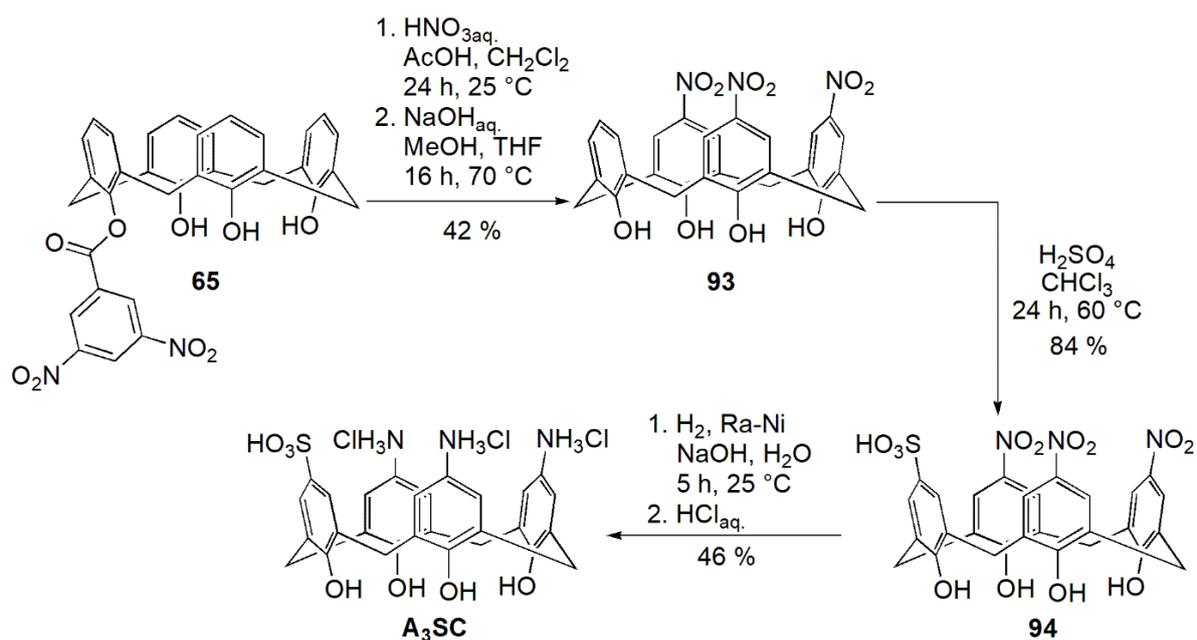
**Schema 4.6.12:** Reaktionssequenz zur Synthese von **A<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** und **A<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>**.

Ausgehend von **85** und **86** erfolgte außerdem die Synthese der analogen Carbonsäurederivate **A<sub>2</sub>C<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** und **A<sub>2</sub>C<sub>2</sub>C<sub>b</sub>** (Schema 4.6.13). Hierzu wurden die Verbindungen **85** und **85** mit Urotropin in die Aldehyde **89** und **90** überführt. Diese wurden mit Natriumchlorit zu den entsprechenden Carbonsäuren oxidiert. Zuletzt erfolgte die Reduktion der Nitrogruppen zu Aminogruppen. Bei allen Reaktionen wurden sehr gute Ausbeuten erzielt und die Endprodukte analysenrein erhalten.



*Schema 4.6.13: Reaktionssequenz zur Synthese von A<sub>2</sub>C<sub>2</sub>C<sub>a</sub> und A<sub>2</sub>C<sub>2</sub>C<sub>b</sub>.*

Für die Synthese eines sulfonierten Calix[4]arens mit drei Aminogruppen wurde **65** als Ausgangsverbindung verwendet (Schema 4.6.14).<sup>[130]</sup>



*Schema 4.6.14: Reaktionssequenz zur Synthese von A<sub>3</sub>SC.*

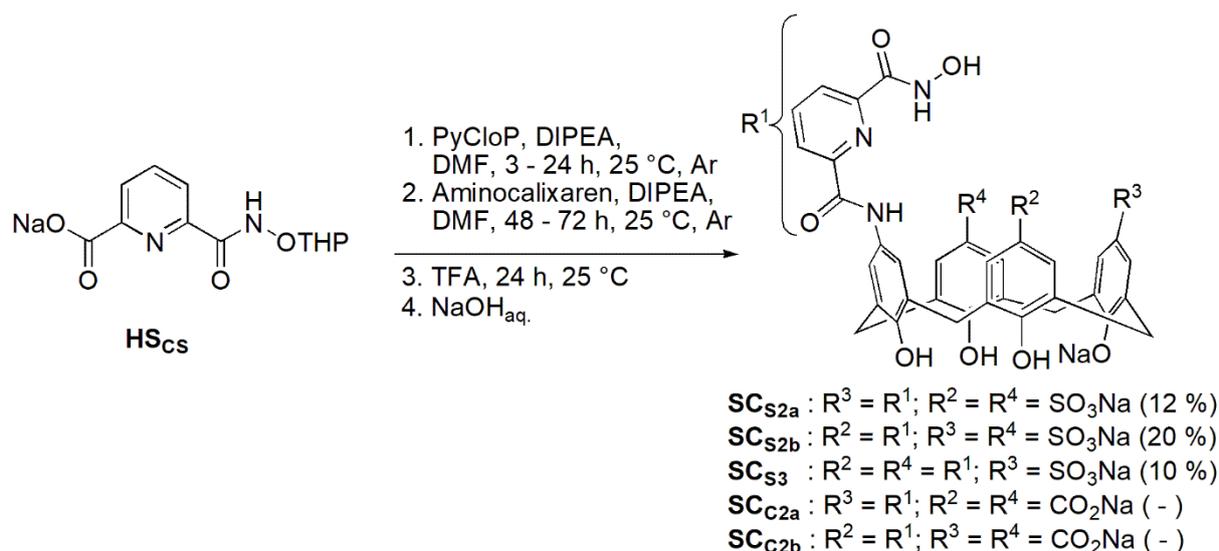
Das Calixarenderivat **65** wurde nitriert und mit Natriumhydroxid hydrolysiert. Das erhaltene Produkt **93** wurde mit Schwefelsäure sulfoniert und danach mit Raney-Nickel und Wasserstoff reduziert, wodurch **A<sub>3</sub>SC** erhalten wurde.

### Diskussion der Ergebnisse

Bei der Synthese von **87** und **88** wurden die in der Literatur beschriebenen Reaktionen etwas modifiziert.<sup>[131]</sup> Die Nitrierung erfolgte mit Salpetersäure statt Kaliumnitrat und die anschließende Hydrolyse wurde in einem Lösungsmittelgemisch statt reinem Methanol durchgeführt. Die Ausbeuten entsprachen in etwa den Literatursausbeuten. Nur die Umesterung mit Cäsiumcarbonat verlief mit etwas schlechteren Ausbeuten, während die Sulfonierungen deutlich höhere Ausbeuten lieferten. Bei den anschließenden Reduktionen wurden **A<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** (in Zusammenarbeit mit M. Wagen)<sup>[124]</sup> und **A<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>** erfolgreich erhalten, wobei die relativ geringen Ausbeuten von 46 – 62 % auf Ausbeuteverluste bei der wässrigen Aufarbeitung zurückzuführen waren. Die entsprechenden Carbonsäurederivate **A<sub>2</sub>C<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** und **A<sub>2</sub>C<sub>2</sub>C<sub>b</sub>** wurden wie **AC<sub>3</sub>C** durch Formylierung, Oxidation und Reduktion dargestellt. Alle Reaktionsschritte lieferten sehr gute Ausbeuten und die Produkte konnten analysenrein erhalten werden. Bei diesen Derivaten wurde auf die Einführung von Estergruppen als Schutzgruppen der Carbonsäuren verzichtet, da die Kupplung bei **AeC<sub>3</sub>C** vorher erfolgreich ohne Schutzgruppen durchgeführt werden konnte und die Carbonsäure am Calixarenring bei **CS<sub>3</sub>C** unreaktiv war. Die Synthese des dreifachen Amins wurden ausgehend von **65** in Zusammenarbeit mit Kevin Wallinger in der etablierten Reaktionsabfolge durchgeführt.<sup>[129]</sup> Auch hier wurde das Endprodukt erfolgreich erhalten, wobei die Ausbeuten der einzelnen Reaktionsschritte allerdings vergleichsweise gering waren. Die Trinitroverbindung **93** wurde nach chromatographischer Aufreinigung beispielsweise nur mit einer Ausbeute von 42 % erhalten. Ursache hierfür war die hohe Polarität der Verbindung und damit einhergehend die schlechte Abtrennung von Verunreinigungen. Auch die Reduktion lieferte nur 46 % Produkt, wobei hier wie bei **A<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** und **A<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>** die Wasserlöslichkeit zu Ausbeuteverlusten während der Aufarbeitung führte. In Zusammenarbeit mit den Bacheloranden Marco Wagen (**A<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>**)<sup>[124]</sup> und Kevin Wallinger (**A<sub>3</sub>SC**)<sup>[130]</sup> wurden insgesamt fünf neue Aminocalix[4]arenderivate dargestellt, die anschließend weiter zu potentiellen Scavengern funktionalisiert werden sollten.

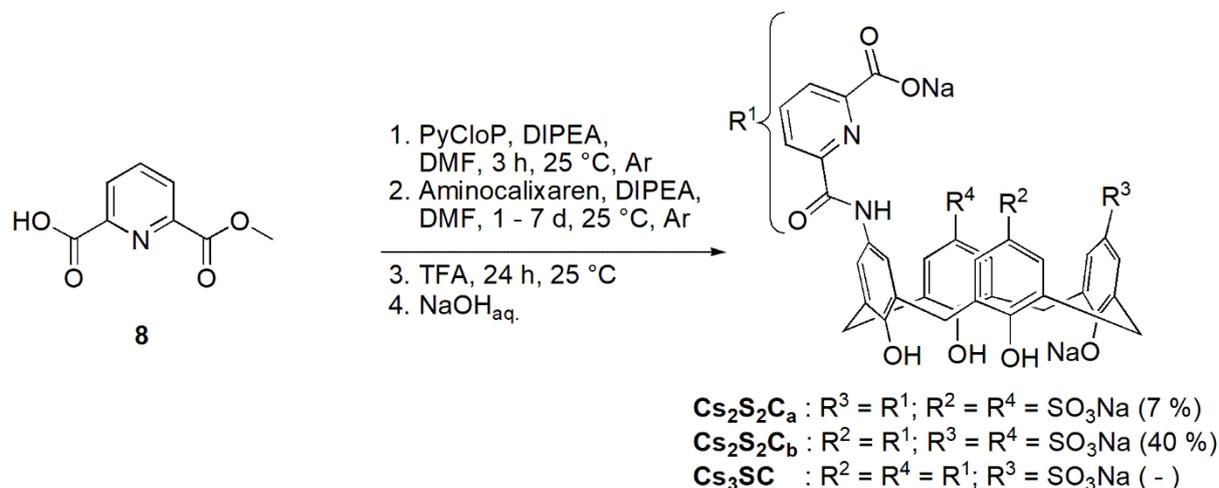
#### 4.6.2.2. Synthese der potentiellen Scavenger

Für die Kupplungsreaktionen wurden die etablierten Reagenzien und Lösungsmittel verwendet, allerdings wurden die eingesetzten Äquivalente und Reaktionszeiten verändert, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen. Bei allen Reaktionen wurde **HS<sub>CS</sub>** als Carbonsäurekomponente verwendet (Schema 4.6.14).<sup>[124][130]</sup>



**Schema 4.6.14:** Kupplungsreaktion der Di- und Triaminocalix[4]arene.

Die drei Sulfonsäurederivate **SC<sub>S2a</sub>**, **SC<sub>S2b</sub>** und **SC<sub>S3</sub>** wurden nach chromatographischer Aufarbeitung in für die Aktivitätsstudien ausreichenden Ausbeuten analysenrein isoliert. Die Kupplungsreaktionen mit den Aminocalixarenen mit Carbonsäuregruppen lieferten hingegen nicht die gewünschten Produkte. Für Bindungsstudien wurden die sulfonierten Aminocalixarene außerdem mit **8** gekuppelt (Schema 4.6.15).



**Schema 4.6.15:** Kupplungsreaktion der Di- und Triaminocalix[4]arene.

Die Kupplungsreaktionen der zweifach substituierten Derivate lieferten die gewünschten Produkte, mit **A<sub>3</sub>SC** konnte kein Produkt erhalten werden.<sup>[130]</sup>

## Diskussion der Ergebnisse

Die Kupplungsreaktionen der sulfonierten Aminocalixarene mit **HS<sub>Cs</sub>** lieferten die drei potentiellen Scavenger **SC<sub>S2a</sub>**, **SC<sub>S2b</sub>** und **SC<sub>S3</sub>**, wobei die Reaktionsbedingungen im Vergleich zu anderen Kupplungsreaktionen leicht modifiziert wurden.<sup>[124][130]</sup> Nach Aufreinigung mittels präparativer HPLC

fielen die Produkte mit Ausbeuten im gleichen Bereich an. Nur bei **SC<sub>53</sub>** musste die Aufarbeitung aufgrund der vergleichsweise geringen Polarität dieser Verbindung etwas verändert werden, sodass das Produkt ohne Natriumtrifluoracetat isoliert wurde.<sup>[130]</sup> Bei den Carbonsäurederivaten wurde, wie bei **AeC<sub>3</sub>C**, für die Aktivierung von **HS<sub>CS</sub>** eine längere Reaktionszeit gewählt. Es konnte mittels analytischer HPLC ein Umsatz festgestellt werden, aber die Isolation der gewünschten Produkte gelang nicht. Ursache hierfür war vor allem die geringe Polarität der Verbindungen und die damit verbundene schlechte Wasserlöslichkeit. Bei einem leicht sauren pH-Wert waren die Produkte so unpolar, dass sie nicht mittels präparativer HPLC aufgereinigt werden konnten. In neutraler oder leicht basischer Umgebung konnten die Verunreinigungen nicht vollständig abgetrennt werden. In zukünftigen Arbeiten könnte es hilfreich sein, anstelle von Calixarenderivaten mit freien Carbonsäuregruppen solche mit Carbonsäureestern einzusetzen.

Für Bindungsstudien wurden außerdem die entsprechenden Kupplungsprodukte unter Verwendung von **8** als Carbonsäurekomponente dargestellt. Die beiden zweifach sulfonierten Derivate **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** und **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>** wurden analysenrein erhalten. Die Ursache der geringen Ausbeute bei der Darstellung von **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** war ein Fehler bei der Aufarbeitung, wodurch etwa 80 % des Produkts verloren gingen. Da aber eine für die ITC-Bindungsstudien ausreichende Menge des Produkts isoliert wurde, wurde die Synthese nicht wiederholt. Bei der Kupplung von **A<sub>3</sub>SC** kam es zur Bildung zahlreicher Nebenprodukte, die nicht vom Produkt abgetrennt werden konnten. Entsprechend wurde **Cs<sub>3</sub>SC** im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgreich erhalten. Alle Hydroxamsäurederivate wurden am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr in München hinsichtlich ihrer Entgiftungseigenschaften untersucht. Zu Vergleichszwecken wurde zusätzlich die Entgiftungsaktivität der Dicarbonsäure **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** bestimmt.

#### 4.6.2.3. Qualitative NMR-spektroskopische Bindungsstudien

In den Bindungsstudien wurde der Einfluss der Anzahl der Substituenten entlang des Calixarenrings auf die Kationenaffinität untersucht. Dabei war die Vorgehensweise zu den anderen im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Bindungsstudien analog.

Die in der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen qualitativen Bindungsstudie erhaltenen Spektren sind im Anhang abgebildet. Als Wirt wurde nur **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>** verwendet, da aufgrund der geringen Ausbeute, die bei der Synthese von **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** erzielt wurde, von diesem Calixarenderivat keine ausreichenden Mengen zur Verfügung standen.

Wie bei anderen untersuchten Calixarenderivaten werden auch in der Gegenwart von **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>** die Signale des Acetylcholins hochfeldverschoben. Bei Zugabe eines zweiten Äquivalents des Wirts sind die Signalshifts nur wenig stärker ausgeprägt als im Spektrum des 1:1-Gemisches. Die stärkste Hochfeldverschiebung erfahren wiederum die Signale der Protonen der Trimethylammoniumgruppe, wobei diese um bis zu – 2,09 ppm verschoben werden. Mit zunehmendem Abstand der ACh-Protonen,

von dieser Kopfgruppe nimmt die Veränderung der chemischen Verschiebung ab, allerdings erfährt auch das Signal der Acetylgruppe noch einen Shift von  $-0,74$  ppm. Neben der Modellverbindung **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>** mit der Carboxylatgruppe im Substituenten wurde in diesem Fall auch eine NMR-spektroskopische Bindungsstudie mit den drei Hydroxamsäurederivaten **SC<sub>S2a</sub>**, **SC<sub>S2b</sub>** und **SC<sub>S3</sub>** durchgeführt.<sup>[130]</sup> Die erhaltenen Spektren sind im Anhang zu finden. Die beobachteten Signalverschiebungen sind in Tabelle 4.6.5 zusammengefasst.

**Tabelle 4.6.5:** Veränderungen der chemischen Verschiebung  $\Delta\delta$  der Protonensignale von ACh in Gemischen mit **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>**, **SC<sub>S2a</sub>** und **SC<sub>S2b</sub>**.

Äquivalente Wirt		$\Delta\delta(\text{N}(\text{CH}_3)_3)$ /ppm	$\Delta\delta(\text{N}(\text{CH}_2))$ /ppm	$\Delta\delta(\text{O}(\text{CH}_2))$ /ppm	$\Delta\delta(\text{CH}_3)$ /ppm
<b>Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub></b>	1	-1,99	-1,45	-0,87	-0,69
	2	-2,09	-1,52	-0,92	-0,74
<b>SC<sub>S2a</sub></b>	1	-1,79	-1,31	-0,72	-0,51
	2	-2,05	-1,50	-0,82	-0,58
<b>SC<sub>S2b</sub></b>	1	-1,85	-1,41	-0,86	-0,64
	2	-1,96	-1,47	-0,92	-0,69

Im Unterschied zu **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>** waren die Signale bei in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **SC<sub>S2a</sub>** und **SC<sub>S2b</sub>** und der Mischungen beider Calixarenderivate mit ACh deutlich verbreitert, wobei die Signalverbreiterung bei **SC<sub>S2b</sub>** deutlicher war als die bei **SC<sub>S2a</sub>**. Im Falle von **SC<sub>S3</sub>** war diese Signalverbreiterung in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren noch stärker ausgeprägt. Darüber hinaus waren auch die ACh-Signale in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Gemische so stark verbreitert, dass das Ausmaß der durch eine Wechselwirkung verursachten Signalverschiebung nicht zuverlässig ermittelt werden konnte. Entsprechende <sup>1</sup>H-NMR-Spektren in weniger polaren Lösungsmitteln wie CD<sub>3</sub>OD (vgl. Abbildung 8.9) zeigten diese Signalverbreiterung nicht. Bei den potentiellen Scavengern **SC<sub>S2a</sub>** und **SC<sub>S2b</sub>** werden die einzelnen Acetylcholinsignale in einem vergleichbaren Umfang verschoben wie bei **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>**.

### Diskussion der Ergebnisse

Die NMR-Bindungsstudien zeigen, dass Acetylcholin von allen untersuchten zweifach substituierten Calixarenderivaten gebunden wird, wobei die Verschiebungen der ACh-Signale darauf hinweisen, dass das Gastmolekül mit derselben Orientierung in den Calixarenhohlraum eingelagert wird, wie bei den einfach substituierten Calixarenen. Im Unterschied hierzu kommt es bei den zweifach substituierten Derivaten aber zu einer stärkeren Verschiebung des Signals der endständigen Acetylprotonen, was auf die Abschirmung dieser Protonen durch die beiden Pyridinreste zurückgeführt werden kann.

Das Ausmaß der Signalverschiebung ist in den Spektren der 1:2-Gemischen sehr ähnlich ist wie in den Spektren der 1:1-Gemische. Hieraus kann geschlossen werden, dass in den äquimolaren Gemischen

bereits ein Großteil des Gastes komplexiert vorliegt und somit stabile Komplexe gebildet werden. Im Einklang hiermit steht die Verbreiterung der Signale bei Komplexbildung, die eine Verlangsamung der Dynamik des Systems andeutet.

Im Falle des dreifach substituierten **SCS<sub>3</sub>** ist die konformative Flexibilität des Calixarens schon in Abwesenheit des ACh stark eingeschränkt. Die starke Verbreiterung der ACh-Signale in den Gemischen deutet zwar eine Wechselwirkung an, verhindert aber die Zuordnung einer bevorzugten Einlagerungsgeometrie.<sup>[130]</sup>

#### 4.6.2.4. Isotherme Titrationskalorimetrie

Die Bestimmung der Komplexbildungskonstanten und thermodynamischer Parameter der ACh-Komplexe von **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** und **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>** erfolgte mittels ITC. Die Ergebnisse der Messungen sind in Tabelle 4.6.6 zusammengefasst.

**Tabelle 4.6.6:** Mittels ITC bestimmte dekadische Logarithmen der Bindungskonstanten sowie thermodynamische Daten der ACh-Komplexe von **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** und **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>**.

Wirt	$\log_{10}(K_a)$	$\Delta G^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta H^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$T\Delta S^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
<b>Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub></b>	$5,5 \pm 0,1$	$-31,5 \pm 0,1$	$-33,6 \pm 0,1$	$-2,1 \pm 0,2$
<b>Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub></b>	$5,5 \pm 0,1$	$-31,2 \pm 0,1$	$-32,2 \pm 0,1$	$-1,0 \pm 0,2$

Tabelle 4.6.6 zeigt, dass **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** und **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>** Acetylcholin mit annähernd gleichen Bindungskonstanten binden und dass sich auch die thermodynamischen Daten der Komplexe sich nur geringfügig unterscheiden. In beiden Fällen ist die Komplexbildung enthalpiegetrieben und die Entropie spielt nur eine untergeordnete Rolle. Diese Ergebnisse unterscheiden sich zudem kaum von den für den ACh-Komplex des einfach substituierten Analogon **CsS<sub>3</sub>C** ermittelten Werten (Tabelle 4.3.2).

#### Diskussion der Ergebnisse

Die kalorimetrischen Messungen zeigen, dass sich die ACh-Affinität der Calixarenderivate kaum ändert, wenn eine Sulfonsäuregruppe in **CsS<sub>3</sub>C** entlang des Calixarenrings durch einen weiteren Substituenten ersetzt wird. Ob sich die Einführung einer dritten Pyridineinheit negativ auswirkt, konnte nicht überprüft werden, da das benötigte Calixarenderivat nicht erfolgreich synthetisiert werden konnte. Zu beachten ist, dass die in den Bindungsstudien verwendeten Calixarenderivate aufgrund der Carboxylatgruppen in den Substituenten vier anionische Gruppen enthalten. Der Beitrag elektronischer Wechselwirkungen ist darum vergleichbar. Da Hydroxamsäuregruppen höhere pK<sub>s</sub>-Werte als Carbonsäuren besitzen, ist zu erwarten, dass sich die Ladungszustände der eigentlichen Scavenger mit zunehmendem Substitutionsgrad ändern. Dadurch könnten sich die Kationenaffinitäten der Scavenger deutlicher unterscheiden als die der untersuchten Modellverbindungen. Entsprechend wären weitere

Bindungsstudien mit Calixarenderivaten, deren Substituenten bei physiologischem pH-Wert nicht ionisiert vorliegen, sinnvoll.

#### 4.6.2.5. Aktivitätsstudien

Die Aktivitätsstudien erfolgten erneut unter in Kapitel 4.2.6. beschriebenen Bedingungen. Zu beachten ist, dass **SC<sub>S2a</sub>** mit einer Konzentration von 400 µM statt 500 µM eingesetzt wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.6.4 zusammengefasst.

**Tabelle 4.6.4:** Halbwertszeiten der Abbaureaktionen verschiedener V-Stoffe in Gegenwart der Scavenger.

Verbindung	$t_{1/2}(VX)$ / min	$t_{1/2}(VR)$ / min	$t_{1/2}(CVX)$ / min
<b>SC<sub>S2a</sub></b> (400 µM)	0,5 ± 0,3	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,4
<b>SC<sub>S2b</sub></b>	2,1 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,1
<b>SC<sub>S3</sub></b> <sup>[130]</sup>	8,9 ± 0,2	4,5 ± 0,1	3,4 ± 0,1
<b>Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub></b>	> 1000	> 1000	> 1000

Für die beiden zweifach substituierten Scavenger **SC<sub>S2a</sub>** und **SC<sub>S2b</sub>** wurden erstmals Halbwertszeiten für der Entgiftung von unter einer Minute beobachtet. Diese beiden Verbindungen waren deutlich aktiver als **SC<sub>Cs</sub>**. **SC<sub>S3</sub>** entgiftete die drei V-Stoffe ebenfalls mit guten Halbwertszeiten, allerdings brachte die dritte nukleophile Gruppe keine Verbesserung im Vergleich zu den zweifach substituierten Analoga, sondern verlangsamte die Entgiftung wieder. Zu Vergleichszwecken wurde **Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** ebenfalls hinsichtlich der Scavengeraktivität getestet. Wie **Cs<sub>3</sub>C** zeigte auch dieses Carbonsäurederivat keinerlei Aktivität.

Da die ermittelten Halbwertszeiten der Entgiftung bei **SC<sub>S2a</sub>** und **SC<sub>S2b</sub>** aufgrund der hohen Aktivität nicht genau bestimmt werden konnten, wurde die Calixarenkonzentration in dem Assay zunächst auf 50 µM, also einem 10-fach geringeren Überschuss, verringert. Um einen Vergleich mit **SC<sub>Cs</sub>** zu ermöglichen, wurden die Entgiftungsaktivitäten des einfachen substituierten Derivats unter den veränderten Bedingungen ebenfalls quantifiziert. Die Konzentration der V-Stoffe blieb hierbei unverändert.

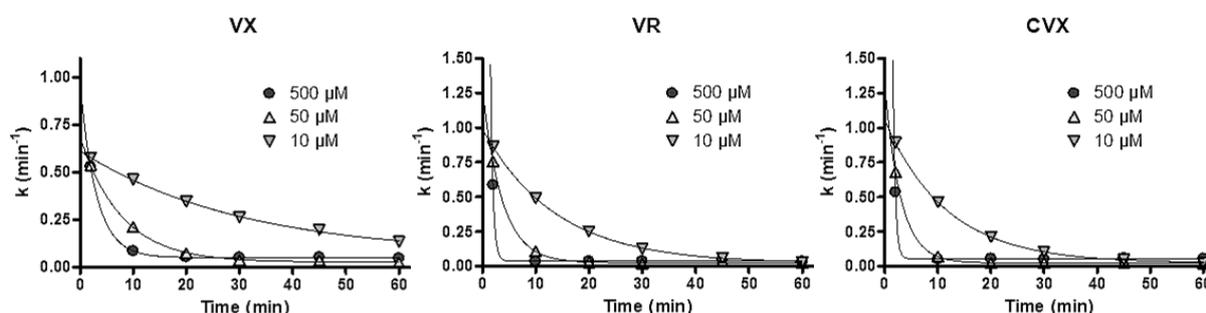
Mit **SC<sub>S2a</sub>** und **SC<sub>S2b</sub>** wurden anschließend Messungen bei verschiedenen Scavengerkonzentrationen durchgeführt und für **SC<sub>S2a</sub>** außerdem zwei Messungen mit geringeren VX-Konzentrationen. Für die Halbwertszeit der Entgiftung von VX lagen die Werte der zweifach substituierten Derivate bei etwa der Hälfte von **SC<sub>Cs</sub>**. Bei den beiden anderen V-Stoffen war die Entgiftung bei den zweifach substituierten Calixarenen im Vergleich zu **SC<sub>Cs</sub>** aber schneller als der zu erwartende statistische Faktor von zwei. Auch bei einem noch geringeren Überschuss der Scavenger und sehr geringen V-Stoffkonzentrationen zeigten sich noch sehr gute Entgiftungsaktivitäten. Bei Tests zur Entgiftung von G-Stoffen mit **SC<sub>S2a</sub>** wurden die Stoffe GA und GB im Überschuss eingesetzt, GF im Unterschuss. **SC<sub>S2a</sub>** zeigte auch bei den G-Stoffen eine Entgiftungsaktivität. Bei den Tests mit Tabun und Sarin wurden dabei Halbwertszeiten von etwa

30 Minuten ermittelt, während Cyclosarin in circa zwei Minuten zur Hälfte entgiftet wurde. In Tabelle 4.6.5 sind alle Ergebnisse aufgeführt.

**Tabelle 4.6.5:** Halbwertszeiten der Abbaureaktionen verschiedener NOPs in Gegenwart der Scavenger bei verschiedenen Konzentrationen. Die in Klammern hinter einigen Halbwertszeiten angegebenen Werte geben die verwendeten Konzentrationen der NOPs an, sofern diese sich von den Standardbedingungen unterschieden.

Verbindung	Scavengerkonzentration	$t_{1/2}(VX)$ / min	$t_{1/2}(VR)$ / min	$t_{1/2}(CVX)$ / min
SC <sub>Cs</sub>	50 $\mu$ M	11,1 $\pm$ 0,4	9,6 $\pm$ 0,4	8,8 $\pm$ 0,1
SC <sub>S2a</sub>	50 $\mu$ M	4,8 $\pm$ 0,1	3,3 $\pm$ 0,1	3,8 $\pm$ 0,1
SC <sub>S2b</sub>	50 $\mu$ M	5,4 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1
SC <sub>S2a</sub>	100 $\mu$ M	3,0 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,1
SC <sub>S2a</sub>	25 $\mu$ M	9,5 $\pm$ 0,2	6,7 $\pm$ 0,3	8,7 $\pm$ 0,2
SC <sub>S2b</sub>	10 $\mu$ M	21 $\pm$ 2	9,6 $\pm$ 0,2	8,2 $\pm$ 0,1
SC <sub>S2a</sub>	10 $\mu$ M	11,7 (50 nM)	-	
SC <sub>S2a</sub>	5 $\mu$ M	36,8 (50 nM)	-	
Verbindung	Scavengerkonzentration	$t_{1/2}(GA)$ / min	$t_{1/2}(GB)$ / min	$t_{1/2}(GF)$ / min
SC <sub>S2a</sub>	100 $\mu$ M	34 $\pm$ 4 (150 $\mu$ M)	28 $\pm$ 2 (120 $\mu$ M)	2,1 $\pm$ 0,4 (20 $\mu$ M)

In Abbildung 4.6.5 sind die Inhibierungskonstanten von Acetylcholinesterase durch die V-Stoffe mit verschiedenen Konzentrationen SC<sub>S2b</sub> zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Assay gezeigt.



**Abbildung 4.6.5:** Inhibierungskonstanten von AChE durch VX (5  $\mu$ M), VR (2,5  $\mu$ M) und CVX (2,5  $\mu$ M) zu verschiedenen Zeitpunkten im Assay mit unterschiedlichen Konzentrationen SC<sub>S2b</sub>.

Die Abbaukurven zeigen, dass selbst mit den niedrigsten Scavengerkonzentrationen nach etwa 45 Minuten VR und CVX vollständig entgiftet wurden. VX war bei gleicher Scavengerkonzentration nach 60 Minuten noch vorhanden, aber ebenfalls in substantiellem Umfang entgiftet.

### Diskussion der Ergebnisse

Mit den Bis(hydroxamsäuren) SC<sub>S2a</sub> und SC<sub>S2b</sub> konnten erstmals niedermolekulare Scavenger identifiziert werden, die unter den im Assay verwendeten Bedingungen V-Stoffe mit Halbwertszeiten unter einer

Minute entgiften. Die Aktivität des analogen dreifach substituierten Derivats lag allerdings sogar unter der der einfach substituierten Verbindung.

Eine mögliche Ursache hierfür könnte die bei den Bindungsstudien festgestellte Konformerinstabilität von **SC<sub>S3</sub>** sein. Da bei diesem Scavenger in Wasser offensichtlich nicht die *cone*-Konformation bevorzugt wird, könnte die schlechtere Vororganisation dieser Verbindung zu einer langsamen Entgiftung führen. Außerdem könnte die Bindungskonstante durch die Substitution dreier Sulfonsäuregruppen durch Pyridinresten abnehmen, wodurch die Abbaugeschwindigkeit ebenfalls sinken würde. Allerdings wurde in Kapitel 4.6.1 gezeigt, dass auch Scavenger mit niedrigerer Bindungskonstante gute Entgiftungsaktivitäten besitzen können. Die genaue Ursache müsste in weiteren qualitativen und quantitativen Bindungsstudien ermittelt werden.

Die für **SC<sub>S2a</sub>** und **SC<sub>S2b</sub>** ermittelten Halbwertszeiten waren sehr gering, sodass unter den Standardbedingungen des Assays die Messungen mit einem relativ großen Fehler verbunden waren. Wie in Abbildung 4.6.5 zu erkennen ist, sind die V-Stoffe bei diesen Konzentrationen bereits nach etwa zehn Minuten nahezu vollständig entgiftet. Daher wurden auch Untersuchungen mit geringeren Scavengerkonzentrationen durchgeführt. Der Vergleich der Halbwertszeiten von **SC<sub>CS</sub>**, **SC<sub>S2a</sub>** und **SC<sub>S2b</sub>** bei Scavengerkonzentrationen von 50  $\mu\text{M}$  zeigt, dass eine zweite nukleophile Gruppe die Abbaugeschwindigkeit von VX etwa verdoppelt. Dies entspricht der erwarteten Beschleunigung, da durch eine zweite reaktive Gruppe die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion, und damit deren Geschwindigkeitskonstante, verdoppelt wird. Bei VR und CVX wurde dieser statistische Faktor vor allem bei **SC<sub>S2b</sub>** deutlich überschritten. Hier wurde die Abbaugeschwindigkeit circa um den Faktor vier erhöht, sodass die Pyridineinheiten sich möglicherweise kooperativ an der V-Stoffentgiftung beteiligen.

Vergleicht man die Halbwertszeiten der einzelnen V-Stoffe untereinander, so werden VR und CVX in allen Fällen schneller abgebaut als VX. Die geringeren Konzentrationen dieser V-Stoffe im Assay spielt dabei erst bei geringen Scavengerkonzentrationen eine Rolle. Nach Gleichung (17) wäre die Halbwertszeit von VR und CVX (2,5  $\mu\text{M}$ ) bei einer Scavengerkonzentration von 10  $\mu\text{M}$  um etwa 9 % geringer als für VX (5  $\mu\text{M}$ ). Allerdings beeinflussen bei so geringen Scavengerüberschüssen die in Kapitel 1.3. beschriebenen Nebenreaktionen die Halbwertszeit ebenfalls. Vermutlich liegt der schnellere Abbau von VR und CVX also an einer höheren Geschwindigkeitskonstante dieser Reaktionen.

Die ermittelten Halbwertszeiten bei verschiedenen Scavengerkonzentrationen lassen sich mit Gleichung (17) gut erklären. In Tabelle 4.6.8 sind die mit dieser Gleichung ermittelten relativen Halbwertszeiten angegeben. Für die Standardbedingungen des Assays mit einer Scavengerkonzentration von 500  $\mu\text{M}$  und einer V-Stoffkonzentration von 5  $\mu\text{M}$  wurde die nach Gleichung (17) ermittelte Halbwertszeit auf 1 gesetzt, da die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion unbekannt ist.

**Tabelle 4.6.8:** Relative Halbwertszeiten und Anteile des zu Beginn der Reaktion komplexierten Gasts bei unterschiedlichen Wirt-Gast-Konzentrationen für  $K_a = 10^{4,11}$ .

$[H]_0$	$[G]_0$	relative Halbwertszeit	Anteil komplexierter Gast
500 $\mu\text{M}$	5 $\mu\text{M}$	1	87 %
500 $\mu\text{M}$	2,5 $\mu\text{M}$	0,999	87 %
400 $\mu\text{M}$	5 $\mu\text{M}$	1,03	84 %
100 $\mu\text{M}$	5 $\mu\text{M}$	1,56	56 %
100 $\mu\text{M}$	2,5 $\mu\text{M}$	1,55	56 %
50 $\mu\text{M}$	5 $\mu\text{M}$	2,29	38 %
50 $\mu\text{M}$	2,5 $\mu\text{M}$	2,25	39 %
25 $\mu\text{M}$	5 $\mu\text{M}$	3,81	23 %
25 $\mu\text{M}$	2,5 $\mu\text{M}$	3,68	24 %
10 $\mu\text{M}$	5 $\mu\text{M}$	9,04	11 %
10 $\mu\text{M}$	2,5 $\mu\text{M}$	8,24	11 %
10 $\mu\text{M}$	50 nM	7,59	11 %
5 $\mu\text{M}$	50 nM	14,3	6 %

Bei einer Verringerung der Scavengerkonzentration auf 50  $\mu\text{M}$  würde sich die relative Halbwertszeit nach Gleichung (17) beispielsweise auf 2,29 erhöhen. Die gemessenen Halbwertszeiten stimmen dabei relativ gut mit diesen theoretisch erwarteten Werten überein, wobei Abweichungen auf Messungenauigkeiten zurückzuführen sein können. Es zeigt sich auch, dass die Halbwertszeiten näherungsweise durch den mit Gleichung (18) bestimmten Anteil des zu Beginn der Reaktion komplexierten Gasts bestimmt wird. Unter Standardbedingungen (500  $\mu\text{M}$  Scavenger; 5  $\mu\text{M}$  V-Stoff) werden zu Beginn der Reaktion etwa 87 % des Gasts komplexiert. Wird die Scavengerkonzentration auf 50  $\mu\text{M}$  verringert, sinkt der Anteil an komplexiertem Gast auf 38 %, also um den Faktor 2,29.

Mit  $\text{SC}_{\text{S2a}}$  konnte gezeigt werden, dass die synthetisierten Scavenger auch in der Lage sind G-Stoffe zu entgiften. Die Halbwertszeiten waren für die G-Stoffe GA und GB allerdings sehr hoch, was darauf zurückzuführen ist, dass diese Stoffe im Überschuss eingesetzt wurden. GF wurde hingegen so schnell wie die V-Stoffe bei gleicher Scavengerkonzentration abgebaut. Die Halbwertszeit lag in einem ähnlichen Bereich wie beim Cyclodextrinderivat  $\beta_{\text{MZ}}$ . Hier wurde bei einer niedrigeren Scavenger- (50  $\mu\text{M}$ ) und GF-Konzentration (10  $\mu\text{M}$ ) eine Halbwertszeit von 72 Sekunden ermittelt.<sup>[72]</sup> Möglicherweise wäre  $\text{SC}_{\text{S2a}}$  damit auch in der Lage, Vergiftungen mit GF entgegenzuwirken. Bei diesen Derivaten wurde Gleichung (17) nicht verwendet, um die Abhängigkeit der Halbwertszeit von den Konzentrationen zu bestimmen, da G-Stoffe vermutlich deutlich schwächer in der Cavität der Scavenger gebunden werden und somit eine andere Bindungskonstante  $K_a$  besitzen.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der Arbeit wurden ausgehend von dem von Schneider identifizierten Calix[4]arenderivat  $SC_{CS}$ , dem ersten bekannten synthetischen Scavenger, der V-Stoffe bei pH 7,4 in gepufferter wässriger Lösung und bei 37 °C innerhalb weniger Minuten entgiftet, 48 strukturverwandte Calixarenderivate synthetisiert und am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr in München hinsichtlich ihrer Entgiftungsaktivität untersucht (Abbildung 5.1).<sup>[98][99][122][124][130]</sup>

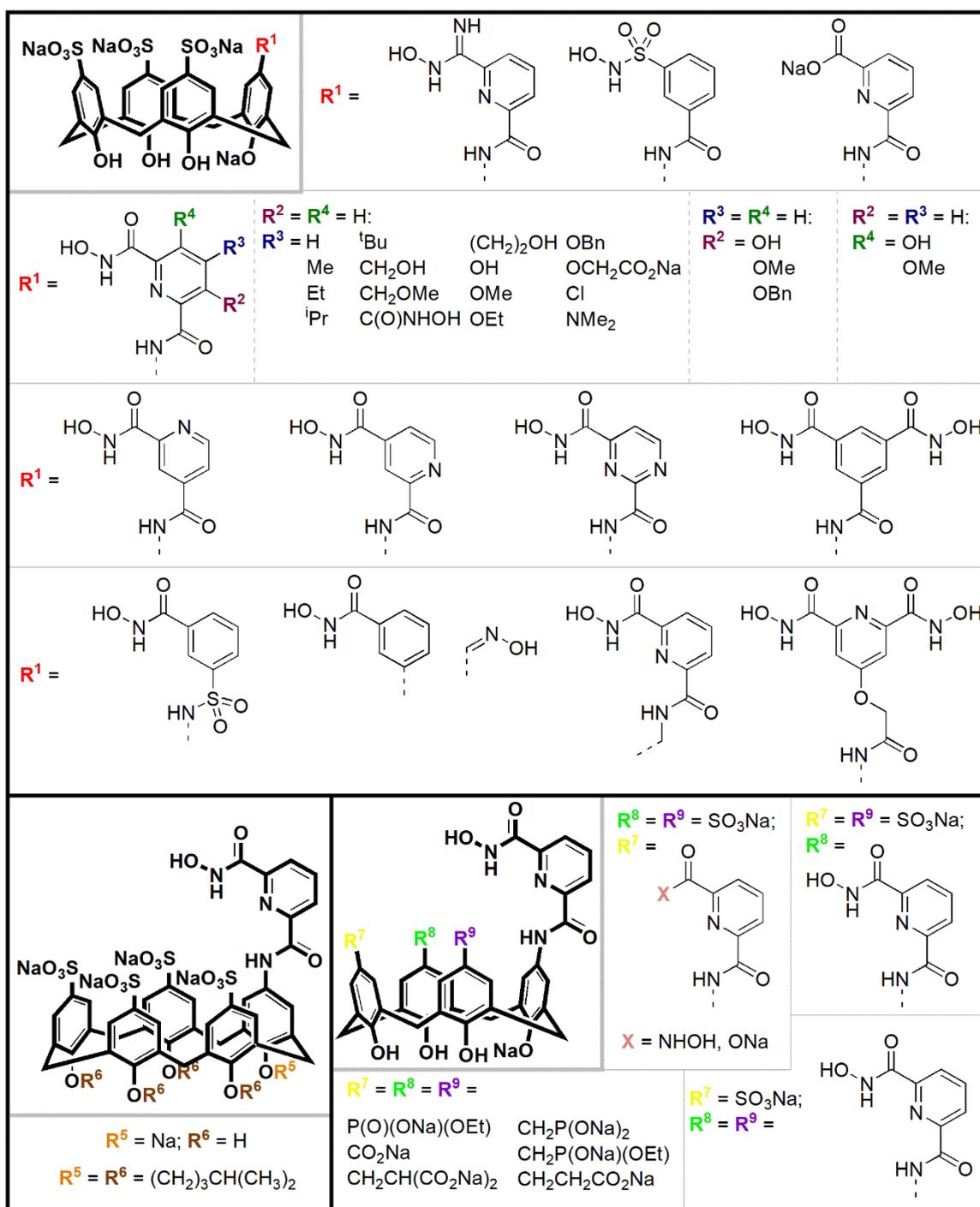


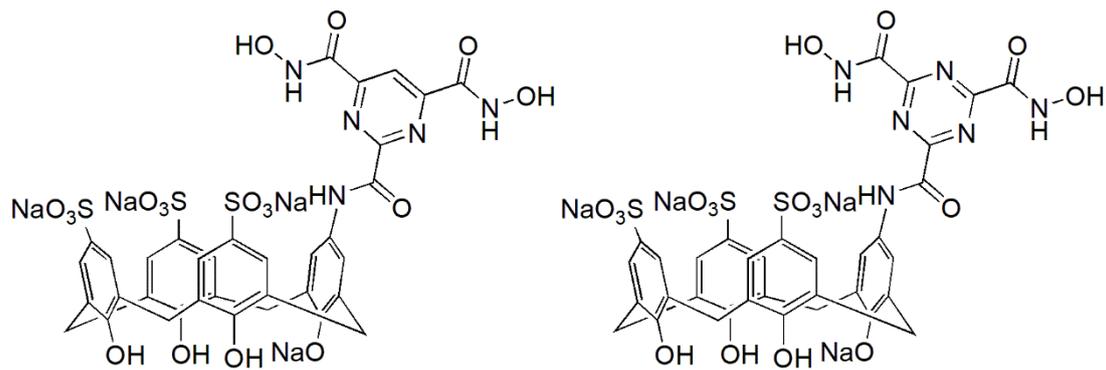
Abbildung 5.1: Strukturen der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten und hinsichtlich ihres Einflusses auf die Entgiftung verschiedener V-Stoffe getesteten Calixarenderivate.

Von diesen Verbindungen unterschieden sich 45 strukturell, während bei drei Verbindungen der Einfluss der Aufarbeitungsmethode bzw. des Protonierungsgrades auf die Aktivität untersucht wurde. Die meisten dieser Verbindungen zeigten ähnliche oder etwas geringere Entgiftungsgeschwindigkeiten als **SC<sub>CS</sub>**. Einige Derivate besaßen eine deutlich geringere oder keinerlei Entgiftungsaktivität. Es konnten vor allem aber erstmals Scavenger identifiziert werden, die aktiv genug für eine *in vivo* Verwendung sind. Die erhaltenen Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Hydroxamsäuren stellen die aktivste und damit am besten geeignete nukleophile Gruppe zur Entgiftung von V-Stoffen dar.
2. Die Einführung von Substituenten an der aromatischen Untereinheit zwischen Calixaren und nukleophiler Gruppe führt zu deutlich aufwändigeren Synthesen, während der Einfluss auf die Entgiftungsaktivität meist gering ist. Oft sinkt die Scavengeraktivität dadurch sogar.
3. Die Position des Stickstoffatoms im Pyridinring hat einen entscheidenden Einfluss auf die Entgiftungsaktivität. Nur mit Scavengern, bei denen sich ein Stickstoffatom zwischen Hydroxamsäure- und Amidgruppe befand, wurden gute Aktivitäten erzielt.
4. Die Veränderung des Abstands zwischen nukleophiler Gruppe und Calixarenring führt zu einer geringeren Scavengeraktivität.
5. Calix[n]arene mit  $n > 4$  sind wahrscheinlich nicht als Scavenger geeignet.
6. Werden die Sulfonsäuregruppen von **SC<sub>CS</sub>** durch andere anionische Gruppen ersetzt, können Scavenger mit ähnlicher Aktivität erhalten werden, allerdings sind die Synthesen deutlich aufwendiger.
7. Die Einführung einer zweiten nukleophilen Gruppe führt zu einer Steigerung der Scavengeraktivität, während die Aktivität mit drei nukleophilen Gruppen wieder abnimmt.

Hieraus ergibt sich, dass es sehr unwahrscheinlich ist auf Basis von Calixarenen Scavenger zu erhalten, die deutlich aktiver als **SC<sub>S2a</sub>** und **SC<sub>S2b</sub>** sind. Einfach substituierte Derivate werden diese Aktivität wohl nicht erreichen. Einige zweifach substituierte Derivate könnten eventuell etwas aktiver sein, wobei aber auch der höhere Syntheseaufwand bei diesen Derivaten mit berücksichtigt werden muss.

Eine in diesem Zusammenhang dennoch interessante Möglichkeit die Scavengeraktivität zu steigern, wäre die Anzahl nukleophiler Gruppen am Scavenger weiter zu erhöhen. Dies wäre möglich, wenn man weitere Hydroxamsäuregruppen als Substituenten an die aromatische Untereinheit anfügt. Da damit bei Pyridin keine Verbesserung erzielt wurde und ein Benzolrest zu wenig aktiv war, könnte Triazin oder ein 1,3-Pyrimidinderivat als Aromat dienen (Abbildung 5.2).



**Abbildung 5.2:** Strukturen von Scavengern mit zwei nukleophilen Gruppen an einem Pyrimidin- (links) und Triazinrest (rechts).

Mit Verbindung **SC<sub>x</sub>** konnte gezeigt werden, dass ein Stickstoffatom in *para*-Position zur Hydroxamsäure keinen negativen Einfluss auf die Aktivität hat, sodass sich eine zweite Hydroxamsäuregruppe positiv auf die Abbaugeschwindigkeit auswirken könnte. In beiden Fällen hätte man eine symmetrische Verbindung, die zwischen der Amidgruppe und den Hydroxamsäuren Stickstoffatome besitzt. Falls diese Gruppen zu einer erhöhten Scavengeraktivität führen würden, könnten damit auch zweifach substituierte Derivate dargestellt werden, sodass insgesamt vier nukleophile Gruppen pro Scavenger vorhanden wären.

Es wäre jedoch auch zu diesem Zeitpunkt schon wichtig, erste *in vivo* Untersuchungen mit den Scavenger **SC<sub>S2a</sub>** und **SC<sub>S2b</sub>** durchzuführen, um zu untersuchen, wie sich diese Scavenger im Körper verhalten und ob sie prinzipiell für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet sind. Falls die Entgiftungsaktivität für eine prophylaktische Anwendung nicht hoch genug ist, könnte untersucht werden, ob sich die Scavenger als Ergänzung der Standardtherapie eignen, z.B. um die über einen längeren Zeitraum im Organismus verbleibenden V-Stoffe abzufangen und dadurch die wiederholte AChE-Inhibierung zu verhindern.

## 6. Experimenteller Teil

### 6.1. Allgemeines

Die verwendeten Chemikalien wurden, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die Ausgangsverbindungen sind entweder kommerziell erhältlich oder wurden im Arbeitskreis synthetisiert. Als Inertgas wurde Stickstoff oder Argon verwendet. Für die Analysen wurden folgende Geräte verwendet:

#### Elementaranalyse (CHNS)

Die Bestimmung der gewichtsprozentualen Anteile an Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel in einer Verbindung wurden mit dem Gerät *vario Micro cube* der Firma *Elementar Analysetechnik* Elementaranalysen in der Analytikabteilung der TU Kaiserslautern durchgeführt.

#### Elektrospray-Ionisation-Massenspektrometrie (ESI-MS)

Zur Aufnahme der Massenspektren wurde das ESI-Gerät *Esquire 3000* der Firma *Bruker* verwendet.

#### Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, analytisch (analytische HPLC)

Für die analytische HPLC wurde das Gerät *UltiMate 3000* der Firma *Dionex* mit einer *Ascentis® C18* Säule der Firma *Merck-Supelco™* verwendet (5 µm Korngröße, 250 x 4.6 mm).

Die Trennung erfolgte bei 25 °C und einem Flow von 1 mL/min mit einem Lösungsmittelgemisch aus H<sub>2</sub>O (mit 0,1 %-Volumenprozent TFA) und Acetonitril. Dabei wurde folgender Gradient verwendet: 0–3 min: 10 % Acetonitril; 3 – 23 min: linearer Anstieg auf 90 % Acetonitril; 23 – 26 min: 90 % Acetonitril; 26 – 27 min: lineare Abnahme auf 10 % Acetonitril; 37 – 28,5 min: 10 % Acetonitril.

#### Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, präparative (präparative HPLC)

Zur Aufreinigung der Proben wurde das *UltiMate 3000* der Firma *Dionex* mit einer *Ascentis® C18* Säule der Firma *Merck-Supelco™* verwendet (5 µm Korngröße, 250 x 22 mm). Als Laufmittel wurde Wasser mit 0,1 Vol.-% TFA und Acetonitril mit dem folgenden Gradienten eingesetzt: 0 – 3 min: 10 % Acetonitril; 3 – 33 min: linearer Anstieg auf 90 % Acetonitril; 33 – 36 min: 90 % Acetonitril; 36 – 38 min: lineare Abnahme auf 10 % Acetonitril; 38 – 40 min: 10 % Acetonitril.

#### Infrarotspektroskopie (IR)

Zur Messung der Infrarotspektren wurde ein Fourier-Transform-Infrarotspektrometer (FT-IR) der Firma *Perkin Elmer* mit einem *Universal ATR Accessory* (UATR) verwendet. Alle Messungen erfolgten gegen Luft als Hintergrund in einem Bereich von 4000 bis 650 cm<sup>-1</sup>.

### **Isotherme Titrationskalorimetrie (ITC)**

Die Messungen erfolgten mit dem Gerät *VP-ITC MicroCalorimeter* der Firma *MicroCal* in H<sub>2</sub>O. Die Auswertungen erfolgten mit dem Programm *Data Analysis Origin 7.0* mit dem Bindungsmodell „one set of sites“.

### **Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation-Massenspektrometrie (MALDI-MS)**

Zur Aufnahme der Massenspektren wurde das MALDI-TOF-Gerät *Daltonics Ultraflex* der Firma *Bruker* verwendet. Als Matrix wurde 2,5-Dihydroxybenzoesäure verwendet.

### **Kernspinresonanzspektroskopie (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>19</sup>F-NMR)**

Zur Aufnahme der NMR-Spektren (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>19</sup>F-NMR) wurden die FT-NMR-Geräte *Avance III 400* und *Avance 600* der Firma *Bruker* verwendet. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Die chemische Verschiebung der Signale wird im Folgenden in der Einheit der  $\delta$ -Skala (ppm) angegeben. Zur Beschreibung der Multiplizität werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dd = Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett, br = breites Signal. Als interner Standard der wurden in den <sup>1</sup>H-NMR Spektren die Resonanzsignale der Restprotonen der deuterierten Lösungsmittel verwendet (CDCl<sub>3</sub>:  $\delta_{\text{H}}$  = 7.26 ppm, D<sub>3</sub>COD:  $\delta_{\text{H}}$  = 3.31 ppm, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta_{\text{H}}$  = 2.50 ppm) bzw. in den <sup>13</sup>C-NMR Spektren die Resonanzsignale der Lösungsmittel (CDCl<sub>3</sub>:  $\delta_{\text{C}}$  = 77.16 ppm, D<sub>3</sub>COD:  $\delta_{\text{C}}$  = 49.00 ppm, DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta_{\text{C}}$  = 39.52 ppm).<sup>[54]</sup> Die Kopplungskonstanten *J* werden in Hertz (Hz) angegeben. Die NMR Spektren wurden mit *MestReNova* (*Mestrelab Research S.L.*) ausgewertet.

### **Säulenchromatographie (SC)**

Säulenchromatographische Aufreinigungen wurden mit Kieselgel der Firma *Merck* mit einer Korngröße von 0.063–0.200 mm (nass gepackt) durchgeführt.

### **Schmelzpunktbestimmung**

Zur Schmelzpunktbestimmung wurde das Gerät *SPM-X 300* der Firma *Müller* verwendet.

## 6.2. Synthesen

### 6.2.1. Allgemeine Durchführung der Hydrolyse einer Estergruppe in Diestern

Eine Lösung von Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid (1 Äq.) in Methanol oder Ethanol (8 mL/mmol) wird zu einer Lösung des Diesters (1 Äq.) im selben Lösungsmittel gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch für 16 h bei 25 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck destillativ entfernt und der Rückstand in Wasser (3 mL/mmol) gelöst. Die Lösung wird mit Dichlormethan (3 x 3 mL/mmol) gewaschen und die wässrige Phase mit Salzsäure (1 M) auf pH 2 eingestellt. Anschließend wird die Lösung oder Suspension mit Ethylacetat (4 x 3 mL/mmol) extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt.

### 6.2.2. Allgemeine Durchführung der Kupplung mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin

Die Carbonsäure (1,0 Äq.), *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin (1,1 Äq.) und TBTU (1,1 Äq.) werden in Dichlormethan (4 mL/mmol) suspendiert und mit DIPEA (2,2 Äq.) versetzt. Die Lösung wird 24 h bei 25 °C geführt und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

### 6.2.3. Allgemeine Durchführung der Hydrolyse der Monoester

Der Ester (1,0 Äq.) und Natriumhydroxid (1,05 Äq.) werden in einem Methanol/Wasser-Gemisch (3:1 (v/v); 5 mL/mmol) gelöst. Diese Mischung wird 16 h bei 70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt, der Rückstand in Wasser (3 mL/mmol) gelöst und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 3 mL/mmol) und Ethylacetat (2 x 3 mL/mmol) gewaschen. Das Lösungsmittel der wässrigen Phase wird destillativ entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

### 6.2.4. Allgemeine Durchführung der Kupplung von Aminocalixarenen mit Carbonsäuren

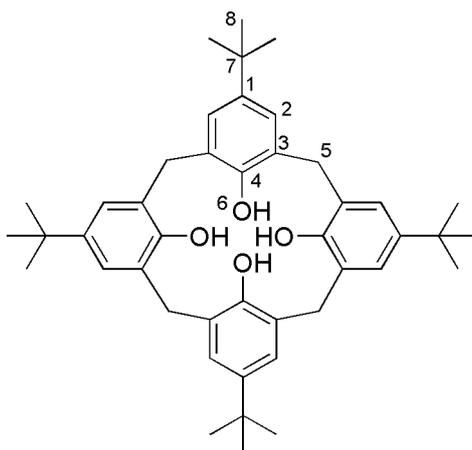
Das Carboxylat (2,0 Äq.) und PyCloP (1,5 Äq.) wird in DMF (1,3 mL/100 µmol Calixaren) gelöst und die Lösung mit DIPEA (3,5 Äq.) versetzt. Anschließend wird diese 3 h bei 25 °C gerührt und dann unter Argonatmosphäre zu einer Lösung des entsprechenden Aminocalixarens (1,0 Äq. bei Monoaminen; 0,5 Äq. bei Diaminen; 0,2 Äq. bei Triaminen) und DIPEA (4,0 Äq. bei Calix[4]arenen; 5,0 Äq. bei Calix[5]arenen) in DMF (1,3 mL/100 µmol Calixaren) gegeben. Das Gemisch wird bei 25 °C gerührt bis das Aminocalixaren vollständig umgesetzt ist (1–7 d, HPLC-Kontrolle). Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit TFA (10 Äq.) versetzt und für weitere 24 h gerührt. Die Lösung wird auf Diethylether (100 mL) gegeben und die entstandene Suspension zentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Der Feststoff wird erneut in Ethylacetat (3 x 20 mL) und Diethylether (2 x 20 mL) suspendiert und abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Dann wird er in Wasser (5 mL) suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit Natronlauge (1 M) auf 12 eingestellt. Die entstandene Lösung wird mit Ethylacetat (4 x 30 mL) gewaschen, wobei nach jedem Waschgang der pH-Wert erneut auf 12 eingestellt wird. Anschließend wird die wässrige Phase von Lösungsmittel befreit und getrocknet. Das Rohprodukt wird

in wenig Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung mit TFA auf 5 eingestellt. Falls ein Feststoff ausfällt wird die Suspension mit einer geringen Menge Acetonitril versetzt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat anschließend mittels präparativer HPLC gereinigt. Fraktionen mit reinem Produkt werden eingesammelt, das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und das Produkt im Vakuum getrocknet. Anschließend wird der erhaltene Feststoff in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge (0,5 M) versetzt bis ein der pH-Wert von 7 erreicht ist. Die Lösung wird lyophilisiert und so das Produkt als Natriumsalz erhalten.

### 5,11,17,23-*Tert*-butylcalix[4]aren (1)<sup>[36]</sup>

*p-tert*-Butylphenol (50,0 g; 333 mmol) wurde in einer Formaldehydlösung (31 mL; 37%ig) vorgelegt und anschließend mit einer Lösung von NaOH (610 mg; 15,3 mmol) in Wasser (1,50 mL) versetzt. Die Lösung wurde in einem offenen Kolben 20 min bei 25 °C und danach 4 h bei 120 °C gerührt. Der Rückstand wurde anschließend auf 60 °C abgekühlt und nach Zugabe von Diphenylether (450 mL) weitere 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 120 °C erhitzt, 1 h bei dieser Temperatur gerührt und währenddessen kontinuierlich mit Stickstoff überströmt. Anschließend wurde die Lösung zunächst 15 min bei 160 °C gerührt und dann 4 h refluxiert. Nachdem das Gemisch auf 25 °C abgekühlt wurde, wurde Ethylacetat (750 mL) zugegeben und diese Lösung für 30 min gerührt und danach 2 h stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Ethylacetat (2 x 50 mL), Essigsäure (50 mL), Wasser (2 x 50 mL) und Aceton (2 x 25 mL) gewaschen. Im Anschluss wurde der Feststoff im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 28,8 g (177 mmol; 53 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.27 (s, 4 H, H<sup>6</sup>), 6.98 (s, 8 H, H<sup>2</sup>), 4.19 (d, br, 4 H, H<sup>5</sup>), 3.42 (d, br, 4 H, H<sup>5</sup>), 1.14 (s, 36 H, H<sup>8</sup>) ppm.

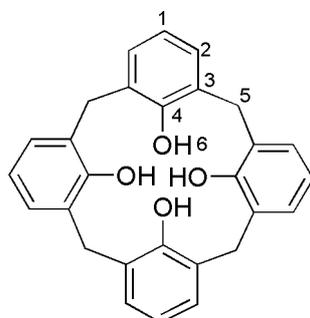
**ESI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 647.38 (100 %) [M-H]<sup>-</sup>.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

### Calix[4]aren (2)<sup>[90]</sup>

Verbindung **1** (25,0 g; 38,5 mmol) und Phenol (7,34 g; 78,0 mmol) wurden in Toluol (370 mL) suspendiert. Die erhaltene Suspension wurde für 15 min unter einer Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wurde AlCl<sub>3</sub> (28,8 g; 216 mmol) zugegeben und für 5 h bei 25 °C gerührt. Die Suspension wurde langsam auf kalte Salzsäure (600 mL, 2 M) gegeben und die Mischung mit DCM (2 x 500 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1 M Salzsäure (3 x 250 mL), H<sub>2</sub>O (2 x 250 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (250 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck destillativ entfernt, der Rückstand wurde mit MeOH (400 mL) versetzt und die Mischung auf – 30 °C gekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 15,0 g (35,4 mmol; 92 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.26 (s, 4 H, H<sup>6</sup>), 7.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 8 H, H<sup>2</sup>), 6.79 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 4 H, H<sup>1</sup>), 4.32 (br, 4 H, H<sup>5</sup>), 3.57 (br, 4 H, H<sup>5</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 148.9 (C<sup>4</sup>), 129.1 (C<sup>3</sup>), 128.4 (C<sup>2</sup>), 122.4 (C<sup>1</sup>), 31.8 (C<sup>5</sup>) ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

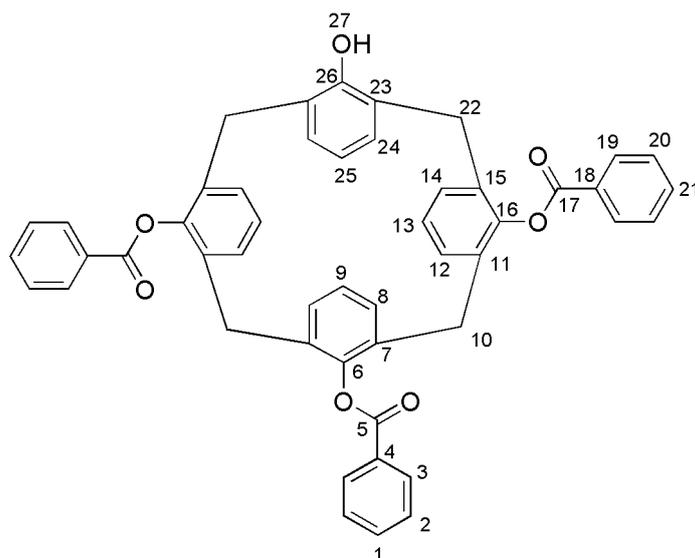
**Elementaranalyse:**

C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	76,00	5,92	0	0
experimentell	76,19	5,85	0	0

### 25,26,27-Tribenzoyloxy-28-hydroxycalix[4]aren (3)<sup>[91]</sup>

Verbindung **2** (11,5 g; 27,1 mmol) wurde in Pyridin (140 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Benzoylchlorid (36,4 g; 29,8 mL; 259 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung für 5 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde diese in Wasser (860 mL) gegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit einem Wasser/Methanol-Gemisch (2 x 250 mL, 1:1 (v/v)) gewaschen. Durch Umkristallisation aus Chloroform/Methanol (2:1 (v/v)) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 16,6 g (22,5 mmol; 83 %) farbloser Feststoff.



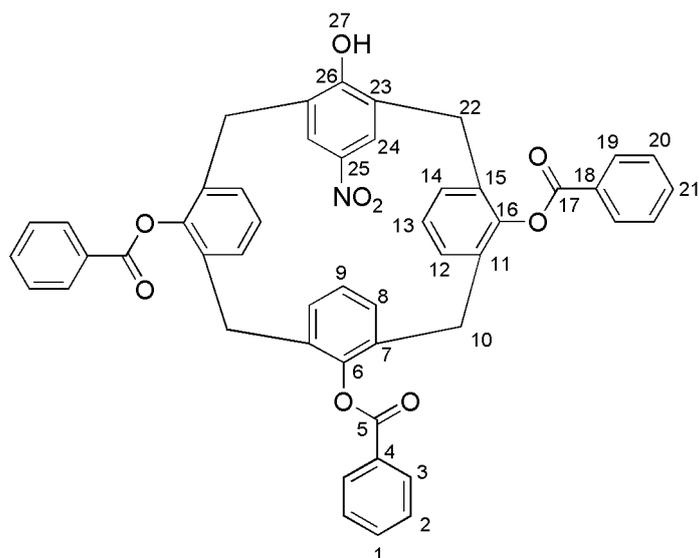
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.08 (d,  $^3J_{HH}$  = 7.3 Hz, 4 H, H<sup>19</sup>), 7.73 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.6 Hz, 2 H, H<sup>21</sup>), 7.49 – 7.56 (m, 5 H, H<sup>1</sup>, H<sup>20</sup>), 7.25 – 7.19 (m, 4 H, H<sup>2</sup>, H<sup>8</sup>), 7.05 (d,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz, 2 H, H<sup>24</sup>), 7.00 (dd,  $^3J_{HH}$  = 6.7 Hz,  $^4J_{HH}$  = 2.5 Hz, 2 H, H<sup>3</sup>), 6.89 (d,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz, 2 H, H<sup>14</sup>), 6.76 – 6.69 (m, 2 H, H<sup>9</sup>, H<sup>25</sup>), 6.61–6.55 (m, 4 H, H<sup>12</sup>, H<sup>13</sup>), 5.45 (s, 1 H, H<sup>27</sup>), 3.91 – 3.48 (m, 8 H, H<sup>10</sup>, H<sup>22</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.6 (C<sup>17</sup>), 164.0 (C<sup>5</sup>), 152.9 (C<sup>26</sup>), 148.4 (C<sup>6</sup>), 146.8 (C<sup>16</sup>), 133.9 (C<sup>21</sup>), 133.6 (C<sup>1</sup>), 133.3 (C<sup>11</sup>), 133.0 (C<sup>7</sup>), 132.7 (C<sup>15</sup>), 131.4 (C<sup>12</sup>), 130.9 (C<sup>8</sup>, C<sup>19</sup>), 130.5 (C<sup>14</sup>), 129.6 (C<sup>3</sup>), 129.3 (C<sup>24</sup>), 128.9 (C<sup>2</sup>), 128.8 (C<sup>20</sup>), 128.2 (C<sup>4</sup>), 127.9 (C<sup>18</sup>, C<sup>23</sup>), 126.1 (C<sup>13</sup>), 125.3 (C<sup>9</sup>), 119.9 (C<sup>25</sup>), 37.5 (C<sup>10</sup>), 32.5 (C<sup>22</sup>) ppm.

#### 5-Nitro-25,26,27-tribenzoyloxy-28-hydroxycalix[4]aren (4)<sup>[92]</sup>

Verbindung **3** (5,00 g; 6,79 mmol) wurde in CHCl<sub>3</sub>/AcOH (3:1 (v/v), 140 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren mit HNO<sub>3</sub> (65 %ig; 470  $\mu$ L; 6,79 mmol) versetzt und anschließend für 30 min bei 25 °C stehen gelassen, wobei sich die Lösung gelb verfärbte. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und der zurückbleibende Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 5,31 g (6,79 mmol; 100 %) gelber Feststoff.



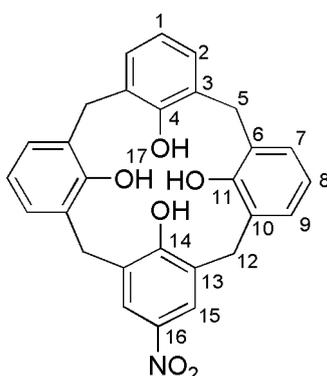
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.30 – 6.20 (m, 24 H), 7.96 (s, 2 H, H<sup>24</sup>), 4.32 (br, 4 H, H<sup>5</sup>), 3.92 – 3.50 (m, 8 H, H<sup>10</sup>, H<sup>22</sup>) ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

#### 5-Nitro-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (5)<sup>[92]</sup>

Verbindung **4** (2,58 g; 3,30 mmol) wurde in THF (150 mL) gelöst und die Lösung unter Rühren mit einer Lösung von NaOH (10,6 g; 265 mmol) in H<sub>2</sub>O (15 mL) versetzt. Das entstandene Zweiphasengemisch wurde so lange mit MeOH versetzt, bis sich eine homogene Lösung bildete (100 mL). Die Reaktionsmischung wurde für 48 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurden die organischen Lösungsmittel destillativ entfernt. Die verbleibende wässrige Phase wurde auf 0 °C gekühlt und mit Salzsäure (6 M) angesäuert (pH = 1). Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL), einem Wasser/Methanol-Gemisch (2 x 50 mL, 1:1 (v/v)) und Methanol (50 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in DCM (200 mL) gelöst, mit Kieselgel (5,00 g) versetzt und die Suspension wurde destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: DCM).

**Ausbeute:** 1,25 g (2,66 mmol; 81 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.18 (br, 4 H, H<sup>17</sup>), 7.98 (s, 2 H, H<sup>15</sup>), 7.11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 4 H, H<sup>7</sup>), 7.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2 H, H<sup>2</sup>), 6.80 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2 H, H<sup>8</sup>), 6.73 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1 H, H<sup>1</sup>), 4.36–4.16 (br, 4 H, H<sup>5</sup>, H<sup>12</sup>), 3.75–3.45 (s, br, 4 H, H<sup>5</sup>, H<sup>12</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.2 (C<sup>14</sup>), 148.6 (C<sup>4</sup>, C<sup>11</sup>), 142.1 (C<sup>16</sup>), 129.8 (C<sup>2</sup>), 129.4 (C<sup>13</sup>), 129.3 (C<sup>7</sup>), 129.2 (C<sup>9</sup>), 128.7 (C<sup>6</sup>), 128.0 (C<sup>10</sup>), 126.7 (C<sup>3</sup>), 124.9 (C<sup>15</sup>), 122.9 (C<sup>8</sup>), 122.7 (C<sup>1</sup>), 31.8 (C<sup>5</sup>, C<sup>11</sup>), 31.7 (C<sup>5</sup>, C<sup>11</sup>) ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

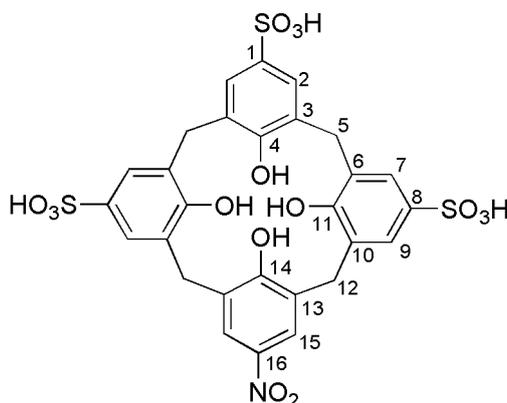
**Elementaranalyse:**

C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> O <sub>6</sub> N·1,5H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	67,73	5,28	2,82	0
experimentell	67,80	4,92	2,56	0

#### 5-Nitro-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]aren (6)<sup>[82]</sup>

Verbindung **5** (1,09 g; 2,32 mmol) wurde in DCM (20 mL) gelöst und die Lösung in einem 50 mL Headspace-Vial, wobei eine Aluminium-Brödelkappe mit Teflon-beschichteten Butylsepten als Verschluss diente, auf 50 °C erhitzt. Zur Lösung wurde konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3,18 g; 1,73 mL; 32,5 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h bei 50 °C gerührt. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der schwarze, zähe Rückstand mit DCM (3 x 25 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde in wenig EtOAc (4 mL) suspendiert, mit Et<sub>2</sub>O (40 mL) versetzt und abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Anschließend wurde das Rohprodukt wiederholt in Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL) suspendiert, zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und zuletzt im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 1,50 g (1,83 mmol; 79 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.14 (s, 2 H, H<sup>15</sup>), 7.66 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2 H, H<sup>9</sup>), 7.65 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2 H, H<sup>7</sup>), 7.60 (s, 2 H, H<sup>2</sup>), 4.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, 2 H, H<sup>5</sup>, H<sup>12</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 156.8 (C<sup>14</sup>), 152.7 (C<sup>11</sup>), 152.3 (C<sup>4</sup>), 142.3 (C<sup>16</sup>), 137.4 (C<sup>8</sup>), 137.2 (C<sup>1</sup>), 129.7 (C<sup>6</sup>), 129.2 (C<sup>10</sup>), 129.1 (C<sup>3</sup>), 128.6 (C<sup>13</sup>), 127.7 (C<sup>7</sup>), 127.6 (C<sup>9</sup>, C<sup>2</sup>), 126.1 (C<sup>15</sup>), 31.5 (C<sup>12</sup>), 31.4 (C<sup>5</sup>) ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

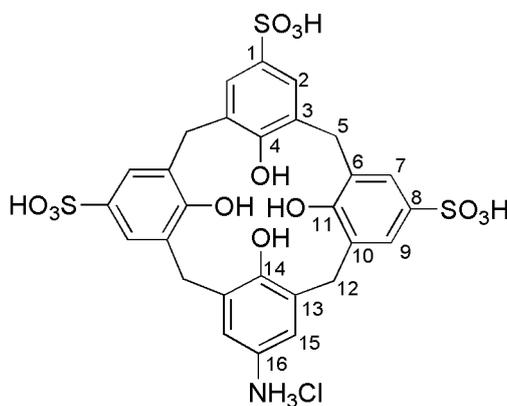
**Elementaranalyse:**

C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> O <sub>15</sub> NS <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O·0,5Et <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	42,15	4,72	1,64	11,25
experimentell	41,83	4,81	1,52	11,06

### 5-Amino-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]arenhydrochlorid (AS<sub>3</sub>C)<sup>[82]</sup>

Verbindung **6** (1,00 g; 1,41 mmol) wurde in Wasser (20 mL) gelöst und der pH-Wert der Lösung mit wässriger NaOH (1 M) auf 8 eingestellt. Anschließend wurde die gelbe Lösung mit einer Raney-Nickel-Suspension (ca. 30 Tropfen) versetzt und das Gemisch für 5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei wurde kontinuierlich Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die nun farblose Lösung wurde unter Argonatmosphäre abdekantiert, filtriert und in konzentrierte Salzsäure (20 mL) gegeben. Die entstandene Suspension wurde abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der ausgefallene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 15 mL), Wasser (15 mL) und Aceton (2 x 15 ml) gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1,04 g (1,34 mmol; 95 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 7.67 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2 H, H<sup>7</sup>), 7.64 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2 H, H<sup>9</sup>), 7.58 (s, 2 H, H<sup>2</sup>), 7.18 (s, 2 H, H<sup>15</sup>), 4.04 (s, br, 8 H, H<sup>5</sup>, H<sup>12</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 153.1 (C<sup>11</sup>), 151.8 (C<sup>4</sup>), 149.9 (C<sup>14</sup>), 137.6 (C<sup>1</sup>), 137.0 (C<sup>8</sup>), 131.0 (C<sup>16</sup>), 129.4 (C<sup>6</sup>), 129.2 (C<sup>3</sup>), 129.1 (C<sup>10</sup>), 127.6 (C<sup>7</sup>), 127.5 (C<sup>2</sup>), 127.4 (C<sup>9</sup>), 124.5 (C<sup>13</sup>), 124.5 (C<sup>15</sup>), 31.4 (C<sup>12</sup>), 31.2 (C<sup>5</sup>) ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**ESI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 225.3 (35 %)  $[M-3H]^{3-}$ , 338.5 (100 %)  $[M-2H]^{2-}$ , 349.5 (18 %)  $[M-3H+Na]^{2-}$ .

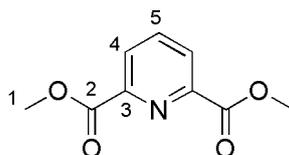
**Elementaranalyse:**

$C_{28}H_{25}O_{13}NS_3 \cdot HCl \cdot 2.8H_2O \cdot 0,2C_3H_6O$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	44,14	4,25	1,80	12,36
experimentell	44,20	4,45	1,75	12,38

### Dimethylpyridin-2,6-dicarboxylat (7)<sup>[93]</sup>

MeOH (170 mL) wurden bei 0 °C abwechselnd mit Pyridin-2,6-dicarbonsäure (16,7 g; 100 mmol) und Thionylchlorid (83,3 g; 700 mmol; 51,0 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 22 h bei 25 °C gerührt und anschließend für 2 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt, der Rückstand mit Wasser (50 mL) versetzt und der pH-Wert des Gemischs wurde mit ges. Natriumcarbonat-Lösung auf pH 8 eingestellt. Im Anschluss wurde die entstandene Suspension abfiltriert, der Feststoff in DCM (200 mL) aufgenommen und mit ges. Natriumcarbonat-Lösung (2 x 75 mL), H<sub>2</sub>O (75 mL) und ges. NaCl-Lösung (75 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 19,0 g (97,1 mmol; 97 %) farbloser Feststoff.



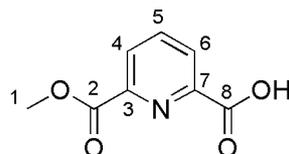
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.30 (d,  $^3J_{HH}$  = 8,0 Hz, 2H, H<sup>4</sup>), 8.01 (t,  $^3J_{HH}$  = 8.0 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.01 (s, 6H, H<sup>1</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.2 (C<sup>2</sup>), 148.3 (C<sup>3</sup>), 138.6 (C<sup>5</sup>), 128.2 (C<sup>4</sup>), 53.4 (C<sup>1</sup>) ppm.

### 6-(Methoxycarbonyl)pyridin-2-carbonsäure (8)<sup>[83]</sup>

Verbindung 7 (3,36 g; 17,2 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) in Methanol umgesetzt.

**Ausbeute:** 2,59 g (14,3 mmol; 83 %) farbloser Feststoff.



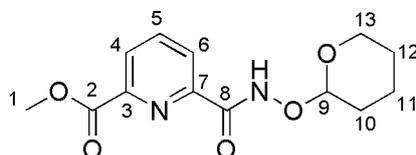
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.42 (dd,  $^3J_{HH}$  = 7.8 Hz,  $^4J_{HH}$  = 1.0 Hz, 1H), 8.36 (dd,  $^3J_{HH}$  = 7.8 Hz,  $^4J_{HH}$  = 1.0 Hz, 1H), 8.13 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.2, 163.5, 146.9, 146.5, 139.8, 129.0, 126.9, 53.3 ppm.

### 6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-2-carbonsäuremethylester (9)<sup>[83]</sup>

Verbindung **8** (1,54 g; 8,50 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,64 g (5,85 mmol; 69 %) farbloser Feststoff.



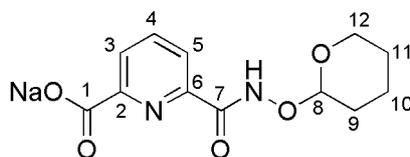
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.50 (s, 1H), 8.35 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H), 8.01 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H), 5.16 – 5.12 (m, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 1H), 2.00 – 1.82 (m, 3H), 1.72 – 1.59 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 164.7, 161.1, 150.1, 146.7, 139.3, 127.4, 125.6, 100.8, 61.2, 52.8, 27.8, 24.8, 18.0 ppm.

### 6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-2-natriumcarboxylat (HS<sub>CS</sub>)<sup>[83]</sup>

Verbindung **9** (1,36 g; 4,85 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,40 g (4,82 mmol; 100 %) farbloser Feststoff.



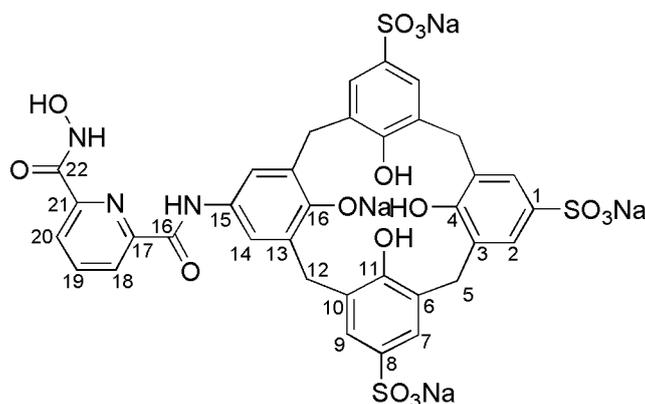
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.18 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 1H), 8.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 1H), 5.13 – 5.09 (m, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 167.5, 161.8, 156.0, 148.7, 137.6, 125.9, 121.8, 100.5, 61.1, 27.8, 24.7, 18.1 ppm.

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>CS</sub>)<sup>[83]</sup>

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>CS</sub> wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 4.2.4) gekuppelt.

**Ausbeute:** 72 mg (59 μmol, 15 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.29 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H), 8.21-8.17 (m, 2H), 7.59 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.54 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 4.39 (d, br, 4H), 3.56 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 164.6, 163.3, 159.0, 156.8, 149.4, 148.6, 140.8, 134.8, 133.3, 132.5, 132.0, 131.4, 131.1, 130.6, 126.8, 126.8, 126.7, 126.0, 125.8, 123.9, 33.4, 32.1 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

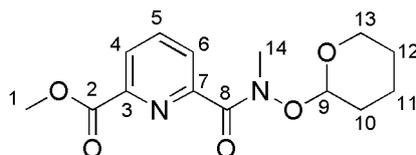
**ESI-MS:** m/z (Int.) = 279.7 (100 %) [M-4Na+H]<sup>3-</sup>, 287.2 (40 %) [M-3Na+2H]<sup>3-</sup>, 431.4 (32 %) [M-3Na+H]<sup>2-</sup>, 442.3 (22 %) [M-2Na+2H]<sup>2-</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>35</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>16</sub> S <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		36,13	3,52	3,42	7,82
experimentell		36,28	3,76	3,46	7,55

### 6-(*N*-methyl-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)carbamoyl)pyridin-2-carbonsäuremethylester (10a)

Verbindung **9** (420 mg; 1,50 mmol) wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (332 mg; 2,40 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (5 mL) suspendiert und mit Iodmethan (234 mg; 103 µL; 1,65 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 h bei 25 °C gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit CH<sub>3</sub>CN (5 mL) gewaschen. Danach wurde das Filtrat destillativ vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 1,64 g (5,85 mmol; 54 %) farbloses Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 5.41 (s, br, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, br, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.61 – 1.16 (m, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.7, 146.1, 139.1, 138.9, 126.5, 125.9, 100.8, 62.0, 52.7, 29.6, 27.8, 24.5, 18.5 ppm.

**Elementaranalyse:**

C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>3</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	57,13	6,16	9,52	0
experimentell	56,88	6,23	9,47	0

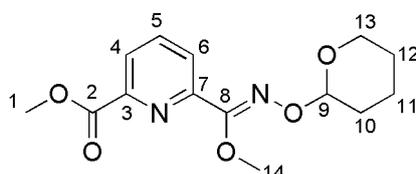
### 6-(*N*-methyl-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)carbamoyl)pyridin-2-carbonsäuremethylester (10a) & 6-(*O*-methyl-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)carbamoyl)pyridin-2-carbonsäuremethylester (10b)

Verbindung **9** (420 mg; 1,50 mmol) wurde mit NaH (60 %ig; 72 mg; 1,80 mmol) bei 0 °C in DMF (5 mL) suspendiert. Die Mischung wurde mit Iodmethan (234 mg; 103 µL; 1,65 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei 0 °C gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit CH<sub>3</sub>CN (5 mL) gewaschen und das Filtrat destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:1 (v/v)).

**Ausbeute:** **10a:** 157 g (533 µmol; 36 %) farbloser Feststoff

**10b:** 162 g (550 µmol; 37 %) farbloser Feststoff.

Die Experimentellen Daten von **10a** entsprachen den zuvor ermittelten.



**<sup>1</sup>H-NMR (10b):** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.14 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H), 8.10 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H), 5.19 – 5.14 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 3H) ppm.

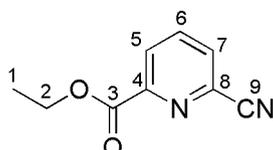
**<sup>13</sup>C-NMR (10b):** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.8, 154.1, 149.0, 147.0, 138.7, 126.9, 125.7, 100.6, 61.9, 59.1, 52.7, 28.5, 24.7, 19.2 ppm.

Elementaranalyse (10b):	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>3</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	57,13	6,16	9,52	0
	experimentell	57,04	6,11	9,42	0

### 6-Cyanopyridin-2-carbonsäureethylester (11)<sup>[94]</sup>

6-Bromopyridin-2-carbonsäureethylester (1,50 g; 6,52 mmol) und CuCN (1,17 g; 13,0 mmol) wurden unter einer Argonatmosphäre in trockenem Pyridin (7 mL) vorgelegt. Das Gemisch wurde für 6 h refluxiert, anschließend auf 25 °C abgekühlt, mit Toluol (10 mL) und Celit (2 g) versetzt und 15 min gerührt. Danach wurde es über Celit filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats destillativ entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:2 (v/v)).

**Ausbeute:** 955 mg (5,42 mmol; 83 %) farbloser Feststoff.



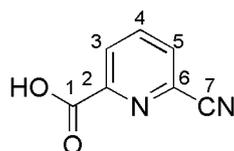
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.33 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H), 8.02 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1, 1H), 4.51 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.7, 150.0, 138.5, 134.2, 131.3, 128.0, 116.5, 62.9, 14.4 ppm.

### 6-Cyanopyridin-2-carbonsäure (12)<sup>[95]</sup>

Verbindung **11** (510 mg; 2,89 mmol) wurde in Salzsäure (1 M; 4 mL) vorgelegt. Das Gemisch wurde für 1,5 h refluxiert, anschließend auf 0 °C abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit kaltem H<sub>2</sub>O (5 mL), heißem Cyclohexan (5 mL) und einem heißen DCM/Cyclohexan-Gemisch (1:1; 4 mL) gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 955 mg (5,42 mmol; 83 %) farbloser Feststoff.



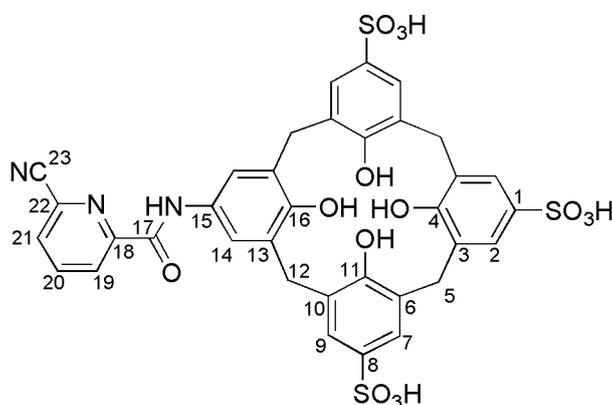
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13.81 (s, 1H), 8.33 – 8.29 (m, 1H), 8.27 – 8.23 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.7, 149.9, 139.7, 132.6, 131.8, 128.3, 117.0 ppm.

**5-(6-(Cyano)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]aren (CyS<sub>3</sub>C)**

Die Verbindungen **AS<sub>3</sub>C** (300 mg; 386 μmol) und **12** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt, wobei das Produkt in diesem Fall nicht ins Natriumsalz überführt wurde.

**Ausbeute:** 257 mg (241 μmol, 62 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.04 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 4H), 7.55 (s, 2H), 7.50 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 4.06 (d, br, 8H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 163.4, 153.3, 151.9, 151.2, 146.8, 140.3, 137.5, 136.9, 132.5, 132.1, 131.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.1, 127.6, 127.5, 127.5, 126.7, 123.5, 117.7, 31.6, 31.5 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

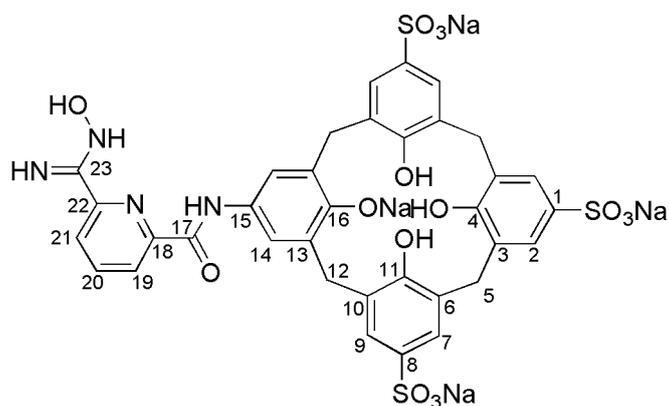
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 828.3 (67 %) [M-CN-H+2Na]<sup>+</sup>, 850.2 (92 %) [M-CN-2H+3Na]<sup>+</sup>, 866.3 (100 %) [M-CN-2H+2Na+K]<sup>+</sup>, 872.2 (66 %) [M-CN-3H+4Na]<sup>+</sup>, 888.2 (74 %) [M-CN-3H+3Na+K]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>35</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>14</sub> S <sub>3</sub> ·8H <sub>2</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		41,61	4,15	3,93	9,01
experimentell		41,36	4,01	3,65	9,25

5-(6-(Amidoximo)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (AxS<sub>3</sub>C)

Verbindung **CyS<sub>3</sub>C** (81 mg, 76  $\mu$ mol) wurde in Methanol (100  $\mu$ L) gelöst und die Lösung mit einer Lösung von Natriumhydroxid in Methanol (4 M, 150  $\mu$ L) versetzt. Zu der entstandenen Suspension wurden eine Lösung von H<sub>2</sub>NOH·HCl (35 mg, 500  $\mu$ mol) und Natriumhydroxid (20 mg, 500  $\mu$ mol) in Methanol (600  $\mu$ L) und Wasser (100  $\mu$ L) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei 25 °C gerührt. Nachdem mittels analytischer HPLC ein vollständiger Umsatz festgestellt wurde, wurde der pH-Wert der Lösung mit TFA auf 5 eingestellt und das Produkt mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Fraktionen mit reinem Produkt wurden eingesammelt, vom Lösungsmittel befreit und im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde das Produkt in wenig Wasser gelöst und solange Natronlauge (0,5 M) zugegeben, bis der pH-Wert der Lösung 7 erreichte. Die Lösung wurde zuletzt lyophilisiert.

**Ausbeute:** 58 mg (49  $\mu$ mol, 64 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 13.11 (s, 3H), 10.65 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.25 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 7.22 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 4.31 (d, br, 2H), 4.26 (d, br, 2H), 3.20 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 161.8, 156.0, 155.5, 151.1, 149.7, 149.5, 149.1, 137.7, 137.3, 136.9, 130.1, 129.0, 128.8, 128.8, 128.6, 125.6, 125.5, 125.4, 122.4, 122.3, 121.9, 32.8, 32.8 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

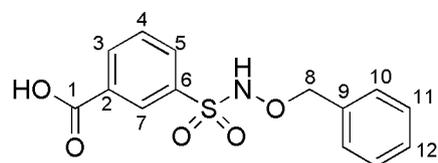
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 849.1 (22 %) [M-O-3Na+4H]<sup>+</sup>, 871.0 (56 %) [M-O-2Na+3H]<sup>+</sup>, 887.1 (13 %) [M-2Na+3H]<sup>+</sup>, 893.0 (84 %) [M-O-Na+2H]<sup>+</sup>, 909.0 (20 %) [M-Na+2H]<sup>+</sup>, 915.0 (100 %) [M-O+H]<sup>+</sup>, 931.0 (19 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	$C_{35}H_{26}N_4Na_4O_{15}S_3 \cdot 10H_2O \cdot 0,6CF_3CO_2Na$	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	36,46	3,89	4,70	8,07
	experimentell	36,37	3,78	4,57	8,28

### 3-(*N*-(Phenylmethoxy)phenylsulfonamido)-phenylcarbonsäure (14)

2-Carboxybenzolsulfonylchlorid (441 mg; 2,00 mmol) und *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid (638 mg; 4,00 mmol) wurden in wässrigem Phosphatpuffer (1 M; pH = 8; 20 mL) vorgelegt. Das Gemisch wurde für 16 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde der pH-Wert der Lösung mit konz. Salzsäure auf 3 eingestellt und mit EtOAc (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt.

**Ausbeute:** 464 mg (1,51 mmol; 75 %) farbloser Feststoff.



**$^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 13.55 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.42 (t,  $^4J_{HH} = 1.6$  Hz, 1H), 8.27 – 8.22 (m, 1H), 8.10 (ddd,  $^3J_{HH} = 7.9$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.78 (t,  $^3J_{HH} = 7.8$  Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 5H), 4.91 (s, 2H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (101 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 165.9, 137.8, 135.8, 134.1, 132.1, 131.8, 129.9, 128.9, 128.8, 128.4, 128.4, 78.3 ppm.

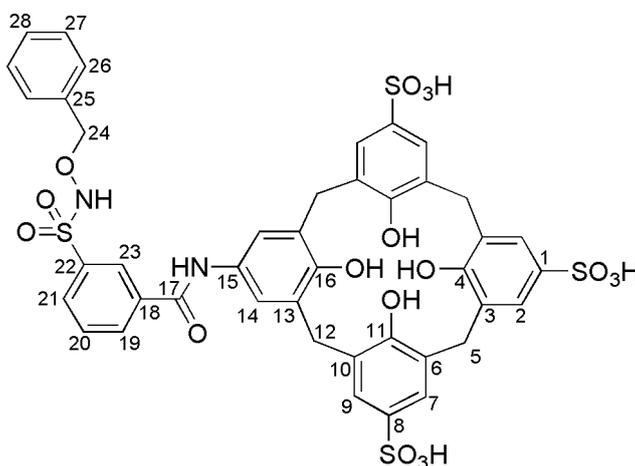
**MALDI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 308.3 (100 %)  $[M+H]^+$ , 330.3 (36 %)  $[M+Na]^+$ .

Elementaranalyse:	$C_{14}H_{13}NO_5S$	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	54,71	4,26	4,56	10,43
	experimentell	54,55	4,52	4,35	10,72

5-(3-(N-(Phenylmethoxy)phenylsulfonamido)-1-phenylcarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]aren (BnS<sub>3</sub>C)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und **14** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt, wobei das Produkt in diesem Fall nicht ins Natriumsalz überführt wurde.

**Ausbeute:** 271 mg (227 μmol, 59 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.55 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 1H), 8.14 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.63 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.41 – 7.25 (m, 5H), 7.04 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.02 (s, br, 8H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 166.9, 153.8, 152.5, 151.2, 139.6, 138.7, 138.5, 137.2, 135.1, 133.6, 132.4, 130.9, 130.5, 130.5, 130.1, 129.4, 129.4, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.0, 124.8, 124.6, 80.1, 32.1, 31.7 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

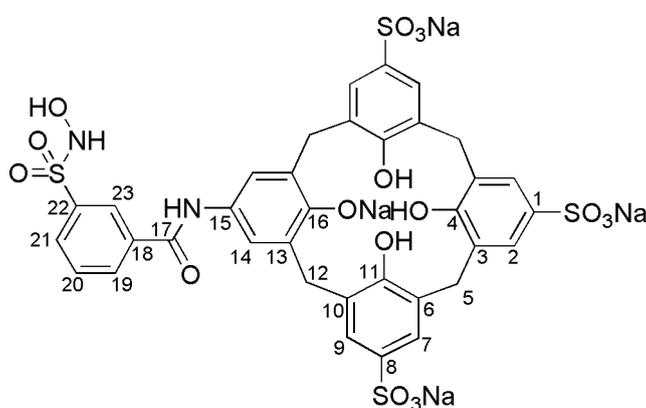
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 969.3 (35 %) [M+H]<sup>+</sup>, 991.3 (100 %) [M+Na]<sup>+</sup>, 1007.3 (13 %) [M+K]<sup>+</sup>, 1013.3 (29 %) [M-H+2Na]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>42</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>17</sub> S <sub>4</sub> ·8H <sub>2</sub> O·0,7CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	43,70	4,45	2,35	10,75
	experimentell	43,32	4,63	2,21	11,08

5-(3-(*N*-(Hydroxy)phenylsulfonamido)-1-phenylcarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri-(natriumsulfonato)calix[4]aren (SyS<sub>3</sub>C)

Verbindung **BnS<sub>3</sub>C** (75 mg; 63 μmol) wurde in einem Methanol/Wasser-Gemisch (2:1 (v/v), 7.5 mL) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 7.5 mg) versetzt. Das Gemisch wurde für 1 h bei 25 °C unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt bis mittels analytischer HPLC ein vollständiger Umsatz der Ausgangsverbindung festgestellt wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat auf etwa 1/3 des Volumens eingeeengt. Die Lösung wurde mittel präparativer HPLC aufgereinigt. Fraktionen mit reinem Produkt wurden eingesammelt, vom Lösungsmittel befreit und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde in wenig Wasser gelöst und mit Natronlauge (0,5 M) versetzt, bis der pH-Wert der Lösung 7 erreichte. Die so erhaltene Lösung wurde lyophilisiert.

**Ausbeute:** 61 mg (50 μmol, 79 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10.26 (s, 1H), 8.35 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8, 3.8 Hz, 1H), 7.63 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 7.37 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 7.31 (s, 4H), 3.90 (s, br, 8H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 163.9, 151.4, 150.2, 146.2, 144.3, 139.5, 139.4, 135.7, 131.6, 130.6, 129.0, 128.0, 127.9, 127.2, 127.0, 126.5, 126.4, 126.4, 125.4, 122.7, 31.0, 30.6 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

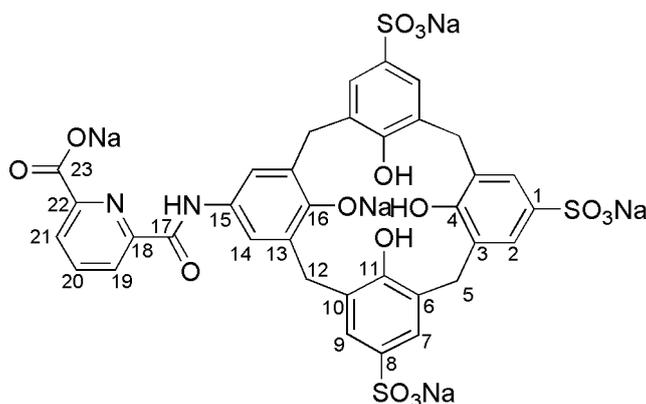
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 863.2 (56 %) [M-O-4Na+5H]<sup>+</sup>, 885.2 (100 %) [M-O-3Na+4H]<sup>+</sup>, 901.2 (12 %) [M-3Na+4H]<sup>+</sup>, 907.2 (25 %) [M-O-2Na+3H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>35</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>17</sub> S <sub>4</sub> ·11H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	35,07	3,92	2,27	10,40
	experimentell	35,03	3,95	2,24	10,52

5-(6-(Natriumcarboxylato)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (CsS<sub>3</sub>C)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und **8** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 210 mg (172 μmol, 45 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.21 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz), 8.01 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, 2H, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz), 7.52 (s, 2H), 7.49 (d, 2H, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz), 7.48 (s, 2H), 4.49 (d, br, 4H), 3.39 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 172.0, 164.3, 158.7, 157.7, 154.8, 151.0, 150.8, 139.3, 135.9, 135.2, 132.0, 131.7, 131.4, 131.2, 131.0, 127.5, 127.2, 127.2, 127.1, 124.3, 122.5, 34.0, 33.5 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**ESI-MS:** m/z (Int.) = 412.9 (100 %) [M-5Na+3H]<sup>2-</sup>, 423.8 (42 %) [M-4Na+2H]<sup>2-</sup>.

**Elementaranalyse:**

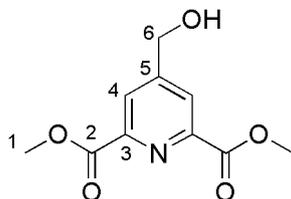
C <sub>35</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>5</sub> O <sub>16</sub> S <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	36,46	3,23	2,30	7,89
experimentell	36,21	3,43	2,25	8,10

**Dimethyl-4-(hydroxymethyl)pyridin-2,6-dicarboxylat (16)<sup>[100]</sup>**

Verbindung **7** (10,0 g; 51,2 mmol) wurde in MeOH (30 mL) gelöst und die Lösung mit wässriger HClO<sub>4</sub> (70 %ig; 22,4 mL) versetzt. Zur Reaktionsmischung wurde eine Lösung von Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (20,3 g; 51,2 mmol) in H<sub>2</sub>O (20 mL) sowie wässriges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %ig; 32,0 mL; 313 mmol) tropfenweise innerhalb von 30 min bei 0 °C zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei 0 °C und 3 h bei 25 °C gerührt. Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung auf 7 eingestellt. Anschließend wurde mit EtOAc (5 x 400 mL) extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck destillativ entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in EtOAc gelöst und mit

Kieselgel (5,00 g) versetzt. Die Suspension wurde unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:1 (v/v) → EtOAc).

**Ausbeute:** 6,62 g (29,4 mmol; 57 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.22 (s, 2H), 5.72 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, 1H), 4.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 6H) ppm.

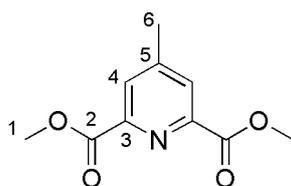
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 164.8, 155.5, 147.6, 125.1, 61.0, 52.8 ppm.

**Schmelzpunkt:** 135 °C.

#### Dimethyl-4-(methyl)pyridin-2,6-dicarboxylat (17a)

Verbindung **16** (1,52 g; 6,75 mmol) wurde in einem MeOH/DCM-Gemisch (3:1 (v/v); 72 mL) vorgelegt und mit Pd/C (10 %ig; 152 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 25 °C unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wurde sie filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: DCM/MeOH = 20:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 1,06 g (5,07 mmol; 75 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.12 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 2.49 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 164.8, 150.6, 147.6, 128.6, 52.6, 20.4 ppm.

**Schmelzpunkt:** 83 °C.

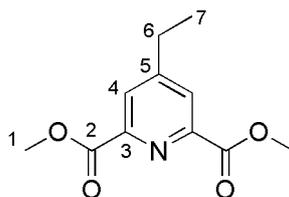
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 210.2 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	57,41	5,30	6,70	0
	experimentell	57,22	5,45	6,53	0

#### Dimethyl-4-(ethyl)pyridin-2,6-dicarboxylat (17b) <sup>[99][100]</sup>

Verbindung **7** (4,90 g; 25,0 mmol) wurde mit Propanal (5,40 mL; 4,37 g; 75,3 mmol) in wässriger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 %ig; 150 mL) vorgelegt. Zur Reaktionsmischung wurde eine Lösung von FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (2,78 g; 10,0 mmol) in H<sub>2</sub>O (5 mL) sowie wässriges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %ig; 5,10 mL; 50,0 mmol) tropfenweise innerhalb von 15 min bei 0 °C zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 3 h bei 0 °C gerührt. Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung auf 8 eingestellt. Anschließend wurde mit EtOAc (4 x 300 mL) extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die organische Phase wurde mit Kieselgel (5,00 g) versetzt und die Suspension unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 7:3 (v/v) → EtOAc).

**Ausbeute:** 1,73 g (7,75 mmol; 31 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.16 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 2.82 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H), 1.33 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.3, 156.1, 148.1, 127.7, 53.1, 28.2, 14.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** 75 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 224.2 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

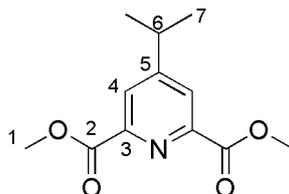
Elementaranalyse:	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	59,19	5,87	6,27	0
	experimentell	59,24	5,69	6,55	0

#### Dimethyl-4-(1-methylethyl)pyridin-2,6-dicarboxylat (17c) <sup>[99][100]</sup>

Verbindung **7** (4,90 g; 25,0 mmol) wurde mit Isobutrylaldehyd (6,85 mL; 5,40 g; 75,0 mmol) in wässriger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 %ig; 150 mL) gelöst. Zur Reaktionsmischung wurde eine Lösung von FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (2,78 g; 10,0 mmol) in H<sub>2</sub>O (5 mL) sowie wässriges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %ig; 5,10 mL; 50,0 mmol) tropfenweise innerhalb von 15 min bei 0 °C zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 3 h bei 0 °C gerührt. Der pH-Wert der

Reaktionsmischung wurde mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung auf 8 eingestellt. Anschließend wurde mit EtOAc (4 x 300 mL) extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die organische Phase wurde mit Kieselgel (5,00 g) versetzt und die Suspension unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 7:3 (v/v) → EtOAc).

**Ausbeute:** 1,95 g (8,22 mmol; 33 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.18 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 3.07 (sept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 1H), 1.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.6, 160.9, 148.4, 126.6, 53.3, 33.9, 23.1 ppm.

**Schmelzpunkt:** 60 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 238.1 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

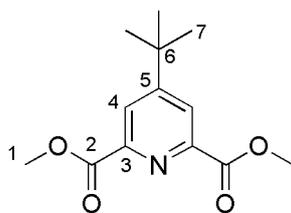
**Elementaranalyse:**

	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	60,75	6,37	5,90	0
	experimentell	60,50	6,31	5,79	0

#### Dimethyl-4-(1,1-dimethylethyl)pyridin-2,6-dicarboxylat (17d) <sup>[100]</sup>

Verbindung **7** (2,93 g; 15,0 mmol) wurde mit Pivalaldehyd (3,26 mL; 2,59 g; 30,0 mmol) in wässriger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 %ig; 60 mL) vorgelegt. Zur Reaktionsmischung wurde eine Lösung von FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (1,11 g; 4,00 mmol) in H<sub>2</sub>O (5 mL) sowie wässriges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %ig; 5,10 mL; 50,0 mmol) tropfenweise innerhalb von 15 min bei 0 °C zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 3 h bei 0 °C gerührt. Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung auf 8 eingestellt. Anschließend wurde mit EtOAc (4 x 300 mL) extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die organische Phase wurde mit Kieselgel (5,00 g) versetzt und die Suspension unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 7:3 (v/v) → EtOAc).

**Ausbeute:** 1,77 g (7,04 mmol; 47 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.31 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 1.39 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.7, 163.5, 148.4, 125.4, 53.3, 35.5, 30.6 ppm.

**Schmelzpunkt:** 98 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 252.2 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

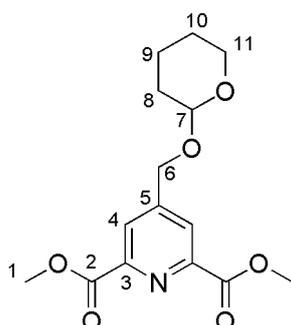
**Elementaranalyse:**

	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		62,14	6,82	5,57	0
experimentell		61,92	6,66	5,41	0

#### Dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxymethyl)pyridin-2,6-dicarboxylat (17e)

Verbindung **16** (1,13 g; 5,02 mmol) und DHP (1,36 mL; 1,26 g; 15,0 mmol) wurden in DCM (4 mL) gelöst und mit einer Lösung von PPTS (126 mg; 500 µmol) in DCM (3 mL) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde für 16 h bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsmischung wurde mit wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (5 %ig, 10 mL) und H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) gewaschen und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc).

**Ausbeute:** 1,07 g (3,46 mmol; 69 %) farbloses Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.22 (s, 2H), 4.88 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.77 – 4.73 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.65 – 1.44 (m, 4H) ppm.

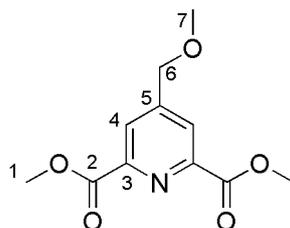
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.7, 151.4, 147.7, 125.5, 98.1, 66.1, 61.6, 52.7, 30.0, 24.9, 19.1 ppm.

Elementaranalyse:	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	58,25	6,19	4,53	0
	experimentell	58,01	5,92	4,24	0

#### Dimethyl-4-(methoxymethyl)pyridin-2,6-dicarboxylat (17f)

Verbindung **16** (1,49 g; 6,63 mmol) und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,33 g; 13,3 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in DMF (20 mL) suspendiert. Die Mischung wurde bei 25 °C mit Iodmethan (500 µL; 1,14 g; 8,03 mmol) versetzt und für 16 h bei 40 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:2 (v/v) → EtOAc/Cyclohexan = 1:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 357 mg (2,33 mmol; 35 %) farbloses Harz.



<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.19 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.39 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.3, 151.2, 148.5, 126.1, 72.4, 59.2, 53.4 ppm.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 240.1 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

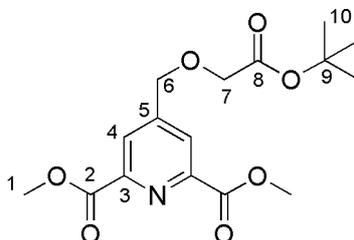
Elementaranalyse:	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	55,23	5,48	5,86	0
	experimentell	55,02	5,32	5,63	0

#### Dimethyl-4-((2-*tert*-butoxy-2-oxoethoxy)methyl)pyridin-2,6-dicarboxylat (17g)<sup>[98]</sup>

Verbindung **16** (546 mg; 2,43 mmol) und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,48 g; 4,54 mmol) wurden unter einer Argonatmosphäre in CH<sub>3</sub>CN (25 mL) suspendiert. Das Gemisch wurde bei 25 °C mit Bromessigsäure-*tert*-butylester (410 µL; 549 mg; 2,81 mmol) versetzt und für 2,5 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, der Filterkuchen mit CH<sub>3</sub>CN (5 x 5 mL) gewaschen und das Filtrat unter vermindertem

Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:2 (v/v) → EtOAc/Cyclohexan = 1:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 189 mg (557  $\mu$ mol; 23 %) farbloses Öl.



**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.32 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 1.50 (s, 9H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.1, 165.2, 150.5, 148.5, 126.2, 82.4, 71.0, 68.7, 53.4, 28.3 ppm.

**MALDI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 340.0 (100 %)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

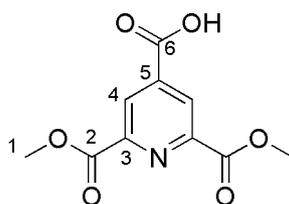
**Elementaranalyse:**

	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_7$	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	56,63	6,24	4,13	0
	experimentell	56,47	6,34	4,18	0

### 2,6-Di(methoxycarbonyl)pyridin-4-carbonsäure (17h)

Verbindung **16** (2,06 g; 9,15 mmol) wurde in Aceton gelöst und die Lösung bei 25 °C innerhalb von 1 h mit  $\text{KMnO}_4$  (2,95 g; 18,7 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bei 25 °C gerührt und anschließend mit  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung (20 %ig; 50 mL) versetzt. Die Suspension wurde filtriert und der Filterkuchen mit Wasser (3 x 40 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck destillativ vom Aceton befreit und die verbleibende wässrige Lösung wurde mit Salzsäure (1 M; 6,13 mL) angesäuert. Sie wurde mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert, danach der pH-Wert der wässrigen Phase mit konz. Salzsäure auf 2 eingestellt und erneut mit EtOAc (2 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und destillativ vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 1,86 g (7,78 mmol; 85 %) farbloser Feststoff.



**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8.54 (s, 2H), 3.95 (s, 6H) ppm.

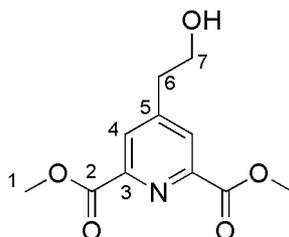
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.7, 164.0, 148.9, 141.2, 126.6, 52.9 ppm.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 240.1 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Dimethyl-4-(2-hydroxyethyl)pyridin-2,6-dicarboxylat (16b)** <sup>[98][100]</sup>

Verbindung **7** (4,15 g; 21,3 mmol) wurde mit 1,3-Propanediol (18,4 mL; 19,4 g; 255 mmol) in wässriger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 %ig; 28 mL) suspendiert. Zur Reaktionsmischung wurde eine Lösung von FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (5,90 g; 21,2 mmol) in H<sub>2</sub>O (25 mL) sowie wässriges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %ig; 17,0 mL, 149 mmol) tropfenweise innerhalb von 15 min bei 0 °C zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 30 min bei 25 °C gerührt. Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung auf 8 eingestellt. Anschließend wurde mit EtOAc (6 x 50 mL) extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:1 (v/v) → EtOAc).

**Ausbeute:** 640 mg (2,67 mmol; 16 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.16 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.70 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 2H) ppm.

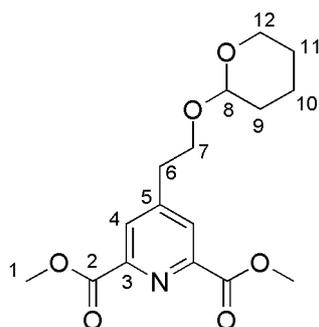
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.9, 152.7, 147.5, 128.6, 60.4, 52.6, 37.6 ppm.

**Schmelzpunkt:** 123 °C.

**Dimethyl-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)pyridin-2,6-dicarboxylat (17i)** <sup>[98]</sup>

Verbindung **16b** (460 mg; 1,90 mmol) und DHP (720 µL; 680 mg; 8,04 mmol) wurden in DCM (3 mL) gelöst. Die Lösung wurde mit einer Lösung von PPTS (48 mg; 190 µmol) in DCM (1,5 mL) und Pyridin (80 µL) bei 0 °C versetzt und für 48 h bei 40 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM (25 mL) versetzt und mit wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (5 %ig, 60 mL) und H<sub>2</sub>O (3 x 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:1 (v/v) → EtOAc).

**Ausbeute:** 1,07 g (3,46 mmol; 69 %) farbloses Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.21 (s, 2H), 4.61 – 4.57 (m, 1H), 3.91(s, 6H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 1H), 3.07 – 3.04 (m, 2H), 1.65 – 1.36 (m, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 164.8, 152.3, 147.5, 128.5, 97.6, 65.7, 61.1, 52.7, 34.4, 30.1, 25.0, 18.8 ppm.

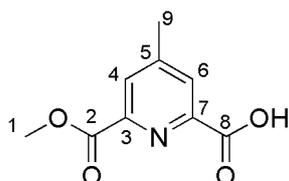
**Elementaranalyse:**

	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	59,43	6,55	4,33	0
	experimentell	59,25	6,71	4,17	0

#### 6-(Methoxycarbonyl)-4-methylpyridin-2-carbonsäure (18a)

Verbindung **17a** (1,27 g; 6,07 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Methanol als Lösungsmittel umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,04 g (5,33 mmol; 89 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.09 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.48 (s, 3H) ppm.

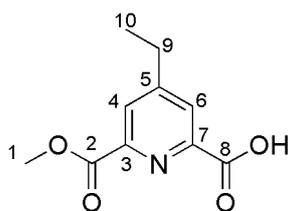
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 165.8, 165.0, 150.3, 148.7, 147.5, 128.5, 128.2, 52.6, 20.4 ppm.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 196.3 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

#### 6-(Methoxycarbonyl)-4-ethylpyridin-2-carbonsäure (18b)<sup>[99]</sup>

Verbindung **17b** (1,46 g; 6,54 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Methanol als Lösungsmittel umgesetzt.

**Ausbeute:** 928 mg (4,42 mmol; 68 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13.45 (s, br, 1H), 8.10 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.79 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 165.8, 165.0, 155.9, 148.9, 147.7, 127.3, 127.1, 52.6, 27.3, 14.2 ppm.

**Schmelzpunkt:** 78 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 210.3 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

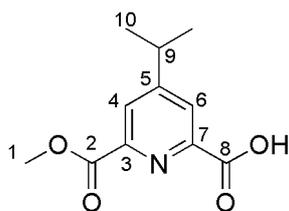
**Elementaranalyse:**

	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> ·0,6H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	54,59	5,59	6,37	0
	experimentell	54,58	5,55	6,35	0

#### 6-(Methoxycarbonyl)-4-(1-methylethyl)pyridin-2-carbonsäure (18c)<sup>[99]</sup>

Verbindung **17c** (1,95 g; 8,22 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Methanol als Lösungsmittel umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,56 g (6,27 mmol; 76 %) farbloses Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.11 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.12 (sept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 1H), 1.25 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 6H) ppm.

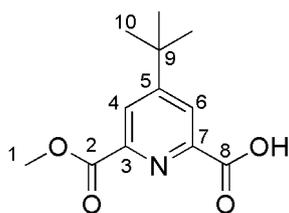
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 165.8, 165.0, 160.2, 149.1, 147.8, 125.8, 125.6, 52.6, 22.6, 20.8 ppm.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 224.2 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

#### 6-(Methoxycarbonyl)-4-(1,1-dimethylethyl)pyridin-2-carbonsäure (18d)

Verbindung **17d** (1,77 g; 7,04 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Methanol als Lösungsmittel umgesetzt.

**Ausbeute:** 970 mg (4,10 mmol; 58 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 13.50 (s, br, 1H), 8.21 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 166.0, 165.1, 162.5, 149.1, 147.9, 124.5, 124.3, 52.6, 34.9, 30.0 ppm.

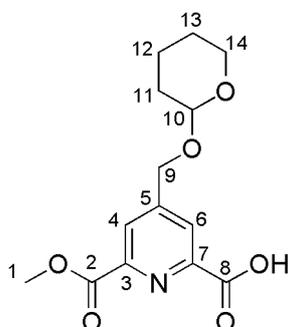
**Schmelzpunkt:** 61 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 238.4 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

#### 6-(Methoxycarbonyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)pyridin-2-carbonsäure (18e)

Verbindung **17e** (1,02 g; 3,30 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Methanol als Lösungsmittel umgesetzt.

**Ausbeute:** 770 mg (2,45 mmol; 74 %) farbloses Harz.



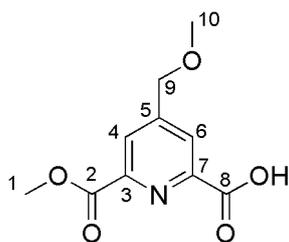
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 13.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.87 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.6 Hz, 1H), 4.77 – 4.73 (m, 1H), 4.69 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.64 – 1.44 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 165.8, 165.1, 155.3, 148.7, 147.6, 125.01, 124.8, 98.5, 66.1, 61.1, 52.8, 29.7, 24.7, 19.5 ppm.

#### 6-(Methoxycarbonyl)-4-methoxymethylpyridin-2-carbonsäure (18f)

Verbindung **17f** (553 mg; 2,31 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Methanol als Lösungsmittel umgesetzt.

**Ausbeute:** 428 mg (1,90 mmol; 82 %) farbloses Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 13.55 (s, br, 1H), 8.16 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (s, 3H) ppm.

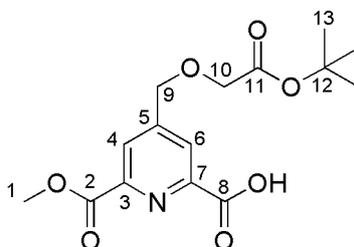
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 165.6, 164.8, 151.0, 148.9, 147.7, 125.4, 125.1, 71.2, 58.2, 52.6 ppm.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 226.1 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

#### 4-(((*Tert*-butoxycarbonyl)methoxy)methyl)-6-(methoxycarbonyl)pyridin-2-carbonsäure (**18g**)<sup>[98]</sup>

Verbindung **17g** (341 mg; 1,00 mmol) wurde unter Verwendung von LiOH anstelle von NaOH bei 0 °C mit einer Reaktionszeit von 1,5 h nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Methanol als Lösungsmittel umgesetzt. Das Produkt konnte nicht rein isoliert werden, sondern war durch Nebenprodukte verunreinigt.

**Ausbeute:** 146 mg (449  $\mu$ mol; 45 %) farbloses Harz.



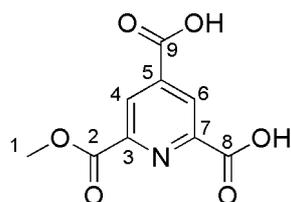
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.13 – 8.11 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 171.4, 171.0, 166.5, 156.4, 152.5, 147.8, 125.9, 125.0, 83.0, 72.0, 69.5, 49.9, 28.3 ppm.

#### 6-(Methoxycarbonyl)pyridin-2,4-dicarbonsäure (**18h**)

Verbindung **17h** (1,71 g; 7,20 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Methanol als Lösungsmittel umgesetzt. Das Produkt wurde zunächst als Natriumsalz isoliert und mittels Ionenaustauscher (Dowex DR-2030, protonierte Form) in die Dicarbonsäure überführt. Allerdings konnte **18h** nicht rein isoliert werden, sondern war durch Nebenprodukte verunreinigt.

**Ausbeute:** 1,43 g (6,34 mmol; 88 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.54 (d,  $^4J_{HH}$  = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (d,  $^4J_{HH}$  = 1.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H) ppm.

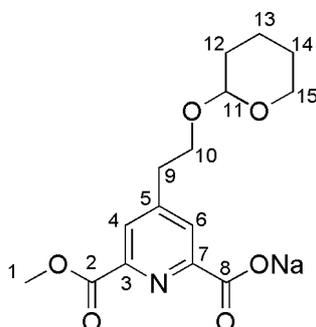
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 165.0, 164.8, 164.2, 150.1, 148.8, 141.0, 126.5, 126.3, 52.9 ppm.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 226.2 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

#### 6-(Methoxycarbonyl)-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)pyridin-2-carbonsäure (18i)<sup>[98]</sup>

Verbindung **17i** (234 mg; 724  $\mu$ mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Methanol als Lösungsmittel umgesetzt. Das Produkt wurde als Natriumsalz isoliert und enthielt noch geringfügige Verunreinigungen.

**Ausbeute:** 190 mg (574  $\mu$ mol; 79 %) farbloser Feststoff.



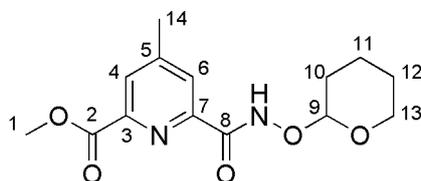
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.19 (d,  $^4J_{HH}$  = 1.4 Hz, 1H), 8.13 (d,  $^4J_{HH}$  = 1.5 Hz, 1H), 4.63 – 4.60 (m, 1H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.76 – 3.61 (m, 2H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 3.14 – 2.99 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.60 – 1.39 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 171.4, 167.2, 156.2, 153.6, 147.3, 129.0, 127.6, 100.0, 67.7, 63.0, 49.9, 36.5, 31.6, 26.5, 20.3 ppm.

### 6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-methylpyridin-2-carbonsäuremethylester (19a)

Verbindung **18a** (948 mg; 4,86 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 850 mg (2,89 mmol; 59 %) farbloses Harz.



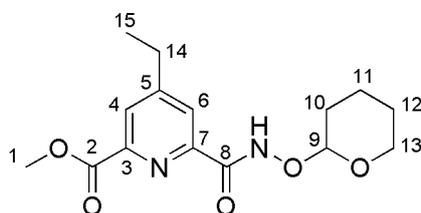
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.63 (s, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 8.02 – 8.01 (m, 1H), 5.10 – 5.07 (m, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.77 – 1.69 (m, 3H), 1.59 – 1.52 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 164.9, 161.2, 150.6, 150.0, 146.7, 128.0, 126.1, 100.8, 61.2, 52.7, 27.8, 24.7, 20.5, 18.0 ppm.

### 6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-ethylpyridin-2-carbonsäuremethylester (19b)<sup>[99]</sup>

Verbindung **18b** (928 mg; 4,42 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 832 mg (2,70 mmol; 61 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.46 (s, br, 1H), 8.18 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 2.79 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H), 2.00 – 1.82 (m, 3H), 1.71 – 1.57 (m, 3H), 1.30 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.3, 161.2, 156.5, 149.5, 146.8, 127.4, 125.3, 102.9, 62.7, 53.0, 28.5, 28.3, 25.2, 18.7, 14.2 ppm.

**Schmelzpunkt:** 85 °C.

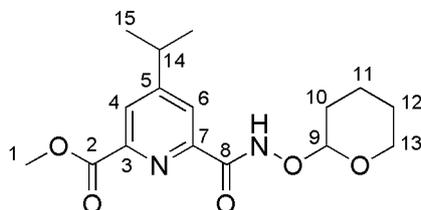
**Elementaranalyse:**

	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> NO <sub>5</sub> ·0,5H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		56,77	6,67	8,83	0
experimentell		56,82	6,58	8,83	0

6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-(1-methylethyl)pyridin-2-carbonsäuremethylester  
(19c)<sup>[99]</sup>

Verbindung **18c** (1,56 g; 6,27 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,31 g (4,10 mmol; 65 %) farbloses Harz.



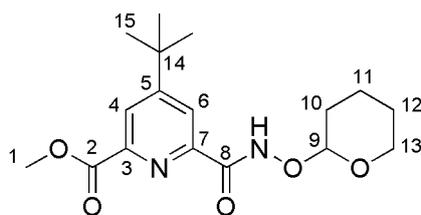
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.64 (s, 1H), 8.08 (d,  $^4J_{HH} = 1.5$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $^4J_{HH} = 1.7$  Hz, 1H), 5.11 – 5.07 (m, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 3.12 (sept,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 3H), 1.25 (d,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 164.9, 161.2, 160.5, 150.4, 147.1, 125.4, 123.4, 100.8, 61.2, 52.7, 32.9, 27.8, 24.7, 22.6, 18.0 ppm.

6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-(1,1-dimethylethyl)pyridin-2-carbonsäuremethylester  
(19d)

Verbindung **18d** (900 mg; 3,78 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 710 mg (2,10 mmol; 55 %) farbloses Harz.



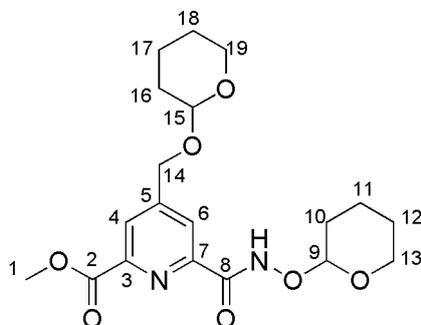
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.68 (s, 1H), 8.17 (d,  $^4J_{HH} = 1.9$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $^4J_{HH} = 1.9$  Hz, 1H), 5.11 – 5.07 (m, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55 – 3.49 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 3H), 1.59 – 1.52 (m, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 165.0, 162.7, 161.2, 150.3, 147.2, 124.0, 122.1, 100.8, 61.2, 52.7, 35.0, 29.9, 27.8, 24.7, 18.0 ppm.

6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)carbamoyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)pyridin-2-carbonsäuremethylester (19e)

Verbindung **18e** (709 mg; 2,40 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 661 mg (1,68 mmol; 70 %) farbloses Harz.



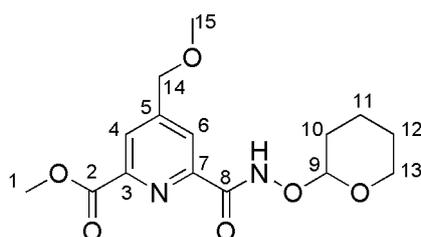
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.70 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.12 – 5.08 (m, 1H), 4.87 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.8 Hz, 1H), 4.77 – 4.73 (m, 1H), 4.70 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.7 Hz, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 1.80 – 1.67 (m, 6H), 1.60 – 1.47 (m, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 169.7, 162.6, 154.9, 150.4, 121.1, 101.4, 99.0, 67.8, 62.8, 62.5, 30.9, 29.0, 25.7, 25.6, 19.8, 19.5 ppm.

6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)carbamoyl)-4-(methoxymethyl)pyridin-2-carbonsäuremethylester (19f)

Verbindung **18f** (413 mg; 1,85 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 315 mg (970 μmol; 53 %) farbloses Harz.



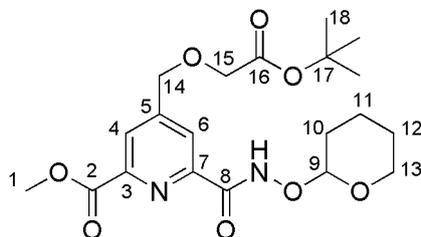
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.80 – 1.69 (m, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.7, 161.0, 151.3, 150.2, 146.9, 124.8, 123.1, 100.8, 71.3, 61.2, 58.3, 52.7, 27.8, 24.7, 18.0 ppm.

4-(((*Tert*-butoxycarbonyl)methoxy)methyl)-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxycarbonyl)pyridin-2-carbonsäuremethylester (**19g**)<sup>[98]</sup>

Verbindung **18g** (612 mg; 1,35 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 200 mg (471  $\mu$ mol; 35 %) farbloses Harz.



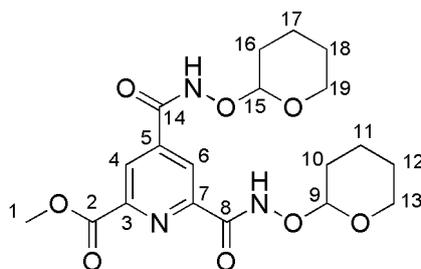
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.70 (s, 1H), 8.18 – 8.14 (m, 2H), 5.11 – 5.07 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.53 – 3.50 (m, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 6H), 1.43 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 169.1, 164.7, 161.0, 150.8, 150.2, 146.9, 124.9, 123.2, 100.8, 81.1, 70.0, 68.0, 61.2, 52.7, 27.8, 24.7, 18.0 ppm.

4,6-Bis(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxycarbonyl)pyridin-2-carbonsäuremethylester (**19h**)

Verbindung **18h** (1,13 g; 5,02 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt, wobei die verwendeten Mengen aller anderer Reagenzien verdoppelt wurden.

**Ausbeute:** 914 mg (2,16 mmol; 43 %) farbloses Harz.



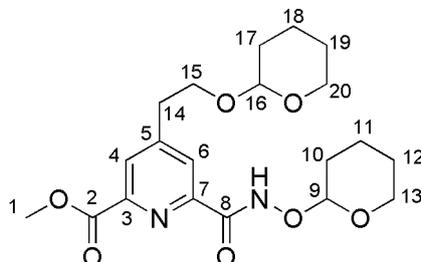
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.34 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 5.13 – 5.09 (m, 1H), 5.08 – 5.04 (m, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 6H), 1.59 – 1.51 (m, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 164.6, 164.2, 160.5, 151.0, 147.7, 142.1, 124.8, 122.9, 101.1, 100.8, 61.3, 61.2, 52.9, 27.8, 24.7, 24.7, 18.1, 18.0 ppm.

6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)pyridin-2-carbonsäuremethylester (19i)<sup>[98]</sup>

Verbindung **18h** (433 mg; 1,31 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 267 mg (653  $\mu$ mol; 50 %) farbloses Harz.



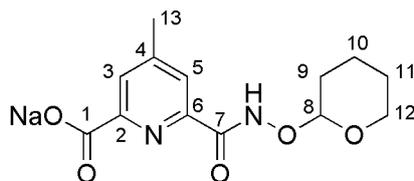
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 11.65 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.10 – 5.06 (m, 1H), 4.61 – 4.55 (m, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 3.39 – 3.35 (m, 1H), 3.10 – 2.99 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 3H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 4H), 1.48 – 1.33 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 164.9, 161.2, 152.2, 150.0, 146.7, 127.9, 126.1, 100.8, 97.6, 65.7, 61.2, 61.1, 52.7, 34.5, 30.1, 27.8, 25.0, 24.7, 18.9, 18.0 ppm.

Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-methylpyridin-2-carboxylat (HS<sub>a</sub>)

Verbindung **19a** (827 mg; 2,81 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 773 mg (2,56 mmol; 91 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.19 – 5.11 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.96 – 1.79 (m, 3H), 1.75 – 1.58 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 173.2, 165.0, 153.2, 152.2, 128.2, 128.2, 125.6, 103.3, 63.7, 28.7, 25.4, 21.4, 19.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** 180 °C (Zersetzung).

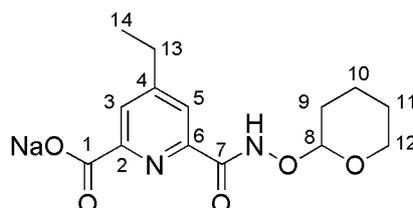
**Elementaranalyse:**

$C_{13}H_{15}N_2NaO_5$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	51,66	5,00	9,27	0
experimentell	51,08	5,13	9,07	0

**Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-ethylpyridin-2-carboxylat (HS<sub>b</sub>)<sup>[99]</sup>**

Verbindung **19b** (832 mg; 2,70 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 807 mg (2,55 mmol; 94 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.17 – 5.12 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 2.80 (q,  $^3J_{HH}$  = 7.6 Hz, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 3H), 1.72 – 1.60 (m, 3H), 1.27 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.6 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 173.3, 165.1, 158.0, 153.4, 126.9, 124.4, 103.2, 63.8, 28.9, 28.8, 25.5, 19.1, 14.6 ppm.

**Schmelzpunkt:** 200 °C (Zersetzung).

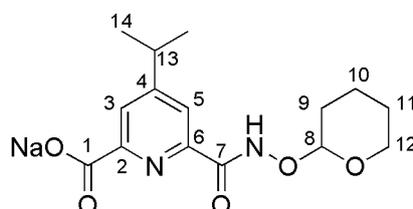
**Elementaranalyse:**

$C_{14}H_{17}N_2NaO_5$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	53,16	5,42	8,86	0
experimentell	52,74	5,48	8,64	0

**Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-(1-methylethyl)pyridin-2-carboxylat (HS<sub>c</sub>)<sup>[99]</sup>**

Verbindung **19c** (1,31 g; 4,07 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,07 g (3,23 mmol; 79 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.20 – 5.09 (m, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 3.08 (sept,  $^3J_{HH}$  = 6.4 Hz, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 3H), 1.72 – 1.57 (m, 3H), 1.29 (d,  $^3J_{HH}$  = 6.9 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 173.4, 165.1, 162.5, 153.4, 141.1, 125.6, 123.2, 103.2, 63.8, 34.4, 28.7, 28.7, 25.4, 23.2 ppm.

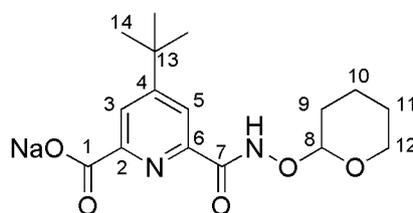
**Schmelzpunkt:** 210 °C (Zersetzung).

Elementaranalyse:	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>5</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	54,54	5,80	8,48	0
	experimentell	54,10	5,92	8,31	0

**Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-(1,1-dimethylethyl)pyridin-2-carboxylat (HS<sub>d</sub>)**

Verbindung **19d** (688 mg; 2,10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt. Das Produkt war durch Natriumacetat verunreinigt.

**Ausbeute:** 557 mg (1,62 mmol; 77 %) farbloser Feststoff.



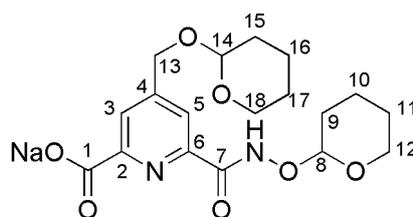
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 8.27 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H), 5.14 – 5.09 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 3H), 1.39 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 172.3, 164.3, 163.9, 154.7, 124.4, 121.0, 103.0, 63.1, 36.2, 30.9, 29.3, 26.4, 19.6 ppm.

**Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)pyridin-2-carboxylat (HS<sub>e</sub>)**

Verbindung **19e** (631 mg; 1,60 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 558 mg (1,39 mmol; 87 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.16 – 5.11 (m, 1H), 4.91 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.7 Hz, 1H), 4.84 – 4.83 (m, 1H), 4.77 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.7 Hz, 1H), 4.12 – 4.04

(m, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 5H), 1.68 – 1.55 (m, 7H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 171.5, 163.8, 157.3, 151.8, 124.2, 121.1, 103.1, 101.2, 63.1, 61.8, 30.8, 29.9, 26.2, 25.7, 19.5, 19.2 ppm.

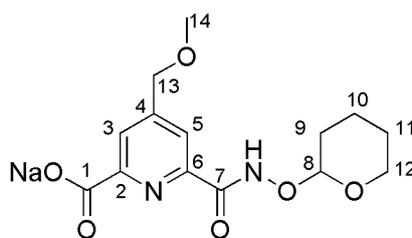
**Schmelzpunkt:** 195 °C (Zersetzung).

Elementaranalyse:	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>7</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	53,73	5,76	6,96	0
	experimentell	53,65	6,01	6,84	0

#### Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-methoxymethylpyridin-2-carboxylat (HS<sub>f</sub>)

Verbindung **19f** (308 mg; 950  $\mu$ mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 293 mg (882  $\mu$ mol; 93 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.04 (s, br, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.51 – 3.46 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.77 – 1.66 (m, 3H), 1.56 – 1.47 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 167.2, 161.6, 156.5, 148.7, 123.1, 119.2, 100.4, 72.1, 61.2, 58.0, 28.1, 24.9, 18.5 ppm.

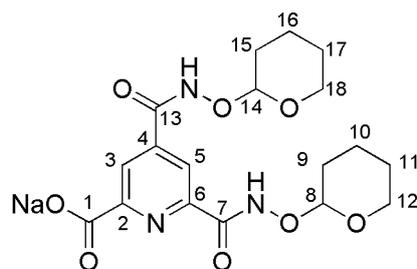
**Schmelzpunkt:** 185 °C (Zersetzung).

Elementaranalyse:	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	50,60	5,16	8,43	0
	experimentell	50,24	5,34	8,13	0

#### Natrium-4,6-bis(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-2-carboxylat (HS<sub>h</sub>)

Verbindung **19h** (640 mg, leicht verunreinigt; 1,50 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 492 mg (1,14 mmol; 76 %) farbloses Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 8.28 (s, br, 1H), 8.23 (s, br, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 1.97 – 1.79 (m, 5H), 1.75 – 1.52 (m, 7H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 165.0, 164.9, 153.8, 148.4, 139.6, 130.2, 122.3, 103.1, 101.8, 64.6, 63.9, 31.2, 29.9, 28.9, 25.7, 25.5, 20.7 ppm.

**Schmelzpunkt:** 200 °C (Zersetzung).

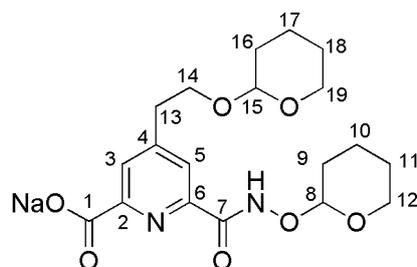
**Elementaranalyse:**

	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> NaO <sub>8</sub> ·0,5 H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	49,09	5,26	9,54	0
	experimentell	49,14	5,37	9,41	0

**Natrium-4,6-bis(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridin-2-carboxylat (HS)<sup>[98]</sup>**

Verbindung **19i** (267 mg; 654  $\mu$ mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 230 mg (552  $\mu$ mol; 84 %) farbloses Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 8.02 (s, br, 1H), 7.98 (s, br, 1H), 5.14 (s, br, 1H), 4.66 (s, br, 1H), 4.11 – 3.96 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.53 – 3.39 (m, 2H), 3.07 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 3H), 1.71 – 1.56 (m, 5H), 1.53 – 1.35 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 165.2, 153.5, 149.2, 128.5, 125.4, 100.1, 100.1, 67.9, 63.8, 63.7, 35.8, 30.9, 28.6, 28.6, 25.6, 25.4, 19.8 ppm.

**Elementaranalyse:**

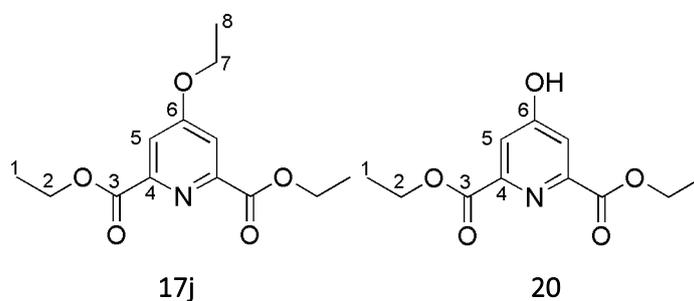
	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>7</sub> ·0,5H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	53,64	6,16	6,59	0
	experimentell	53,57	6,18	6,52	0

#### 4-Ethoxyppyridin-2,6-dicarbonsäurediethylester (17j) und 4-Hydroxypyridin-2,6-dicarbonsäurediethylester (20) <sup>[101]</sup>

Chelidamsäure Monohydrat (9,64 g; 47,9 mmol) wurde in Ethanol (200 mL) suspendiert und die Suspension mit Schwefelsäure (6,00 mL; 11,0 g; 113 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde 16 h refluxiert, anschließend auf 25 °C abgekühlt und destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit Wasser (100 mL) versetzt und der pH-Wert der Lösung wurde mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung auf 7 eingestellt. Dann wurde mit Ethylacetat (4 x 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Gemisch aus **17j** und **20** wurde säulenchromatographisch getrennt (Eluent: EtOAc).

**Ausbeute:** **17j**: 1,28 g (4,80 mmol; 10 %) farbloser Feststoff.

**20**: 8,71 g (36,4 mmol; 76 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** **17j**: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.69 (s, 2H), 4.37 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 4H), 4.27 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 2H), 1.37 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 7H) ppm.

**20**: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.56 (s, br, 1H), 7.57 (s, 2H), 4.35 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 4H), 1.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** **17j**: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 166.3, 164.2, 149.7, 114.0, 64.6, 61.6, 14.2, 14.1 ppm.

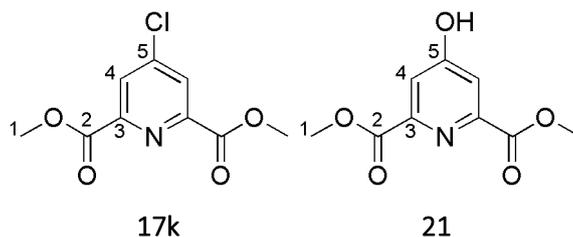
**20**: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 165.8, 164.3, 149.6, 115.2, 61.5, 14.1 ppm.

#### 4-Chlorppyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (17k) und 4-Hydroxypyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (21) <sup>[102]</sup>

Chelidamsäure Monohydrat (4,63 g; 23,0 mmol) wurde in Thionylchlorid (15,4 mL; 25,3 g; 212 mmol) gelöst und die Lösung mit DMF (0,3 mL) versetzt. Das Gemisch wurde 24 h refluxiert, anschließend auf 25 °C abgekühlt und destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde auf 0 °C gekühlt und mit Methanol (18 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 25 °C gerührt, anschließend 1 h refluxiert und danach auf – 20 °C abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, wodurch **17k** rein erhalten wurde. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und das so erhaltene Gemisch aus **17k** und **21** säulenchromatographisch getrennt (Eluent: EtOAc).

**Ausbeute:** 17j: 4,32 g (18,8 mmol; 82 %) farbloser Feststoff.

21: 631 mg (2,99 mmol; 13 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** 17k: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.30 (s, 2H), 4.03 (s, 6H) ppm.

21: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.48 (s, 2H), 3.99 (s, 6H) ppm.

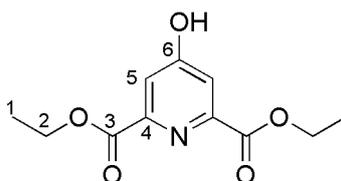
**<sup>13</sup>C-NMR:** 17j: (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.3, 149.6, 147.0, 128.5, 53.7 ppm.

21: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 166.3, 165.2, 149.7, 115.7, 53.0 ppm.

#### 4-Ethoxypyridin-2,6-dicarbonsäurediethylester (17j) und 4-Hydroxypyridin-2,6-dicarbonsäurediethylester (20)<sup>[103]</sup>

EtOH (75 mL) wurden bei 0 °C abwechselnd mit Chelidamsäure Monohydrat (7,52 g; 37,4 mmol) und Thionylchlorid (31,0 g; 260 mmol; 18,9 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 22 h bei 25 °C gerührt und anschließend für 2 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt, der Rückstand mit Wasser (50 mL) versetzt und der pH-Wert des Gemischs wurde mit ges. Natriumcarbonat-Lösung auf pH 7 eingestellt. Die entstandene Suspension wurde abfiltriert und der Feststoff mit H<sub>2</sub>O (3 x 50 mL) gewaschen. Das farblose Produkt wurde im Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 8,13 g (34,0 mmol; 91 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.56 (s, br, 1H), 7.57 (s, 2H), 4.35 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 4H), 1.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 165.8, 164.3, 149.6, 115.2, 61.5, 14.1 ppm.

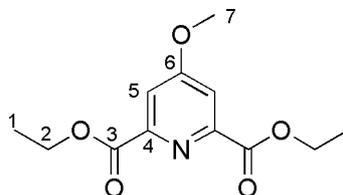
**Schmelzpunkt:** 110 °C.

#### Diethyl-4-methoxypyridin-2,6-dicarboxylat (17l)<sup>[101]</sup>

Verbindung 20 (2,40 g; 10,0 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,20 g; 16,0 mmol) wurden in DMF (20 mL) suspendiert. Die Mischung wurde und bei 25 °C mit Iodmethan (1,00 mL; 2,28 g; 16,0 mmol) versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 16 h bei 25 °C gerührt. Es wurde filtriert, das Filtrat wurde unter

vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 1,87 g (7,39 mmol; 74 %) farbloser Feststoff.



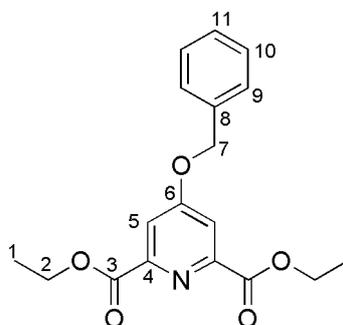
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.78 (s, 2H), 4.47 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 4H), 3.97 (s, 3H), 1.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.5, 164.7, 150.2, 113.9, 62.4, 56.0, 14.2 ppm.

#### Diethyl-4-benzyloxypyridin-2,6-dicarboxylat (17m)

Verbindung **20** (6,27 g; 26,2 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,20 g; 16,0 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN (180 mL) suspendiert. Das Gemisch wurde bei 25 °C mit Benzylbromid (3,40 mL; 4,90 g; 28,6 mmol) versetzt. Anschließend wurde es für 16 h bei 25 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, das Filtrat wurde unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 8,10 g (24,6 mmol; 94 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.86 (s, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 4.47 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 4H), 1.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 6H) ppm.

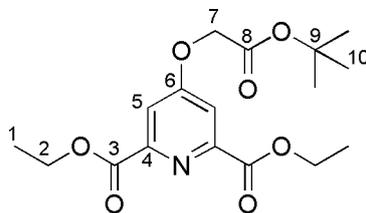
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.4, 164.5, 150.1, 134.6, 128.7, 128.6, 127.6, 114.5, 70.7, 62.2, 14.0 ppm.

#### Diethyl-4-((*tert*-butoxycarbonyl)methoxy)pyridin-2,6-dicarboxylat (17n)<sup>[99]</sup>

Verbindung **20** (2,39 g; 10,0 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,66 g; 12,0 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN (30 mL) suspendiert. Das Gemisch wurde bei 25 °C mit *tert*-Butyl-2-bromacetat (1,76 mL; 2,34 g; 12,0 mmol) versetzt. Anschließend wurde es für 1 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, das Filtrat

wurde unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 3:7 (v/v) → EtOAc).

**Ausbeute:** 3,27 g (9,24 mmol; 92 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.77 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.47 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 6H) ppm.

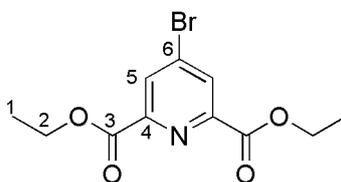
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.3, 166.1, 164.6, 150.4, 114.4, 83.6, 65.2, 60.5, 28.1, 14.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** 48 °C.

#### Diethyl- 4-bromopyridin-2,6-dicarboxylat (17o)<sup>[105]</sup>

Brom (6,39 g; 2,05 mL; 40,0 mmol) und Phosphortribromid (10,8 g; 3,80 mL; 40,0 mmol) wurden in Tetrachlormethan (30 mL) vorgelegt und die Lösung 10 min bei 25 °C gerührt. Chelidamsäure Monohydrat (2,01 g; 10,0 mmol) wurden zur Reaktion zugegeben und die Mischung 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde Ethanol (10 mL) langsam zugegeben und zuerst 1 h bei 25 °C und dann 1 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion wurde auf 25 °C abgekühlt, das Lösungsmittel destillativ entfernt, der Rückstand mit Eiswasser (100 mL) versetzt und die Mischung 1 h gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mehrfach mit Wasser gewaschen (4 x 40 mL) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 1,66 g (5,49 mmol; 55 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.43 (s, 2H), 4.49 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 4H), 1.46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 6H) ppm.

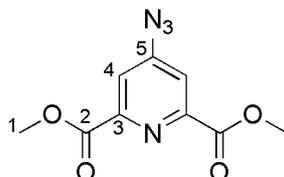
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.7, 149.6, 135.1, 131.2, 62.9, 14.4 ppm.

**Schmelzpunkt:** 92 °C.

### Dimethyl- 4-azidopyridin-2,6-dicarboxylat (17p)<sup>[106]</sup>

Verbindung **17k** (3,00 g; 13,1 mmol) und Natriumazid (8,52 g; 13,1 mmol) wurden in DMF (43 mL) gelöst und die Lösung 12 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 25 °C abgekühlt, in eiskaltes Wasser (110 mL) gegossen und die Mischung 5 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mehrfach mit Wasser gewaschen (4 x 10 mL) und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 2,60 g (11,0 mmol; 84 %) gelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.87 (s, 2H), 3.92 (s, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.2, 151.3, 149.1, 118.2, 53.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** 160 °C.

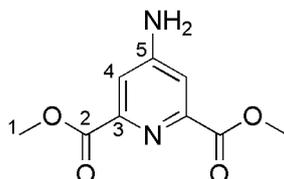
**Elementaranalyse:**

C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	45,77	3,41	23,72	0
experimentell	45,65	3,34	23,73	0

### Dimethyl- 4-aminopyridin-2,6-dicarboxylat (22)<sup>[106]</sup>

Verbindung **17p** (1,73 g; 7,30 mmol) und Pd/C (10 %ig; 200 mg) wurden in einem DCM/MeOH-Gemisch (1:1 (v/v); 50 mL) gelöst und die Lösung 72 h bei 25 °C unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit DMF (450 mL) verdünnt, die resultierende Mischung über Celit filtriert und der Filterkuchen mit DMF (3 x 100 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 1,12 g (5,33 mmol; 73 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.36 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 3.84 (s, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 165.5, 156.3, 148.0, 112.0, 52.3 ppm.

Schmelzpunkt: 144 °C.

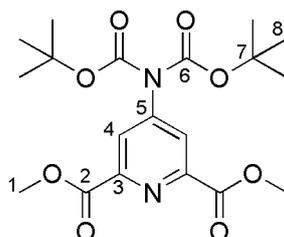
Elementaranalyse:

C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	51,43	4,80	13,30	0
experimentell	51,28	4,91	13,28	0

#### Dimethyl- 4-(*N,N*-di(*tert*-butoxycarbonyl)pyridin-2,6-dicarboxylat (17q)<sup>[107]</sup>

Verbindung **22** (640 mg; 3,05 mmol) und Di-*tert*-butyldicarbonat (1,46 g; 6,71 mmol) wurden in DMF (3 mL) gelöst und die Lösung mit Pyridin (157 mg; 2,00 mmol; 160 µL) sowie NEt<sub>3</sub> (117 mg; 1,17 mmol; 160 µL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei 85 °C gerührt. Anschließend wurde sie in Wasser (400 mL) gegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und dieser mehrfach mit Wasser gewaschen (3 x 20). Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/*n*-Hexan = 1:9 (v/v) → EtOAc/*n*-Hexan = 7:3 (v/v)).

**Ausbeute:** 563 mg (5,33 mmol; 45 %) beigefarbener Feststoff.



<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.13 (s, 2H), 4.03 (s, 6H), 1.46 (s, 18H) ppm.

Schmelzpunkt: 172 °C.

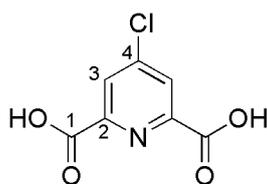
Elementaranalyse:

C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	51,43	4,80	13,30	0
experimentell	51,28	4,91	13,28	0

#### 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäure (23)<sup>[108]</sup>

Chelidamsäure Monohydrat (4,63 g; 23,0 mmol) wurde in Thionylchlorid (15,4 mL; 25,3 g; 212 mmol) gelöst und die Lösung mit DMF (0,3 mL) versetzt. Das Gemisch wurde 24 h refluxiert, anschließend auf 25 °C abgekühlt und destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde auf 0 °C gekühlt und mit Wasser (20 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 25 °C und danach 1 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 4,03 g (20,0 mmol; 87 %) farbloser Feststoff.



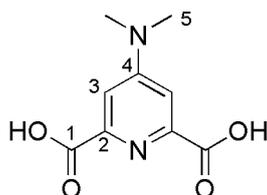
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.24 (s, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.7, 150.1, 145.4, 127.4 ppm.

#### 4-(Dimethylamino)pyridin-2,6-dicarbonsäure (**24**)<sup>[108]</sup>

Verbindung **23** (1,00 g; 4,96 mmol) wurde in wässriger Dimethylamin-Lösung (40 %ig; 15 mL) gelöst und in einem Bombenrohr 90 h auf 120 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf 25 °C abgekühlt und mit konzentrierter Schwefelsäure angesäuert (pH = 5). Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit wenig kaltem Wasser, Dichlormethan und Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

**Ausbeute:** 852 mg (4,05 mmol; 82 %) farbloser Feststoff.



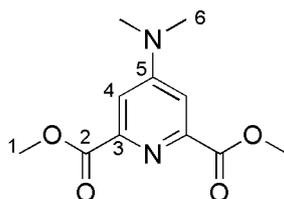
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.36 (s, 2H), 3.12 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 161.8, 160.2, 140.5, 110.3, 41.3 ppm.

#### Dimethyl-4-(dimethylamino)pyridin-2,6-dicarboxylat (**17r**)

Verbindung **24** (600 mg; 2,85 mmol) wurde in MeOH (20 mL) gelöst und die Lösung bei 0 °C mit Thionylchlorid (3,28 g; 27,5 mmol; 2,00 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt, der Rückstand mit Wasser (30 mL) versetzt und die wässrige Phase mit ges. Natriumcarbonat-Lösung auf pH 9 eingestellt. Sie wurde mit EtOAc (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumcarbonat-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 550 mg (3,53 mmol; 81 %) farbloser Feststoff.



<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.51 (s, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.16 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 165.9, 156.1, 147.8, 110.3, 53.4, 39.8 ppm.

Schmelzpunkt: 166 °C.

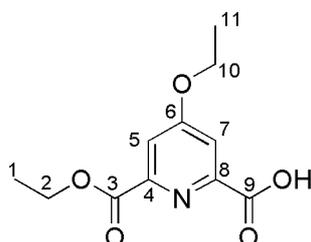
Elementaranalyse:

	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		55,46	5,92	11,76	0
experimentell		55,62	5,88	11,58	0

#### 6-(Ethoxycarbonyl)-4-ethoxypyridin-2-carbonsäure (18j)

Verbindung **17j** (2,67 g; 10,0 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Ethanol als Lösungsmittel umgesetzt.

Ausbeute: 2,13 g (8,90 mmol; 89 %) farbloser Feststoff.



<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.68 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H), 4.36 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

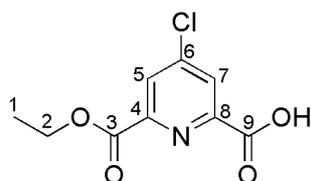
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 166.3, 165.7, 164.4, 150.6, 149.6, 113.9, 113.8, 64.6, 61.7, 14.2, 14.2 ppm.

MALDI-MS: m/z (Int.) = 240.3 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

#### 6-(Ethoxycarbonyl)-4-chlorpyridin-2-carbonsäure (18k)

Verbindung **17k** (1,29 g; 5,61 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Ethanol als Lösungsmittel umgesetzt.

Ausbeute: 1,05 g (4,57 mmol; 82 %) farbloser Feststoff.



<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.27 (s, 2H), 4.39 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

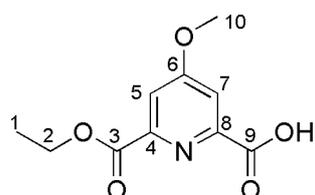
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.9, 162.7, 148.3, 148.0, 147.9, 129.1, 127.3, 63.1, 14.4 ppm.

**MALDI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 230.2 (100 %)  $[M+H]^+$ .

#### 6-(Ethoxycarbonyl)-4-methoxypyridin-2-carbonsäure (18l)<sup>[101]</sup>

Verbindung **17l** (2,53 g; 10,0 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Ethanol als Lösungsmittel umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,89 g (8,41 mmol; 84 %) farbloser Feststoff.



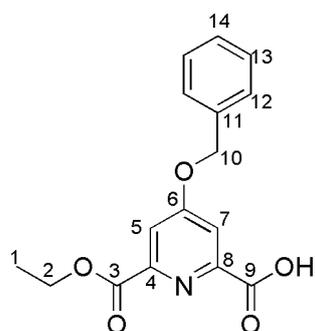
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.18 (s, br, 1H), 7.86 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.5 Hz, 1H), 4.47 (q,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.44 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.8, 163.9, 163.8, 148.5, 148.3, 115.7, 111.7, 62.6, 56.5, 14.4 ppm.

#### 6-(Ethoxycarbonyl)-4-benzyloxypyridin-2-carbonsäure (18m)

Verbindung **17m** (1,46 g; 4,43 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Ethanol als Lösungsmittel umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,23 g (4,08 mmol; 92 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.80 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.37 (q,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 166.1, 165.6, 164.2, 150.6, 149.6, 135.6, 128.6, 128.3, 127.9, 114.3, 114.1, 70.1, 61.6, 14.1 ppm.

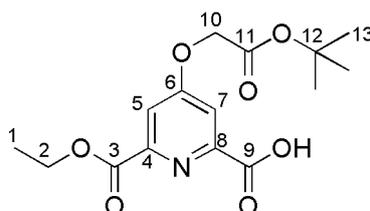
**MALDI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 302.2 (100 %)  $[M+H]^+$ .

#### 4-((*tert*-Butoxycarbonyl)methoxy)-6-(ethoxycarbonyl)pyridin-2-carbonsäure (18n)<sup>[99]</sup>

Verbindung **17n** (6,10 g; 17,2 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit 0,5 Äquivalenten NaOH und Ethanol als Lösungsmittel umgesetzt, wobei die Reaktionszeit 30 min betrug. Das Produkt konnte nicht rein isoliert werden.

. Das Produkt konnte nicht rein isoliert werden.

**Ausbeute:** 2,34 g (7,19 mmol; 83 %) farbloser Feststoff.



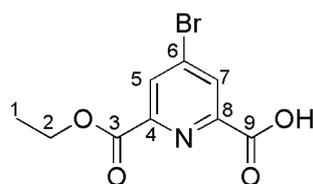
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.68 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (q,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 166.9, 165.7, 165.5, 164.1, 150.6, 149.6, 114.1, 113.9, 82.2, 65.4, 61.7, 27.6, 14.1 ppm.

#### 4-Brom-6-(ethoxycarbonyl)pyridin-2-carbonsäure (18o)

Verbindung **17o** (837 mg; 2,81 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Ethanol als Lösungsmittel umgesetzt.

**Ausbeute:** 668 mg (2,44 mmol; 83 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.39 (s, 2H), 4.39 (q,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 164.5, 163.2, 150.0, 149.0, 134.2, 130.6, 130.3, 62.0, 14.1 ppm.

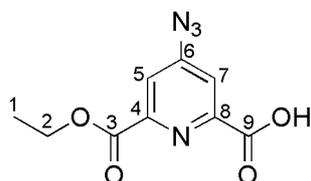
**Schmelzpunkt:** 113 °C.

**MALDI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 274.1 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

#### 4-Azido-6-(ethoxycarbonyl)pyridin-2-carbonsäure (18p)

Verbindung **17o** (709 mg; 3,00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Ethanol als Lösungsmittel umgesetzt.

**Ausbeute:** 225 mg (1,08 mmol; 36 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.85 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.2 Hz, 1H), 4.38 (q,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 3H) ppm.

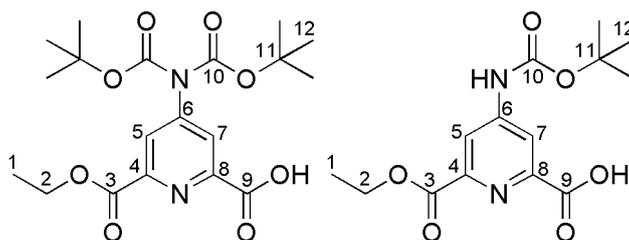
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 165.2, 163.8, 151.0, 150.5, 149.3, 117.7, 117.7, 61.8, 14.1 ppm.

**Schmelzpunkt:** 98 °C.

#### 4-(*N,N*-Di-(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-(ethoxycarbonyl)pyridin-2-carbonsäure (18q<sub>1</sub>) und 4-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-6-(ethoxycarbonyl)pyridin-2-carbonsäure (18q<sub>2</sub>)

Verbindung **17q** (742 mg; 1,81 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Ethanol als Lösungsmittel umgesetzt. Es wurde ein Gemisch aus **18q<sub>1</sub>** und **18q<sub>2</sub>** (3:2) erhalten, welches ohne Trennung weiter umgesetzt wurde.

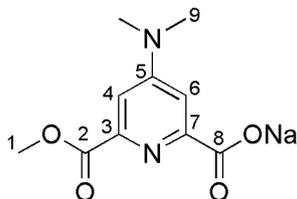
**Ausbeute:** 548 mg (1,48 mmol; 82 %) farbloser Feststoff.



#### 4-Dimethylamino-6-(ethoxycarbonyl)pyridin-2-carbonsäure (18r)

Verbindung **17r** (523 mg; 2,20 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) mit Methanol als Lösungsmittel umgesetzt. Das Produkt wurde als Natriumsalz isoliert und enthielt das zweifach hydrolysierte Nebenprodukt als Verunreinigung.

**Ausbeute:** 406 mg (1,65 mmol; 75 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.48 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.10 (s, 6H) ppm.

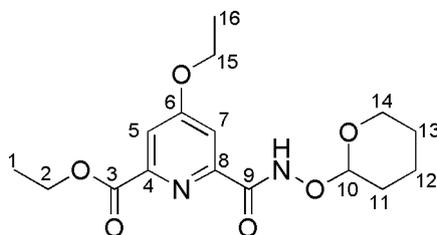
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 172.8, 168.2, 157.6, 155.8, 147.7, 110.2, 109.2, 49.8, 39.6 ppm.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 225.2 (46 %) [M-Na+2H]<sup>+</sup>, 247.1 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

#### 6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-ethoxypyridin-2-carbonsäureethylester (19j)

Verbindung **18j** (1,54 g; 6,44 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,46 g (4,33 mmol; 67 %) farbloses Harz.



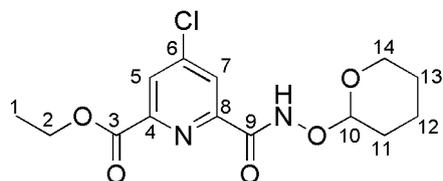
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.72 (s, 1H), 7.81 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.5 Hz, 1H), 5.17 – 5.08 (m, 1H), 4.44 (q,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 2H), 4.20 (q,  $^3J_{HH}$  = 7.0 Hz, 2H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 2.02 – 1.82 (m, 5H), 1.73 – 1.58 (m, 3H), 1.46 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.3, 164.6, 161.0, 151.4, 148.5, 115.1, 110.9, 102.8, 64.9, 62.7, 62.3, 28.2, 25.2, 18.7, 14.5, 14.4 ppm.

### 6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-chlorpyridin-2-carbonsäureethylester (19k)

Verbindung **18k** (459 mg; 2,00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 375 mg (1,14 mmol; 57 %) farbloses Harz.



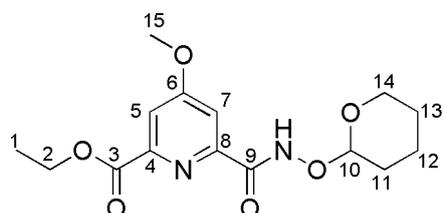
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.55 (s, 1H), 8.34 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.47 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 4H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.5, 159.8, 150.8, 148.3, 147.3, 128.0, 125.9, 103.0, 62.8, 62.7, 28.2, 25.1, 18.6, 14.4 ppm.

### 6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-methoxypyridin-2-carbonsäureethylester (19l)

Verbindung **18l** (1,83 g; 8,12 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,47 g (4,53 mmol; 56 %) farbloses Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.60 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 5.14 – 5.04 (m, 1H), 4.37 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 3H), 1.64 – 1.49 (m, 3H), 1.35 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 167.2, 164.1, 160.8, 152.0, 148.9, 113.5, 110.7, 100.8, 61.6, 61.2, 56.2, 27.8, 24.7, 18.0, 14.1 ppm.

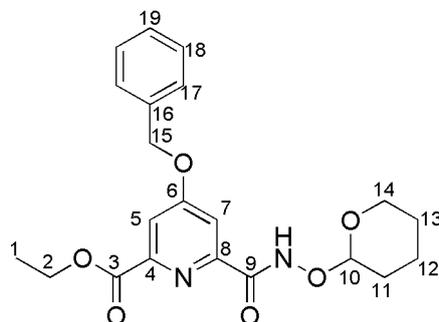
**Elementaranalyse:**

	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		55,55	6,22	8,64	0
experimentell		55,04	6,47	8,19	0

### 6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-benzyloxy-pyridin-2-carbonsäureethylester (19m)

Verbindung **18m** (1,00 g; 3,22 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 838 mg (2,09 mmol; 65 %) farbloses Harz.



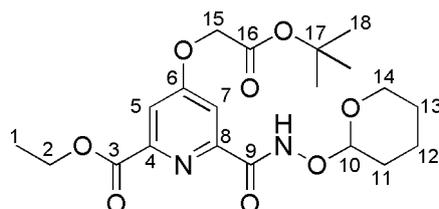
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.73 (s, 1H), 7.92 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 5.17 – 5.12 (m, 1H), 4.44 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 3H), 1.72 – 1.60 (m, 3H), 1.42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.1, 164.5, 160.8, 151.5, 148.7, 134.9, 129.0, 128.9, 127.9, 115.5, 111.2, 102.8, 70.9, 62.7, 62.3, 28.3, 25.2, 18.7, 14.4 ppm.

### 4-((*tert*-Butoxycarbonyl)methoxy)-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-2-carbonsäureethylester (19n)<sup>[99]</sup>

Verbindung **18n** (2,34 g; 7,19 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,50 g (3,53 mmol; 49 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.62 (s, 1H), 7.64 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.38 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.21 – 4.14 (m, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 3H), 1.63 – 1.50 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 166.9, 165.8, 163.9, 160.7, 152.0, 149.0, 113.9, 111.3, 100.8, 82.2, 65.3, 61.6, 61.2, 27.7, 27.6, 24.7, 18.0, 14.1 ppm.

**Schmelzpunkt:** 90 °C.

#### 4-Brom-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-2-carbonsäureethylester (19o)

Verbindung **18o** (685 mg; 2,50 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 400 mg (1,08 mmol; 43 %) farbloses Harz.



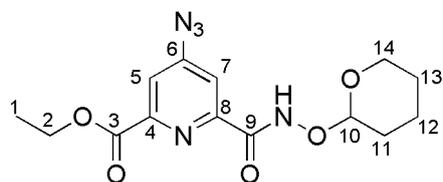
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.45 (s, 1H), 8.50 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H), 5.15 – 5.11 (m, 1H), 4.47 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.3, 159.6, 150.4, 148.0, 135.6, 131.0, 128.9, 102.9, 62.7, 62.7, 28.2, 25.1, 18.6, 14.4 ppm.

#### 4-Azido-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-2-carbonsäureethylester (19p)

Verbindung **18p** (430 mg; 1,80 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 337 mg (1,04 mmol; 58 %) farbloses Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.43 (s, 1H), 7.99 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1H), 5.15 – 5.11 (m, 1H), 4.46 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 1.99 – 1.82 (m, 3H), 1.74 – 1.58 (m, 3H), 1.44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

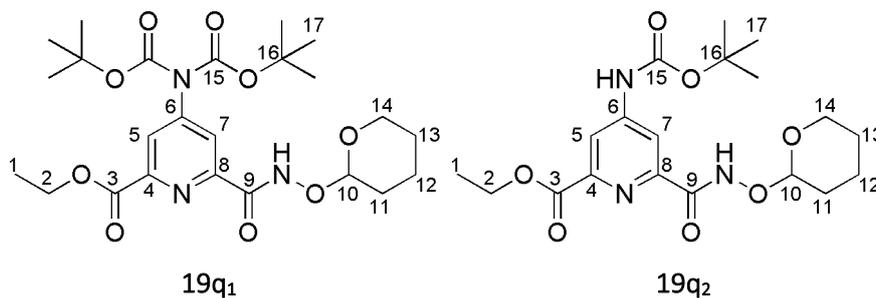
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.9, 160.1, 152.1, 151.3, 148.9, 117.9, 115.4, 102.9, 62.7, 62.6, 28.2, 25.1, 18.6, 14.4 ppm.

#### 4-(*N,N*-Di(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-2-carbonsäureethylester (19q<sub>1</sub>) und 4-(*Tert*-butoxycarbonyl)amino-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-2-carbonsäureethylester (19q<sub>2</sub>)

Das Gemisch aus **18q<sub>1</sub>** und **18q<sub>2</sub>** (547 mg; 1,49 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt. Die Produkte **19q<sub>1</sub>** und **19q<sub>2</sub>** wurden säulenchromatographisch getrennt (Eluent: EtOAc).

**Ausbeute:** 19q<sub>1</sub>: 257 mg (507 μmol; 34 %) farbloses Harz.

19q<sub>2</sub>: 182 mg (447 μmol; 30 %) farbloses Harz.



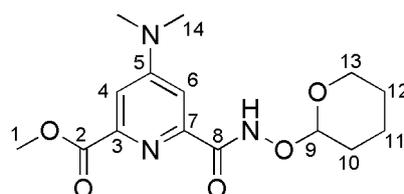
**<sup>1</sup>H-NMR:** 19q<sub>1</sub>: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.52 (s, 1H), 8.13 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 1H), 5.20 – 5.07 (m, 1H), 4.47 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.46 (s, 18H), 1.43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

19q<sub>2</sub>: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.61 (s, 1H), 8.51 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 1H), 4.45 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.21 – 4.05 (m, 1H), 3.78 – 3.62 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

#### 4-Dimethylamino-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-2-carbonsäureethylester (19r)

Verbindung **18r** (394 mg; 1,60 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt, wobei DMF als Lösungsmittel verwendet wurde. Als Nebenprodukt bildete sich das auf beiden Seiten gekoppelte Derivat, welches auf dieser Stufe nicht abgetrennt werden konnte.

**Ausbeute:** 365 mg (814 μmol; 51 %) farbloses Harz.



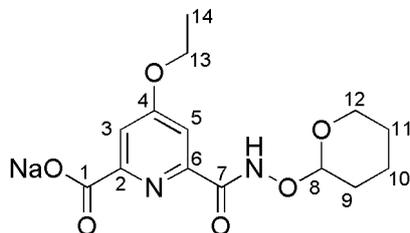
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.35 (s, 1H), 7.33 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 1H), 7.30 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.8 Hz, 1H), 5.09 – 5.05 (m, 1H), 4.18 – 4.14 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 – 3.51 (m, 1H), 3.08 (s, 6H), 1.79 – 1.71 (m, 3H), 1.60 – 1.53 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.7, 161.0, 155.3, 150.2, 147.4, 116.6, 109.1, 100.8, 61.2, 52.4, 39.0, 27.8, 24.7, 18.1 ppm.

### Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxycarbonyl-4-ethoxypyridin-2-carboxylat (HS<sub>j</sub>)

Verbindung **19j** (1,35 g; 3,99 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,31 g (3,95 mmol; 99 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.68 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.5 Hz, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 4.21 (q,  $^3J_{HH}$  = 7.0 Hz, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.70 – 1.57 (m, 3H), 1.44 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.0 Hz, 3H) ppm.

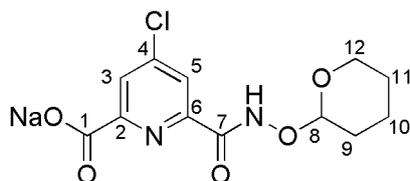
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 172.0, 168.5, 163.9, 156.6, 152.9, 112.9, 110.5, 102.9, 65.3, 63.2, 29.4, 26.4, 19.8, 14.7 ppm.

Elementaranalyse:	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		50,60	5,16	8,43	0
experimentell		50,52	5,31	8,22	0

### Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxycarbonyl-4-chlorpyridin-2-carboxylat (HS<sub>k</sub>)

Verbindung **19k** (281 mg; 855  $\mu$ mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 230 mg (713  $\mu$ mol; 83 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.13 (d,  $^4J_{HH}$  = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d,  $^4J_{HH}$  = 1.9 Hz, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.70 – 1.57 (m, 3H) ppm.

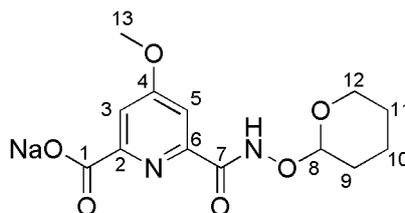
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 170.4, 162.7, 156.3, 147.1, 126.4, 123.8, 102.5, 63.1, 29.5, 26.4, 19.9 ppm.

Elementaranalyse:	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>2</sub> NaO <sub>5</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	44,67	3,75	8,68	0
	experimentell	44,12	4,02	8,34	0

#### Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-methoxypyridin-2-carboxylat (HS<sub>l</sub>)

Verbindung **19l** (408 mg; 1,26 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 349 mg (1,10 mmol; 87 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.75 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.71-3.62 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 171.8, 169.3, 163.8, 156.8, 151.5, 113.1, 110.3, 103.3, 63.1, 56.3, 29.2, 26.3, 19.5 ppm.

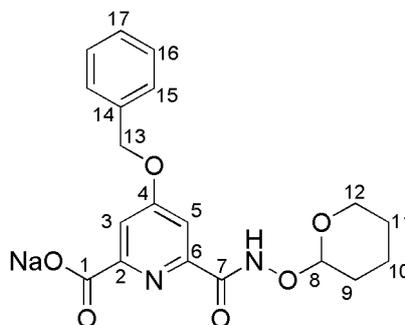
**Schmelzpunkt:** 172 °C (Zersetzung).

Elementaranalyse:	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	49,06	4,75	8,80	0
	experimentell	48,79	5,81	8,75	0

#### Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-benzyloxy-pyridin-2-carboxylat (HS<sub>m</sub>)

Verbindung **19m** (1,20 g; 3,00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,08 g (2,73 mmol; 91 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.80 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.14 – 5.08 (m, 1H), 4.21 – 4.11 (m, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 3H) ppm.

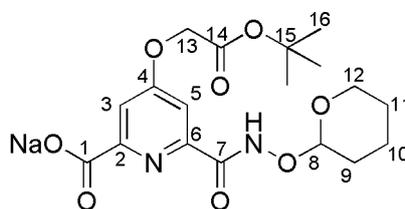
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.8, 168.3, 163.8, 156.7, 137.3, 129.7, 129.3, 128.8, 113.5, 110.9, 103.0, 71.4, 63.1, 29.3, 26.3, 19.6 ppm.

Elementaranalyse:	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>6</sub> ·0,3H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	57,09	4,94	7,01	0
	experimentell	56,87	5,01	7,12	0

**Natrium-4-((*tert*-butoxycarbonyl)methoxy)-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)carbamoyl)pyridin-2-carboxylat (HS<sub>n</sub>)<sup>[99]</sup>**

Verbindung **19n** (1,12 g; 2,63 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt, wobei als Base LiOH und als Lösungsmittel ein THF/Wasser-Gemisch (1:1 (v/v)) verwendet wurde. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC aufgereinigt.

**Ausbeute:** 437 mg (1,09 mmol; 41 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 7.73 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H), 5.13 – 5.07 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 3H), 1.49 (s, 9H) ppm.

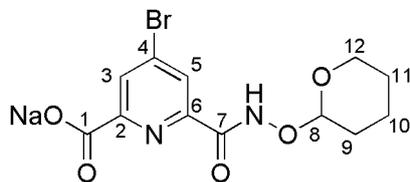
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 171.4, 168.8, 167.8, 163.6, 156.9, 151.3, 113.8, 110.8, 103.3, 84.0, 66.4, 63.0, 29.1, 28.3, 26.3, 19.4 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-bromopyridin-2-carboxylat (HS<sub>o</sub>)**

Verbindung **19o** (198 mg; 530  $\mu$ mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 150 mg (408  $\mu$ mol; 77 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 8.12 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H), 5.09 – 5.04 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.73 – 1.54 (m, 4H) ppm.

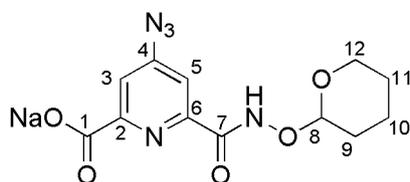
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 172.4, 164.3, 155.8, 154.5, 135.2, 128.1, 127.5, 102.0, 64.7, 29.8, 25.7, 20.8 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-azidopyridin-2-carboxylat (HS<sub>p</sub>)**

Verbindung **19p** (300 mg; 895  $\mu$ mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 250 mg (759  $\mu$ mol; 85 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 7.64 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.67 – 1.55 (m, 3H) ppm.

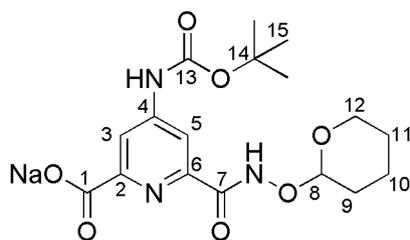
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 172.8, 164.6, 155.3, 152.2, 115.7, 115.7, 114.6, 102.3, 64.4, 29.5, 25.6, 20.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**Natrium-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-2-carboxylat (HS<sub>q</sub>)**

Ein Gemisch aus **19q<sub>1</sub>** (240 mg; 471  $\mu$ mol) und **19q<sub>2</sub>** (170 mg; 415  $\mu$ mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 232 mg (576  $\mu$ mol; 65 %) farbloser Feststoff.



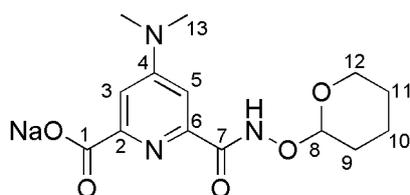
**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$  (v/v)):  $\delta = 7.95$  (s, 1H), 7.88 (s, br, 1H), 5.14 – 5.04 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 1H), 3.71 – 3.59 (m, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 3H), 1.53 (s,  $J = 7.9$  Hz, 9H) ppm.

**Schmelzpunkt:**  $>250$  °C.

**Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-4-dimethylaminopyridin-2-carboxylat (HSr)**

Verbindung **19r** (240 mg; 742  $\mu$ mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 236 mg (712  $\mu$ mol; 96 %) farbloser Feststoff.



**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.46$  (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 1H), 5.12 – 5.04 (m, 1H), 4.20 – 4.06 (m, 1H), 3.68 – 3.57 (m, 1H), 3.11 (s, 6H), 2.03 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.55 (m, 3H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 172.8, 164.6, 157.8, 154.4, 151.1, 109.3, 106.4, 102.8, 63.1, 39.5, 29.4, 26.4, 19.7$  ppm.

**Schmelzpunkt:** 205 °C.

**Elementaranalyse:**

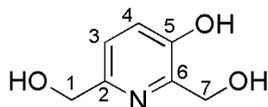
	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{NaO}_5$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		50,75	5,48	12,68	0
experimentell		50,21	5,54	12,35	0

**2,6-Bis(hydroxymethyl)pyridin-3-ol (25)<sup>[109]</sup>**

NaOH (1,00 g; 25,0 mmol) wurde in Wasser (10 mL) gelöst und die Lösung wurde mit 3-Hydroxypyridin (2,38 g; 25,0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 1 h mit wässriger Formaldehydlösung (38 %ig; 2 x 3 mL; 1 x 2 mL; 110 mmol) versetzt und anschließend für 20 h bei 90 °C

gerührt. Danach wurde Essigsäure (1,5 mL) zugegeben und die Lösung destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, mit Kieselgel (5,00 g) versetzt und die Suspension wurde unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/MeOH = 4:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 3,03 g (19,5 mmol; 78 %) beigefarbener Feststoff.



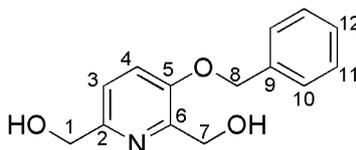
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12.07 (s, br, 1H), 8.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.75 (s, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 152.1, 145.9, 142.9, 130.8, 123.9, 58.7, 55.7 ppm.

#### 2,6-Bis(hydroxymethyl)-3-benzyloxy-pyridin (26<sub>Bn</sub>)<sup>[110]</sup>

Verbindung **25** (3,10 g; 20,0 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,42 g; 32,0 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN (60 mL) suspendiert und die Mischung mit Benzylbromid (5,13 g; 3,56 mL; 30,0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h refluxiert, anschließend auf 25 °C abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde destillativ vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 4:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 3,58 g (14,6 mmol; 73 %) farbloser Feststoff.



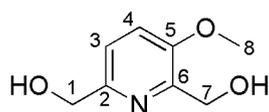
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.50 – 7.44 (m, 3H), 7.39 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 5.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.86 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz, 1H), 4.58 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 2H), 4.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 152.0, 150.5, 148.1, 136.8, 128.5, 127.9, 127.4, 120.0, 119.7, 69.39, 63.7, 59.8 ppm.

#### 2,6-Bis(hydroxymethyl)-3-methoxy-pyridin (26<sub>Me</sub>)<sup>[104]</sup>

Verbindung **25** (3,10 g; 20,0 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,42 g; 32,0 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN (40 mL) suspendiert und das Gemisch mit Iodmethan (3,40 g; 1,49 mL; 24,0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 25 °C gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde destillativ vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 4:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 2,80 g (11,4 mmol; 57 %) farbloser Feststoff.

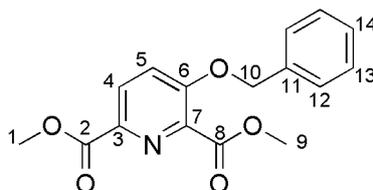


**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.40 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.29 (t,  $^3J_{HH}$  = 5.8 Hz, 1H), 4.81 (t,  $^3J_{HH}$  = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (d,  $^3J_{HH}$  = 5.7 Hz, 2H), 4.50 (d,  $^3J_{HH}$  = 5.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm.

### 3-(Benzyloxy)pyridin-2,6-dicarbonsäuremethylester (17s)

KMnO<sub>4</sub> (16,6 g; 105 mmol) wurde bei 0 °C innerhalb von 4 h zu einer Lösung von **26<sub>Bn</sub>** (10,3 g; 42,0 mmol) und NaOH (840 mg; 21,0 mmol) in Wasser (420 mL) gegeben. Anschließend wurde das Gemisch 16 h bei 25 °C gerührt. Die entstandene Suspension wurde filtriert und das Filtrat wurde mit Salzsäure (1 M) auf pH 3 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde mit kaltem Wasser (2 x 100 mL) und Methanol (50 mL) gewaschen, wodurch die Säure **27<sub>Bn</sub>** als farbloser Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde ohne weitere Aufarbeitung in MeOH (400 mL) gelöst und bei 0 °C mit Thionylchlorid (81,9 g; 50,0 mL; 420 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde 18 h bei 25 °C gerührt und anschließend für 3 h refluxiert gerührt. Nachdem die Lösung auf 25 °C abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand in wenig Wasser suspendiert. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0,5 M) auf 8 eingestellt. Danach wurde die Lösung mit EtOAc (4 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 10,1 g (33,5 mmol; 80 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.20 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 6H), 5.27 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.9, 164.7, 156.4, 140.1, 139.5, 135.1, 129.0, 128.6, 127.0, 121.3, 71.0, 53.1, 53.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** 83 °C.

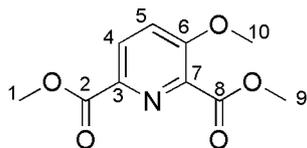
**Elementaranalyse:**

	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	63,78	5,02	4,52	0
	experimentell	63,12	4,77	4,14	0

### 3-(Methoxy)pyridin-2,6-dicarbonsäuremethylester (17t)

KMnO<sub>4</sub> (3,48 g; 22,0 mmol) wurde bei 0 °C innerhalb von 4 h zu einer Lösung von **26<sub>Me</sub>** (1,49 g; 8,81 mmol) und NaOH (1,76 g; 44,1 mmol) in Wasser (90 mL) gegeben. Anschließend wurde das Gemisch 16 h bei 25 °C gerührt. Die entstandene Suspension wurde filtriert und das Filtrat wurde mit Salzsäure (1 M) auf pH 3 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde mit kaltem Wasser (2 x 20 mL) und Methanol (10 mL) gewaschen, wodurch die Säure **27<sub>Bn</sub>** als farbloser Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde ohne weitere Aufarbeitung in MeOH (90 mL) gelöst und bei 0 °C mit Thionylchlorid (10,5 g; 6,40 mL; 88,1 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde 18 h bei 25 °C gerührt und anschließend für 3 h refluxiert. Nachdem die Lösung auf 25 °C abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand in wenig Wasser suspendiert. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0,5 M) auf 8 eingestellt. Die Lösung wurde mit EtOAc (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 1,59 g (7,06 mmol; 80 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H) ppm.

(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.0, 164.7, 155.7, 139.6, 139.3, 129.2, 119.8, 56.5, 53.1, 53.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** 99 °C.

**Elementaranalyse:**

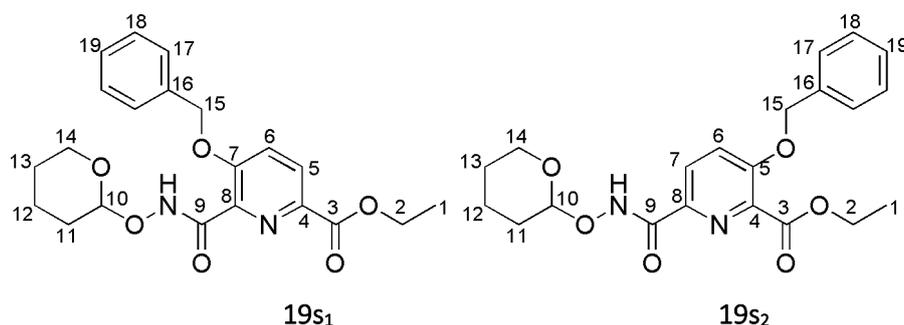
	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		53,33	4,92	6,22	0
experimentell		52,95	5,17	6,04	0

### 6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-5-benzyloxy-pyridin-2-carbonsäureethylester (19s<sub>1</sub>) und 6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-3-benzyloxy-pyridin-2-carbonsäureethylester (19s<sub>2</sub>)

Verbindung **17s** (2,48 g; 8,23 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) hydrolysiert, wobei Ethanol als Lösungsmittel verwendet wurde. Dabei wurde ein Gemisch aus **18s<sub>1</sub>** und **18s<sub>2</sub>** im Verhältnis 4,8:1 erhalten (1,88 g; 6,25 mmol; 76 %). Dieses Gemisch (1,81 g; 6,00 mmol) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) weiter umgesetzt. Die gebildeten Isomere **19s<sub>1</sub>** und **19s<sub>2</sub>** wurden chromatographisch (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 4:1 (v/v)) getrennt.

**Ausbeute:** **19s<sub>1</sub>**: 1,25 g (3,13 mmol; 52 %) farbloses Harz.

**19s<sub>2</sub>**: 311 mg (776  $\mu$ mol; 13 %) farbloses Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** **19s<sub>1</sub>**: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.18 (s, 1H), 8.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.17 – 5.10 (m, 1H), 4.41 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 1.97 – 1.82 (m, 3H), 1.67 – 1.54 (m, 3H), 1.40 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**19s<sub>2</sub>**: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.23 (s, 1H), 8.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 6H), 5.22 (s, 2H), 5.13 – 5.06 (m, 1H), 4.43 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 3H), 1.37 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** **19s<sub>1</sub>**: (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 164.2, 161.6, 157.1, 139.0, 138.7, 135.2, 129.1, 129.0, 128.5, 127.1, 122.1, 102.6, 71.1, 62.6, 61.9, 28.2, 25.2, 18.7, 14.4 ppm.

**19s<sub>2</sub>**: (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.9, 161.0, 155.9, 140.9, 139.4, 135.2, 128.9, 128.6, 127.2, 126.0, 121.6, 102.9, 71.0, 62.7, 62.1, 28.2, 25.2, 18.7, 14.3 ppm.

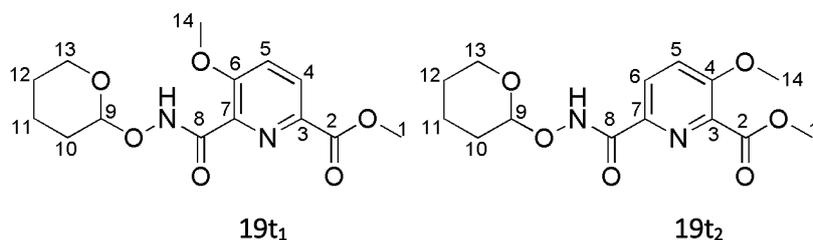
Elementaranalyse:	<b>19s<sub>1</sub></b> :	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
		theoretisch	62,99	6,04	7,00	0
		experimentell	62,65	6,18	6,93	0
	<b>19s<sub>2</sub></b> :	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
		theoretisch	62,99	6,04	7,00	0
		experimentell	63,05	5,99	6,87	0

6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-5-methoxy-pyridin-2-carbonsäuremethylester (**19t<sub>1</sub>**) und 6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-3-methoxy-pyridin-2-carbonsäuremethylester (**19t<sub>2</sub>**)

Verbindung **17t** (1,81 g; 8,05 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) hydrolysiert, wobei Methanol als Lösungsmittel verwendet wurde. Dabei wurde ein Gemisch aus **18t<sub>1</sub>** und **18t<sub>2</sub>** im Verhältnis 3:1 erhalten (1,35 g; 6,40 mmol; 80 %). Dieses Gemisch (1,31 g; 6,20 mmol) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) weiter umgesetzt. Die gebildeten Isomere **19t<sub>1</sub>** und **19t<sub>2</sub>** wurden chromatographisch (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 4:1 (v/v)) getrennt.

**Ausbeute:** **19t<sub>1</sub>**: 890 mg (2,86 mmol; 46 %) farbloses Harz.

**19t<sub>2</sub>**: 420 mg (1,36 mmol; 22 %) farbloses Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** **19t<sub>1</sub>**: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.60 (s, 1H), 8.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H), 5.09 – 4.98 (m, 1H), 4.21 – 4.11 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.58 – 3.45 (m, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 3H), 1.63 – 1.49 (m, 3H) ppm.

**19t<sub>2</sub>**: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.53 (s, 1H), 8.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H), 5.15 – 4.94 (m, 1H), 4.05–3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 3H), 1.62 – 1.48 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** **19t<sub>1</sub>**: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 165.1, 160.7, 155.2, 140.9, 139.1, 125.8, 121.2, 100.6, 61.1, 56.4, 52.5, 27.8, 24.7, 18.0 ppm.

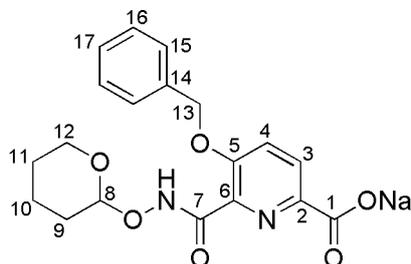
**19t<sub>2</sub>**: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.5, 161.7, 155.8, 142.8, 138.1, 127.8, 119.9, 100.8, 61.1, 56.3, 52.3, 27.8, 24.7, 18.0 ppm.

Elementaranalyse:	<b>19t<sub>1</sub></b> :	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>				
		C / %	H / %	N / %	S / %	
		theoretisch	54,19	5,85	9,03	0
		experimentell	54,75	6,13	8,72	0
	<b>19t<sub>2</sub></b> :	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>				
		C / %	H / %	N / %	S / %	
		theoretisch	54,19	5,85	9,03	0
		experimentell	54,02	5,77	8,83	0

### Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-5-(benzyloxy)pyridin-2-carboxylat (HS<sub>1</sub>)

Verbindung **19s<sub>1</sub>** (693 mg; 1,73 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 662 mg (1,68 mmol; 97 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.89 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d,  $^3J_{HH}$  = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.19 – 5.12 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 3H), 1.61 – 1.47 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 171.7, 164.7, 156.8, 147.2, 137.4, 129.7, 129.2, 128.9, 128.7, 123.6, 103.2, 71.8, 63.2, 29.2, 26.3, 19.6 ppm.

**Schmelzpunkt:** 223 °C (Zersetzung).

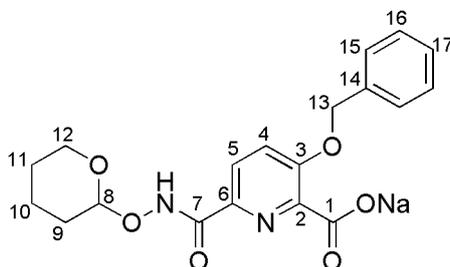
**Elementaranalyse:**

	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		57,87	4,86	7,10	0
experimentell		57,32	5,21	6,82	0

### Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-3-(benzyloxy)pyridin-2-carboxylat (HS<sub>2</sub>)

Verbindung **19s<sub>2</sub>** (424 mg; 1,06 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 410 mg (1,04 mmol; 98 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.20 (s, 1H), 7.68 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d,  $^3J_{HH}$  = 7.3 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.29 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.95 (s, br, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 1H), 1.81 – 1.63 (m, 3H), 1.58 – 1.42 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 172.2, 163.8, 156.2, 148.1, 138.1, 134.2, 128.5, 128.4, 128.1, 127.3, 123.6, 103.8, 71.7, 63.4, 29.2, 26.1, 19.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

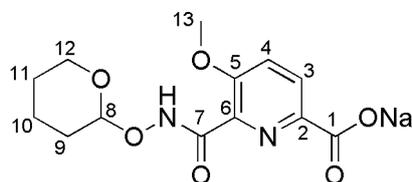
**Elementaranalyse:**

C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	57,87	4,86	7,10	0
experimentell	57,94	4,91	6,81	0

**Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-5-(methoxy)pyridin-2-carboxylat (HS<sub>t1</sub>)**

Verbindung **19t<sub>1</sub>** (850 mg; 2,72 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 771 mg (2,42 mmol; 89 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H), 5.06 – 4.99 (m, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 172.2, 165.6, 157.2, 146.3, 127.3, 127.3, 120.7, 102.2, 63.8, 56.3, 30.1, 26.6, 20.8 ppm.

**Schmelzpunkt:** 162 °C (Zersetzung).

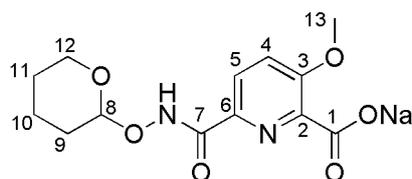
**Elementaranalyse:**

C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	49,06	4,75	8,80	0
experimentell	48,62	4,96	8,47	0

**Natrium-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)-3-(methoxy)pyridin-2-carboxylat (HS<sub>t2</sub>)**

Verbindung **19t<sub>2</sub>** (400 mg; 1,29 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 389 mg (1,22 mmol; 95 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.01 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.7 Hz, 1H), 5.09 – 5.03 (m, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.56 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 173.0, 164.1, 157.0, 124.8, 120.4, 103.4, 63.1, 56.3, 29.1, 26.3, 19.5 ppm.

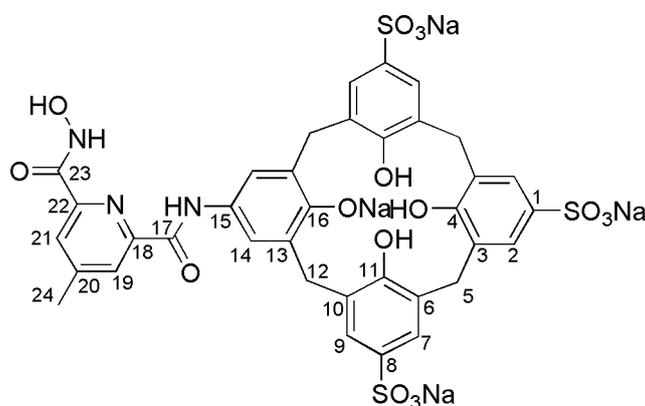
**Schmelzpunkt:** 155 °C (Zersetzung).

Elementaranalyse:	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	49,06	4,75	8,80	0
	experimentell	48,55	5,07	8,66	0

**5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-methyl-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>a</sub>)**

Die Verbindungen **AS<sub>3</sub>C** (300 mg; 386  $\mu$ mol) und **HS<sub>a</sub>** wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 160 mg (138  $\mu$ mol, 36 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.18 (d,  $^4J_{HH}$  = 0.8 Hz, 1H), 8.09 (d,  $^4J_{HH}$  = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.2 Hz, 2H), 7.63 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 4.03 (s, br, 8H), 2.53 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 163.9, 162.7, 158.9, 157.5, 152.5, 150.7, 150.2, 150.1, 135.6, 134.7, 132.2, 132.0, 131.8, 131.2, 131.2, 130.9, 127.1, 127.0, 126.0, 125.9, 123.2, 33.8, 33.1, 21.2 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

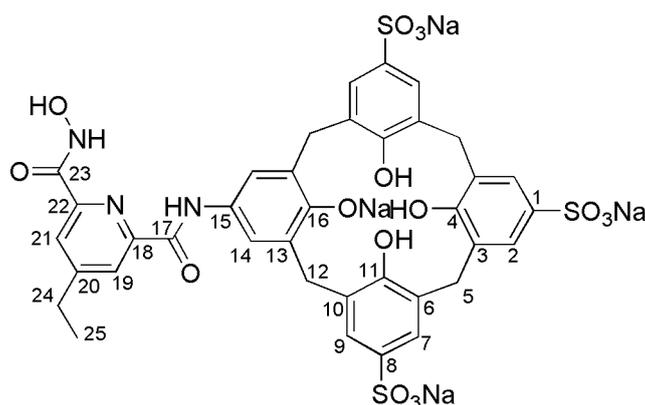
**ESI-MS:** m/z (Int.) = 427.4 (77 %) [M-4Na+2H]<sup>2+</sup>, 438.4 (100 %) [M-3Na+H]<sup>2+</sup>, 446.4 (83 %) [M-4Na+K+H]<sup>2+</sup>, 449.4 (79 %) [M-2Na]<sup>2+</sup>, 457.4 (66 %) [M-3Na+K]<sup>2+</sup>, 468.4 (55 %) [M-2Na-H+K]<sup>2+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>36</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>16</sub> S <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O·0,4CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	38,03	3,90	3,62	8,28
	experimentell	38,14	4,02	3,55	8,43

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-ethyl-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>b</sub>)<sup>[99]</sup>

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>b</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 297 mg (236 μmol, 61 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.16 (s, 1H, H<sup>21</sup>), 8.08 (s, 1H, H<sup>19</sup>), 7.56 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0 Hz, 2H, H<sup>14</sup>), 7.51 (s, 4H, H<sup>7</sup>, H<sup>9</sup>), 7.35 (s, 2H, H<sup>2</sup>), 4.64–4.36 (s, br, 4H, H<sup>5</sup>, H<sup>12</sup>), 3.48 (s, br, 4H, H<sup>5</sup>, H<sup>12</sup>), 2.83 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 2H, H<sup>24</sup>), 1.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 3H, H<sup>25</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 163.7 (C<sup>17</sup>), 163.0 (C<sup>23</sup>), 159.2 (C<sup>20</sup>), 158.2 (C<sup>4</sup>, C<sup>11</sup>), 151.0 (C<sup>23</sup>), 150.6 (C<sup>18</sup>), 150.5 (C<sup>16</sup>), 148.4 (C<sup>1</sup>, C<sup>8</sup>), 132.3 (C<sup>13</sup>), 131.7 (C<sup>10</sup>), 131.0 (C<sup>6</sup>), 130.9 (C<sup>3</sup>), 129.3 (C<sup>15</sup>), 127.3 (C<sup>19</sup>), 127.2 (C<sup>21</sup>), 124.9 (C<sup>7</sup>), 124.8 (C<sup>9</sup>), 123.3 (C<sup>2</sup>), 119.7 (C<sup>14</sup>), 34.1 (C<sup>5</sup>), 33.3 (C<sup>12</sup>), 29.3 (C<sup>24</sup>), 14.6 (C<sup>25</sup>) ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

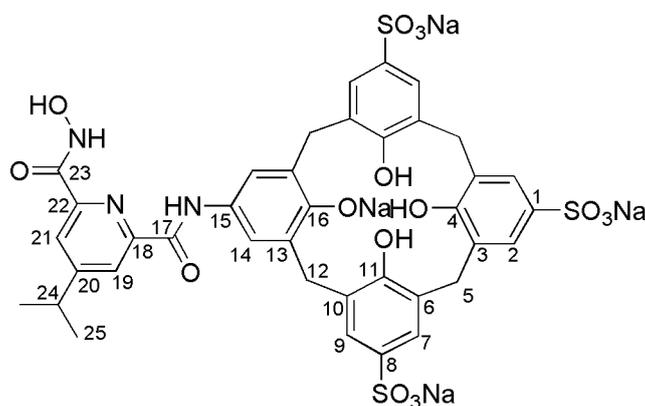
**ESI-MS:** m/z (Int.) = 289.2 (100 %) [M-4Na+H]<sup>3+</sup>, 434.4 (7 %) [M-4Na+2H]<sup>2+</sup>, 445.4 (10 %) [M-3Na+H]<sup>2+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>37</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>16</sub> S <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		37,24	3,77	3,34	7,65
experimentell		37,03	3,52	3,22	7,49

**5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-isopropyl-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri-(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>c</sub>)<sup>[99]</sup>**

Die Verbindungen **AS<sub>3</sub>C** (300 mg; 386 μmol) und **HS<sub>c</sub>** wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 152 mg (112 μmol, 29 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.10 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.50 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 4.49 (d, br, 4H), 3.39 (s, br, 4H), 3.05 (sept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 1H), 1.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 164.2, 162.7, 162.0, 158.9, 157.7, 152.4, 151.1, 150.7, 135.9, 135.1, 132.1, 131.8, 131.1, 131.1, 131.0, 127.3, 127.2, 127.1, 123.1, 122.9, 122.4, 35.2, 34.1, 33.4, 23.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

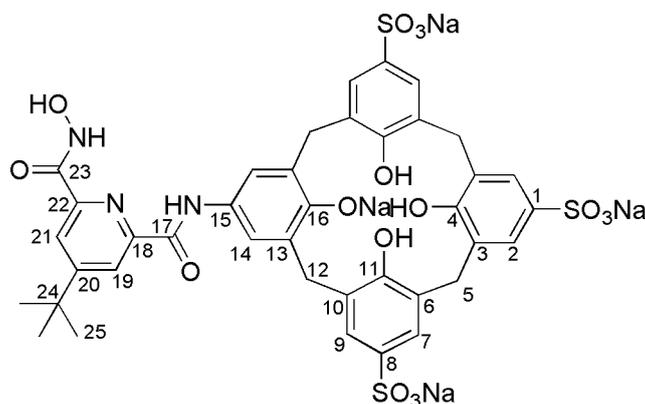
**ESI-MS:** m/z (Int.) = 463.6 (100 %) [M-2Na]<sup>2-</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>38</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>16</sub> S <sub>3</sub> ·10H <sub>2</sub> O·1,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		36,26	3,79	3,09	7,08
experimentell		36,20	3,67	3,56	6,84

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-(*tert*-butyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri-(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>d</sub>)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>c</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 55 mg (41 μmol, 11 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.31 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 12H), 7.56 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.51 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 4.49 (d, br, 4H), 3.39 (s, br, 4H), 1.40 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 164.8, 164.0, 159.1, 157.7, 151.1, 150.7, 135.9, 135.0, 132.3, 131.7, 131.1, 131.0, 130.9, 127.3, 127.2, 127.1, 123.3, 122.1, 121.9, 121.9, 36.4, 34.1, 33.4, 30.8 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

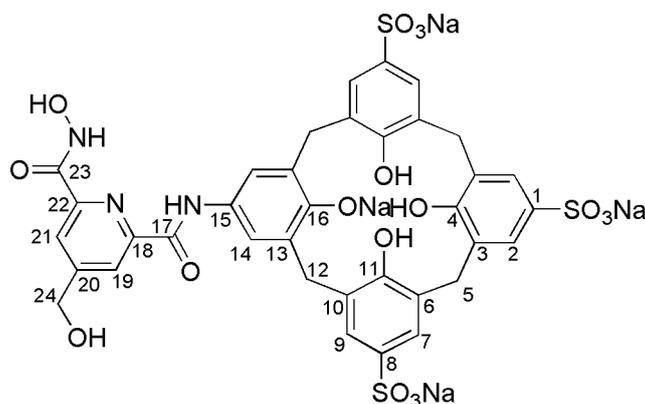
**ESI-MS:** m/z (Int.) = 298.6 (100 %) [M-4Na+H]<sup>3-</sup>, 459.4 (52 %) [M-3Na+H]<sup>2-</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>39</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>16</sub> S <sub>3</sub> ·11H <sub>2</sub> O·1,2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	36,85	4,11	3,11	7,13
	experimentell	36,90	4,13	3,09	7,27

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-(hydroxymethyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>e</sub>)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>e</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 290 mg (218 μmol, 56 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.65 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 2H), 7.63 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.03 (s, br, 8H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O = 4:1 (v/v)): δ = 164.0, 162.4, 158.9, 157.4, 155.9, 150.6, 150.3, 135.5, 134.5, 132.3, 132.0, 131.8, 131.3, 131.3, 131.2, 130.8, 127.1, 127.0, 123.3, 122.4, 122.3, 63.2, 33.7, 33.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

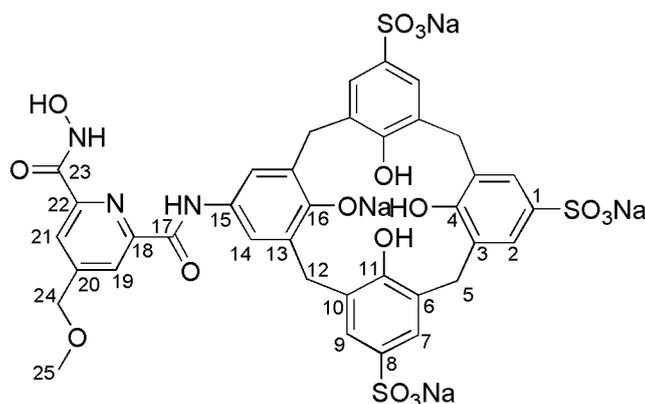
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 924.1 (38 %) [M–O–Na+2H]<sup>+</sup>, 940.1 (26 %) [M–Na+2H]<sup>+</sup>, 946.1 (100 %) [M–O+H]<sup>+</sup>, 962.1 (52 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>36</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>17</sub> S <sub>3</sub> ·13H <sub>2</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		34,27	4,01	3,15	7,22
experimentell		34,44	4,03	3,15	7,36

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-(methoxymethyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>f</sub>)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>f</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 180 mg (151 μmol, 39 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.31 – 8.29 (m, 1H), 8.23 – 8.21 (m, 1H), 7.65 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.63 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.03 (s, br, 8H), 3.48 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O = 4:1 (v/v)): δ = 163.5, 162.7, 159.3, 157.3, 152.9, 150.5, 150.3, 149.8, 135.5, 134.4, 132.4, 131.8, 131.2, 131.2, 130.8, 127.1, 127.0, 123.6, 123.4, 123.3, 73.2, 59.0, 33.8, 33.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**ESI-MS:** m/z (Int.) = 442.5 (66 %) [M–4Na+2H]<sup>2-</sup>, 453.5 (100 %) [M–3Na+H]<sup>2-</sup>, 461.5 (38 %) [M–4Na+K+H]<sup>2-</sup>, 464.4 (73 %) [M–2Na]<sup>2-</sup>, 472.5 (63 %) [M–3Na+K]<sup>2-</sup>, 483.4 (47 %) [M–2Na–H+K]<sup>2-</sup>.

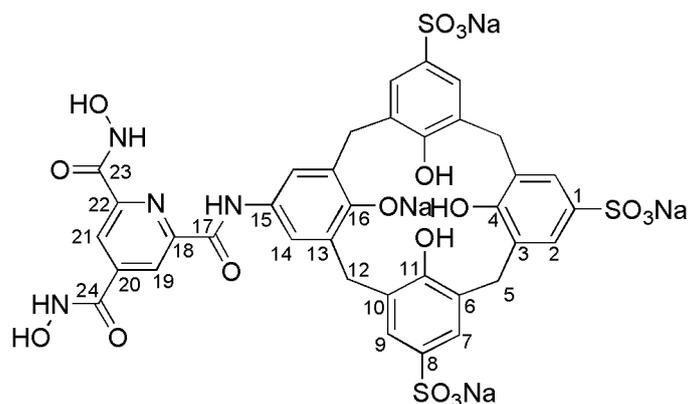
**Elementaranalyse:**

C <sub>37</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>17</sub> S <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O·0,4CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	38,08	3,97	3,52	8,07
experimentell	38,02	4,02	3,49	8,22

5-(4,6-Bis(hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natrium-sulfonato)calix[4]aren (SC<sub>h</sub>)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>h</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 180 mg (143 μmol, 37 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.65 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.53 – 7.50 (m, 4H), 7.36 (s, 2H), 4.56 (s, br, 2H), 4.42 (s, br, 2H), 3.39 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 163.7, 163.3, 163.0, 159.3, 157.7, 151.1, 150.2, 136.0, 134.9, 132.4, 131.8, 131.0, 131.0, 130.9, 127.3, 127.2, 127.2, 123.3, 122.7, 122.6, 34.2, 33.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

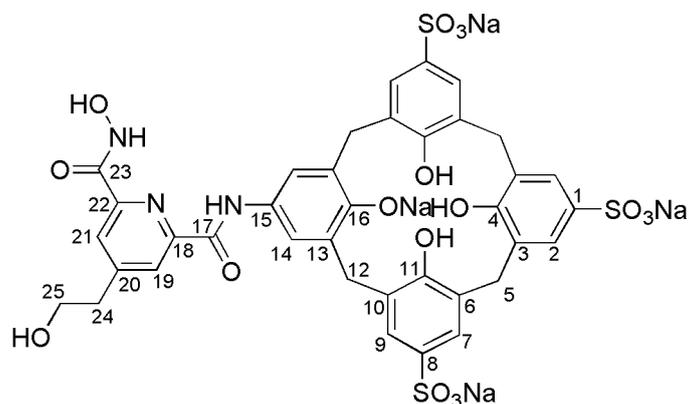
**ESI-MS:** m/z (Int.) = 450.0 (34 %) [M–4Na+2H]<sup>2-</sup>, 461.0 (47 %) [M–3Na+H]<sup>2-</sup>, 472.0 (100 %) [M–2Na]<sup>2-</sup>, 483.0 (72 %) [M–Na–H]<sup>2-</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>36</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>18</sub> S <sub>3</sub> ·12H <sub>2</sub> O·0,4CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		35,04	4,00	4,44	7,63
experimentell		34,94	3,92	4,34	7,81

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-(2-hydroxyethyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>i</sub>)<sup>[98]</sup>

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>i</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 162 mg (140 μmol, 36 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.54 – 7.52 (m, 4H), 7.37 (s, 2H), 4.57 (s, br, 2H), 4.44 (s, br, 2H), 3.87 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 2H), 3.41 (s, br, 4H), 3.00 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 163.7, 163.1, 162.5, 159.3, 157.7, 153.9, 151.1, 150.6, 136.0, 134.9, 132.4, 131.7, 131.0, 131.0, 130.9, 127.3, 127.2, 127.1, 126.2, 126.0, 123.4, 62.5, 39.5, 34.2, 33.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

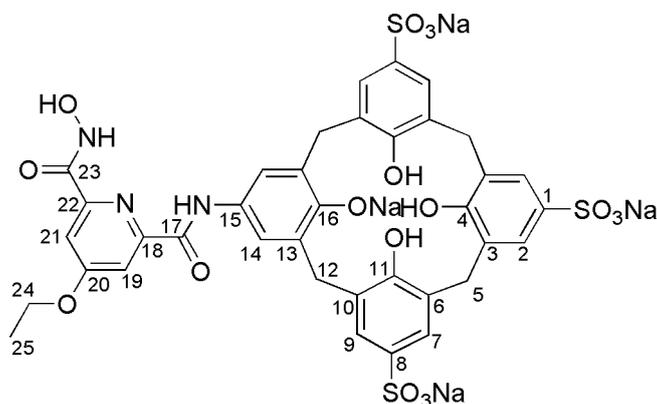
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 872.2 (53 %) [M–O–4Na+5H]<sup>+</sup>, 894.2 (100 %) [M–O–3Na+4H]<sup>+</sup>, 910.1 (70 %) [M–3Na+4H]<sup>+</sup>, 916.2 (90 %) [M–O–2Na+3H]<sup>+</sup>, 932.1 (73 %) [M–2Na+3H]<sup>+</sup>, 938.1 (53 %) [M–O–Na+2H]<sup>+</sup>, 954.1 (44 %) [M–Na+2H]<sup>+</sup>, 960.1 (40 %) [M–O+H]<sup>+</sup>, 976.2 (32 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>37</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>17</sub> S <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O·0,4CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	39,26	3,75	3,63	8,32
	experimentell	39,30	3,73	3,51	8,21

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-ethoxy-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>j</sub>)

Die Verbindungen **AS<sub>3</sub>C** (300 mg; 386 μmol) und **HS<sub>j</sub>** wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 200 mg (158 μmol, 41 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 7.65 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 4H), 7.54 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.44 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 1H), 4.36 (s, br, 4H), 3.82 – 3.40 (m, 6H), 0.49 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 168.2, 164.4, 160.8, 158.2, 157.1, 156.8, 151.0, 149.5, 134.8, 133.8, 132.2, 132.1, 131.6, 131.5, 130.6, 126.9, 126.7, 123.8, 123.7, 65.6, 33.2, 32.5, 13.4 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

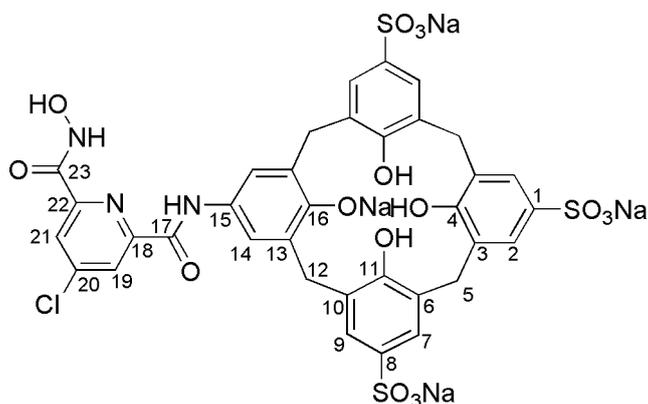
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 916.2 (42 %) [M–O–2Na+3H]<sup>+</sup>, 932.1 (22 %) [M–2Na+3H]<sup>+</sup>, 938.1 (100 %) [M–O–Na+2H]<sup>+</sup>, 954.1 (56 %) [M–Na+2H]<sup>+</sup>, 960.1 (63 %) [M–O+H]<sup>+</sup>, 976,2 (22 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>37</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>17</sub> S <sub>3</sub> ·10H <sub>2</sub> O·0,8CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		36,66	3,91	3,32	7,61
experimentell		36,40	3,93	3,31	7,74

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-chlor-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>k</sub>)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>k</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 28 mg (19 μmol, 5 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.18 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.53 – 7.51 (m, 4H), 7.41 (s, 2H), 4.32 (s, br, 4H), 3.54 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** Aufgrund von Verunreinigungen und der geringen Ausbeute, konnte kein Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

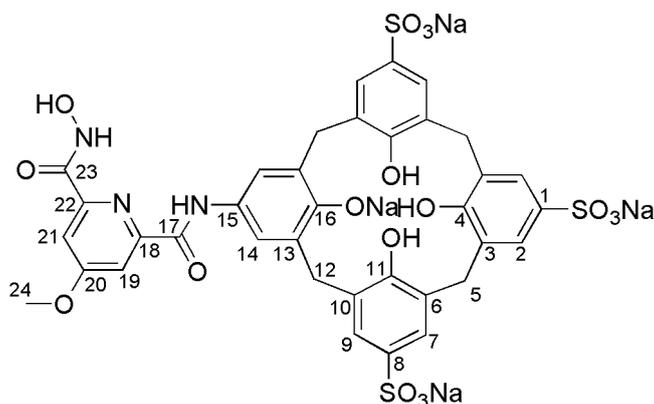
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 916.2 (42 %) [M–O–2Na+3H]<sup>+</sup>, 932.1 (22 %) [M–2Na+3H]<sup>+</sup>, 938.1 (100 %) [M–O–Na+2H]<sup>+</sup>, 954.1 (56 %) [M–Na+2H]<sup>+</sup>, 960.1 (63 %) [M–O+H]<sup>+</sup>, 976,2 (22 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>35</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>16</sub> S <sub>3</sub> ·13H <sub>2</sub> O·2CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na·NaOH	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	30,97	3,40	2,78	6,36
	experimentell	30,41	2,98	2,62	6,84

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-methoxy-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri-(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>i</sub>)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>i</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 104 mg (79 μmol, 20 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.70 (d, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.58 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 4.31 (s, br, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.62 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 164.0, 157.5, 155.6, 150.3, 148.3, 133.5, 132.4, 131.2, 131.0, 130.4, 130.2, 125.7, 125.7, 125.6, 122.6, 109.3, 55.7, 32.2, 31.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

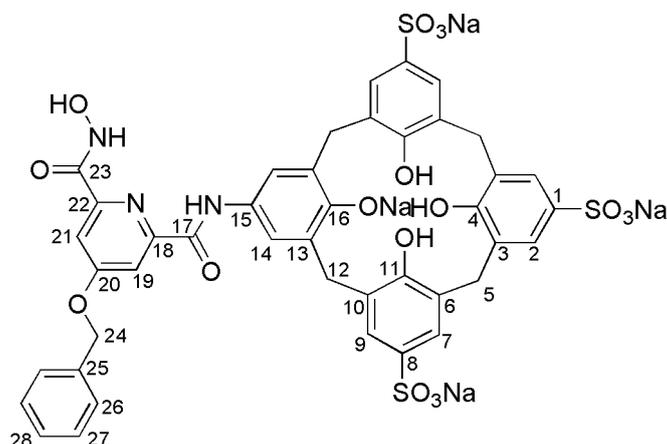
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 902.1 (16 %) [M-2Na+3H-O]<sup>+</sup>, 924.1 (39 %) [M-Na+2H-O]<sup>+</sup>, 940.1 (26 %) [M-2Na+3H]<sup>+</sup>, 946.1 (100 %) [M+H-O]<sup>+</sup>, 962.1 (51 %) [M+H]<sup>+</sup>, 984.1 (24 %) [M+Na]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>36</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>17</sub> S <sub>3</sub> ·12H <sub>2</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		34,74	3,91	3,20	7,32
experimentell		34,94	3,96	3,29	7,55

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-benzyloxy-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri-(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>m</sub>)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>m</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 240 mg (182 μmol, 47 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.72 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 7.55 – 7.51 (m, 4H), 7.46 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.38 (d, br, 4H), 3.54 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O = 4:1 (v/v)): δ = 168.6, 163.9, 162.5, 158.9, 157.7, 157.7, 152.6, 151.1, 137.2, 136.0, 135.2, 132.1, 131.8, 131.1, 131.0, 129.7, 129.4, 128.9, 127.3, 127.2, 127.2, 123.1, 111.2, 110.9, 110.7, 71.5, 34.1, 33.4 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

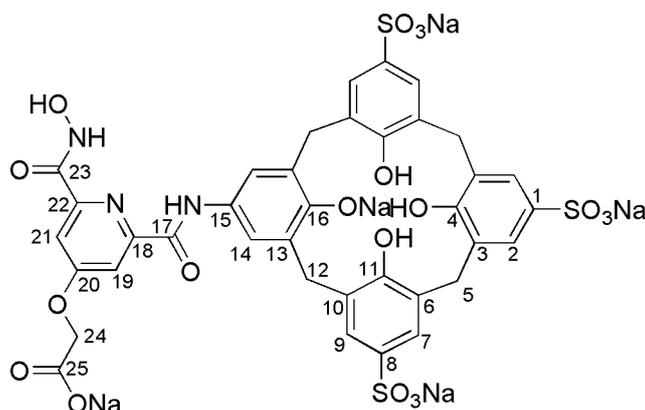
**ESI-MS:** m/z (Int.) = 315.2 (32 %) [M–4Na+H]<sup>3+</sup>, 322.5 (100 %) [M–3Na]<sup>3+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>42</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>17</sub> S <sub>3</sub> ·8H <sub>2</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		40,10	3,59	3,19	7,30
experimentell		39,77	3,39	3,13	7,49

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-(natriumcarboxylatomethoxy)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>n</sub>)<sup>[99]</sup>

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>m</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 95 mg (70 μmol, 18 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 7.71 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0 Hz, 2H), 7.57 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0 Hz, 4H), 7.39 (s, 2H), 4.52 (d, br, 4H), 3.59 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 172.7, 167.5, 163.6, 163.1, 153.1, 151.7, 151.5, 137.5, 136.8, 131.8, 129.5, 129.1, 127.6, 127.4, 123.7, 112.0, 65.9, 31.5 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

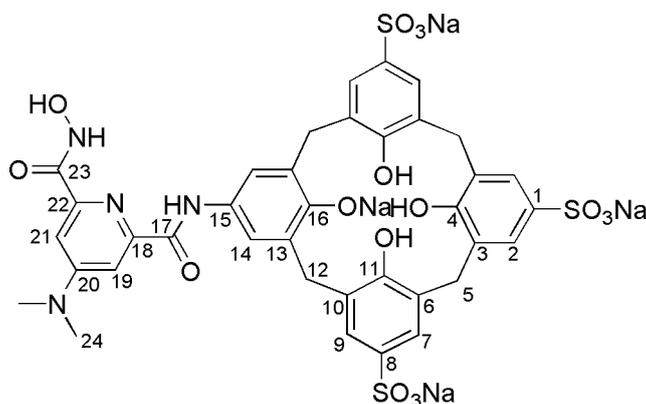
**ESI-MS:** m/z (Int.) = 213.6 (33 %) [M-4Na]<sup>4+</sup>, 285.2 (100 %) [M-3Na]<sup>3-</sup>, 468.4 (10 %) [M-4Na+2H]<sup>2-</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>37</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>5</sub> O <sub>19</sub> S <sub>3</sub> ·11H <sub>2</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		34,39	3,55	3,09	7,06
experimentell		34,43	3,69	3,29	7,20

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-4-dimethylamino-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>r</sub>)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>r</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 228 mg (195 μmol, 51 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 7.56 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 2H), 7.48-7.53 (m, 5H), 7.41 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 4.49 (d, br, 4H), 3.39 (s, br, 4H), 3.08 (s, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 164.6, 157.74, 157.66, 150.9, 136.0, 134.9, 132.3, 131.7, 130.99, 130.97, 127.30, 127.23, 127.14, 123.3, 107.18, 107.16, 39.4, 34.2, 33.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

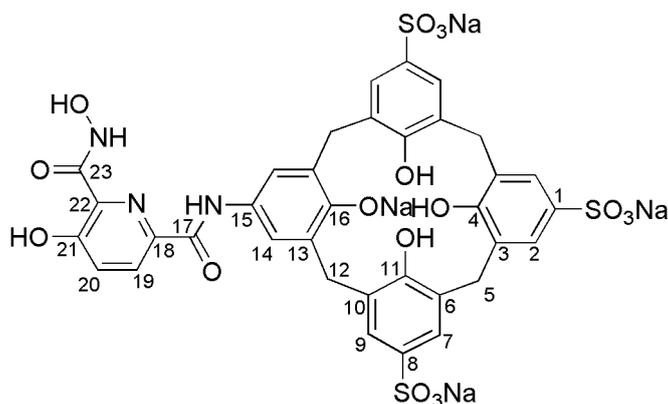
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 871.1 (19 %) [M-4Na+5H-O]<sup>+</sup>, 893.3 (32 %) [M-4Na+5H-O]<sup>+</sup>, 915.2 (45 %) [M-2Na+3H-O]<sup>+</sup>, 937.1 (68 %) [M-Na+2H-O]<sup>+</sup>, 959.1 (100 %) [M+H-O]<sup>+</sup>, 975.1 (30 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>37</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>16</sub> S <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	39,05	3,79	4,79	8,23
	experimentell	39,32	3,91	4,89	8,41

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-5-hydroxy-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>s1</sub>)

Die Verbindungen **AS<sub>3</sub>C** (300 mg; 386  $\mu$ mol) und **HS<sub>r</sub>** wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 175 mg (149  $\mu$ mol, 39 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.52 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H), 4.31 (s, br, 4H), 3.57 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 177.5, 166.5, 158.7, 156.7, 149.3, 134.6, 133.4, 132.3, 132.1, 131.5, 131.3, 130.7, 126.8, 126.8, 126.7, 124.1, 116.9, 116.8, 33.3, 32.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

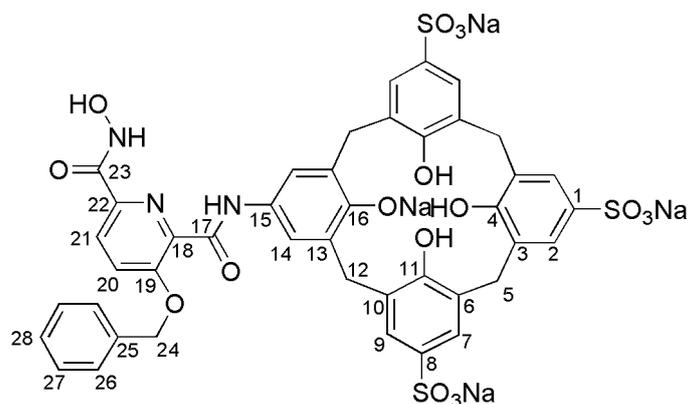
**ESI-MS:** m/z (Int.) = 209.9 (23 %) [M-4Na-O]<sup>4-</sup>, 213.6 (33 %) [M-4Na]<sup>4-</sup>, 285.4 (50 %) [M-4Na+H]<sup>3-</sup>, 292.5 (100 %) [M-3Na]<sup>3-</sup>, 450.3 (37 %) [M-2Na]<sup>2-</sup>, 461.3 (27 %) [M-Na-H]<sup>2-</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>35</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>17</sub> S <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		36,71	3,68	3,57	8,17
experimentell		36,71	3,80	3,58	8,20

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-3-hydroxy-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>s2</sub>)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 μmol) und HS<sub>r</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 256 mg (208 μmol, 54 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H), 7.55 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 7H), 7.09 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.46 (s, br, 4H), 3.40 (s, br, 2H), 3.26 (s, br, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 163.4, 158.9, 157.7, 157.7, 151.2, 142.5, 139.7, 136.8, 135.9, 135.1, 132.1, 131.7, 131.7, 131.1, 131.0, 130.9, 130.2, 129.9, 129.4, 127.3, 127.2, 127.14, 127.0, 124.3, 122.6, 72.7, 34.1, 33.4 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

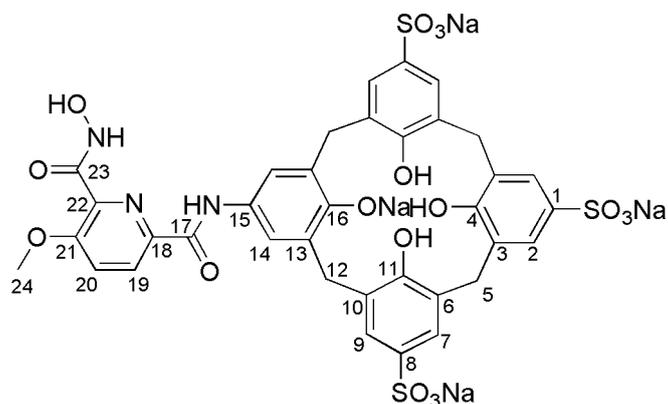
**ESI-MS:** m/z (Int.) = 315.3 (100 %) [M–4Na+H]<sup>3+</sup>, 322.5 (50 %) [M–3Na]<sup>3+</sup>, 495.4 (31 %) [M–2Na]<sup>2+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>42</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>17</sub> S <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		41,92	3,68	3,41	7,81
experimentell		41,56	3,54	3,44	8,14

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-5-methoxy-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri-(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>t1</sub>)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (300 mg; 386 µmol) und HS<sub>t1</sub> wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 159 mg (136 µmol, 35 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 2H), 7.65 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.46 (s, 2H), 3.99 (s, br, 8H), 3.97 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 163.4, 159.2, 158.4, 158.3, 158.3, 157.7, 150.7, 142.5, 136.0, 135.0, 132.3, 131.7, 131.2, 131.0, 131.0, 127.3, 127.3, 127.2, 122.6, 122.3, 122.3, 56.4, 34.2, 33.4 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

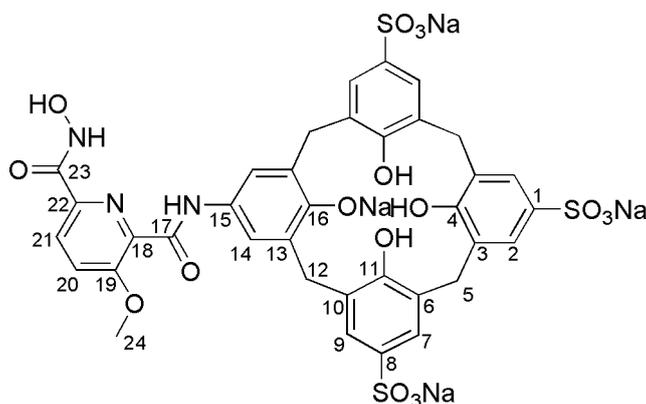
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 858.2 (100 %) [M-4Na+5H-O]<sup>+</sup>, 880.1 (21 %) [M-3Na+4H-O]<sup>+</sup>, 896.1 (43 %) [M-3Na+4H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>36</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>17</sub> S <sub>3</sub> ·7,5H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		38,15	3,63	3,61	8,26
experimentell		38,29	3,94	3,62	8,49

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-3-methoxy-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri-(natriumsulfonato)calix[4]aren ( $SC_{t2}$ )

Die Verbindungen  $AS_3C$  (300 mg; 386  $\mu$ mol) und  $HS_{t2}$  wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 151 mg (122  $\mu$ mol, 32 %) hellgelber Feststoff.



**$^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 8.13 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d,  $^3J_{HH}$  = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.3 Hz, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.33 (s, 2H), 4.47 (d, br, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.40 (s, br, 4H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (101 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 164.2, 163.0, 159.1, 158.5, 157.5, 150.7, 142.7, 138.9, 135.8, 134.7, 132.2, 131.8, 131.2, 131.1, 131.0, 127.2, 127.2, 127.1, 127.0, 123.4, 122.8, 57.1, 34.0, 33.2 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

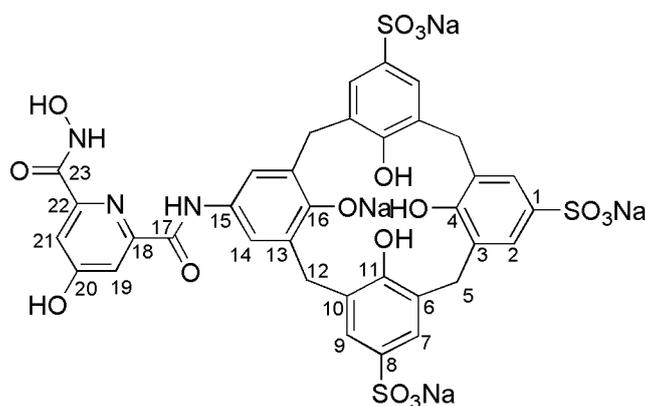
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 858.1 (65 %)  $[M-4Na+5H-O]^+$ , 880.1 (100 %)  $[M-3Na+4H-O]^+$ , 896.1 (62 %)  $[M-3Na+4H]^+$ , 902.1 (62 %)  $[M-2Na+3H-O]^+$ , 918.1 (56 %)  $[M-2Na+3H]^+$ .

Elementaranalyse:	$C_{36}H_{27}N_3Na_4O_{17}S_3 \cdot 8H_2O \cdot CF_3CO_2Na$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		36,75	3,49	3,38	7,75
experimentell		36,49	3,63	3,28	7,90

5-(6-(Hydroxycarbonyl)-4-hydroxy-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri-(natriumsulfonato)calix[4]aren ( $SC_u$ )

Verbindung  $SC_m$  (120 mg; 99  $\mu$ mol, als Säure) wurde in Methanol (10 mL) gelöst und die Lösung mit Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 12 mg) versetzt. Das Gemisch wurde für 30 min bei 25 °C unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt, bis mittels analytischer HPLC ein vollständiger Umsatz der Ausgangsverbindung beobachtet wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat wurde auf etwa 1/3 des Volumens eingengt. Das Produkt wurde mittels präparativer HPLC isoliert. Fraktionen mit reinem Produkt wurden eingesammelt, vom Lösungsmittel befreit und im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde das Produkt in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge (0,5 M) versetzt bis sie einen pH-Wert von 7 erreichte. Abschließend wurde die Lösung lyophilisiert.

**Ausbeute:** 106 mg (77  $\mu$ mol, 78 %) hellgelber Feststoff.



**$^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $D_2O/CD_3OD = 9:1$  (v/v)):  $\delta = 7.59$  (d,  $^4J_{HH} = 2.3$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $^4J_{HH} = 2.3$  Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.27 (d,  $^4J_{HH} = 2.4$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $^4J_{HH} = 2.4$  Hz, 1H), 4.37 (d, br, 4H), 3.58 (s, br, 4H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (101 MHz,  $D_2O/CD_3OD = 9:1$  (v/v)):  $\delta = 177.5$ , 166.6, 158.7, 155.3, 151.3, 150.0, 149.6, 134.5, 134.4, 132.4, 132.0, 131.5, 131.3, 130.7, 126.0, 126.8, 126.7, 124.1, 116.9, 116.8, 34.5, 33.7 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

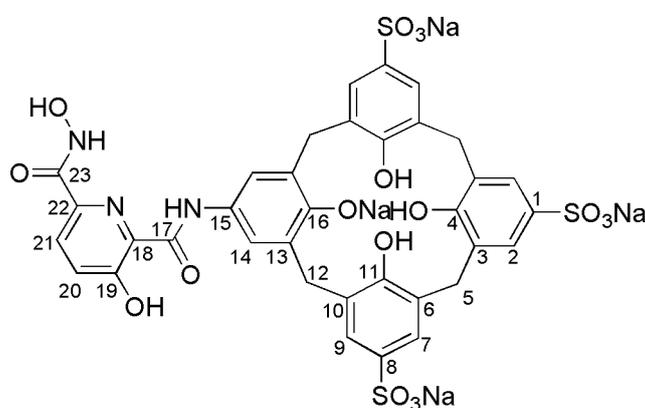
**ESI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 285.2 (54 %)  $[M-4Na+H]^3+$ , 428.4 (100 %)  $[M-4Na+2H]^2+$ .

Elementaranalyse:	$C_{36}H_{27}N_3Na_4O_{17}S_3 \cdot 16H_2O \cdot CF_3CO_2Na$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		32,39	4,19	3,06	7,01
experimentell		32,25	4,23	3,04	7,15

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-3-hydroxy-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri-(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>v</sub>)

Verbindung SC<sub>v2</sub> (190 mg; 168 μmol, als Säure) wurde in Methanol (20 mL) gelöst und die Lösung mit Palladium auf Aktivkohle (10 %ig, 20 mg) versetzt. Das Gemisch wurde für 30 min bei 25 °C unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt, bis mittels analytischer HPLC ein vollständiger Umsatz der Ausgangsverbindung beobachtet wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat auf etwa 1/3 des Volumens eingengt. Das Produkt wurde mittels präparativer HPLC isoliert. Fraktionen mit reinem Produkt wurden eingesammelt, vom Lösungsmittel befreit und im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde das Produkt in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge (0,5 M) versetzt, bis sie einen pH-Wert von 7 erreicht hatte. Abschließend wurde die Lösung lyophilisiert.

**Ausbeute:** 171 mg (143 μmol, 85 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 7.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.55 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (s, br, 4H), 3.61 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 167.1, 163.8, 158.4, 156.8, 149.3, 134.6, 133.6, 132.3, 132.0, 131.5, 131.3, 131.0, 131.0, 127.6, 126.8, 126.8, 124.7, 123.5, 33.3, 32.5 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

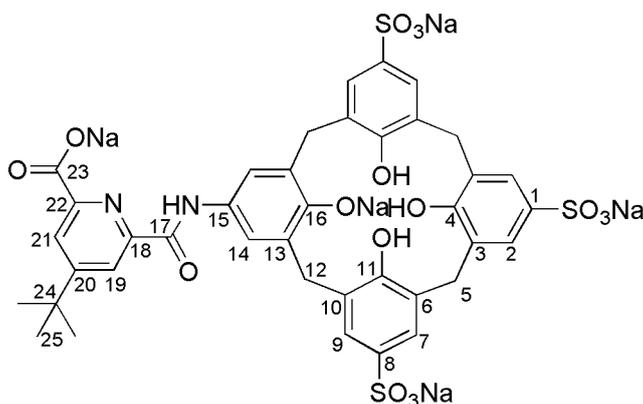
**ESI-MS:** m/z (Int.) = 285.3 (28 %) [M-4Na+H]<sup>3+</sup>, 292.6 (100 %) [M-3Na]<sup>3+</sup>, 428.4 (38 %) [M-4Na+2H]<sup>2+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>36</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>17</sub> S <sub>3</sub> ·10H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		36,16	3,79	3,51	8,04
experimentell		35,98	3,77	3,43	8,01

5-(6-(Natriumcarboxylato)-4-(*tert*-butyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri-(natriumsulfonato)calix[4]aren (<sup>t</sup>BuCsS<sub>3</sub>C)

Die Verbindungen **AS<sub>3</sub>C** (260 mg; 335 μmol) und **18d** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 151 mg (122 μmol, 32 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 12.94 (s, 3H), 9.99 (s, 1H), 8.09 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.33 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 7.17 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.41 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.8 Hz, 2H), 4.12 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.5 Hz, 2H), 3.17 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.7 Hz, 2H), 3.14 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.7 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O = 4:1 (v/v)): δ = 172.5, 164.7, 164.4, 158.6, 157.4, 154.4, 150.5, 150.4, 135.5, 134.7, 132.0, 131.8, 131.4, 131.4, 131.3, 127.0, 127.0, 126.9, 124.7, 122.4, 121.4, 36.1, 33.6, 33.2, 30.8 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

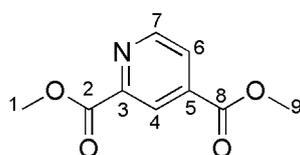
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 907.2 (100 %) [M–4Na+5H]<sup>+</sup>, 929.2 (55 %) [M–3Na+4H]<sup>+</sup>, 951.2 (23 %) [M–2Na+3H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>39</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> Na <sub>5</sub> O <sub>16</sub> S <sub>3</sub> ·8H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	39,81	3,93	2,32	7,97
	experimentell	39,77	4,07	2,33	8,02

### Dimethylpyridin-2,4-dicarboxylat (27)<sup>[93]</sup>

MeOH (50 mL) wurden bei 0 °C abwechselnd mit Pyridin-2,4-dicarbonsäure (5,00 g; 29,9 mmol) und Thionylchlorid (25,0 g; 210 mmol; 15,3 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei 25 °C gerührt und anschließend für 3 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt, der Rückstand mit Wasser (50 mL) versetzt und der pH-Wert der Lösung mit ges. Natriumcarbonat-Lösung auf 8 eingestellt. Die wässrige wurde mit EtOAc (4 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und zuletzt unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 4,63 g (23,7 mmol; 79 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.91 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 0.5 Hz, 1H), 8.65 (dd, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 0.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.1, 164.9, 150.9, 149.1, 138.9, 126.3, 124.6, 53.3, 53.2 ppm.

**Schmelzpunkt:** 56 °C.

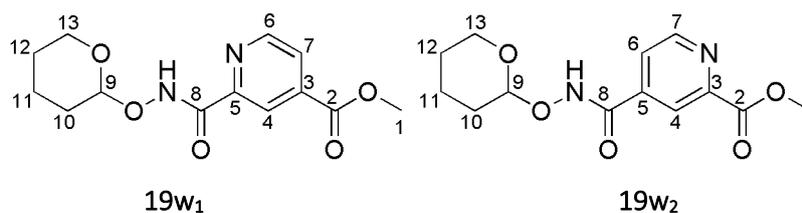
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 196.2 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

### 2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-4-carbonsäuremethylester (19w<sub>1</sub>) und 4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-2-carbonsäuremethylester (19w<sub>2</sub>)

Verbindung **17w** (2,93 g; 15,0 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) hydrolysiert, wobei Methanol als Lösungsmittel verwendet wurde. Hierbei wurde ein Gemisch aus **18w<sub>1</sub>** und **18w<sub>2</sub>** im Verhältnis 1:3 erhalten (1,81 g; 8,99 mmol; 67 %). Dieses Gemisch (1,47 g; 8,11 mmol) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt. Die beiden Isomere **29a** und **29b** wurden chromatographisch getrennt (Eluent: EtOAc).

**Ausbeute:** **19w<sub>1</sub>**: 370 mg (1,30 mmol; 16 %) farbloser Feststoff.

**19w<sub>2</sub>**: 1,46 g (5,22 mmol; 64 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** **19w<sub>1</sub>:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12.03 (s, 1H), 8.85 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 0.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 0.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 4.28 – 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 1.86 – 1.64 (m, 3H), 1.64 – 1.45 (m, 3H) ppm.

**19w<sub>2</sub>:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12.17 (s, 1H), 8.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 1.84 – 1.63 (m, 3H), 1.63 – 1.49 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** **19w<sub>1</sub>:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.6, 160.4, 150.8, 150.0, 138.4, 125.4, 120.7, 100.5, 61.0, 53.0, 27.7, 24.7, 17.9 ppm.

**19w<sub>2</sub>:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.9, 161.5, 150.7, 148.1, 140.7, 124.8, 122.1, 101.1, 61.4, 52.7, 27.8, 24.7, 18.2 ppm.

**Schmelzpunkt:** **19w<sub>1</sub>:** 101 °C.

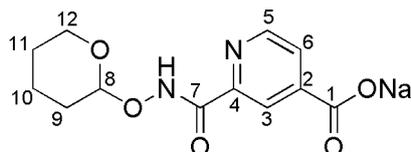
**19w<sub>2</sub>:** 102 °C.

<b>Elementaranalyse: 19w<sub>1</sub>:</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	55,71	5,75	9,99	0
	experimentell	55,53	5,94	9,69	0
<b>19w<sub>1</sub>:</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	55,71	5,75	9,99	0
	experimentell	55,27	6,18	10,29	0

### 2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-4-natriumcarboxylat (HS<sub>w1</sub>)

Verbindung **19w<sub>1</sub>** (322 mg; 1,15 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 286 mg (992 μmol; 86 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.68 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H), 5.18 – 5.12 (m, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 1.94 – 1.76 (m, 3H), 1.76 – 1.58 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 173.2, 165.3, 150.6, 150.4, 147.3, 126.8, 122.5, 103.6, 63.9, 28.6, 25.4, 18.9 ppm.

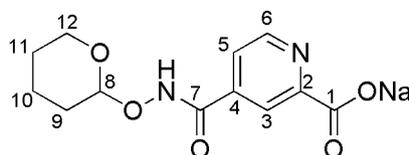
**Schmelzpunkt:** 187 °C (Zersetzung).

Elementaranalyse:	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		50,00	4,55	9,72	0
experimentell		49,74	4,81	9,48	0

#### 4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyridin-2-natriumcarboxylat (HS<sub>w2</sub>)

Verbindung **19w<sub>2</sub>** (636 mg; 2,27 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 614 mg (2,13 mmol; 94 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 8.56 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.51 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 173.8, 165.6, 154.8, 149.7, 149.6, 124.1, 122.1, 102.0, 64.5, 29.7, 25.6, 20.5 ppm.

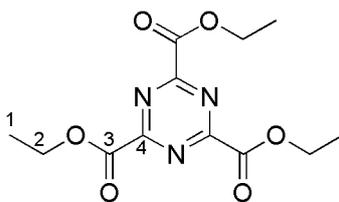
**Schmelzpunkt:** 183 °C (Zersetzung).

Elementaranalyse:	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		50,00	4,55	9,72	0
experimentell		49,69	4,70	9,55	0

#### 2,4,6-(Tris(ethoxycarbonyl)-1,3,5-triazin (28)<sup>[112]</sup>

Chlorwasserstoff wurde für 1 h durch Cyanameisensäureethylester (5,00 mL; 5,35 g; 62,9 mmol) geleitet und die Lösung wurde anschließend für 21 d bei 25 °C stehen gelassen. Die entstandenen Kristalle wurde filtriert und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 3,64 g (18,0 mmol; 68 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.48 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 6H), 1.37 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 165.7, 161.3, 63.1, 14.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** 171 °C.

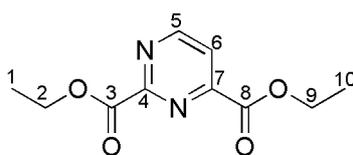
**Elementaranalyse:**

	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		48,48	5,09	14,14	0
experimentell		48,52	5,04	14,24	0

#### Diethylpyrimidin-2,4-dicarboxylat (29)<sup>[113]</sup>

Verbindung **28** (595 mg; 2,00 mmol) wurde in EtOH (4 mL) vorgelegt und das Gemisch mit Acetaldehyd (224 µL; 177 mg; 4,01 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h refluxiert, erneut mit Acetaldehyd (224 µL; 177 mg; 4,01 mmol) versetzt und weitere 24 h refluxiert. Nach Zugabe von gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) wurde die Mischung mit DCM (3 x 20 mL) und EtOAc (1 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, zur Trockne eingeeengt und der Rückstand und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:1 (v/v) → EtOAc).

**Ausbeute:** 332 mg (1,48 mmol; 74 %) gelbliches Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 4H), 1.43 – 1.35 (m, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.4, 162.9, 160.0, 157.3, 156.3, 122.4, 63.1, 14.2, 14.1 ppm.

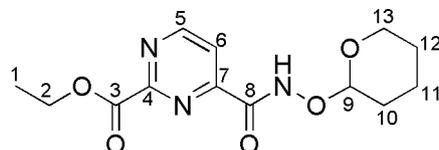
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 225.4 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy-carbamoyl)pyrimidin-2-carboxylat (32)

Verbindung **29** (1,31 g; 5,84 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) hydrolysiert, wobei Ethanol als Lösungsmittel verwendet wurde. Hierbei wurde ein Gemisch aus **30** und **31** im Verhältnis von etwa 3:1 erhalten (904 mg; 4,61 mmol; 79 %). Dieses Gemisch (699 mg; 3,56 mmol)

wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) weiter umgesetzt. Bei der chromatographischen Aufreinigung (Eluent: EtOAc) wurde nur **32** erhalten.

**Ausbeute:** 514 mg (1,74 mmol; 49 %) farbloses Harz.



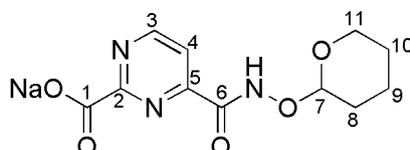
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.14 (s, 1H), 9.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 1H), 5.16 – 5.08 (m, 1H), 4.41 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.20 – 4.08 (m, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 3H), 1.60 – 1.52 (m, 3H), 1.35 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.0, 160.4, 158.5, 157.5, 156.2, 120.7, 100.8, 62.2, 61.2, 27.7, 24.7, 18.0, 14.1 ppm.

#### Natrium-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pyrimidin-2-carboxylat (HS<sub>x</sub>)

Verbindung **32** (450 mg; 1,52 mmol) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) hydrolysiert.

**Ausbeute:** 350 mg (1,21 mmol; 80 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, 1H), 5.16 – 5.08 (m, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 169.8, 161.9, 161.8, 160.1, 160.1, 119.3, 102.0, 63.1, 29.7, 26.5, 20.1 ppm.

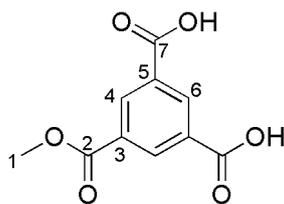
**Elementaranalyse:**

	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> NaO <sub>5</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	45,68	4,18	14,53	0
	experimentell	45,25	4,41	14,32	0

#### 5-(Methoxycarbonyl)-benzol-1,3-dicarbonsäure (**34**)

Verbindung **33** (2,52 g; 10,0 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.1.) umgesetzt, wobei Methanol als Lösungsmittel sowie 2 Äquivalente NaOH verwendet wurden. Das zweifach hydrolysierte Produkt fiel aus der Reaktionslösung aus.

**Ausbeute:** 1,82 g (8,13 mmol; 81 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 13.63 (s, 2H), 8.65 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H), 8.64 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H) ppm.

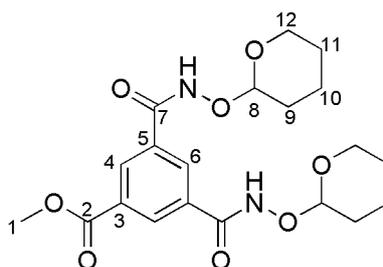
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 165.7, 164.9, 133.9, 133.4, 132.1, 130.7, 52.7 ppm.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 225.2 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

### Methyl-3,5-bis(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxycarbamoyl)benzoat (35)

Verbindung **34** (1,34 g; 5,45 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt, wobei die Mengen der verwendeten Reagenzien verdoppelt wurden.

**Ausbeute:** 2,00 g (4,73 mmol; 87 %) farbloses Harz.



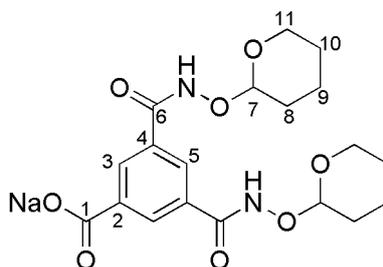
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.03 (s, br, 2H), 8.49 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 2H), 8.43 (s, br, 1H), 5.04 (s, br, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 6H), 1.63 – 1.52 (m, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 165.1, 162.6, 133.3, 130.8, 130.5, 130.2, 101.0, 61.3, 52.7, 27.8, 24.7, 18.2 ppm.

### Natrium-3,5-bis(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxycarbamoyl)benzoat (HS<sub>v</sub>)

Verbindung **35** (1,94 g; 4,59 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) umgesetzt.

**Ausbeute:** 1,82 g (4,22 mmol; 92 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.42 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 2H), 8.20 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H), 5.06 – 5.02 (m, 2H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.66 – 1.55 (m, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 174.2, 167.6, 139.5, 136.3, 131.0, 128.9, 102.7, 63.6, 29.9, 26.5, 20.5 ppm.

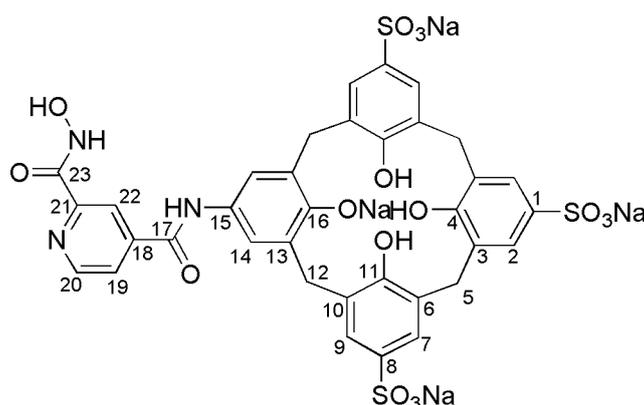
**Elementaranalyse:**

C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>8</sub> ·0,5H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	51,94	5,51	6,38	0
experimentell	51,86	5,62	6,34	0

### 5-(2-(Hydroxycarbamoyl)-4-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>w1</sub>)

Die Verbindungen **AS<sub>3</sub>C** (300 mg; 386 μmol) und **HS<sub>w1</sub>** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 307 mg (259 μmol, 67 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.56 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 4.37 (d, br, 4H), 3.58 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 167.2, 164.0, 158.5, 156.8, 151.0, 150.9, 149.9, 144.6, 134.6, 133.5, 132.5, 132.0, 131.5, 131.3, 130.4, 126.8, 126.7, 125.1, 124.1, 120.8, 33.3, 32.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

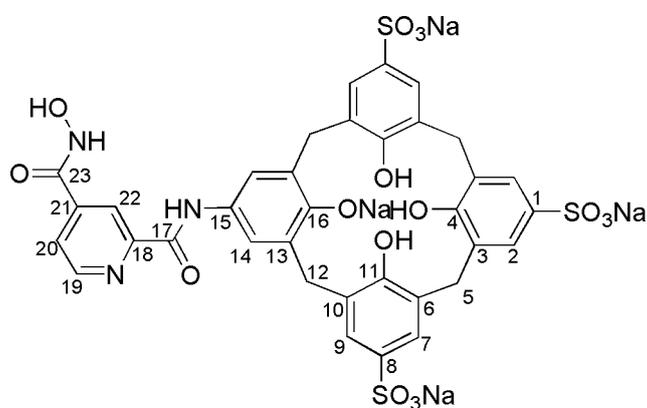
**ESI-MS:** m/z (Int.) = 253.3 (50 %) [M-4Na-SO<sub>3</sub>+H]<sup>3-</sup>, 279.9 (100 %) [M-4Na+H]<sup>3-</sup>, 287.2 (56 %) [M-3Na]<sup>3-</sup>, 420.4 (56 %) [M-4Na+2H]<sup>2-</sup>, 431.4 (77 %) [M-3Na+H]<sup>2-</sup>, 442.4 (67 %) [M-2Na]<sup>2-</sup>.

Elementaranalyse:	$C_{35}H_{25}N_3Na_4O_{16}S_3 \cdot 8H_2O \cdot 0,8CF_3CO_2Na$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		37,11	3,49	3,55	8,12
experimentell		37,24	3,67	3,48	8,28

5-(4-(Hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren ( $SC_{w2}$ )

Die Verbindungen  $AS_3C$  (300 mg; 386  $\mu$ mol) und  $HS_{w2}$  wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 116 mg (80  $\mu$ mol, 21 %) hellgelber Feststoff.



**$^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 8.66 (d,  $^3J_{HH}$  = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (s, br, 1H), 7.81 (dd,  $^3J_{HH}$  = 5.1 Hz,  $^4J_{HH}$  = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.3 Hz, 2H), 7.55 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 4.36 (s, br, 4H), 3.60 (s, br, 4H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (101 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 165.7, 158.5, 156.8, 150.7, 150.1, 149.6, 134.6, 133.5, 132.4, 132.0, 131.5, 131.3, 130.6, 126.8, 126.7, 124.7, 123.6, 120.3, 118.8, 115.9, 33.3, 32.4 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

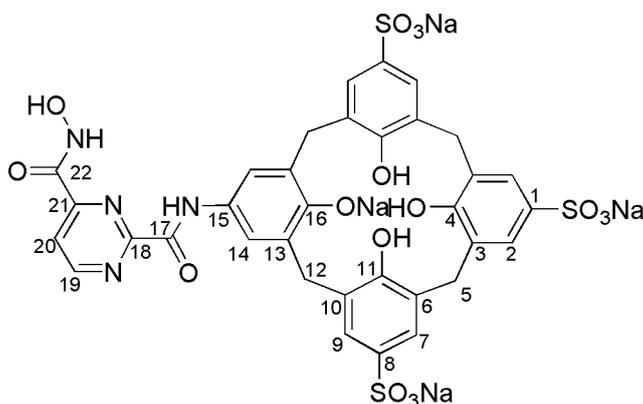
**ESI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 279.8 (100 %)  $[M-4Na+H]^{3-}$ , 287.2 (28 %)  $[M-3Na]^{3-}$ , 420.5 (29 %)  $[M-4Na+2H]^{2-}$ , 431.5 (70 %)  $[M-3Na+H]^{2-}$ , 442.5 (34 %)  $[M-2Na]^{2-}$ .

Elementaranalyse:	$C_{35}H_{25}N_3Na_4O_{16}S_3 \cdot 14H_2O \cdot 2CF_3CO_2Na$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		32,17	3,67	2,89	6,61
experimentell		32,19	3,50	2,83	6,57

5-(4-(Hydroxycarbamoyl)-2-pyrimidincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>x</sub>)

Die Verbindungen AS<sub>3</sub>C (200 mg; 257 μmol) und HS<sub>x</sub> wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 54 mg (41 μmol, 16 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (s, br, 1H), 7.81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.55 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.36 (s, 2H) 4.36 (s, br, 4H), 3.60 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 162.9, 158.6, 157.1, 156.7, 150.7, 149.7, 144.9, 134.7, 133.5, 132.5, 132.0, 131.5, 131.3, 131.3, 130.4, 126.8, 126.8, 126.7, 123.7, 123.2, 33.3, 32.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

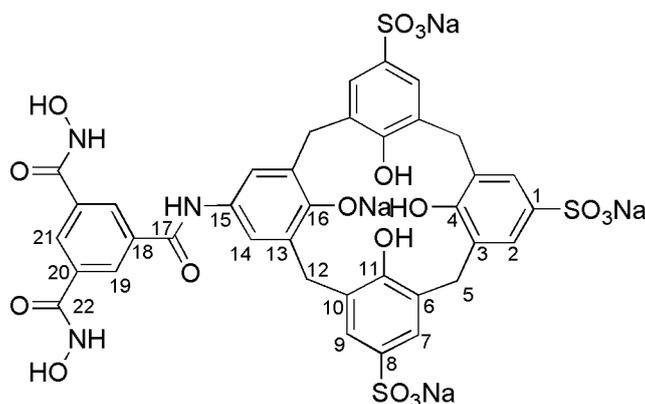
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 873.0 (52 %) [M–O–2Na+H]<sup>+</sup>, 889.0 (29 %) [M–2Na+3H]<sup>+</sup>, 895.0 (87 %) [M–O–Na+2H]<sup>+</sup>, 911.0 (46 %) [M–Na+2H]<sup>+</sup>, 917.0 (100 %) [M–O+H]<sup>+</sup>, 933.0 (56 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>34</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>16</sub> S <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O·1,7CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		33,87	3,19	4,23	7,25
experimentell		33,85	3,08	4,04	7,35

5-(3,5-Bis(hydroxycarbamoyl)-1-phenylcarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natrium-sulfonato)calix[4]aren ( $SC_y$ )

Die Verbindungen  $AS_3C$  (300 mg; 386  $\mu$ mol) und  $HS_y$  wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 131 mg (104  $\mu$ mol, 27 %) hellgelber Feststoff.



**$^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $D_2O/CD_3OD = 9:1$  (v/v)):  $\delta = 8.23$  (d,  $^4J_{HH} = 1.6$  Hz, 2H), 8.19 (t,  $^4J_{HH} = 1.6$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $^4J_{HH} = 2.3$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $^4J_{HH} = 2.3$  Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 4.37 (d, br, 4H), 3.57 (s, br, 4H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (101 MHz,  $D_2O/CD_3OD = 9:1$  (v/v)):  $\delta = 168.1, 167.1, 158.7, 156.8, 149.7, 136.4, 134.7, 134.0, 133.4, 132.5, 132.0, 131.5, 131.3, 130.8, 129.9, 129.8, 126.8, 126.7, 124.1, 33.3, 32.3$  ppm.

**Schmelzpunkt:**  $>250$  °C.

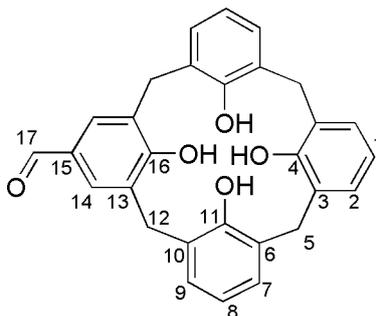
**MALDI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 930.0 (32 %)  $[M-O-2Na+3H]^+$ , 946.0 (17 %)  $[M-2Na+3H]^+$ , 958.0 (67 %)  $[M-2O+H]^+$ , 968.0 (24 %)  $[M-Na+2H]^+$ , 974.0 (100 %)  $[M-O+H]^+$ , 990.0 (32 %)  $[M+H]^+$ .

Elementaranalyse:	$C_{34}H_{24}N_4Na_4O_{16}S_3 \cdot 9H_2O \cdot 1,7CF_3CO_2Na$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		36,77	3,60	3,33	7,63
experimentell		36,85	3,66	3,21	7,80

### 5-Formyl-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (36)<sup>[114]</sup>

Verbindung **3** (3,52 g; 4,78 mmol) wurde in TFA (30 mL) gelöst und die Lösung mit HMTA (6,26 g; 44,7 mmol) versetzt. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde für 4 h bei 70 °C gerührt, anschließend mit Wasser (200 mL) versetzt und auf 25 °C abkühlen lassen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (3 x 30 mL) und einem Methanol/Wasser-Gemisch (30 mL; 1:1 (v/v)) gewaschen. Der Feststoff wurde in DCM (80 mL) gelöst, die erhaltene organische Phase mit Wasser (3 x 80 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Feststoff wurde in THF (170 mL) gelöst. Die Lösung wurde mit einer Lösung von NaOH (15,5 g; 388 mmol) in H<sub>2</sub>O (22 mL) versetzt und es wurde MeOH (90 mL) zugegeben. Die Lösung wurde 72 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurden die organischen Lösungsmittel destillativ entfernt und die verbleibende wässrige Phase bei 0 °C mit Salzsäure (6 M) angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (3 x 30 mL) und einem Methanol/Wasser-Gemisch (30 mL; 1:1 (v/v)) gewaschen und getrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: DCM).

**Ausbeute:** 1,64 g (3,63 mmol; 76 %) beigefarbener Feststoff.



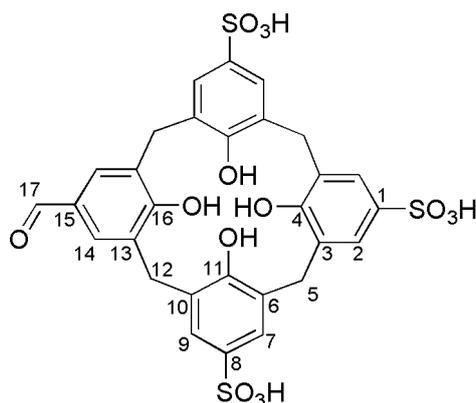
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 10.08 (s, br, 4H), 9.74 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.15 – 7.02 (m, 6H), 6.81 – 6.68 (m, 3H), 4.27 (s, br, 4H), 3.62 (d, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 190.7, 155.3, 149.2, 149.0, 131.5, 131.2, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 128.8, 128.5, 127.7, 122.8, 122.6, 31.8, 31.8 ppm.

### 5-Formyl-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]aren (37)<sup>[114]</sup>

Verbindung **36** (453 mg; 1,00 mmol) wurde in DCM (20 mL) gelöst und die Lösung in einem 50 mL Headspace-Vial, wobei eine Aluminium-Brödelkappe mit Teflon-beschichteten Butylsepten als Verschluss diente, auf 50 °C erhitzt. Zur Lösung wurde konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,84 g; 1,00 mL; 18,8 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 4 h bei 50 °C gerührt. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der schwarze, zähe Rückstand mit DCM (3 x 25 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde in wenig EtOAc (4 mL) suspendiert und nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O (40 mL) abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Anschließend wurde das Rohprodukt wiederholt in Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL) suspendiert, zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und zuletzt im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 793 mg (968  $\mu\text{mol}$ ; 97 %) beigefarbener Feststoff.



**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$  (v/v)):  $\delta = 9.63$  (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.66 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 4.07 (d, br, 8H) ppm.

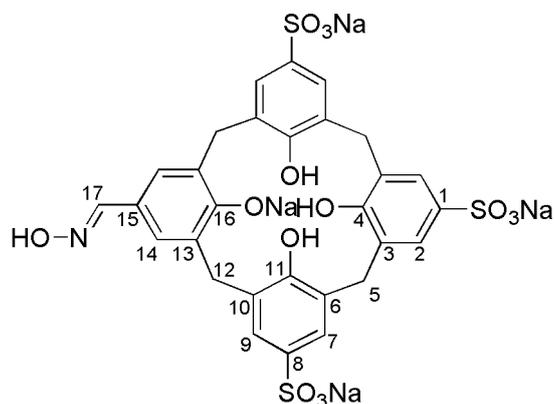
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$  (v/v)):  $\delta = 195.4, 156.4, 152.6, 152.2, 137.3, 137.1, 132.8, 131.1, 129.7, 129.2, 129.2, 129.2, 127.6, 127.5, 31.5, 31.3$  ppm.

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_{14}\text{S}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	42,54	4,68	0	11,75
experimentell	42,23	4,57	0	12,02

5-((Hydroxyimino)methyl)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren ( $\text{SCox}$ ) Verbindung **37** (100 mg; 122  $\mu\text{mol}$ ) wurde in Wasser (1 mL) gelöst und die Lösung mit NaOH (17,3 mg; 432  $\mu\text{mol}$ ) und Hydroxylaminhydrochlorid (30,0 mg; 432  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nach Rühren für 16 h bei 25 °C wurde der pH-Wert der Lösung mit TFA auf 5 eingestellt. Das Produkt wurde mittels präparativer HPLC isoliert. Fraktionen mit reinem Produkt wurden eingesammelt, vom Lösungsmittel befreit und im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde der Rückstand in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge (0,5 M) versetzt, bis ein pH-Wert von 7 erreicht war. Zuletzt wurde die Lösung lyophilisiert.

**Ausbeute:** 105 mg (106  $\mu\text{mol}$ , 87 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 7.99 (s, 1H), 7.57 – 7.55 (m, 4H), 7.54 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 4.33 (s, br, 4H), 3.60 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 157.5, 156.7, 155.1, 152.4, 134.6, 134.2, 132.1, 131.9, 131.6, 131.4, 128.2, 126.8, 126.8, 125.3, 33.0, 32.5 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

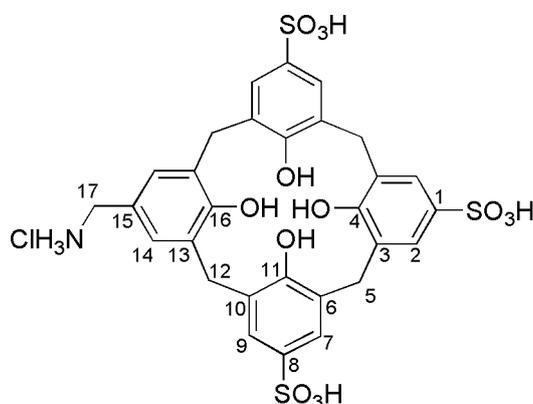
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 736.1 (83 %) [M–O–2Na+3H]<sup>+</sup>, 752.1 (61 %) [M–2Na+3H]<sup>+</sup>, 758.1 (100 %) [M–O–Na+2H]<sup>+</sup>, 774.1 (80 %) [M–Na+2H]<sup>+</sup>, 780.1 (93 %) [M–O+H]<sup>+</sup>, 796.1 (83 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>29</sub> H <sub>21</sub> NNa <sub>4</sub> O <sub>14</sub> S <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	36,41	3,56	1,42	9,72
	experimentell	36,54	3,76	1,33	9,39

#### 5-Aminomethyl-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]arenhydrochlorid (MAS<sub>3</sub>C)

Verbindung **37** (1,73 g; 2,11 mmol) wurde in einem Wasser/Methanol-Gemisch (50 mL; 1:1 (v/v)) gelöst und die Lösung mit NaOH (300 mg; 7,50 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (868 mg; 12,5 mmol) versetzt. Nach Rühren für 16 h bei 25 ° wurde der pH-Wert der Lösung mit konzentrierter Salzsäure auf 1 eingestellt und Pd/C (10 %ig; 180 mg) zugegeben. Das Gemisch wurde für 24 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wurde zunächst mit Wasser (10 mL) gewaschen und danach mit Natronlauge (4 M; 25 mL). Das basische Filtrat wurde erneut mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der so erhaltene Feststoff mit Salzsäure (8 M; 2 x 50 mL), Aceton (80 mL) und Diethylether (80 mL) gewaschen und zuletzt getrocknet.

**Ausbeute:** 1,27 g (1,29 mmol, 61 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 7.52 – 7.50 (m, 4H), 7.49 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.42 (s, br, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.39 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 159.0, 157.6, 136.0, 135.6, 132.1, 131.8, 131.2, 131.2, 128.3, 127.1, 127.0, 127.0, 46.1, 33.8, 33.1 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

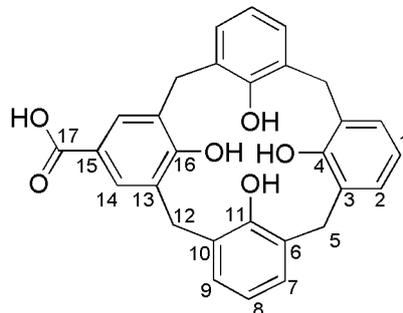
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 694.2 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>13</sub> S <sub>3</sub> ·11H <sub>2</sub> O·NaCl	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	35,30	5,11	1,42	9,75
	experimentell	34,95	4,87	1,04	9,51

### 5-Carboxyl-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (38)<sup>[115]</sup>

Verbindung **36** (260 mg; 575 μmol) wurde in Chloroform (15 mL) gelöst und die Lösung langsam mit Aceton (15 mL) versetzt. Hierzu wurde eine Lösung von Amidosulfonsäure (178 mg; 1,84 mmol) und Natriumchlorit (182 mg; 1,61 mmol) in Wasser (4,2 mL) getropft und das Reaktionsgemisch für 4 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand mit Salzsäure (2 M; 25 mL) angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 250 mg (534 μmol I; 93 %) gelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.70 (s, 2H), 7.13 – 7.08 (m, 6H), 6.66 – 6.62 (m, 3H), 3.90 (d, br, 8H) ppm.

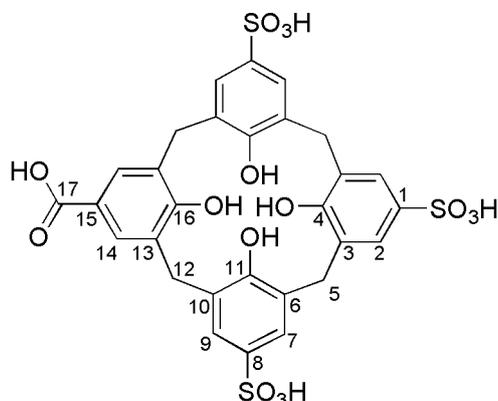
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 166.9, 154.6, 149.6, 149.5, 130.3, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.2, 122.8, 121.2, 121.1, 30.6, 30.5 ppm.

### 5-Carboxyl-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]aren (CS<sub>3</sub>C)

Verbindung **38** (240 mg; 512 μmol) wurde in DCM (8 mL) suspendiert und das Gemisch in einem 50 mL Headspace-Vial, wobei eine Aluminium-Brödelkappe mit Teflon-beschichteten Butylsepten als Verschluss diente, auf 50 °C erhitzt. Zur Lösung wurde konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (736 mg; 400 μL; 7,50 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h bei 50 °C gerührt. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der schwarze, zähe Rückstand mit DCM (3 x 25 mL) gewaschen. Das Rohprodukt

wurde in wenig EtOAc (4 mL) suspendiert und nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O (40 mL) abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Anschließend wurde das Rohprodukt wiederholt in Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL) suspendiert, zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und zuletzt im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 330 mg (466 µmol; 91 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 7.84 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 4.05 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 170.6, 154.5, 152.7, 152.2, 137.3, 137.0, 132.2, 129.3, 129.3, 129.2, 129.0, 127.6, 127.5, 124.1, 31.5, 31.4 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**Elementaranalyse:**

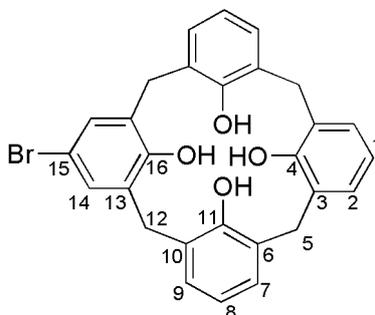
	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> O <sub>15</sub> S <sub>3</sub> ·5H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	43,61	4,29	0	12,04
	experimentell	43,53	4,36	0	12,48

### 5-Brom-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (39)<sup>[116]</sup>

Verbindung **3** (5,00 g; 6,79 mmol) wurde in Chloroform (150 mL) gelöst und zur Lösung wurde bei 0 °C wurde innerhalb von 1 h Brom (4,00 g; 1,28 mL; 44,7 mmol) zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 4 h bei 25 °C gerührt und danach mit gesättigter Na<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (70 mL) versetzt. Die Suspension wurde mit Chloroform (3 x 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Na<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (2 x 50 mL) und Wasser (2 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Feststoff in Methanol (50 mL) suspendiert. Nach 16-stündigem Stehen bei 0 °C wurde der Feststoff abfiltriert, mit kaltem Methanol (3 x 50 mL) gewaschen und getrocknet. Er wurde in THF (230 mL) gelöst, die Lösung wurde mit einer Lösung von NaOH (16,1 g; 403 mmol) in H<sub>2</sub>O (23 mL) und anschließend mit MeOH (70 mL) versetzt. Die Lösung wurde 48 h bei 50 °C gerührt. Dann wurden die organischen Lösungsmittel destillativ entfernt und die verbleibende wässrige Phase bei 0 °C mit

Salzsäure (6 M) angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (3 x 50 mL) und einem Methanol/Wasser-Gemisch (50 mL; 1:1 (v/v)) gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: DCM).

**Ausbeute:** 2,63 g (5,23 mmol; 77 %) farbloser Feststoff.



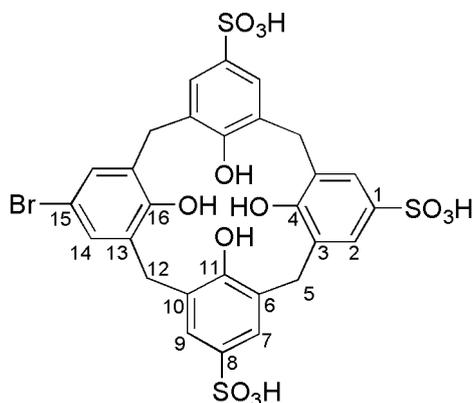
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 10.02 (s, br, 4H), 7.19 (s, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 6H), 6.79 – 6.72 (m, 3H), 4.24 (s, br, 4H), 3.53 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 149.2, 149.1, 148.7, 131.7, 131.0, 129.6, 129.4, 129.4, 128.8, 128.6, 127.8, 122.7, 122.6, 113.9, 31.8, 31.7 ppm.

#### 5-Brom-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]aren (Br<sub>3</sub>S<sub>3</sub>C)

Verbindung **39** (2,30 g; 4,57 mmol) wurde in DCM (30 mL) gelöst und die Lösung in einem 50 mL Headspace-Vial, wobei eine Aluminium-Brödelkappe mit Teflon-beschichteten Butylsepten als Verschluss diente, auf 50 °C erhitzt. Zur Lösung wurde konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7,36 g; 4,00 mL; 75,0 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 4 h bei 50 °C gerührt. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der schwarze, zähe Rückstand mit DCM (3 x 25 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde in wenig EtOAc (5 mL) suspendiert und nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O (40 mL) abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Anschließend wurde das Rohprodukt wiederholt in Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL) suspendiert, zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und zuletzt im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 3,34 g (4,49 mmol; 98 %) hell-rosafarbener Feststoff.



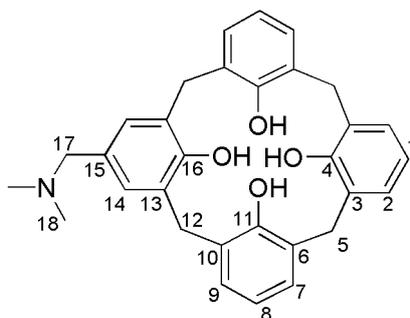
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 7.63 (s, 1H), 7.61 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.99 (d, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 153.3, 153.2, 150.3, 138.4, 138.2, 132.7, 131.3, 129.1, 129.0, 128.9, 128.3, 128.2, 128.2, 114.0, 32.0, 31.6 ppm.

#### 5-(Dimethylamino)methyl-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (40)<sup>[117]</sup>

Verbindung **2** (2,00 g; 4,71 mmol) wurde in THF (25 mL) suspendiert. Nach Zugabe einer wässrigen Dimethylamin-Lösung (40 %ig; 1,08 g; 9,65 mmol) und einer wässrigen Formaldehyd-Lösung (37 %ig; 765 mg; 9,41 mmol) wurde das Reaktionsgemisch für 2 h bei 25 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem H<sub>2</sub>O (3 x 30 mL) und kaltem MeOH (2 x 30 mL) gewaschen. Anschließend wurde das Rohprodukt in Aceton (20 mL) suspendiert, im Ultraschallbad behandelt (10 min), erneut abfiltriert und getrocknet.

**Ausbeute:** 2,03 g (4,22 mmol; 90 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12.99 (s, 3H), 9.04 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.94 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5, 2H), 6.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 4H), 6.45 – 6.37 (m, 3H), 4.29 (t, br, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.23 – 3.15 (m, 4H), 2.60 (s, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 157.8, 154.6, 153.9, 130.9, 130.8, 130.6, 130.3, 130.0, 127.7, 127.5, 118.3, 117.9, 60.3, 41.6, 32.7, 32.1 ppm.

**Schmelzpunkt:** 230 °C (Zersetzung).

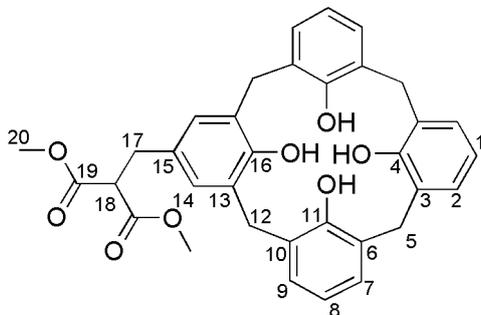
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 438.2 (100 %) [M-NMe<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>, 460.2 (142 %) [M-NMe<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>, 482.2 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5-(2',2'-Di(methoxycarbonyl)ethyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (41)<sup>[117]</sup>

Verbindung **40** (500 mg; 1,04 mmol) wurde unter Stickstoff in DMSO (10 mL) gelöst und die Lösung mit Iodmethan (221 mg; 97,0 µL; 1,56 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 h bei 25 °C gerührt und anschließend wurde eine Lösung von NaOMe (337 mg; 6,24 mmol) und Dimethylmalonat (893 mg; 778 µL; 6,76 mmol) in Methanol (4 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 24 h

bei 25 °C gerührt. Dann wurde unter vermindertem Druck das Methanol entfernt. Der Rückstand wurde mit Salzsäure (2 M; 40 mL) versetzt, der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL) und MeOH (2 x 20 mL) gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: Cyclohexan/EtOAc = 1:1, (v/v)).

**Ausbeute:** 295 mg (519 µmol; 50 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.14 (s, 4H), 7.07 – 7.02 (m, 6H), 6.87 (s, 2H), 6.75 – 6.70 (m, 3H), 4.23 (s, 4H), 3.62 (s, 6H), 3.59 – 3.39 (m, 5H), 2.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 169.4, 148.9, 148.9, 147.7, 131.6, 129.6, 129.1, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 122.4, 122.4, 53.8, 52.7, 34.1, 31.8 ppm.

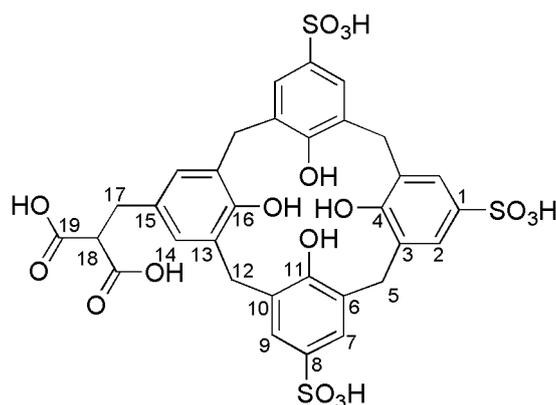
**Schmelzpunkt:** 118 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 438.2 (100 %) [M–NMe<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>, 460.2 (142 %) [M–NMe<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>, 482.2 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5-(2',2'-Di(carboxyl)ethyl)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]aren (C<sub>2</sub>S<sub>3</sub>C)

Verbindung **41** (100 mg; 176 µmol) wurde in DCM (3 mL) vorgelegt und die Lösung in einem 50 mL Headspace-Vial, wobei eine Aluminium-Brödelkappe mit Teflon-beschichteten Butylsepten als Verschluss diente, auf 50 °C erhitzt. Zur Lösung wurde konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (239 mg; 130 µL; 2,44 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 4 h bei 50 °C gerührt. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der Rückstand mit DCM (3 x 3 mL) gewaschen. Er wurde in wenig EtOAc (5 mL) suspendiert und nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O (40 mL) abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Anschließend wurde das Rohprodukt wiederholt in Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL) suspendiert, zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und zuletzt im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Wasser (2 mL) gelöst und die Lösung mit Natronlauge (1 M) auf pH 11 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde 8 h bei 100 °C gerührt, anschließend mit TFA auf pH 1 eingestellt und das Produkt mittels präparativer HPLC isoliert.

**Ausbeute:** 93 mg (119 µmol; 57 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 7.63 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.60 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.02 (s, 4H), 3.94 (s, 4H), 3.59 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H), 2.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H) ppm.

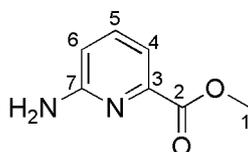
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 173.6, 152.7, 152.3, 152.0, 147.9, 137.2, 132.9, 130.4, 129.9, 129.4, 129.1, 128.9, 127.6, 127.5, 127.4, 54.1, 34.4, 34.3, 31.5 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

#### 6-Aminopicolinsäuremethylester (42)<sup>[118]</sup>

6-Aminopicolinsäure (5,40 g; 39,1 mmol) wurde in Methanol (55 mL) suspendiert und das Gemisch mit konzentrierter Schwefelsäure (5,50 mL; 10,1 g; 103 mmol) versetzt. Die resultierende Suspension wurde für 72 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf 25 °C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (300 mL) versetzt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 200 mL) extrahiert und die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 5,39 g (35,4 mmol; 91 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.51 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.93 (s, 3H) ppm.

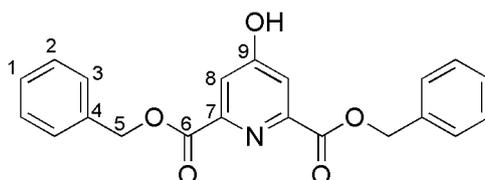
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.1, 158.5, 146.2, 138.4, 115.8, 112.9, 52.8 ppm.

#### 4-Hydroxypyridin-2,6-dicarbon säuredibenzylester (43)

Chelidamsäure Monohydrat (2,10 g; 10,2 mmol) und Benzylalkohol (20,8 mL; 21,6 g; 200 mmol) wurden in Benzol (60 mL) suspendiert und die Mischung mit *p*-Toluolsulfonsäure (4,60 g; 24,1 mmol) versetzt. Die resultierende Suspension wurde für 72 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf 25 °C

abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und der Rückstand wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 mL) und Dichlormethan (200 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 200 mL) extrahiert und die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: Cyclohexan/EtOAc = 1:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 3,00 g (8,26 mmol; 81 %) farbloser Feststoff.



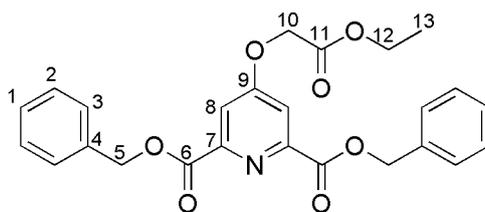
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.42 – 7.34 (m, 10H), 7.33 (s, br, 2H), 5.39 (s, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 165.9, 164.0, 149.4, 135.8, 128.5, 128.2, 115.4, 66.8 ppm.

#### 4-((Ethoxycarbonyl)methoxy)pyridin-2,6-dicarbonsäuredibenzylester (44)

Verbindung **43** (1,65 g; 4,53 mmol) und Kaliumcarbonat (690 mg; 5,00 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN (15 mL) vorgelegt und die Suspension mit Bromessigsäureethylester (560 µL; 840 mg; 5,03 mmol) versetzt. Nach Rühren für 16 h bei 25 °C wurde filtriert, das Filtrat unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:2 (v/v)).

**Ausbeute:** 1,99 g (4,43 mmol; 98 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.77 (s, 2H), 7.47 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 4H), 7.40 – 7.33 (m, 6H), 5.44 (s, 4H), 4.76 (s, 2H), 4.27 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

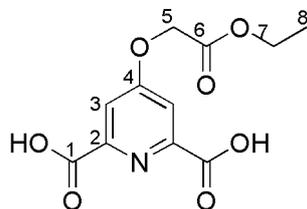
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.2, 165.9, 164.4, 150.3, 135.5, 128.7, 128.6, 128.6, 114.6, 67.9, 65.2, 62.1, 14.2 ppm.

#### 4-((Ethoxycarbonyl)methoxy)pyridin-2,6-dicarbonsäure (45)

Verbindung **44** (1,35 g; 3,00 mmol) wurde in einem Ethanol/DCM-Gemisch (25 mL; 4:1 (v/v)) gelöst und die Lösung mit Pd/C (10 %ig; 135 mg) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 h bei 25 °C unter

einer Wasserstoffatmosphäre gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 790 mg (2,93 mmol; 98 %) farbloser Feststoff.



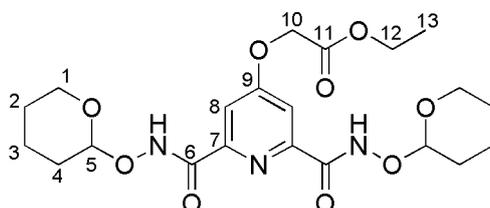
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 13.41 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.19 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 168.3, 166.5, 164.0, 149.6, 113.9, 65.4, 61.7, 14.2 ppm.

#### 2-(2,6-Bis(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pyridin-4-yloxy)essigsäureethylester (46)

Verbindung **45** (534 mg; 2,00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.2.) umgesetzt, wobei jeweils zwei Äquivalente der Reagenzien verwendet wurden.

**Ausbeute:** 823 mg (1,76 mmol; 88 %) farbloses Harz.



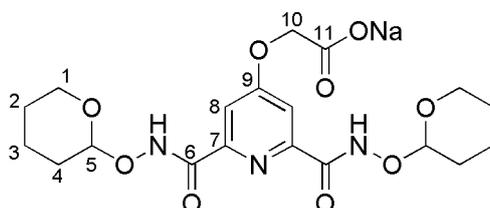
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.31 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 5.11 – 5.06 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.27 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.09 – 4.04 (m, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 6H), 1.69 – 1.56 (m, 6H), 1.30 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 169.1, 166.7, 163.2, 150.9, 111.8, 103.2, 66.4, 62.9, 61.8, 28.2, 25.2, 19.4, 14.1 ppm.

#### Natrium-2-(2,6-Bis(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pyridin-4-yloxy)acetat (47)

Verbindung **46** (550 mg; 1,18 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.3.) hydrolysiert.

**Ausbeute:** 507 mg (1,10 mmol; 93 %) farbloser Feststoff.



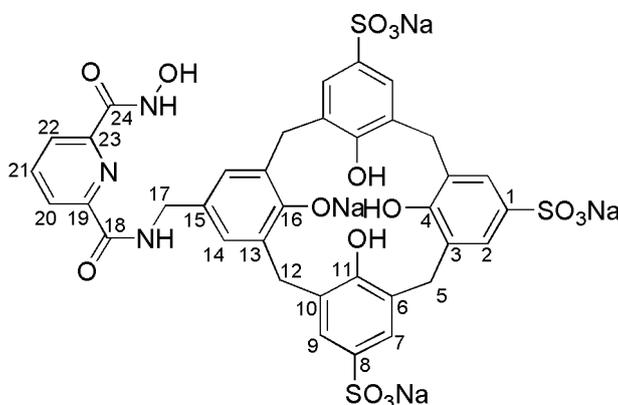
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.58 (s, 1H), 5.18 – 5.10 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 175.8, 167.8, 163.8, 151.2, 112.2, 103.4, 67.9, 63.9, 28.8, 25.4, 19.1 ppm.

**5-((6-(Hydroxycarbonyl)-2-pyridincarboxamido)methyl)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>MA</sub>)**

Die Verbindungen **MAS<sub>3</sub>C** (306 mg; 310 μmol) und **HS<sub>CS</sub>** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 165 mg (147 μmol, 47 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.18 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.53 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.54 – 4.14 (m, 6H), 3.52 (s, br, Hz, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 166.6, 163.6, 158.7, 156.7, 150.8, 149.2, 140.8, 134.6, 133.4, 133.4, 132.1, 132.0, 131.8, 131.5, 131.2, 128.8, 126.8, 126.7, 126.6, 125.8, 125.7, 43.6, 33.3, 32.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

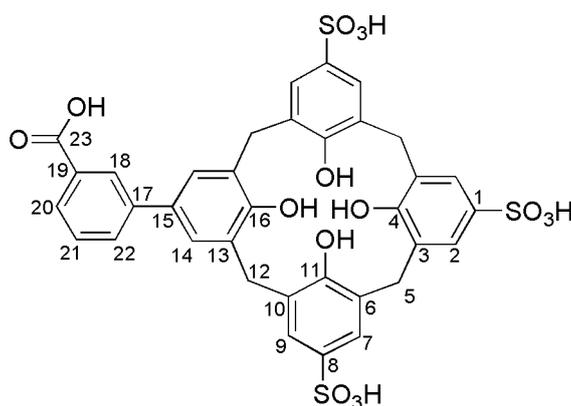
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 886.1 (32 %) [M–O–2Na+3H]<sup>+</sup>, 902.1 (20 %) [M–2Na+3H]<sup>+</sup>, 908.1 (63 %) [M–O–Na+2H]<sup>+</sup>, 924.1 (51 %) [M–Na+2H]<sup>+</sup>, 930.0 (100 %) [M–O+H]<sup>+</sup>, 946.1 (76 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>36</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>16</sub> S <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		39,61	3,50	3,75	8,57
experimentell		39,71	3,77	3,62	8,85

### 5-(3-Carboxyphenyl)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]aren (BPS<sub>3</sub>C)<sup>[82]</sup>

Verbindung **BrS<sub>3</sub>C** (300 mg, 403 μmol), (3-Methoxycarbonyl)phenylboronsäure (72.5 mg, 403 μmol), Paladium(II)acetat (18.1 mg, 80.6 μmol) und Natriumcarbonat (162 mg, 1.53 mmol) wurden unter Argon in Wasser (12.5 ml) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h refluxiert. Danach wurde die entstandene Suspension filtriert, das Filtrat mit DCM (2 x 25 ml) und EtOAc (30 ml) gewaschen und bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, die Lösung wurde mit TFA auf pH 5 eingestellt und das Produkt mittels präparativer HPLC isoliert.

**Ausbeute:** 387 mg (391 μmol, 97 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.15 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz 1H), 7.74 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8, 1.0 Hz 1H), 7.65 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.60 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 4.04 (s, br, 8H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 169.9, 162.8, 152.8, 152.6, 150.8, 142.3, 139.2, 135.0, 132.5, 132.3, 129.9, 129.6, 129.4, 128.9, 128.8, 128.8, 128.8, 128.2, 128.1, 128.1, 116.8, 32.2, 32.2 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 807.6 (100 %) [M+Na]<sup>+</sup>, 823.5 (29 %) [M+K]<sup>+</sup>, 829.4 (83 %) [M-H+2Na]<sup>+</sup>.

**Elementaranalyse:**

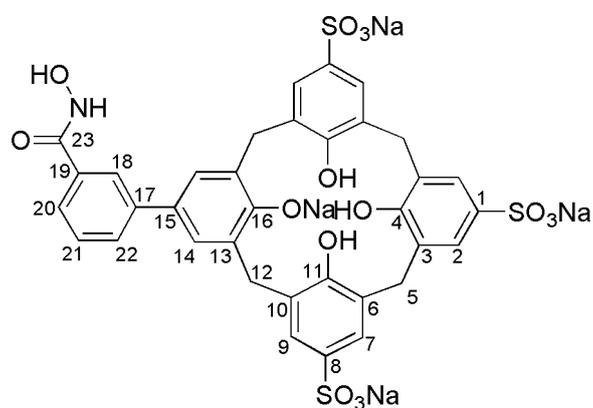
C <sub>35</sub> H <sub>28</sub> O <sub>15</sub> S <sub>3</sub> ·5H <sub>2</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	44,94	3,98	0	9,73
experimentell	44,73	4,11	0	9,46

### 5-(3-Hydroxycarbamoylphenyl)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>BP</sub>)

Verbindung **BPS<sub>3</sub>C** (86 mg; 87 μmol) und PyCloP (185 mg; 440 μmol) wurden in DMF (5 mL) gelöst und die Lösung mit DIPEA (226 mL; 1,32 mmol) versetzt. Sie wurde 3 h bei 25 °C gerührt und anschließend mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin (52 mg; 440 μmol) versetzt. Das Gemisch wurde für

24 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit TFA (146 mL; 1,91 mmol) versetzt und für weitere 24 h gerührt. Die Lösung wurde auf Diethylether (50 mL) gegeben und die entstandene Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Der Feststoff wurde erneut in Ethylacetat (3 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) suspendiert und abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Anschließend wurde er in Wasser (5 mL) suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit Natronlauge (1 M) auf 12 eingestellt. Die resultierende Lösung wurde mit Ethylacetat (4 x 10 mL) gewaschen, wobei nach jedem Waschgang der pH-Wert der wässrigen Phase erneut auf 12 eingestellt wurde. Anschließend wurde die wässrige Phase von Lösungsmittel befreit und getrocknet. Das Rohprodukt wurde in wenig Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung mit TFA auf 5 eingestellt. Ein dabei ausgefallener Feststoff wurde durch Zugabe einer geringen Menge Acetonitril (1 mL) größtenteils in Lösung gebracht. Anschließend wurde die Lösung filtriert und das Produkt mittels präparativer HPLC isoliert. Fraktionen mit reinem Produkt wurden eingesammelt, das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Produkt im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde es in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge (0,5 M) versetzt, bis ein pH-Wert von 7 erreicht wurde. Zuletzt wurde die Lösung lyophilisiert.

**Ausbeute:** 43 mg (39  $\mu$ mol, 55 %) hellgelber Feststoff.



**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 7.89 (s, 1H), 7.59 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$  Hz, 2H), 7.53 – 7.50 (m, 3H), 7.49 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$  Hz, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 4.50 (s, br, 4H), 3.42 (s, br, 4H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 170.3, 158.6, 157.7, 157.7, 153.7, 142.3, 136.0, 135.9, 135.4, 132.3, 132.0, 131.9, 131.3, 131.2, 131.1, 129.5, 128.6, 127.9, 127.3, 127.3, 127.2, 34.0, 33.5 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

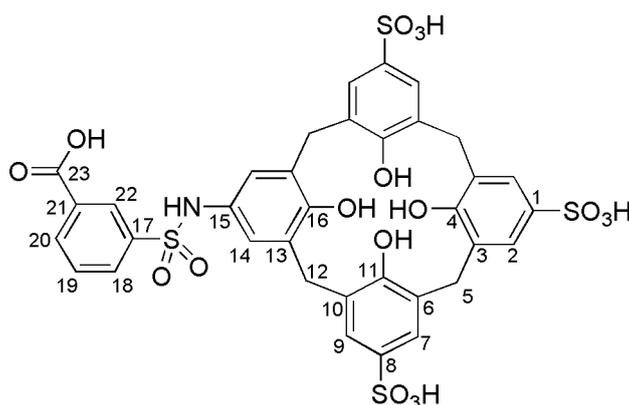
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 806.2 (76 %) [M-O-3Na+4H]<sup>+</sup>, 822.3 (24 %) [M-3Na+4H]<sup>+</sup>, 828.2 (100 %) [M-O-2Na+3H]<sup>+</sup>, 844.2 (52 %) [M-2Na+3H]<sup>+</sup>, 850.1 (48 %) [M-O-Na+2H]<sup>+</sup>, 866.1 (20 %) [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>36</sub> H <sub>27</sub> O <sub>17</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> S <sub>3</sub> ·8H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	39,31	3,76	1,27	8,75
	experimentell	39,22	3,70	1,18	8,57

**5-(3-Carboxyphenyl)sulfonamido-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]aren**  
(SsS<sub>3</sub>C)<sup>[82]</sup>

Verbindung **AS<sub>3</sub>C** (300 mg, 386 μmol) und 2-Carboxybenzolsulfonylchlorid (108 mg, 490 μmol) wurden in Phosphatpuffer (18 mL, 1 M, pH 8) gelöst und die Lösung für 16 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bis zur Trockne eingengt und der Rückstand in wenig Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit TFA auf pH 5 eingestellt und das Produkt mittels HPLC gereinigt.

**Ausbeute:** 247 mg (228 μmol, 59 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.35 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 3H), 7.60 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.52 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 4.01 (s, br, 4H), 3.85 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 167.0, 153.1, 152.9, 148.7, 141.6, 138.6, 138.5, 134.5, 134.5, 132.5, 132.4, 131.8, 130.7, 129.8, 129.2, 129.0, 128.9, 128.3, 128.1, 125.0, 32.0, 32.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 864.0 (15 %) [M+H]<sup>+</sup>, 886.1 (100 %) [M+Na]<sup>+</sup>, 902.0 (23 %) [M+K]<sup>+</sup>.

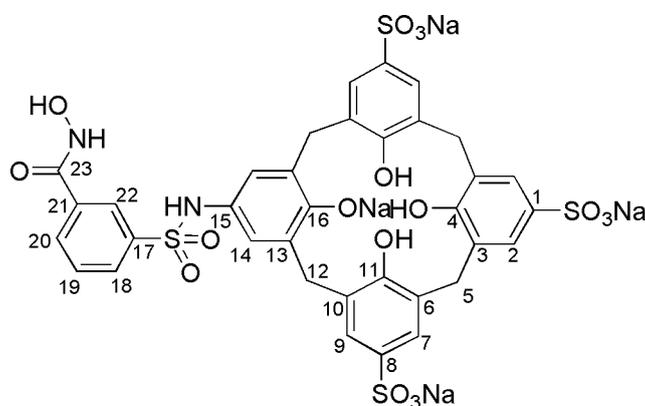
**Elementaranalyse:**

$C_{35}H_{29}NO_{17}S_4 \cdot 6H_2O \cdot CF_3CO_2H$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	40,92	3,90	1,29	11,81
experimentell	40,53	4,17	1,13	12,16

**5-(3-Hydroxycarbamoylphenyl)sulfonamido-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-trisulfonatocalix[4]-aren ( $SC_{SA}$ )**

Verbindung **SsS<sub>3</sub>C** (95 mg; 87  $\mu$ mol) und PyCloP (185 mg; 440  $\mu$ mol) wurden in DMF (5 mL) gelöst und die Lösung mit DIPEA (226 mL; 1,32 mmol) versetzt. Sie wurde 3 h bei 25 °C gerührt und anschließend mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin (52 mg; 440  $\mu$ mol) versetzt. Danach wurde das Gemisch für weitere 24 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit TFA (146 mL; 1,91 mmol) versetzt und erneut für 24 h gerührt. Die Lösung wurde auf Diethylether (50 mL) gegeben und die entstandene Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Der Feststoff wurde erneut in Ethylacetat (3 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) suspendiert und abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Er wurde in Wasser (5 mL) suspendiert und der pH-Wert der Suspension wurde mit Natronlauge (1 M) auf 12 eingestellt. Die entstandene Lösung wurde mit Ethylacetat (4 x 10 mL) gewaschen, wobei nach jedem Waschgang der pH-Wert der wässrigen Phase erneut auf 12 eingestellt wurde. Anschließend wurde die wässrige Phase von Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde in wenig Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung wurde mit TFA auf 5 eingestellt. Ein dabei ausgefallener Feststoff wurde durch Zugabe einer geringen Menge Acetonitril (1 mL) größtenteils in Lösung gebracht. Anschließend wurde die Lösung filtriert und das Produkt mittels präparativer HPLC isoliert. Fraktionen mit reinem Produkt wurden eingesammelt, das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Produkt im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde es in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge (0,5 M) versetzt, bis ein pH-Wert von 7 erreicht wurde. Zuletzt wurde die Lösung lyophilisiert.

**Ausbeute:** 35 mg (28  $\mu$ mol, 32 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.32 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 3H), 7.59 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.51 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 4.00 (s, br, 4H), 3.85 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 167.0, 152.8, 152.7, 148.6, 141.6, 139.1, 134.5, 132.5, 132.3, 131.8, 130.7, 129.9, 129.2, 129.0, 128.9, 128.9, 128.2, 128.1, 128.1, 125.1, 32.1, 32.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

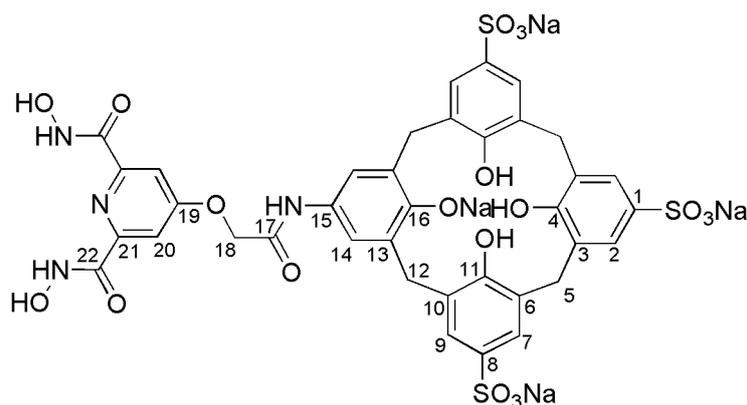
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 907.3 (72 %) [M-O-2Na+3H]<sup>+</sup>, 923.3 (45 %) [M-2Na+3H]<sup>+</sup>, 929.3 (100 %) [M-O-Na+2H]<sup>+</sup>, 945.3 (73 %) [M-Na+2H]<sup>+</sup>, 951.3 (98 %) [M-O+H]<sup>+</sup>, 967.3 (73 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>35</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>17</sub> S <sub>4</sub> ·10H <sub>2</sub> O·0,6CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	35,39	3,77	2,28	10,44
	experimentell	35,36	3,70	2,32	10,50

#### 5-(2,6-Bis(hydroxycarbamoyl)-4-methoxycarboxamidopyridin)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri-(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>Di</sub>)

Die Verbindungen **AS<sub>3</sub>C** (300 mg; 386 μmol) und **47** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 127 mg (100 μmol, 26 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 7.71 (s, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.73 (s, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** Aufgrund von Zersetzung des Produkts konnte kein Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

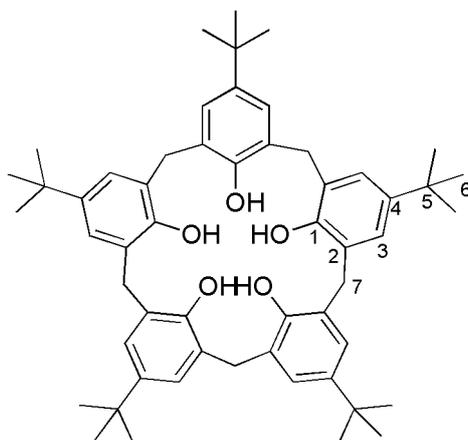
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 967.2 (66 %) [M–2O–Na+2H]<sup>+</sup>, 977.2 (20 %) [M–2Na+3H]<sup>+</sup>, 983.2 (100 %) [M–O–Na+2H]<sup>+</sup>, 999.2 (38 %) [M–Na+2H]<sup>+</sup>, 1005.2 (65 %) [M–O+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>37</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>19</sub> S <sub>3</sub> ·8H <sub>2</sub> O·0,8CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		36,40	3,48	4,40	7,55
experimentell		36,29	3,59	4,22	7,79

### 5,11,17,23,29-Penta(*tert*-butyl)calix[5]aren (48)<sup>[119]</sup>

Die Reaktion wurde unter einem N<sub>2</sub>-Strom durchgeführt. 4-*tert*-Butylphenol (20,3 g; 135 mmol) und *para*-Formaldehyd (13,5 g; 450 mmol) wurden in Tetralin (270 mL) suspendiert. Zu dieser Suspension wurde eine Lösung von LiOH (976 mg; 40,8 mmol) in H<sub>2</sub>O (9.5 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei einer Innentemperatur von 80 °C für 1,5 h gerührt. Anschließend wurde bei einer Innentemperatur von 185 °C für 10 min und bei 160 °C für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und der Feststoff mit Toluol (60 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der feste Rückstand wurde in Chloroform (70 mL) suspendiert und mit Salzsäure (1 M, 40 mL) versetzt. Das Zweiphasengemisch wurde für 20 min bei 25 °C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Chloroform (50 mL) nachgewaschen. Die Phasen des Filtrats wurden getrennt und die wässrige Phase mit Chloroform (2 x 40 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Feststoff wurde mit Aceton (150 mL) versetzt und die Suspension für 30 min refluxiert. Die heiße Suspension wurde filtriert und der Feststoff mit heißem Aceton (30 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde auf 45 mL eingeeengt, filtriert und das Filtrat auf -18 °C gekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 4,12 g (5,08 mmol, 19 %) farbloser Feststoff.



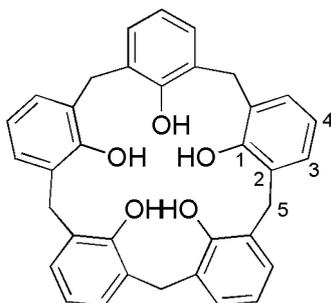
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.65 (s, 5H), 7.20 (s, 10H), 4.13 (s, br, 5H), 3.49 (s, br, 10H), 1.25 (s, 45H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.7, 144.1, 126.4, 125.8, 34.0, 31.7, 31.6 ppm.

#### Calix[5]aren (49)<sup>[119]</sup>

Verbindung **48** (1,88 g; 2,32 mmol) wurde in Toluol (37 mL) suspendiert und die Suspension für 15 min unter Argon gerührt. Anschließend wurde AlCl<sub>3</sub> (1,40 g; 10,5 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei 25 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Toluol (2 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O (30 mL) versetzt und das Gemisch auf – 18 °C gekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Et<sub>2</sub>O (3 x 25 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 1,06 g (2,00 mmol; 86 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.92 (s, 5H), 7.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 10H), 6.84 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 5H), 3.85 (s, br, 10H) ppm.

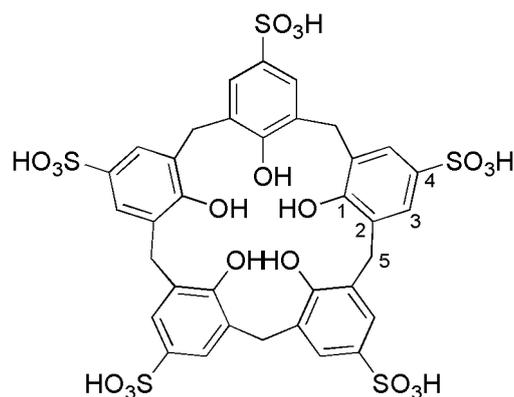
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 150.1, 129.3, 126.8, 121.7, 31.4 ppm.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 553.1 (100 %) [M+Na]<sup>+</sup>, 569.1 (30 %) [M+K]<sup>+</sup>.

#### 5,11,17,23,29-Pentasulfonato-31,32,33,34,35-pentahydroxycalix[5]aren (S<sub>5</sub>C)<sup>[120]</sup>

Verbindung **49** (400 mg; 754 μmol) wurde in DCM (10 mL) gelöst und die Lösung in einem 50 mL Headspace-Vial, wobei eine Aluminium-Brödelkappe mit Teflon-beschichteten Butylsepten als Verschluss diente, auf 50 °C erhitzt. Es wurde konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,67 g; 910 μL; 17,1 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 4 h bei 50 °C gerührt. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der Rückstand mit DCM (4 x 10 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde in wenig EtOAc (4 mL) suspendiert und nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O (45 mL) abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Anschließend wurde das Rohprodukt wiederholt in Et<sub>2</sub>O (3 x 45 mL) suspendiert, zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und im Anschluss zuletzt getrocknet.

**Ausbeute:** 764 mg (688  $\mu\text{mol}$ ; 91 %) blassrosafarbener Feststoff.



**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 7.63 (s, 10H), 3.92 (s, br, 10H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 154.8, 137.3, 129.2, 128.2, 32.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**MALDI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 953.2 (100 %)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 975.2 (49 %)  $[\text{M}+2\text{Na}-\text{H}]^+$ .

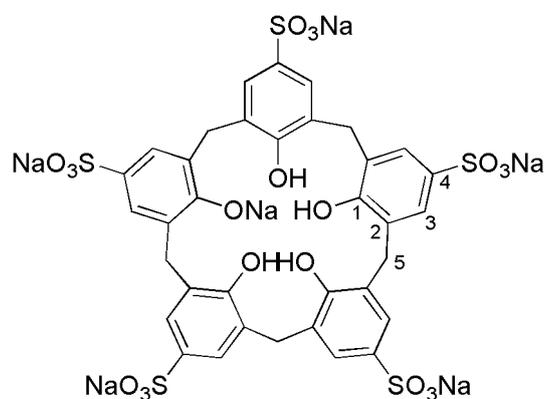
**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{O}_{20}\text{S}_5 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	37,83	4,54	0	14,43
experimentell	37,62	4,66	0	14,57

### 5,11,17,23,29-Pentanatriumsulfonato-31,32,33,34,35-pentahydroxycalix[5]aren ( $\text{S}_5\text{C}_{\text{Na}}$ )<sup>[98]</sup>

Verbindung  $\text{S}_5\text{C}$  (200 mg; 180  $\mu\text{mol}$ ) wurde mittels Ionenaustauscher (Dowex DR-2030, mit Natronlauge in die  $\text{Na}^+$ -Form überführt und mit Methanol und Wasser gewaschen) ins entsprechende Natriumsalz überführt.

**Ausbeute:** 764 mg (178  $\mu\text{mol}$ ; 99 %) blassrosafarbener Feststoff.



**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$  (v/v)):  $\delta$  = 7.54 (s, 10H), 3.84 (s, br, 10H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$  (v/v)):  $\delta$  = 156.0, 135.2, 129.9, 127.3, 32.6 ppm.

Schmelzpunkt: >250 °C.

Elementaranalyse:

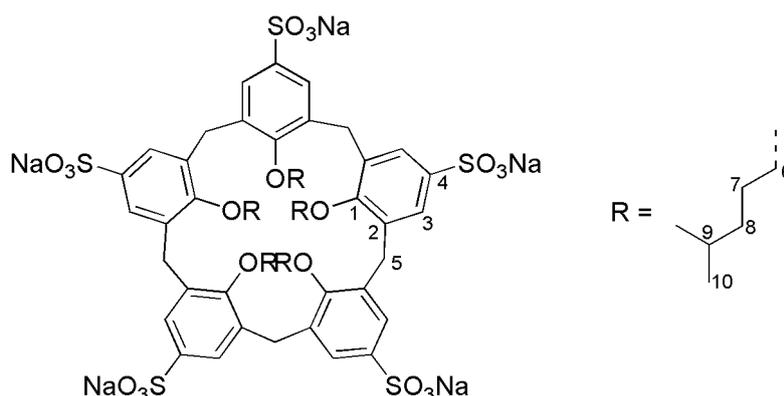
$C_{35}H_{24}Na_6O_{20}S_5 \cdot 10H_2O$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	33,82	3,57	0	12,90
experimentell	33,79	3,59	0	12,76

### 5,11,17,23,29-Pentanatriumsulfonato-31,32,33,34,35-penta(4-methylpentoxy)calix[5]aren

( $S_5CA_{5Na}$ )<sup>[120]</sup>

Verbindung  $S_5C$  (50,0 mg; 45,0  $\mu$ mol) wurde in DMSO (1 mL) gelöst und die Lösung mit gemörsertem KOH (37,6 mg; 671  $\mu$ mol) versetzt. Anschließend wurde 1-Brom-4-methylpentan (55,5 mg; 336  $\mu$ mol; 50,0  $\mu$ L) zur Suspension gegeben und das Reaktionsgemisch für 4 d bei 25 °C gerührt, wobei nach 1 d, 2 d und 3 d erneut 1-Brom-4-methylpentan (1 d: 50,0  $\mu$ L (55,5 mg; 336  $\mu$ mol); 2, 3 d: je 25,0  $\mu$ L (27,8 mg; 168  $\mu$ mol)) zugegeben wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Et<sub>2</sub>O (40 mL) gegeben und der Feststoff abzentrifugiert (3 min, 4400 rpm). Das Rohprodukt wurde mit Et<sub>2</sub>O (2 x 40 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Danach wurde der Feststoff in H<sub>2</sub>O (1 mL) gelöst, das Produkt durch Zugabe von konz. Salzsäure (2 mL) ausgefällt, abzentrifugiert (3 min, 4400 rpm) und mit Salzsäure (6 M, 2 x 3 mL) gewaschen. Der Feststoff wurde in Aceton (4 mL) gelöst und die Lösung mit Et<sub>2</sub>O (40 mL) versetzt. Die abgesetzte wässrige Phase wurde gefriergetrocknet. Das so erhaltene 5,11,17,23,29-Pentasulfonato-31,32,33,34,35-penta(4-methylpentoxy)calix[5]aren wurde in H<sub>2</sub>O (5 mL) gelöst und durch Zugabe von Natronlauge (1 M, 5 Äq) in das Pentanatriumsalz überführt.

**Ausbeute:** 47 mg (27,6  $\mu$ mol; 61 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.41 (s, 10H), 4.45 (d, br, 5H), 3.94 – 3.79 (m, 5H), 3.47 – 3.42 (m, 10H), 2.00 – 1.83 (m, 10H), 1.67 – 1.56 (m, 5H), 1.34 – 1.24 (m, 10H), 0.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 30H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** Aufgrund der geringen Ausbeute konnte kein Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

Schmelzpunkt: >250 °C.

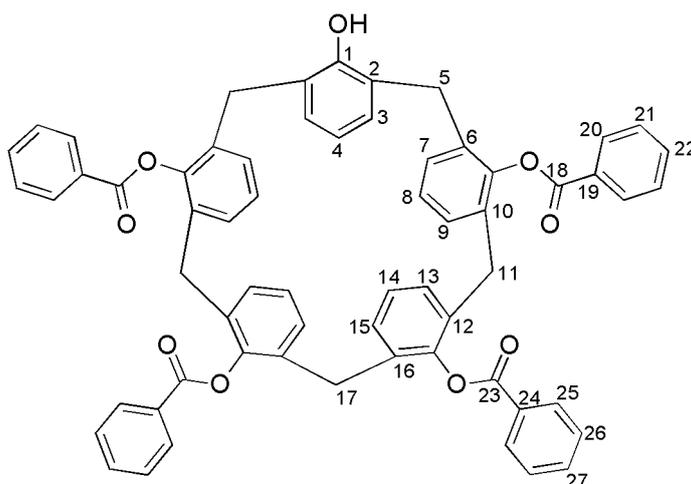
Elementaranalyse:

$C_{65}H_{85}Na_5O_{20}S_5 \cdot NaCl \cdot 10H_2O$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	45,92	6,22	0	9,43
experimentell	45,90	6,08	0	9,17

### 31,32,33,34-Tetrabenzoyloxy-35-hydroxycalix[5]aren (50)<sup>[121]</sup>

Verbindung **49** (1,30 g; 2,45 mmol) wurde in getrocknetem Pyridin (25 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurde Benzoylchlorid (2,40 g; 1,98 mL; 17,2 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 2,5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Mischung auf Salzsäure (2 M, 145 mL) gegeben. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert und mit Natronlauge (2 M, 2 x 100 mL), H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) und MeOH (2 x 100 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet und säulenchromatographisch [Eluent: Hexan/CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 5:1:1, (v/v/v)] aufgereinigt. Das Produkt wurde als Konformerengemisch erhalten.

**Ausbeute:** 1,89 g (2,00 mmol; 81 %) farbloser Feststoff.



<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.33 – 6.19 (m, 35H), 4.25 – 3.13 (m, 10H) ppm.

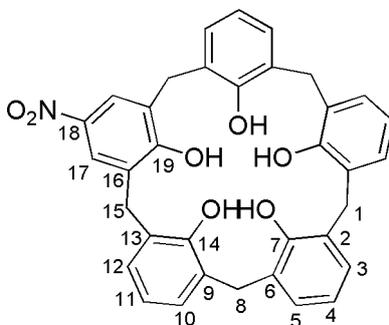
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 164.5, 164.4, 163.7, 163.6, 152.7, 148.3, 147.8, 146.7, 146.5, 135.0, 134.4, 134.0, 133.9, 133.6, 133.0, 132.8, 132.7, 132.2, 131.8, 131.4, 130.7, 130.4, 130.3, 130.2, 130.2, 130.0, 129.9, 129.7, 129.6, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.2, 126.8, 125.7, 125.5, 124.3, 119.3, 29.7, 29.5, 29.2.

### 5-Nitro-31,32,33,34,35-pentahydroxycalix[5]aren (51)

Verbindung **50** (1,83 g; 1,93 mmol) wurde in Chloroform (20 mL) gelöst und die Lösung mit Essigsäure (6,7 mL) versetzt. Unter Rühren wurde HNO<sub>3</sub> (68 %ig; 92,0 µL; 1,93 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h stehen gelassen, wobei sich die Lösung gelb verfärbte. Anschließend

wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der feste Rückstand wurde in THF (87 mL) gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von NaOH (6,18 g; 155 mmol) in H<sub>2</sub>O (8,7 mL) versetzt. Das Zweiphasengemisch wurde mit MeOH (70 mL) versetzt, bis sich eine homogene Lösung bildete. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 20 h bei 50 °C gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der wässrige Rückstand wurde auf 0 °C gekühlt und mit Salzsäure (6 M, 30 mL) auf pH 1 gestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL), einem MeOH/H<sub>2</sub>O -Gemisch ((v/v) = 1:1, 1 x 30 mL) und kaltem MeOH (1 x 30 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde an der Luft getrocknet, in DCM (170 mL) gelöst und zusammen mit Kieselgel (ca. 3 g) unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der feste Rückstand wurde säulenchromatographisch (Eluent: Cyclohexan/DCM = 1:1 (v/v)) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 767 mg (1,33 mmol; 69 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.87 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.67 (s, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 8H), 6.90 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H), 6.86 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 10H) ppm.

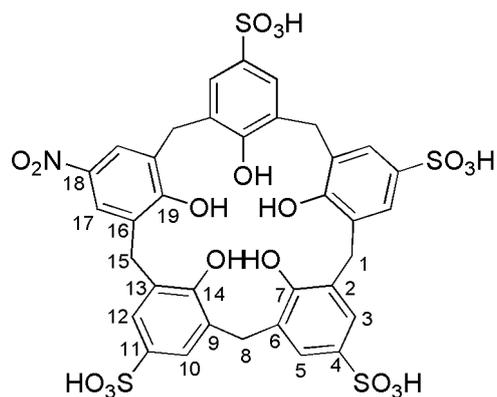
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 156.2, 150.0, 149.8, 141.8, 130.0, 129.5, 129.4, 129.4, 127.9, 127.1, 126.8, 126.5, 125.1, 125.1, 122.3, 121.9, 31.4, 31.3, 31.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** 211 °C.

#### 5-Nitro-11,17,23,29-tetrahydroxy-31,32,33,34,35-pentahydroxycalix[5]aren (52)

Verbindung **51** (647 mg; 1,12 mmol) wurde in DCM (10 mL) gelöst und die Lösung in einem 20 mL Headspace-Vial, wobei eine Aluminium-Brödelkappe mit Teflon-beschichteten Butylsepten als Verschluss diente, auf 50 °C erhitzt. Es wurde konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,28 g; 1,24 mL; 23,3 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 4 h bei 50 °C gerührt. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der Rückstand mit DCM (4 x 10 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde in wenig EtOAc (4 mL) suspendiert und nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O (45 mL) abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Anschließend wurde das Rohprodukt wiederholt in Et<sub>2</sub>O (3 x 45 mL) suspendiert, zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und zuletzt im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 984 mg (998  $\mu$ mol; 89 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.00 (s, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H), 7.57 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 8H), 3.87 (s, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 158.8, 154.1, 154.1, 141.5, 136.3, 136.3, 130.0, 129.9, 129.7, 129.7, 127.6, 127.5, 127.4, 125.7, 31.8, 31.5 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

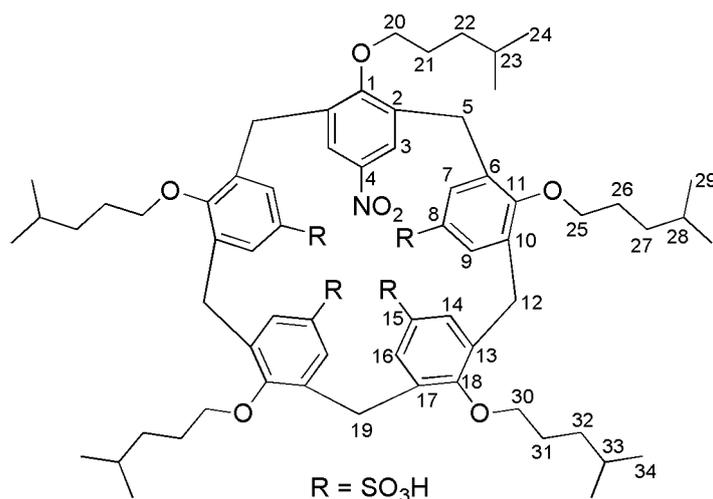
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 880.1 (78 %) [M-O+H]<sup>+</sup>, 896.2 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>, 918.2 (37 %) [M+Na]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>35</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>19</sub> S <sub>4</sub> ·4H <sub>2</sub> O·0,25Et <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		43,83	4,04	1,42	13,00
experimentell		43,54	4,18	1,24	12,81

### 5-Nitro-11,17,23,29-Tetrasulfonato-31,32,33,34,35-penta(4-methylpentoxy)calix[5]aren (53)

Verbindung **52** (550 mg; 558  $\mu$ mol) wurde in DMSO (11 mL) gelöst und die Lösung mit gemörserterem KOH (440 mg; 7,84 mmol) versetzt. Anschließend wurde 1-Brom-4-methylpentan (611 mg; 3,70 mmol; 550  $\mu$ L) zur Suspension gegeben und das Reaktionsgemisch für 4 d bei 25 °C gerührt, wobei nach 1 d, 2 d und 3 d erneut 1-Brom-4-methylpentan (1 d: 550  $\mu$ L (611 mg; 3,70 mmol  $\mu$ mol); 2, 3 d: je 275  $\mu$ L (305 mg; 1,85 mmol)) zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf Et<sub>2</sub>O (100 mL) gegeben und der Feststoff abzentrifugiert (3 min, 4400 rpm). Das Rohprodukt wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 80 mL) gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wurde in wenig H<sub>2</sub>O gelöst, das Produkt durch Zugabe von konz. Salzsäure ausgefällt, abzentrifugiert (3 min, 4400 rpm) und mit Salzsäure (6 M, 2 x 30 mL), EtOH (10 mL) und Et<sub>2</sub>O (30 mL) gewaschen.

**Ausbeute:** 541 mg (366  $\mu$ mol; 66 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.87 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 4.55 – 4.42 (m, 3H), 4.42 – 4.31 (m, 2H), 4.17 (d, br, 2H), 3.95 – 3.77 (m, 3H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 3.61 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 4H), 2.94 (d, br, 2H), 2.19 – 1.74 (m, 10H), 1.74 – 1.50 (m, 5H), 1.46 – 1.18 (m, 10H), 0.98 – 0.89 (m, 30H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 159.3, 155.5, 154.8, 142.9, 142.4, 139.7, 133.6, 133.4, 132.9, 130.8, 127.8, 127.0, 126.7, 126.3, 126.0, 75.5, 74.0, 34.7, 34.5, 29.9, 29.2, 28.5, 28.0, 27.8, 27.7, 27.5, 25.6, 23.0, 22.7, 22.6, 22.6 ppm.

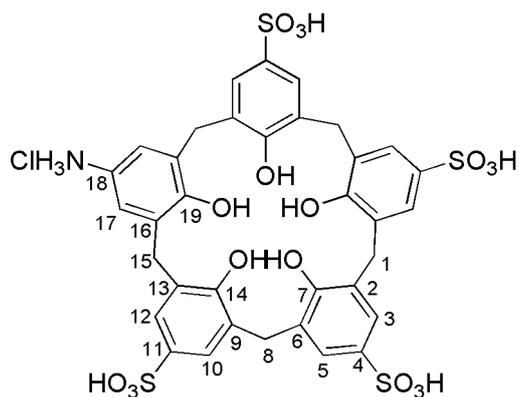
**Schmelzpunkt:** >250 °C.

Elementaranalyse:	C <sub>65</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>19</sub> S <sub>4</sub> ·9H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		52,79	7,29	0,95	8,67
experimentell		52,27	7,58	1,10	8,52

#### 5-Amino-11,17,23,29-tetrasulfonato-31,32,33,34,35-pentahydroxycalix[4]aren Hydrochlorid (AS<sub>4</sub>C)

Verbindung **52** (177 mg; 179 μmol) wurde in Wasser (5 mL) gelöst und der pH-Wert der Lösung wurde mit wässriger NaOH (1 M) auf 8 eingestellt. Anschließend wurde die gelbe Lösung mit einer Raney-Nickel-Suspension (ca. 10 Tropfen) versetzt und das Gemisch für 5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei wurde kontinuierlich Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die nun farblose Lösung wurde unter Argonatmosphäre abdekantiert, filtriert und in konzentrierte Salzsäure (10 mL) gegeben. Die entstandene Suspension wurde abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der ausgefallene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 10 mL), kaltem Wasser (5 mL) und kaltem Aceton (2 x 5 ml) gewaschen. Abschließend wurde er im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 150 mg (151 μmol; 84 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 7.72 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.60 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.56 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.47 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 6.89 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.91 (s, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 154.5, 154.0, 151.9, 136.3, 136.1, 131.3, 130.0, 129.7, 129.7, 129.6, 128.0, 127.9, 127.4, 127.2, 123.6, 123.3, 31.7, 31.6, 31.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

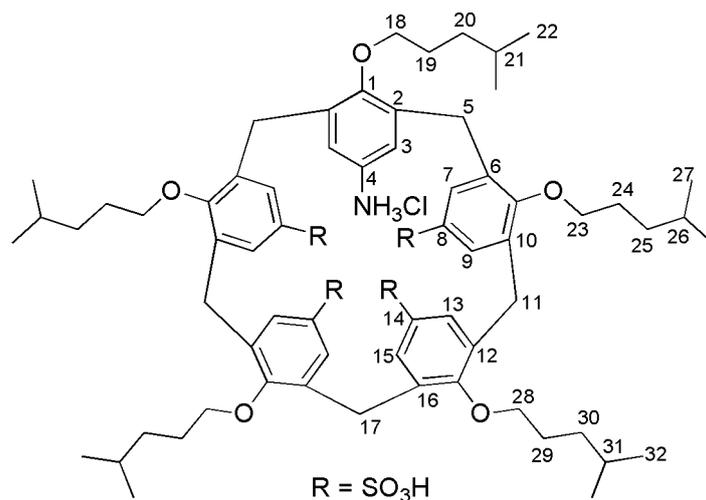
**Elementaranalyse:**

	C <sub>35</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>17</sub> S <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		42,36	4,27	1,41	12,92
experimentell		42,18	4,52	1,35	12,78

#### 5-Amino-11,17,23,29-Tetrakisulfonato-31,32,33,34,35-penta(4-methylpentoxy)calix[5]arenhydrochlorid (AS<sub>4</sub>CA<sub>5</sub>)

Verbindung **53** (177 mg; 120  $\mu$ mol) wurde in Wasser (5 mL) gelöst und der pH-Wert der Lösung wurde mit wässriger NaOH (1 M) auf 8 eingestellt. Anschließend wurde die gelbe Lösung mit einer Raney-Nickel-Suspension (ca. 10 Tropfen) versetzt und das Gemisch für 5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei wurde kontinuierlich Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die nun farblose Lösung wurde unter Argonatmosphäre abdekantiert, filtriert und in konzentrierte Salzsäure (10 mL) gegeben. Die entstandene Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der so abgetrennte Feststoff wurde mit Salzsäure (6 M, 2 x 10 mL) und kaltem Wasser (5 mL) gewaschen. Abschließend wurde er im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 165 mg (110  $\mu$ mol; 92 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.33 (s, 3H), 8.53 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 4H), 3.80 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 4H), 3.76 – 3.66 (m, 4H), 3.47 – 3.38 (m, 5H), 3.38 – 3.23 (m, 3H), 2.09 – 1.83 (m, 5H), 1.83 – 1.65 (m, 5H), 1.65 – 1.42 (m, 5H), 1.39 – 1.26 (m, 5H), 1.23 (s, 2H), 1.17 – 1.10 (m, 3H), 0.97 – 0.89 (m, 18H), 0.88 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 12H) ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

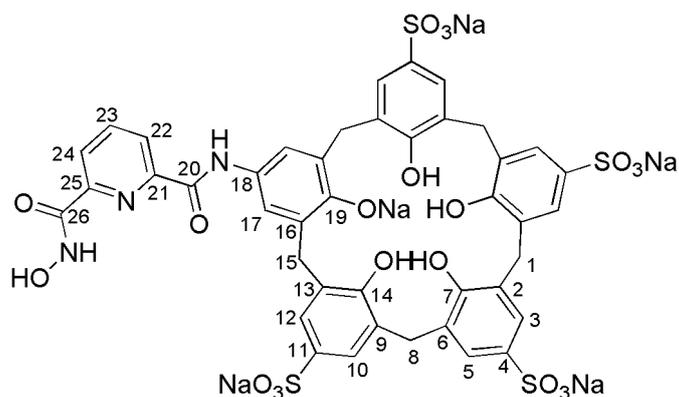
**Elementaranalyse:**

	C <sub>65</sub> H <sub>92</sub> ClNO <sub>17</sub> S <sub>4</sub> ·10H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		51,93	7,51	0,93	8,53
experimentell		51,56	7,82	1,02	8,79

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-31,32,33,34,35-pentahydroxy-11,17,23,29-tetra(natriumsulfonato)calix[4]aren (SC<sub>5</sub>)

Die Verbindungen **AS<sub>4</sub>C** (135 mg; 136 μmol) und **HS<sub>CS</sub>** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 25 mg (17 μmol, 13 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.21 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H), 7.60 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 2H), 7.55 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.52 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.86 (s, 4H), 3.77 (s, 2H) ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

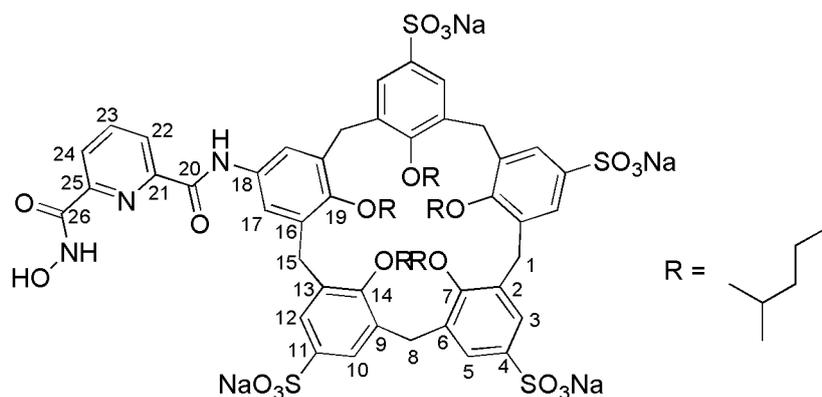
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 1058.1 (39 %) [M-O-3Na+4H]<sup>+</sup>, 1080.1 (77 %) [M-O-2Na+3H]<sup>+</sup>, 1096.1 (19 %) [M-2Na+3H]<sup>+</sup>, 1102.0 (96 %) [M-O-Na+2H]<sup>+</sup>, 1118.0 (24 %) [M-Na+2H]<sup>+</sup>, 1124.0 (100 %) [M-O+H]<sup>+</sup>, 1140.1 (24 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>42</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>5</sub> O <sub>20</sub> S <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		35,42	3,65	2,82	8,60
experimentell		35,21	3,45	2,66	8,43

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-31,32,33,34,35-penta-1-(4-methylpentyl-1,1,1,1-tetra(sulfonato)calix[4]aren (SC<sub>5a</sub>)

Die Verbindungen **AS<sub>4</sub>CA<sub>5</sub>** (300 mg; 200 μmol) und **HS<sub>CS</sub>** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 40 mg (22 μmol, 11 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.42 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz, 1H), 8.20 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.68 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 2H), 7.56 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 2H), 7.53 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 2H), 7.46 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 2H), 4.68 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.9 Hz, 2H), 4.58 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.4 Hz, 1H), 4.49 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.1 Hz, 2H), 4.11 – 4.03 (m, 2H), 4.03 – 3.89 (m, 5H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 3.60 – 3.44 (m, 6H), 2.19 – 1.87 (m, 10H), 1.78 – 1.59 (m, 5H), 1.57 – 1.33 (m, 10H), 1.09 – 1.00 (m, 15H), 0.99 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, 15H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 163.5, 163.1, 158.2, 157.3, 151.4, 150.7, 149.8, 141.7, 141.1, 140.6, 135.5, 135.4, 134.9, 134.4, 131.1, 128.9, 128.4, 128.3, 127.9, 127.3, 126.1, 125.8, 124.8, 76.9, 75.3, 36.5, 36.2, 31.5, 31.2, 30.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 23.6, 23.3, 23.2, 23.1 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

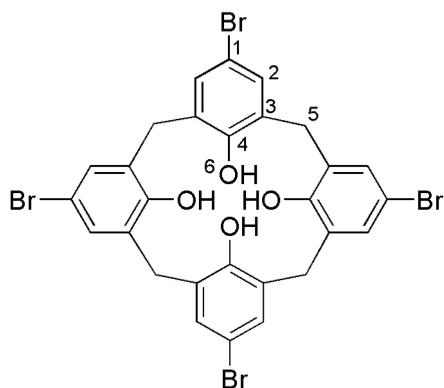
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 1500.6 (86 %) [M–O–Na+2H]<sup>+</sup>, 1516.5 (37 %) [M–Na+2H]<sup>+</sup>, 1522.5 (100 %) [M–O+H]<sup>+</sup>, 1538.6 (33 %) [M+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>72</sub> H <sub>91</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>20</sub> S <sub>4</sub> ·10H <sub>2</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		47,92	6,03	2,27	6,91
experimentell		47,57	5,60	2,32	7,58

### 5,11,17,23-Tetrabromo-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (54)<sup>[125]</sup>

Verbindung **2** (5,00 g; 11,8 mmol) wurde in DMF (200 mL) gelöst und es wurde eine Lösung von Brom (11,3 g; 70.7 mmol; 3,63 ml) in DMF (50 mL) zugetropft. Die Lösung wurde 4 h bei 25 °C gerührt, anschließend mit MeOH (200 mL) versetzt und für 30 min bei 25 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Methanol (3 x 25 mL) gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 8,38 g (11,3 mmol; 96 %) farbloser Feststoff.



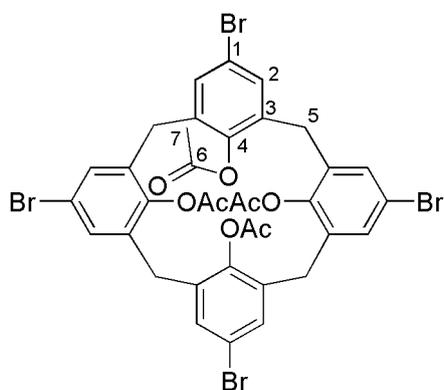
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.35 (s, 8H), 3.81 (s, br, 8H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 150.8, 131.2, 130.8, 111.1, 30.2 ppm.

### 5,11,17,23-Tetrabromo-25,26,27,28-tetraacetoxyalix[4]aren (55)<sup>[125]</sup>

Verbindung **54** (6,00 g; 8,11 mmol) und NaOAc (4,00 g; 48,8 mmol) wurden in Ac<sub>2</sub>O (98 mL) vorgelegt und die resultierende Mischung für 4 h unter Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde auf 25 °C abgekühlt, mit Wasser (130 mL) versetzt und für 30 min bei 25 °C gerührt, bis nur noch eine Phase vorhanden war. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Methanol (3 x 25 mL) gewaschen und aus Chloroform/Methanol umkristallisiert. Hauptprodukt war das *cone*-Konformer, wobei auch geringe Mengen anderer Konformere enthalten waren.

**Ausbeute:** 6,99 g (7,70 mmol; 95 %) farbloser Feststoff.



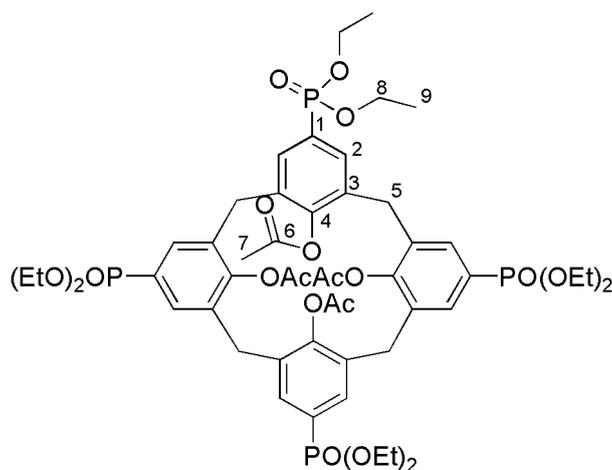
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 7.25 (s, 8H), 3.34 (s, 8H), 1.73 (s, 12H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 167.6, 147.6, 135.2, 132.4, 118.7, 37.2, 20.4 ppm.

**5,11,17,23-Tetra(diethoxyphosphoryl)-25,26,27,28-tetraacetoxyalix[4]aren (56)<sup>[125]</sup>**

Verbindung **55** (5,51 g; 6,10 mmol) und NiCl<sub>2</sub> (790 mg; 6,10 mmol) wurden in Benzonitril (10 mL) gelöst und die Lösung wurde unter Stickstoff auf 190 °C erhitzt. P(OEt)<sub>3</sub> (10,5 mL; 10,1 g; 61,0 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 30 min refluxiert. Anschließend wurde das Gemisch auf 25 °C abgekühlt und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/MeOH = 9:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 4,57 g (4,02 mmol; 66 %) gelbes Harz.



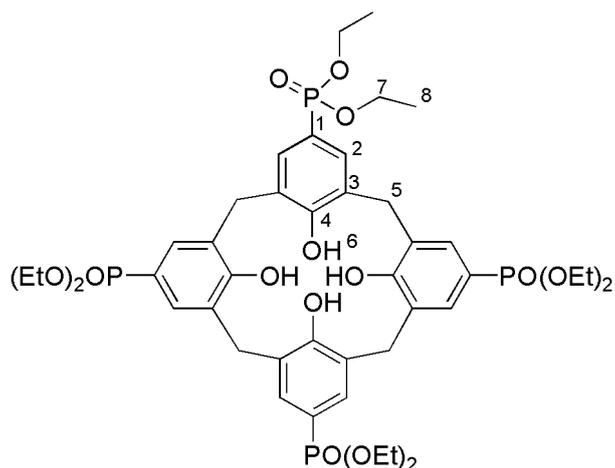
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 13.2 Hz, 8H), 4.18 – 4.09 (m, 16H), 3.80 (s, 8H), 1.67 (s, 12H), 1.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 24H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.3, 151.2, 133.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 16.2 Hz), 132.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 10.4 Hz), 126.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 192.5 Hz), 62.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 6.0 Hz), 37.2, 20.1, 16.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6.4 Hz) ppm.

**5,11,17,23-Tetra(diethoxyphosphoryl)-25,26,27,28-tetrahydroxyalix[4]aren (57)<sup>[125]</sup>**

Verbindung **56** (1,25 g; 1,10 mmol) wurde in THF (25 mL) und MeOH (25 mL) gelöst und die Lösung mit einer Lösung von NaOH (440 mg; 11,0 mmol) in Wasser (25 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 4 h bei 25 °C gerührt. Die organischen Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand mit Salzsäure (2 M; 25 mL) und DCM (25 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit DCM (2 x 25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Salzsäure (2 M; 15 mL) und Wasser (2 x 15 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt.

**Ausbeute:** 948 mg (979 μmol; 89 %) hellgelber Feststoff.



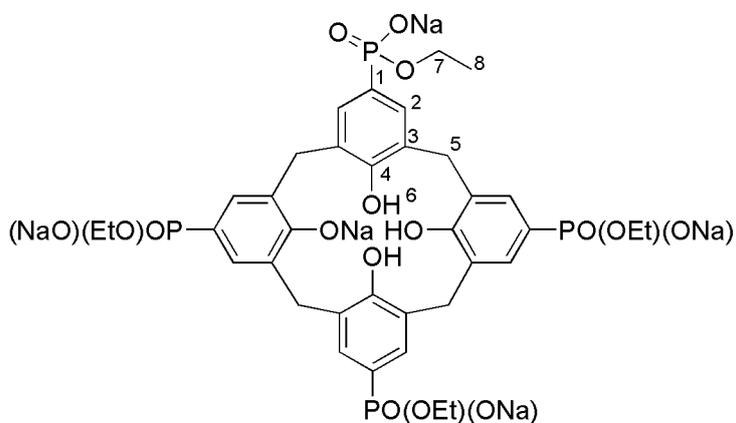
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.50 – 10.31 (m, 4H), 7.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 13.2 Hz, 8H), 4.27 (d, br, 4H), 4.11 – 4.04 (m, 8H), 4.04 – 3.97 (m, 8H), 3.69 (d, br, 4H), 1.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 24H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 152.5, 133.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 10.5 Hz), 127.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 16.3 Hz), 122.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 193.7 Hz), 62.24 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 5.6 Hz), 31.7, 16.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6.5 Hz) ppm.

#### 5,11,17,23-Tetra(natriumethylphosphonato)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (P<sub>E4</sub>C<sub>Na</sub>)

Verbindung **56** (600 mg; 528 μmol) und NaOH (1,00 g; 25,0 mmol) wurden in Wasser (9 mL) gelöst und die Lösung wurde für 16 h refluxiert. Anschließend wurde die Lösung abgekühlt und mit konz. Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Die entstandene Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der ausgefallene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 10 mL) und Wasser (3 x 10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde das Produkt in wenig Wasser suspendiert und die Suspension mit Natronlauge (0,5 M) versetzt bis ein pH-Wert von 7 erreicht war. Abschließend wurde die Lösung lyophilisiert.

**Ausbeute:** 588 mg (517 μmol; 98 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 12.1 Hz, 8H), 4.18 (d, br, 4H), 3.55 (p, <sup>3</sup>J<sub>H,HP</sub> = 7.0 Hz, 2H), 3.16 (d, br, 4H), 1.00 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.2 (d, <sup>4</sup>J<sub>CP</sub> = 3.1 Hz), 132.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 9.3 Hz), 130.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 14.4 Hz), 125.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 179.4 Hz), 59.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 4.8 Hz), 32.7 (d, <sup>4</sup>J<sub>CP</sub> = 2.5 Hz), 17.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 7.1 Hz) ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

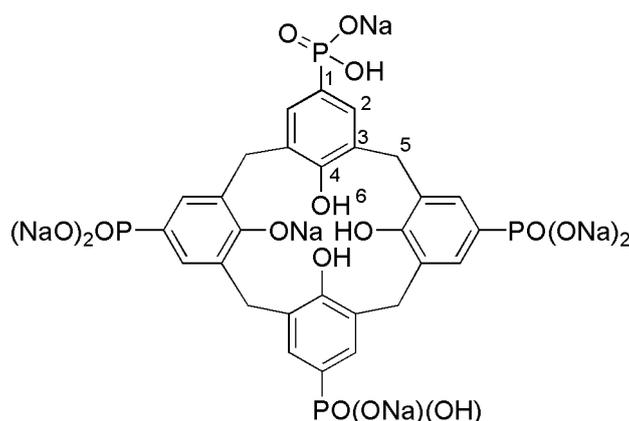
**Elementaranalyse:**

C <sub>36</sub> H <sub>39</sub> Na <sub>5</sub> O <sub>16</sub> P <sub>4</sub> ·9,5H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	38,01	5,14	0	0
experimentell	37,99	5,00	0	0

### 5,11,17,23-Tetra(dinatriumphosphonato)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (P<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>)<sup>[125]</sup>

Verbindung **57** (912 mg; 942 μmol) wurde in CH<sub>3</sub>CN (20 mL) gelöst und die Lösung mit Bromtrimethylsilan (2,32 g; 15,2 mmol; 2,00 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h refluxiert, abgekühlt und destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in CH<sub>3</sub>CN (17 mL) gelöst und nach Zugabe von Wasser (1 mL) wurde die Mischung 30 min bei 25 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit CH<sub>3</sub>CN (3 x 10 mL) gewaschen und getrocknet. Er wurde in wenig Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension wurde durch Zugabe von Natronlauge (1 M) auf 12 eingestellt. Die Lösung wurde filtriert und der pH-Wert des Filtrats wurde mit konz. Salzsäure auf 1 eingestellt. Die entstandene Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der so abgetrennte Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 10 mL) und Wasser (3 x 10 mL) gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurde das Produkt in wenig Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension durch Zugabe von Natronlauge (0,5 M) auf 7 eingestellt. Abschließend wurde die Lösung lyophilisiert.

**Ausbeute:** 972 mg (923 μmol; 98 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 7.47 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 12.7 Hz, 8H), 4.34 (s, br, 4H), 3.54 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 155.8 (d, <sup>4</sup>J<sub>CP</sub> = 3.1 Hz), 131.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 10.1 Hz), 131.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 15.1 Hz), 127.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 180.8 Hz), 32.7 ppm.

Schmelzpunkt: >250 °C.

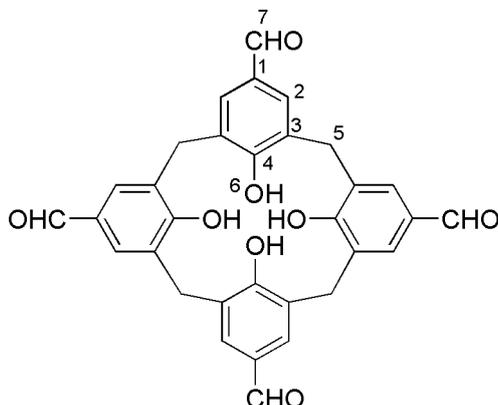
Elementaranalyse:

$C_{28}H_{21}Na_7O_{16}P_4 \cdot 0,5 NaCl \cdot 7H_2O$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	31,92	3,35	0	0
experimentell	31,96	3,30	0	0

#### 5,11,17,23-Tetraformyl-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (58)<sup>[126]</sup>

Verbindung **2** (1,07 g; 2,52 mmol) wurde in TFA (80 mL) gelöst und die Lösung mit HMTA (5,35 g; 38,2 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde für 20 h refluxiert, anschließend mit Salzsäure (1 M, 250 mL) versetzt, für weitere 2 h gerührt und anschließend auf 25 °C abkühlen lassen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (3 x 50 mL) und einem Methanol/Wasser-Gemisch (30 mL; 1:1 (v/v)) gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 1,15 g (2,14 mmol; 85 %) gelber Feststoff.



<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.63 (s, 4H), 7.65 (s, 8H), 3.95 (s, br, 8H) ppm.

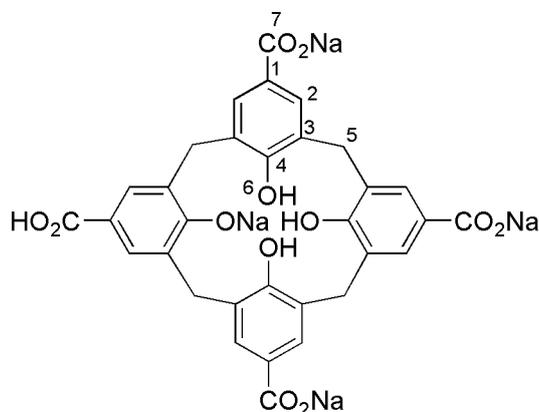
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 191.3, 160.8, 129.9, 127.6, 31.1 ppm.

#### 5,11,17,23-Tetra(natriumcarboxylato)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (C<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>)<sup>[126]</sup>

Verbindung **58** (381 mg; 710  $\mu$ mol) wurde in DMSO (7,1 mL) gelöst und die Lösung langsam mit einer Lösung von Natriumdihydrogenphosphat (85 mg; 710  $\mu$ mol) in Wasser (1 mL) versetzt. Zu dieser Mischung wurde innerhalb von 3 h eine Lösung von Natriumchlorit (642 mg; 5,68 mmol) in Wasser (6 mL) getropft und das Reaktionsgemisch für 15 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde Salzsäure (5 M; 25 mL) zugegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Wasser (3 x 10 mL) gewaschen. Der Feststoff wurde in wenig Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit Natronlauge (1 M) auf 12 eingestellt. Dann wurde filtriert und das Filtrat wurde mit konz. Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Die entstandene Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der so erhaltene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 10 mL) und Wasser (3 x 10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Anschließend

wurde das Produkt in wenig Wasser suspendiert und die Suspension mit Natronlauge (0,5 M) versetzt bis ihr pH-Wert 7 erreichte. Abschließend wurde die Lösung lyophilisiert.

**Ausbeute:** 451 mg (554  $\mu\text{mol}$ ; 78 %) beigefarbener Feststoff.



**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$  (v/v)):  $\delta = 7.69$  (s, 8H), 4.34 (s, br, 4H), 3.59 (s, br, 4H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$  (v/v)):  $\delta = 176.3$ , 156.8, 131.4, 130.6, 128.5, 33.0 ppm.

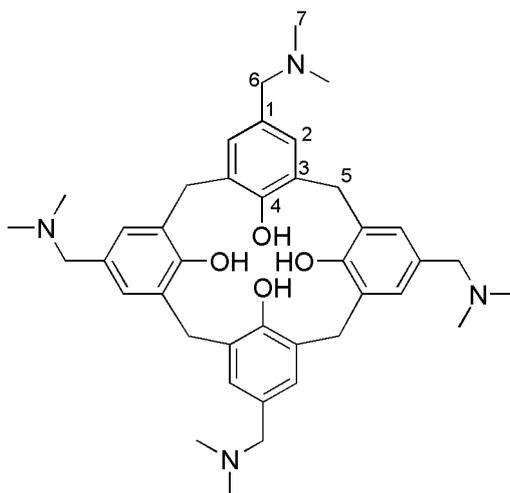
**Elementaranalyse:**

	$\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{Na}_4\text{O}_{12} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		47,18	4,21	0	0
experimentell		47,32	4,01	0	0

#### 5,11,17,23-Tetra((dimethylamino)methyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (59)<sup>[117]</sup>

Verbindung **2** (1,59 g; 3,95 mmol) wurde in THF (36 mL) gelöst und die Lösung mit Essigsäure (4,50 mL; 4,73 g; 78,7 mmol), wässriger Dimethylamin-Lösung (40 %ig; 2,25 g; 20,0 mmol) und wässriger Formaldehyd-Lösung (37 %ig; 1,62 g; 20,0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 h bei 25 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der ölige Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung (10 %ig) auf pH 8 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 2,09 g (3,20 mmol; 81 %) farbloser Feststoff.



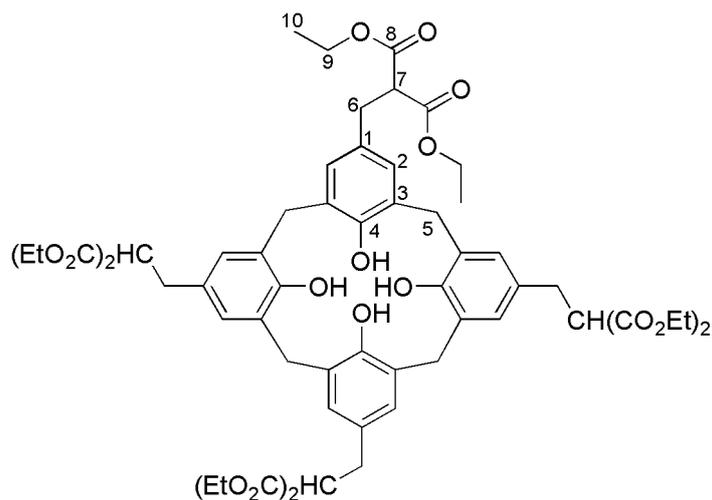
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.96 (s, 4H), 6.84 (s, 8H), 4.26 (d,  $^2J_{HH}$  = 12.2 Hz, 4H), 3.26 (s, 8H), 3.15 (d,  $^2J_{HH}$  = 12.2 Hz, 4H), 2.15 (s, 24H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 154.4, 130.1, 128.6, 125.6, 62.6, 44.1, 32.6 ppm.

**5,11,17,23-Tetra(2',2'-di(ethoxycarbonyl)ethyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (60e)**<sup>[117][124]</sup>

Verbindung **59** (326 mg; 500  $\mu$ mol) wurde in DMSO (8 mL) gelöst und die Lösung wurde unter Argon mit Iodmethan (350  $\mu$ L; 798 mg; 5,62 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 25 °C gerührt und anschließend mit einer Lösung von Natrium (120 mg; 5,22 mmol) und Diethylmalonat (735 mg; 700  $\mu$ L; 4,59 mmol) in EtOH (2,8 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 72 h bei 80 °C gerührt und dann in H<sub>2</sub>O (20 mL) gegeben. Die Suspension wurde mit Salzsäure (2 M) auf pH 2 eingestellt. Dann wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und in DCM (40 ml) aufgenommen. Die Lösung wurde mit Salzsäure (1 M, 25 ml), Wasser (25 ml) und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (25 ml) gewaschen und die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:1 (v/v)). Das Produkt wurde nicht analysenrein erhalten und direkt weiter zu **eC<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>** umgesetzt.

**Ausbeute:** 210 mg (189  $\mu$ mol; 38 %) farbloser Feststoff.

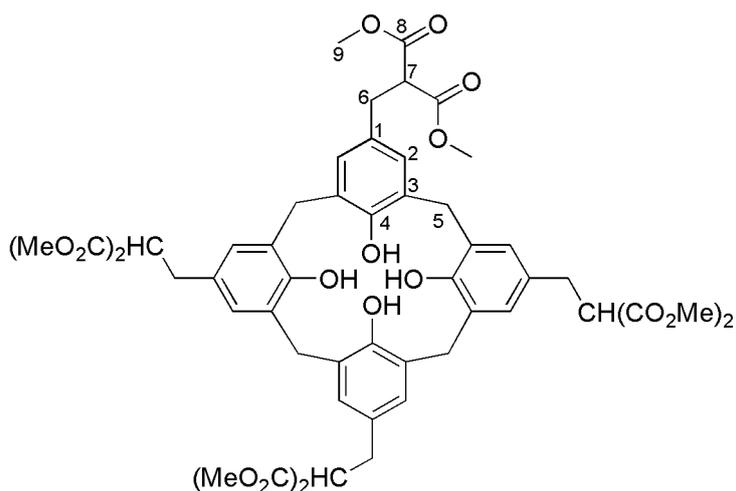


**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.05 – 9.98 (m, 4H), 6.87 (s, 8H), 4.14 – 4.00 (m, 20H), 3.52 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 4H), 3.40 (d, br, 4H), 3.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 8H) 1.04 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 24H) ppm.

**5,11,17,23-Tetra(2',2'-di(methoxycarbonyl)ethyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (60m)<sup>[117]</sup>**

Verbindung **59** (652 mg; 1,00 mmol) wurde in DMSO (16 mL) gelöst und die Lösung wurde unter Argonatmosphäre mit Iodmethan (700 µL; 1,60 g; 11,3 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 25 °C gerührt und anschließend mit einer Lösung von Natrium (240 mg; 10,4 mmol) und Dimethylmalonat (1,19 g; 1,03 mL; 9,00 mmol) in MeOH (6 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 72 h bei 80 °C gerührt und dann in H<sub>2</sub>O (40 mL) gegeben. Die Suspension wurde mit Salzsäure (2 M) auf pH 2 eingestellt. Dann wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und in DCM (80 ml) aufgenommen. Die Lösung wurde mit Salzsäure (1 M, 25 ml), Wasser (25 ml) und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (25 ml) gewaschen und die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Produkt zweimal säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/Cyclohexan = 1:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 318 mg (318 µmol; 32 %) farbloses Harz.



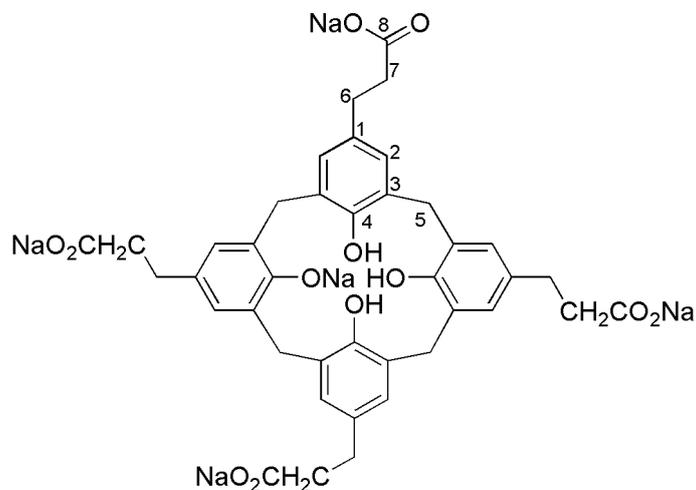
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.09 – 9.99 (m, 4H), 6.86 (s, 8H), 4.14 (s, br, 4H), 3.66 (s, 24H), 3.57 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 4H), 3.42 (s, br, 4H), 3.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 8H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.3, 147.6, 131.6, 129.5, 128.3, 53.8, 52.7, 34.0, 31.8 ppm.

Tetranatrium-5,11,17,23-tetra(2-carboxyethyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (eC<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>)<sup>[117][124]</sup>

Verbindung **60e** (191 mg; 171 μmol) wurde unter Stickstoff in DMSO (5 mL) gelöst und die Lösung mit konz. Salzsäure (1,50 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 120 °C gerührt, anschließend auf 25 °C abkühlen lassen und in H<sub>2</sub>O (50 mL) gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mittels präparativer HPLC gereinigt. Fraktionen mit reinem Produkt wurden eingesammelt, das Lösungsmittel destillativ entfernt und das Produkt im Vakuum getrocknet. Anschließend wurde es in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge (0,5 M) versetzt bis ihr pH-Wert 7 betrug. Abschließend wurde die Lösung lyophilisiert.

**Ausbeute:** 36 mg (32,5 μmol; 19 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 6.82 (s, 8H), 4.38 (s, br, 4H), 3.22 (s, br, 4H), 2.69 – 2.58 (m, 8H), 2.39 – 2.28 (m, 8H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 182.5, 152.8, 134.0, 132.1, 128.7, 41.9, 34.0, 33.4 ppm.

Schmelzpunkt: >250 °C.

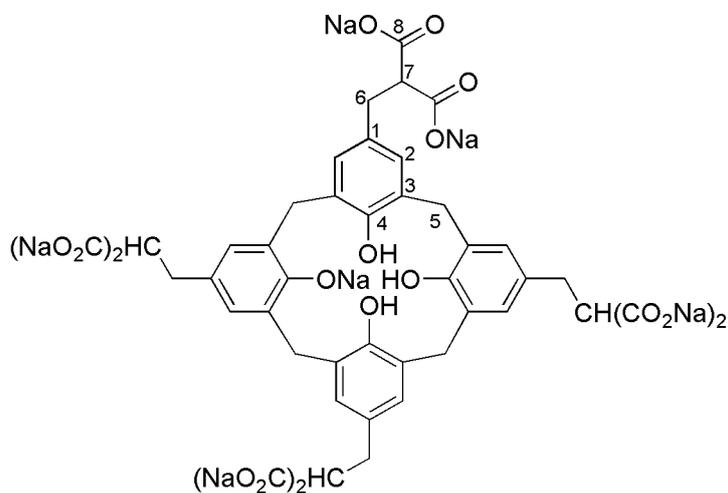
MALDI-MS: m/z (Int.) = 735.4 (100 %) [M-4Na+5H]<sup>+</sup>, 757.4 (54 %) [M-3Na+4H]<sup>+</sup>, 779.4 (40 %) [M-2Na+3H]<sup>+</sup>, 801.5 (32 %) [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>40</sub> H <sub>35</sub> Na <sub>5</sub> O <sub>12</sub> ·12H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		44,49	5,37	0	0
experimentell		44,77	5,45	0	0

#### Octanatrium-5,11,17,23-tetra(2',2'-di(carboxylat)ethyl)-25,26,27,28-tetrahydrocalix[4]aren (C<sub>8</sub>C<sub>Na</sub>)

Verbindung **60m** (81,8 mg; 81,7 μmol) wurde in MeOH (18 mL) gelöst und die Lösung mit Natronlauge (0,25 M; 4 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h refluxiert und anschließend auf 25 °C abkühlen lassen. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt, der Rückstand in Wasser (5 mL) gelöst und die Lösung mit konz. Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert, mit H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde das Produkt in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge (0,5 M) versetzt bis ihr pH-Wert 7 betrug. Abschließend wurde die Lösung lyophilisiert.

Ausbeute: 51 mg (38,4 μmol; 47 %) farbloser Feststoff.



<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 6.97 (s, 8H), 4.18 (s, br, 4H), 3.48 (s, br, 4H), 3.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 4H), 2.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 8H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 180.0, 150.6, 133.5, 131.4, 129.3, 61.5, 36.5, 32.6 ppm.

Schmelzpunkt: >250 °C.

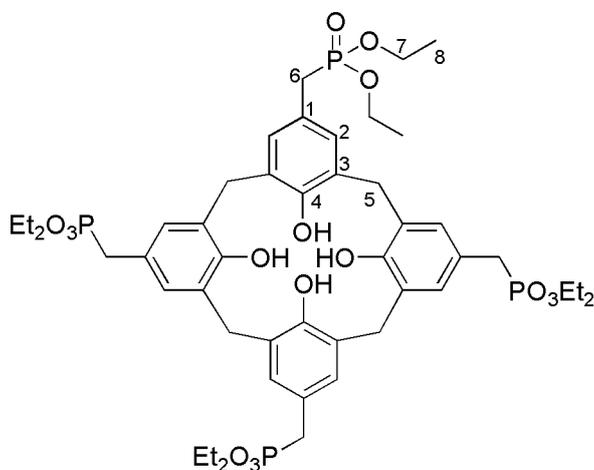
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 843.2 (100 %) [M-2Na+3H]<sup>+</sup>, 865.2 (53 %) [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>44</sub> H <sub>31</sub> Na <sub>9</sub> O <sub>20</sub> ·13,5H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		39,74	4,40	0	0
experimentell		39,77	4,36	0	0

**5,11,17,23-Tetra((diethoxyphosphoryl)methyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (61)**<sup>[127][122]</sup>

Verbindung **59** (2,00 g; 3,06 mmol) wurde in DMSO (8,5 mL) gelöst und die Lösung unter Argon mit Iodmethan (1,17 mL; 2,67 g; 18,8 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 25 °C gerührt und anschließend auf Aceton/Et<sub>2</sub>O (100 mL, 1:1 (v/v)) und Et<sub>2</sub>O (50 mL) gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, getrocknet und in DMF (35 mL) gelöst. Unter Argon wurde P(OEt)<sub>3</sub> (5,25 mL; 5,04 g; 30,3 mmol) zugegeben und das Gemisch 24 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand in DCM (50 mL) gelöst. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: DCM/MeOH = 10:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 1,72 g (1,68 mmol; 55 %) gelbliches Harz.

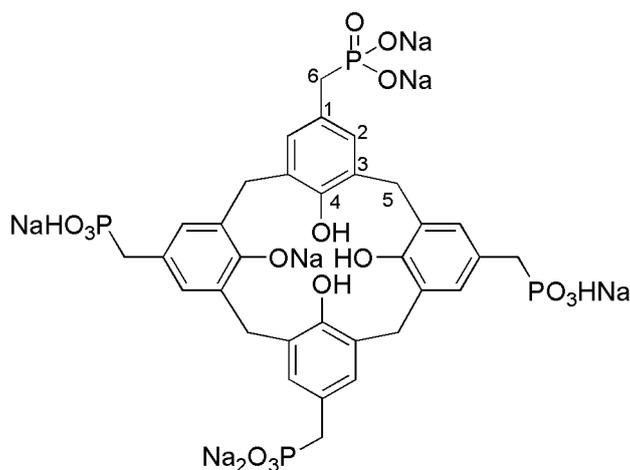


**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.11 – 9.88 (m, 4H), 6.90 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 2.4 Hz, 8H), 4.18 – 4.08 (m, 4H), 3.97 – 3.87 (m, 16H), 3.42 (d, br, 4H), 2.84 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 21.2 Hz, 8H), 1.14 (t, <sup>3</sup>J<sub>22</sub> = 7.0 Hz, 24H) ppm.

5,11,17,23-Tetra((dinatriumphosphonato)methyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren  
(mP<sub>4</sub>C<sub>Na</sub>)<sup>[122][128]</sup>

Verbindung **61** (500 mg; 488  $\mu$ mol) wurde mit konz. Salzsäure (58 mL) versetzt und die Lösung für 64 h refluxiert. Die entstandene Suspension wurde filtriert und der Feststoff mit Salzsäure (2 M; 3 x 10 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Danach wurde das Produkt in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge (0,5 M) versetzt, bis der pH-Wert betrug. Abschließend wurde die Lösung lyophilisiert.

**Ausbeute:** 269 mg (220  $\mu$ mol; 45 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 7.00 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 2.2 Hz, 8H), 4.24 (s, br, 4H), 3.42 (s, br, 4H), 2.64 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 19.6 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 151.1, 131.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 2.5 Hz), 130.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 5.6 Hz), 129.5, 36.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 127.0 Hz), 32.9 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 801.5 (40 %) [M-7Na+8H]<sup>+</sup>, 823.4 (100 %) [M-6Na+7H]<sup>+</sup>, 829.4 (22 %) [M-O-5Na+6H]<sup>+</sup>, 845.3 (85 %) [M-5Na+6H]<sup>+</sup>, 851.3 (53 %) [M-O-4Na+5H]<sup>+</sup>, 867.2 (74 %) [M-4Na+5H]<sup>+</sup>, 873.3 (38 %) [M-O-3Na+4H]<sup>+</sup>.

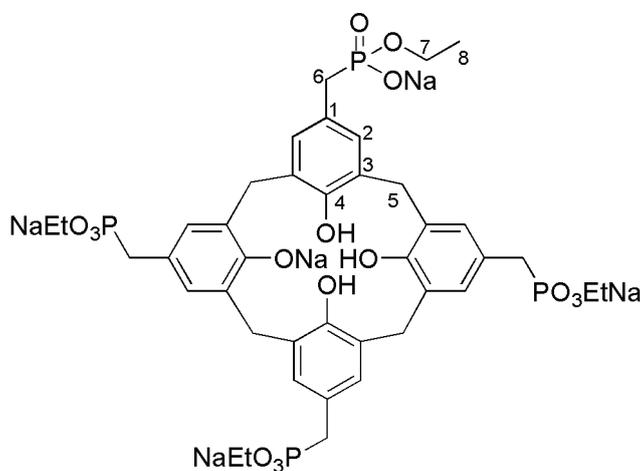
**Elementaranalyse:**

	C <sub>32</sub> H <sub>29</sub> Na <sub>7</sub> O <sub>16</sub> P <sub>4</sub> ·15H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		31,38	4,86	0	0
experimentell		31,25	4,79	0	0

5,11,17,23-Tetra((ethylnatriumphosphonato)methyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren  
(mP<sub>E4</sub>C<sub>Na</sub>)<sup>[122][128]</sup>

Verbindung **61** (500 mg; 488  $\mu$ mol) und LiBr (1,86 g; 21,4 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN (32 mL) gelöst und die Lösung unter Stickstoff für 64 h refluxiert. Das Gemisch wurde auf 25 °C abgekühlt und destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in Wasser (10 mL) gelöst und die Lösung mit konz. Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Salzsäure (2 M; 3 x 10 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Anschließend wurde das Produkt in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge (0,5 M) versetzt, bis ihr pH-Wert 7 betrug. Abschließend wurde die Lösung lyophilisiert.

**Ausbeute:** 205 mg (170  $\mu$ mol; 35 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 7.01 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 1.9 Hz, 8H), 4.16 (s, br, 4H), 3.71 (p, <sup>3</sup>J<sub>H,HP</sub> = 7.0 Hz, 8H), 3.50 (s, br, 4H), 2.78 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 19.9 Hz, 8H), 1.05 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 12H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)):  $\delta$  = 150.4, 131.2, 130.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 5.9 Hz), 127.6, 62.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 5.9 Hz), 34.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 130.9 Hz), 32.5 (d, <sup>5</sup>J<sub>CP</sub> = 4.3 Hz), 16.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6.1 Hz) ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 913.3 (52 %) [M-5Na+6H]<sup>+</sup>, 935.2 (100 %) [M-4Na+5H]<sup>+</sup>, 957.2 (53 %) [M-3Na+4H]<sup>+</sup>, 979.2 (32 %) [M-2Na+3H]<sup>+</sup>.

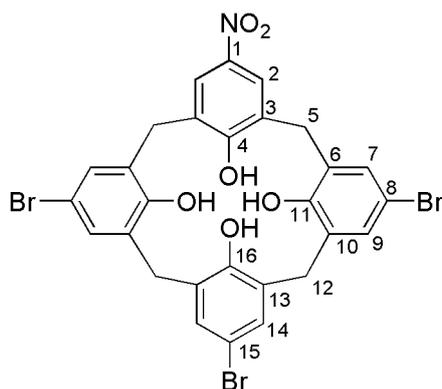
**Elementaranalyse:**

C <sub>40</sub> H <sub>47</sub> Na <sub>5</sub> O <sub>16</sub> P <sub>4</sub> ·10H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	39,94	5,61	0	0
experimentell	39,83	5,22	0	0

### 5-Nitro-11,17,23-tribromo-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (62)

Verbindung **5** (1,85 g; 3,94 mmol) wurde in DMF (70 mL) gelöst und es wurde eine Lösung von Brom (2,90 g; 17,7 mmol; 920  $\mu$ l) in DMF (13 mL) zugetropft. Die Lösung wurde 4 h bei 25 °C gerührt, anschließend mit MeOH (70 mL) versetzt und für weitere 30 min bei 25 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Methanol (3 x 25 mL) gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 2,25 g (3,19 mmol; 81 %) farbloser Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.05 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 3.79 (s, br, 8H) ppm.

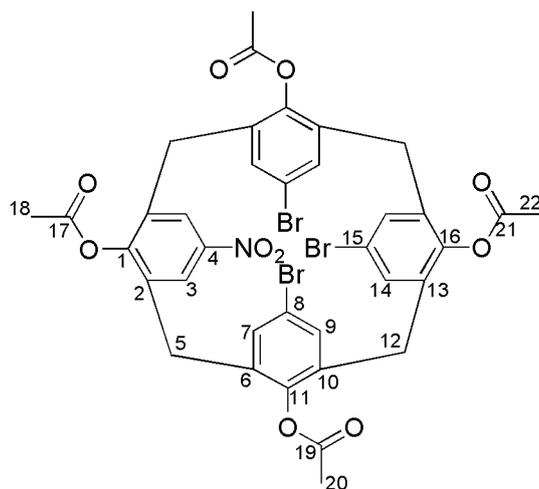
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 162.3, 152.2, 150.9, 135.6, 132.9, 132.5, 131.3, 130.6, 130.5, 130.4, 129.5, 124.7, 111.4, 110.3, 31.5, 30.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

### 5,11,17,23-Tetrabromo-25,26,27,28-tetraacetyoxycalix[4]aren (63)

Verbindung **62** (1,18 g; 1,67 mmol) und NaOAc (820 mg; 10,0 mmol) wurden in Ac<sub>2</sub>O (20 mL) gelöst und die Mischung wurde für 4 h unter Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde auf 25 °C abgekühlt, mit Wasser (25 mL) versetzt und für 30 min bei 25 °C gerührt, bis nur noch eine Phase vorhanden war. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit MeOH (3 x 10 mL) gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: Cyclohexan/EtOAc = 5:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 1,31 g (1,50 mmol; 90 %) farbloser Feststoff.



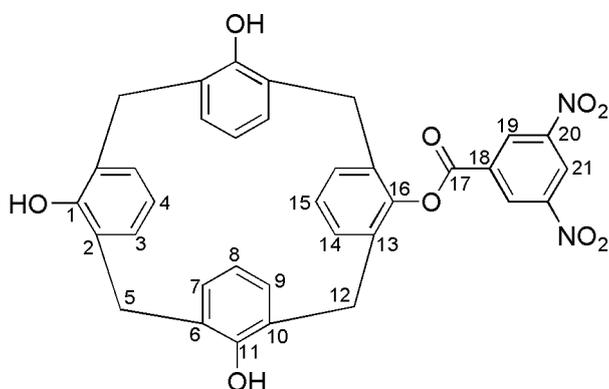
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.00 (s, 2H), 7.25 (s, 4H), 7.19 (s, 2H), 3.84 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.3 Hz, 2H), 3.73 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.3 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.67 (s, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.3, 167.1, 166.7, 152.9, 147.2, 147.2, 144.9, 135.1, 134.8, 134.7, 134.1, 132.6, 132.3, 132.3, 124.5, 118.8, 118.7, 37.3, 37.0, 20.3, 20.2, 20.1 ppm.

#### 25-((3,5-Dinitrobenzoyl)oxy)-26,27,28-trihydroxycalix[4]aren (65)<sup>[45]</sup>

Verbindung **2** (3,82 g; 9,00 mmol) wurde in CH<sub>3</sub>CN (300 mL) vorgelegt und die Lösung mit 1-Methylimidazol (11,1 g; 10,8 mL; 135 mmol) und 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (2,77 g; 12,0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde Salzsäure (2 M; 150 mL) zugegeben und die Lösung für 1 h bei 25 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat destillativ vom organischen Lösungsmittel befreit. Der dabei ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und die vereinigten Feststoffe wurden säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: Cyclohexan/EtOAc = 5:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 3,82 g (6,18 mmol; 69 %) gelber Feststoff.



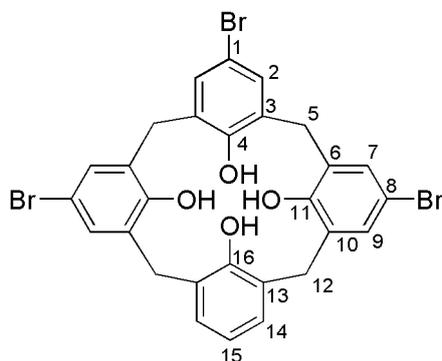
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.09 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, br, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 3H),

6.71 (s, 2H), 6.52 (d,  $^3J_{HH} = 7.2$  Hz, 2H), 6.16 (t,  $^3J_{HH} = 7.5$  Hz, 2H), 4.04 – 3.93 (m, 4H), 3.85 (d,  $^2J_{HH} = 15.7$  Hz, 2H), 3.63 (d,  $^2J_{HH} = 14.2$  Hz, 2H) ppm.

#### 11,17,23-Tribromo-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (66)

Verbindung **65** (3,82 g; 6,18 mmol) wurde in Chloroform (100 mL) gelöst und die Lösung wurde tropfenweise mit Brom (19,8 g; 6,35 mL; 124 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde wässrige Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (10 %ig; 100 mL) zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (10 %ig; 100 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und der Rückstand in THF (300 mL) gelöst. Die Lösung wurde mit einer Lösung von NaOH (21,2 g; 530 mmol) in Wasser (30 mL) und mit Methanol (75 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 d bei 50 °C gerührt. Anschließend wurden die organischen Lösungsmittel destillativ entfernt und die verbleibende wässrige Phase bei 0 °C mit Salzsäure (6 M) angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (3 x 50 mL) und einem Methanol/Wasser-Gemisch (50 mL; 1:1 (v/v)) gewaschen und getrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: DCM).

**Ausbeute:** 1,91 g (2,89 mmol; 47 %) farbloser Feststoff.



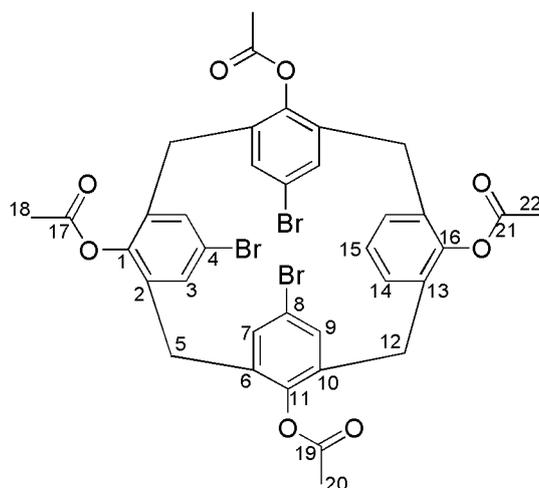
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7.34 - 7.31$  (m, 4H), 7.28 (d,  $^4J_{HH} = 2.5$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $^3J_{HH} = 7.5$  Hz, 2H), 6.62 (t,  $^3J_{HH} = 7.5$  Hz, 1H), 3.81 (s, 8H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 150.7, 150.5, 150.3, 131.8, 131.1, 131.0, 130.9, 130.9, 130.7, 128.9, 128.5, 120.9, 111.2, 111.2, 30.5, 30.1$  ppm.

#### 5,11,17-Tribromo-25,26,27,28-tetraacetoxycalix[4]aren (67)

Verbindung **66** (1,80 g; 2,72 mmol) und NaOAc (1,34 g; 16,3 mmol) wurden in Ac<sub>2</sub>O (25 mL) suspendiert und das Gemisch für 4 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde es auf 25 °C abgekühlt, mit Wasser (40 mL) versetzt und für 30 min bei 25 °C gerührt, bis nur noch eine Phase vorhanden war. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Methanol (3 x 10 mL) gewaschen und säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: Cyclohexan/EtOAc = 5:1 (v/v)). Das Produkt wurde als Konformerengemisch erhalten, wobei das *cone*-Konformer Hauptprodukt war.

**Ausbeute:** 1,60 g (1,93 mmol; 71 %) farbloser Feststoff.



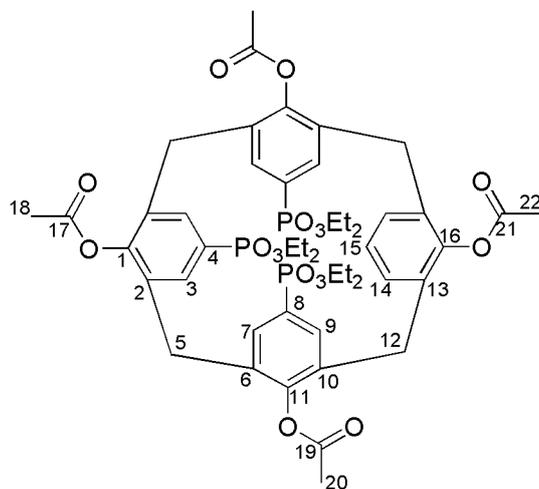
**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.24 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 3.71 (d, br, 4H), 3.65 (s, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.65 (s, 6H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** Aufgrund des Konformerengemisches konnte kein Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

#### 5,11,17-Tri(diethoxyphosphoryl)-25,26,27,28-tetraacetoxycalix[4]aren (**68**)

Verbindung **67** (743 mg; 896  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{NiCl}_2$  (116 mg; 896  $\mu\text{mol}$ ) wurden in Benzonitril (13 mL) gelöst und die Lösung unter Stickstoff auf 190 °C erhitzt.  $\text{P}(\text{OEt})_3$  (1,56 mL; 1,49 g; 8,96 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h refluxiert. Anschließend wurde das Gemisch auf 25 °C abgekühlt und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent:  $\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 9:1$  (v/v)). Das Produkt wurde als Konformerengemisch erhalten, wobei das *cone*-Konformer das Hauptprodukt war.

**Ausbeute:** 831 mg (831  $\mu\text{mol}$ ; 93 %) gelbes Harz.



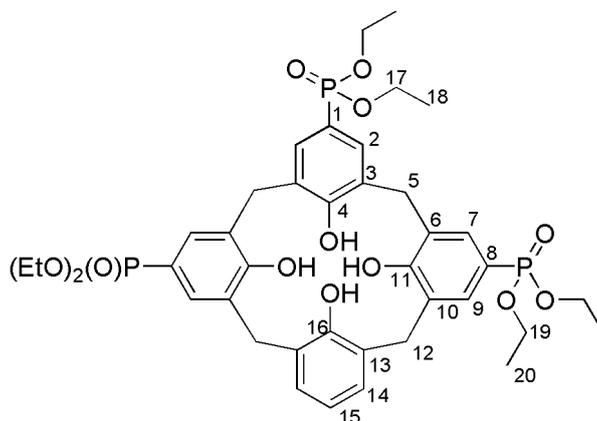
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.54 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz, 3H), 7.51 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 3H), 7.07 (s, 3H), 4.17 – 4.09 (m, 16H), 3.84 – 3.70 (m, 8H), 1.68 (s, 3H), 1.64 – 1.60 (m, 9H), 1.35 – 1.30 (m, 24H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** Aufgrund des Konformerengemisches konnte kein Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

#### 5,11,17-Tri(diethoxyphosphoryl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (69)

Verbindung **68** (1,04 g; 1,02 mmol) wurde in THF (35 mL) und MeOH (35 mL) gelöst und die Mischung mit einer Lösung von KOH (572 mg; 10,2 mmol) in Wasser (35 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 4 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurden die organischen Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand mit Salzsäure (2 M; 25 mL) und DCM (25 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit DCM (2 x 25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Salzsäure (2 M; 15 mL) und Wasser (2 x 15 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt.

**Ausbeute:** 841 mg (1,01 mmol; 99 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.30 (s, 4H), 7.60 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 13.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 4H), 7.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1H), 4.25 (s, br, 4H), 4.11 – 4.04 (m, 6H), 4.01 – 3.94 (m, 6H), 3.72 (s, br, 4H), 1.27 (m, 18H) ppm.

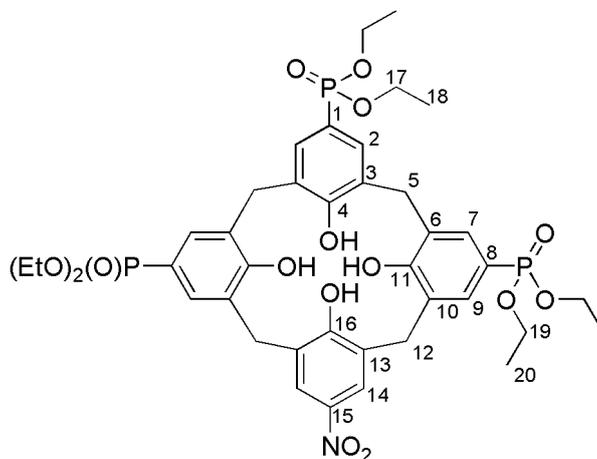
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 152.9, 152.9, 148.3, 133.7, 133.6, 133.2, 133.1, 129.8, 128.7, 128.6, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 123.1, 121.1, 62.2, 62.2, 62.2, 62.1, 31.7, 31.7, 16.5, 16.5, 16.3, 16.3.

#### 5-Nitro-11,17,23-tri(diethoxyphosphoryl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (70)

Verbindung **69** (721 mg; 866 μmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOH (3:1 (v/v), 17 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren mit HNO<sub>3</sub> (68 %ig; 63 μL; 952 μmol) versetzt und anschließend für 16 h bei 25 °C stehen gelassen, wobei sich die Lösung gelb verfärbte. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und

der zurückbleibende Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc).

**Ausbeute:** 410 mg (468  $\mu$ mol; 54 %) gelber Feststoff.



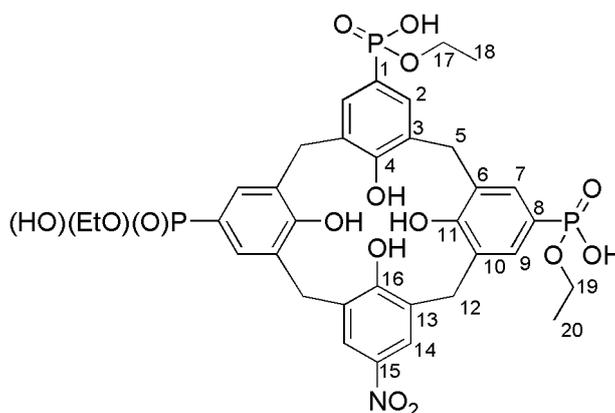
**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 12.76 (s, 3H), 8.00 (s, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 4H), 7.33 (d,  $^3J_{\text{HP}}$  = 13.1 Hz, 2H), 4.34 (d, br, 2H), 4.11 (d, br, 2H), 3.91 – 3.78 (m, 12H), 3.61 (d, br, 2H), 3.50 (d, br, 2H), 1.16 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.0 Hz, 12H), 1.11 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.0 Hz, 6H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 166.1, 158.0, 158.0, 156.8, 156.8, 136.3, 132.2, 132.1, 131.9, 131.8, 131.7, 131.6, 130.7, 130.6, 130.5, 130.4, 130.2, 129.5, 129.3, 124.6, 118.1, 117.0, 116.2, 61.2, 61.2, 61.1, 31.7, 30.9, 16.2, 16.2, 16.1, 16.1.

#### 5-Nitro-11,17,23-tri(haydorxyethoxyphosphoryl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (71)

Verbindung **70** (160 mg; 182  $\mu$ mol) wurde in Natronlauge (10 %ig; 8 mL) gelöst und die Lösung für 16 h refluxiert. Anschließend wurde sie abgekühlt und mit konz. Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Die entstandene Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der so erhaltene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 10 mL) und Wasser (3 x 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 106 mg (133  $\mu$ mol; 73 %) hellgelber Feststoff.



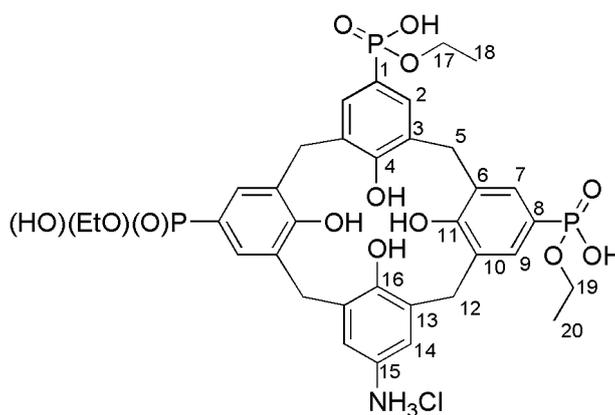
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 8.07 (s, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 6H), 4.07 (d, br, 8H), 3.91 – 3.83 (m, 6H), 1.19 – 1.11 (m, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** Aufgrund der geringen Ausbeute, wegen Verunreinigungen und eines komplexen Kopplungsmusters konnte kein Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

#### 5-Amino-11,17,23-tri(hydroxyethoxyphosphoryl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (AP<sub>E3</sub>C)

Verbindung **71** (100 mg; 126 μmol) wurde in Wasser (5 mL) gelöst und der pH-Wert der Lösung wurde mit wässriger NaOH (1 M) auf 8 eingestellt. Anschließend wurde die gelbe Lösung mit einer Raney-Nickel-Suspension (ca. 10 Tropfen) versetzt und das Gemisch für 5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei wurde kontinuierlich Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die nun farblose Lösung wurde unter Argon abdekantiert, filtriert und in konzentrierte Salzsäure (10 mL) gegeben. Die entstandene Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der so erhaltene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 10 mL) und kaltem Wasser (5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde nicht analysenrein erhalten.

**Ausbeute:** 86 mg (101 μmol; 80 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.54 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 13.3 Hz, 4H), 7.48 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 13.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.41 (s, br, 4H), 3.93 – 3.87 (m, 6H), 3.68 (s, br, 4H), 1.23 – 1.17 (m, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** Aufgrund der geringen Ausbeute, wegen Verunreinigungen und eines komplexen Kopplungsmusters konnte kein Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

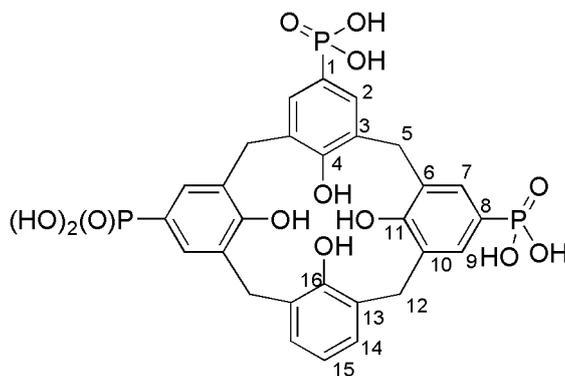
**Elementaranalyse:**

	C <sub>34</sub> H <sub>41</sub> ClNO <sub>13</sub> P <sub>3</sub> ·3H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		47,81	5,55	1,64	0
experimentell		47,42	5,39	1,42	0

### 5,11,17-Tri(dihydroxyphosphoryl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (73)

Verbindung **69** (691 mg; 830  $\mu\text{mol}$ ) wurde in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 mL) gelöst und die Lösung mit Bromtrimethylsilan (1,53 g; 10,0 mmol; 1,32 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h refluxiert, anschließend abgekühlt und destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (17 mL) gelöst, die Lösung mit Wasser (1 mL) versetzt und 30 min bei 25 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 x 10 mL) gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde er in wenig Wasser suspendiert und der pH-Wert der Lösung mit Natronlauge (1 M) auf pH 12 eingestellt. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat mit konz. Salzsäure versetzt, bis ein pH-Wert von 1 erreicht wurde. Die entstandene Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der ausgefallene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 10 mL) und Wasser (3 x 10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 536 mg (nicht analysenrein) farbloser Feststoff.



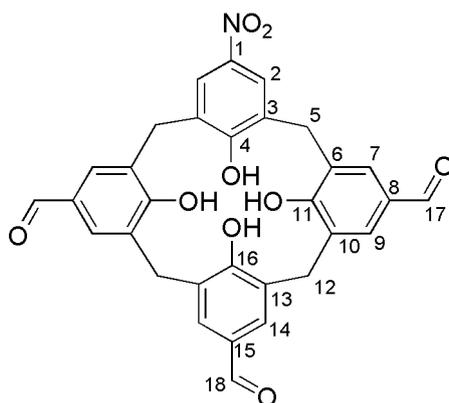
**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.42 – 7.32 (m, 6H), 7.04 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 2H), 6.62 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 1H), 3.92 (s, br, 8H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 153.8, 153.8, 132.3, 131.6, 131.5, 131.4, 130.6, 128.7, 128.5, 128.5, 127.8, 127.6, 120.4, 31.1, 30.8.

### 5-Nitro-11,17,23-triformyl-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (74)<sup>[123]</sup>

Verbindung **5** (470 mg; 1,00 mmol) wurde in TFA (35 mL) gelöst und die Lösung mit HMTA (2,12 g; 15,1 mmol) versetzt. Sie wurde für 20 h refluxiert, anschließend mit Salzsäure (1 M, 150 mL) versetzt, für weitere 2 h gerührt und anschließend auf 25 °C abkühlen lassen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (2 x 50 mL) und einem Methanol/Wasser-Gemisch (30 mL; 1:1 (v/v)) gewaschen, getrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: Eluent: EtOAc/Aceton = 2:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 1,15 g (780  $\mu\text{mol}$ ; 78 %) gelber Feststoff.



**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 12.82 (s, 3H), 9.64 (s, 2H), 9.61 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.70 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$  Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 4.35 (s, br, 2H), 4.21 (s, br, 2H), 3.59 (d, br, 4H) ppm.

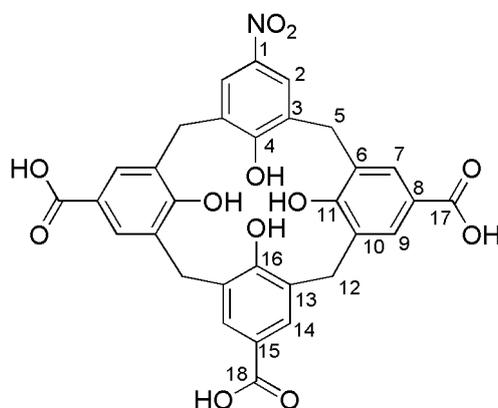
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 190.7, 190.6, 164.5, 161.1, 160.2, 137.1, 131.0, 130.9, 130.5, 130.2, 130.1, 129.6, 128.1, 127.9, 124.4, 31.4, 31.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

#### 5-Nitro-11,17,23-tricarboxy-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (75)<sup>[123]</sup>

Verbindung **74** (1,11 g; 2,01 mmol) wurde in DMSO (30 mL) gelöst und die Lösung langsam mit einer Lösung von Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat (272 mg; 1,97 mmol) in Wasser (3 mL) versetzt. Zur Lösung wurde innerhalb von 1 h eine Lösung von Natriumchlorit (1,81 g; 20,0 mmol) in Wasser (17 mL) getropft und das Reaktionsgemisch für 17 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde Salzsäure (5 m; 90 mL) zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (3 x 10 mL) gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 1,04 g (1,73 mmol; 86 %) beigefarbener Feststoff.



**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8.03 (s, 2H), 7.72 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 3.88 (s, br, 8H) ppm.

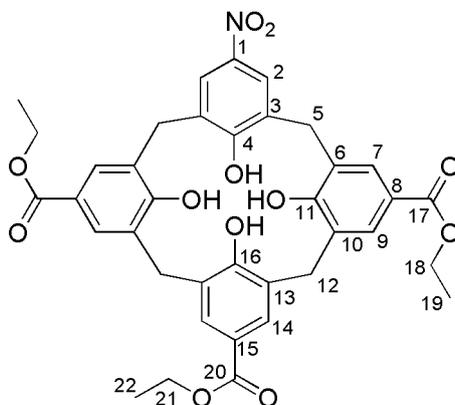
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 167.1, 167.0, 157.7, 156.5, 136.7, 130.3, 130.1, 130.0, 129.9, 129.7, 128.5, 124.5, 122.0, 121.4, 31.5, 30.8 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**5-Nitro-11,17,23-tri(ethoxycarbonyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (76)<sup>[123]</sup>**

Verbindung **75** (632 mg; 1,05 mmol) und *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (2,00 g; 10,5 mmol) wurden in EtOH (210 mL) gelöst und das Reaktionsgemisch wurde für 7 d refluxiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand mit EtOAc (80 mL) und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 %ig; 50 mL) versetzt. Die organische Phase wurde mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 %ig; 50 mL) und Wasser (2 x 50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und destillativ vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 520 mg (758 μmol; 72 %) beigefarbener Feststoff.



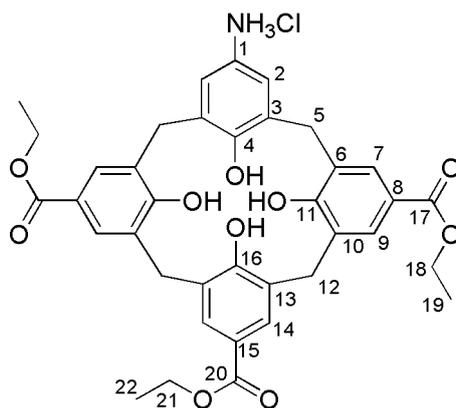
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12.60 (s, 4H), 8.01 (s, 2H), 7.73 (s, 4H), 7.59 (s, 2H), 4.34 (d, br, 2H), 4.25 – 4.20 (m, 4H), 4.17 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H), 4.09 (d, br, 2H), 3.62 (d, br, 2H), 3.49 (d, br, 2H), 1.26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 6H), 1.21 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 166.4, 165.7, 165.5, 159.0, 157.5, 145.1, 136.0, 130.2, 130.1, 130.0, 129.7, 129.6, 128.9, 124.5, 120.8, 120.0, 59.9, 59.8, 31.8, 30.8, 14.3, 14.2 ppm.

**5-Amino-11,17,23-tri(ethoxycarbonyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arenhydrochlorid (AC<sub>E3</sub>C)**

Verbindung **76** (210 mg; 306 μmol) wurde in einem MeOH/THF-Gemisch (6 mL; 2:1 (v/v)) gelöst und mit Pd/C (10 %ig; 22 mg) versetzt. Das Gemisch wurde für 24 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt und anschließend unter Argon filtriert. Das Filtrat wurde mit konzentrierter Salzsäure (50 μL; 600 μmol) versetzt, die Lösung wurde destillativ vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand getrocknet.

**Ausbeute:** 228 mg (298 μmol; 97 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.02 (s, 2H), 7.73 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.72 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 4.22 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 4H), 4.17 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (s, br, 8H, unter Lösungsmittelpeak), 1.26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 6H), 1.21 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 165.8, 165.7, 165.5, 158.7, 157.4, 136.3, 130.1, 130.1, 130.0, 129.9, 129.7, 129.6, 128.8, 124.5, 120.9, 120.2, 60.0, 31.6, 30.8, 14.4, 14.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

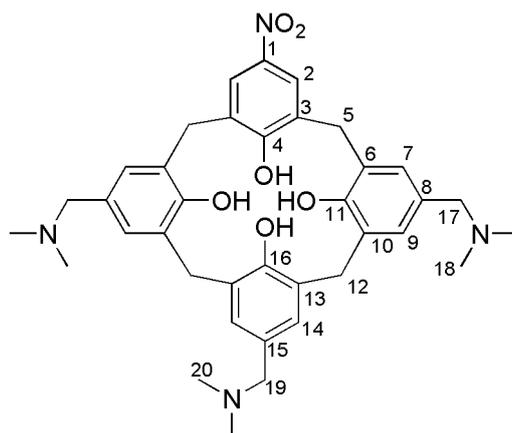
**Elementaranalyse:**

	C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> ClNO <sub>10</sub> ·4H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		58,15	6,07	1,83	0
experimentell		57,98	6,21	1,77	0

#### 5-Nitro-11,17,23-tri((dimethylamino)methyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (77)<sup>[122]</sup>

Verbindung **5** (3,30 g; 7,03 mmol) wurde in THF (64 mL) gelöst und die Lösung mit Essigsäure (8,00 mL), wässriger Dimethylamin-Lösung (40 %ig; 4,50 mL; 35,0 mmol) und wässriger Formaldehyd-Lösung (37 %ig; 2,64 mL; 35,0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 50 °C für 24 h gerührt und anschließend destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in Wasser (20 mL) gelöst, die wässrige Phase mit Diethylether (20 mL) gewaschen und mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung (10 %ig) neutralisiert. Die Suspension wurde über Nacht gekühlt und der Niederschlag abfiltriert. Das Rohprodukt wurde in Wasser suspendiert, abzentrifugiert (10 min, 4400 rpm) und getrocknet.

**Ausbeute:** 4,28 g (6,68 mmol; 95 %) gelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.60 (s, 4H), 7.87 (s, 2H), 6.94 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 2H), 6.88 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 2H), 6.80 (s, 2H), 4.42 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.0 Hz, 2H), 4.03 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.6 Hz, 2H), 3.36 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.6 Hz, 2H), 3.17 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.4 Hz, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.05 (s, 12H), 2.02 (s, 6H) ppm.

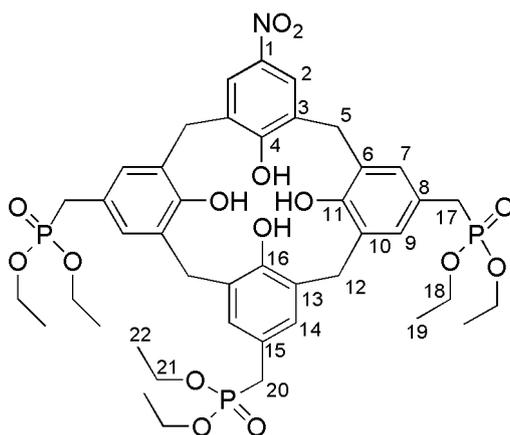
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 170.5, 151.6, 150.1, 133.7, 130.8, 130.5, 130.3, 130.1, 129.4, 128.6, 128.3, 128.3, 127.9, 124.4, 63.3, 63.1, 44.9, 44.9, 32.7, 31.1 ppm.

**Schmelzpunkt:** 230 °C (Zersetzung).

#### 5-Nitro-11,17,23-tri((diethoxyphosphoryl)methyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (78)<sup>[122]</sup>

Verbindung **77** (2,00 g; 3,12 mmol) wurde unter Stickstoff in DMSO (8,5 mL) gelöst und die Lösung mit Iodmethan (1,69 g; 740  $\mu$ L; 11,9 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h bei 25 °C gerührt und anschließend auf Aceton/Et<sub>2</sub>O (100 mL, 1:1(v/v)) gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, getrocknet und in DMF (30 mL) gelöst. Unter Argon wurde P(OEt)<sub>3</sub> (4,50 mL; 4,32 g; 26,0 mmol) zugegeben und das Gemisch 24 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 25 °C wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand in EtOAc (50 mL) gelöst. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen, die wässrigen Phasen wurden mit EtOAc (2 x 50 mL) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: DCM/MeOH = 15:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 1,27 g (1,38 mmol; 52 %) gelber Feststoff.



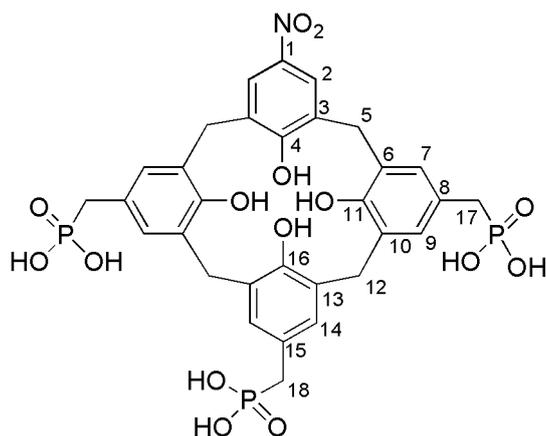
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.91 (s, 2H), 6.93 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 4H), 6.84 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 12H), 3.70 (s, br, 8H), 2.91 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 20.8 Hz, 4H), 2.82 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 20.7 Hz, 2H), 1.13 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H), 1.12 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 150.5, 149.7, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 127.9, 127.9, 124.4, 123.4, 123.4, 123.0, 122.9, 61.3, 61.2, 32.1, 31.8, 31.0, 30.7, 16.2, 16.2 ppm.

**5-Nitro-11,17,23-tri((dihydroxyphosphoryl)methyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (79)**<sup>[122]</sup>

Verbindung **78** (600 mg; 652 μmol) wurde in Salzsäure (8 M; 70 mL) suspendiert und die Lösung 96 h refluxiert. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit Salzsäure (2 M; 3 x 15 mL) gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 333 mg (443 μmol; 68 %) hellbrauner Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.98 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.94 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 3.87 (s, br, 8H), 2.73 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 20.8 Hz, 2H), 2.71 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 21.2 Hz, 4H) ppm.

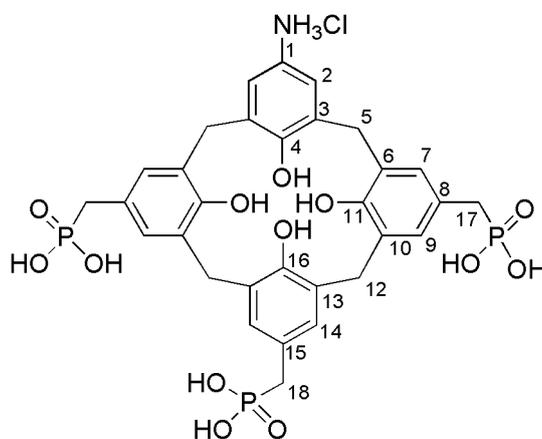
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 148.6, 148.5, 137.9, 130.1, 130.0, 129.9, 129.8, 129.5, 129.4, 129.1, 127.4, 127.3, 125.9, 125.8, 124.6, 34.9, 33.6, 31.1, 30.7 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**5-Amino-11,17,23-tri((dihydroxyphosphoryl)methyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arenhydrochlorid (AmP<sub>3</sub>C)<sup>[122]</sup>**

Verbindung **79** (303 mg; 403  $\mu\text{mol}$ ) wurde in Wasser (2 mL) suspendiert und der pH-Wert der Lösung wurde mit wässriger NaOH (1 M) auf 8 eingestellt. Anschließend wurde die Lösung mit einer Raney-Nickel-Suspension (ca. 10 Tropfen) versetzt und das Gemisch für 48 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Lösung wurde unter Argon abdekantiert, filtriert und in konzentrierte Salzsäure (10 mL) gegeben. Die entstandene Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der so erhaltene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 10 mL) und kaltem Wasser (5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 209 mg (241  $\mu\text{mol}$ ; 60 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.74 (s, 6H), 7.04 (s, 2H), 7.03 – 7.00 (m, 2H), 6.98 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 2H), 6.92 – 6.89 (m, 2H), 3.85 (s, br, 8H), 2.77 – 2.65 (m, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** Aufgrund der geringen Ausbeute und eines komplexen Kopplungsmusters konnte kein Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 723.2 (100 %) [M-Cl]<sup>+</sup>, 745.2 (39 %) [M-Cl-H+Na]<sup>+</sup>.

**Elementaranalyse:**

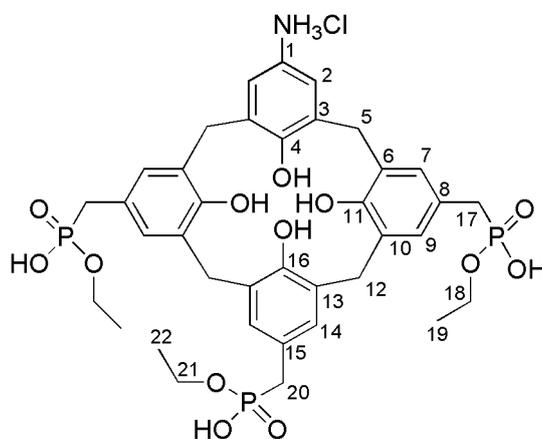
	C <sub>31</sub> H <sub>35</sub> ClNO <sub>13</sub> P <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		42,99	5,47	1,62	0
experimentell		42,64	5,64	1,45	0

**5-Amino-11,17,23-tri((ethoxyhydroxyphosphoryl)methyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arenhydrochlorid (AmP<sub>E3</sub>C)<sup>[122]</sup>**

Verbindung **78** (600 mg; 652  $\mu\text{mol}$ ) wurde in Natronlauge (10 %ig; 9 mL) gelöst und die Lösung für 22 h refluxiert. Nach Abkühlen wurde sie mit konz. Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Die entstandene

Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der so erhaltene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 10 mL) und Wasser (3 x 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt **80** (615 mg) wurde in Wasser (30 mL) suspendiert und der pH-Wert der Lösung wurde mit wässriger NaOH (1 M) auf 8 eingestellt. Anschließend wurde die Lösung mit einer Raney-Nickel-Suspension (ca. 20 Tropfen) versetzt und das Gemisch für 7 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei wurde kontinuierlich Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die Lösung wurde unter Argon abdekantiert, filtriert und in konzentrierte Salzsäure (60 mL) gegeben. Die Suspension wurde zentrifugiert (10 min, 4400 rpm) und der so erhaltene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 30 mL) und Wasser (5 mL) gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 435mg (476  $\mu$ mol; 80 %) hellbrauner Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.00 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.93 (s, 4H), 3.92 – 3.81 (m, 14H), 2.76 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>HP</sub> = 20.8 Hz, 6H), 1.15 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 149.3, 148.9, 130.1, 130.0, 129.9, 129.7, 128.8, 128.6, 128.6, 127.9, 124.9, 124.6, 123.2, 122.7, 60.5, 60.4, 33.5, 32.1, 31.1, 31.0, 16.5, 16.4 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**MALDI-MS:** *m/z* (Int.) = 806.5 (100 %) [M-Cl+H]<sup>+</sup>, 818.4 (53 %) [M-Cl+Na]<sup>+</sup>, 844.3 (53 %) [M-Cl+K]<sup>+</sup>.

**Elementaranalyse:**

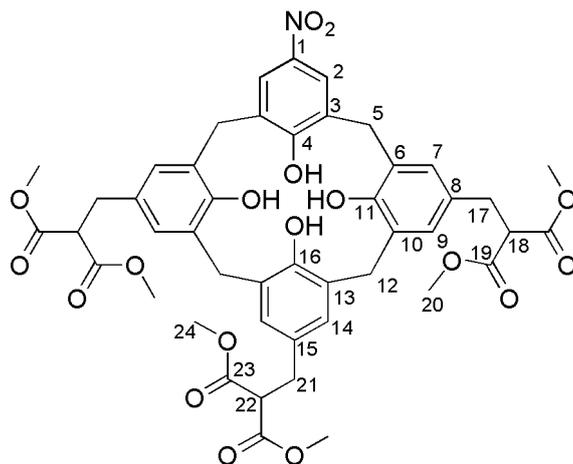
	C <sub>37</sub> H <sub>47</sub> ClNO <sub>13</sub> P <sub>3</sub> ·4H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		48,61	6,06	1,53	0
experimentell		48,22	5,98	1,64	0

#### 5-Nitro-11,17,23-tri(di(methoxycarbonyl)ethyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (**81**)

Verbindung **77** (1,69 g; 2,64 mmol) wurde in DMSO (20 mL) gelöst und die Lösung unter Argon mit Iodmethan (860  $\mu$ L; 1,96 g; 13,8 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 25 °C gerührt und anschließend wurde eine Lösung von NaOMe (1,37 g; 25,4 mmol) und Dimethylmalonat (2,91 g;

2,53 mL; 22,0 mmol) in MeOH (10 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei 25 °C und 4 h bei 70 °C gerührt und anschließend in Salzsäure (1 M, 50 mL) gegeben. Die Suspension wurde mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/MeOH = 4:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 1,01 g (1,12 mmol; 42 %) gelbes Harz.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.09 (s, 4H), 7.97 (s, 2H), 6.94 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 2H), 6.92 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 4.31 – 4.08 (m, br, 4H), 3.69 (s, 6H), 3.67 (s, 12H), 3.63 – 3.51 (m, 5H), 3.44 (d, br, 2H), 3.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz 4H), 2.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 2H) ppm.

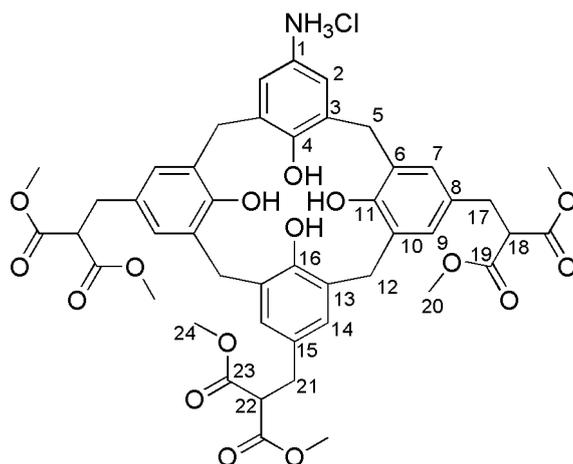
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.3, 169.2, 155.1, 147.4, 147.4, 142.1, 132.3, 131.9, 130.2, 129.7, 129.7, 129.3, 128.6, 128.0, 126.8, 125.0, 53.8, 53.7, 52.8, 52.7, 34.0, 33.9, 31.8, 31.7 ppm.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 908.2 (100 %) [M-O+Na]<sup>+</sup>, 924.3 (74 %) [M+Na]<sup>+</sup>.

**5-Amino-11,17,23-tri(di(methoxycarbonyl)ethyl)-25,26,27,28-tetrahydrocalix[4]arenhydrochlorid (AC<sub>M6C</sub>)**

Verbindung **81** (400 mg; 444  $\mu$ mol) wurde in MeOH/DCM (12 mL; 1:1 (v/v)) gelöst und die Lösung mit Pd/C (10 %ig; 40 mg) versetzt. Das Gemisch wurde für 20 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Danach wurde es unter Argon filtriert und das Filtrat mit konzentrierter Salzsäure (150  $\mu$ L; 1,80 mmol) versetzt. Die Lösung wurde destillativ vom Lösungsmittel befreit und getrocknet.

**Ausbeute:** 442 mg (435  $\mu$ mol; 98 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9.74 (s, br, 7H), 7.02 (s, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 6H), 3.97 – 3.68 (m, br, 11H), 3.60 (s, 18H), 2.83 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 168.9, 168.9, 150.1, 148.9, 148.4, 129.8, 129.8, 129.7, 129.1, 128.9, 128.3, 128.3, 127.8, 123.6, 123.1, 52.8, 52.7, 52.4, 52.3, 33.5, 33.3, 30.9, 30.5 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

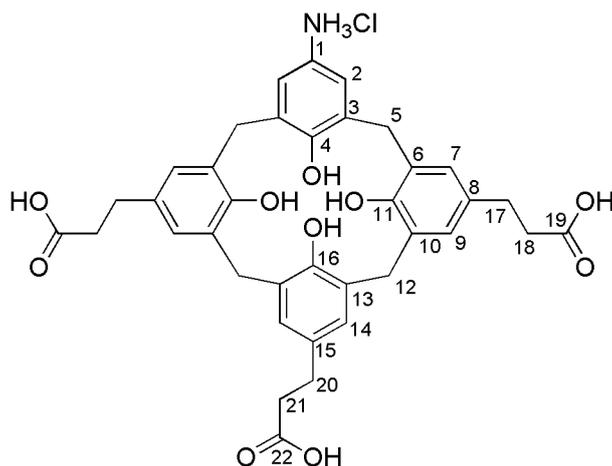
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 872.3 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>, 894.3 (54 %) [M+Na]<sup>+</sup>, 910.3 (44 %) [M+K]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>46</sub> H <sub>50</sub> ClNO <sub>16</sub> ·6H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		54,36	6,15	1,38	0
experimentell		54,47	6,26	1,25	0

#### 5-Amino-11,17,23-tri(2-carboxyethyl)-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arenhydrochlorid (AeC<sub>3</sub>C)<sup>[122]</sup>

Verbindung **81** (630 mg; 699 μmol) wurde unter Argon in konz. Salzsäure (2 mL) suspendiert. Das Gemisch wurde für 18 h refluxiert, anschließend auf 25 °C abgekühlt und auf Wasser (38 mL) gegeben. Die Suspension wurde gekühlt, filtriert und der Feststoff mit Salzsäure (6 M; 2 x 12 mL) gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Wasser (10 mL) suspendiert und der pH-Wert der Lösung wurde mit wässriger NaOH (1 M) auf 8 eingestellt. Anschließend wurde die Lösung mit einer Raney-Nickel-Suspension (ca. 10 Tropfen) versetzt und das Gemisch für 4 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei wurde kontinuierlich Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die Lösung wurde unter Argon abdekantiert, filtriert und in konzentrierte Salzsäure (15 mL) gegeben. Die entstandene Suspension wurde abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der ausgefallene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 15 mL) und kaltem Wasser (8 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 263 mg (314 μmol; 45 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.74 (s, 7H), 7.05 (s, 2H), 6.99 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.95 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 2H), 3.74 – 3.38 (s, br, 8H), 2.61 – 2.54 (m, 6H), 2.46 – 2.39 (m, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 173.9, 173.9, 149.9, 148.1, 147.6, 133.4, 133.2, 130.1, 128.6, 128.4, 128.0, 128.4, 128.3, 127.9, 123.8, 123.1, 35.4, 35.3, 30.0, 30.5, 29.7, 29.6 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 733.3 (100 %) [M-Cl-2H+2K]<sup>+</sup>, 745.3 (90 %) [M-Cl-4H+4Na]<sup>+</sup>.

**Elementaranalyse:**

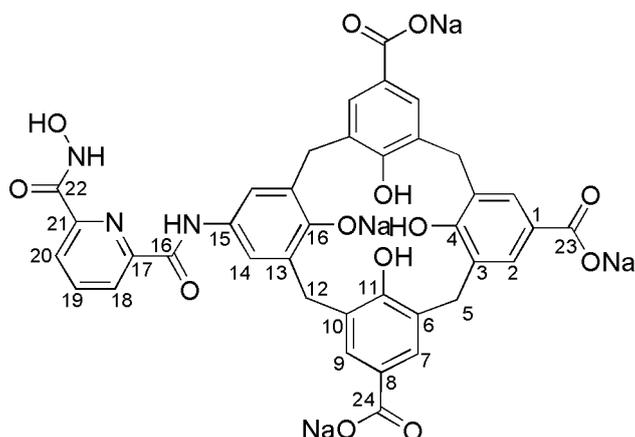
	C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> ClNO <sub>10</sub> ·8H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		53,14	6,51	1,67	0
experimentell		52,88	6,45	1,81	0



5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(natriumcarboxylato)calix[4]aren (SC<sub>CX</sub>)

Die Verbindungen AC<sub>E3C</sub> (190 mg; 249 μmol) und HS<sub>CS</sub> wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 39 mg (32 μmol, 13 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.20 – 8.14 (m, 1H), 8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.71 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 2H), 7.68 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 4.37 (d, br, 4H), 3.54 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 176.4, 176.3, 164.9, 158.5, 157.0, 149.7, 149.3, 140.5, 132.9, 131.3, 131.3, 131.2, 130.7, 130.6, 130.4, 128.5, 127.5, 125.2, 125.1, 123.6, 33.5, 32.6 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

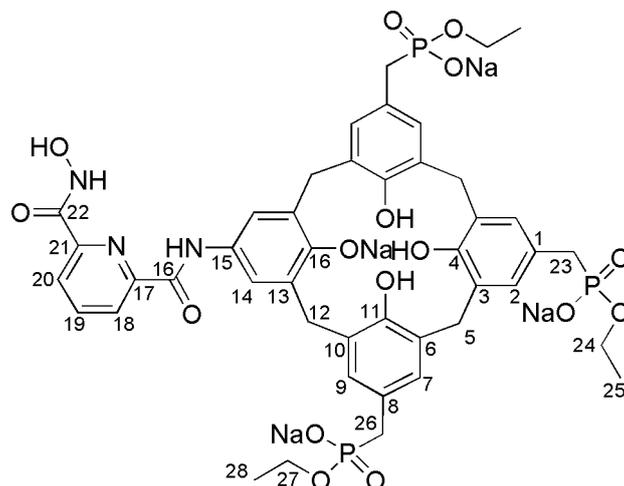
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 742.3 (100 %) [M–O–3Na+4H]<sup>+</sup>, 758.3 (37 %) [M–3Na+4H]<sup>+</sup>, 764.2 (43 %) [M–O–2Na+3H]<sup>+</sup>, 780.2 (17 %) [M–2Na+3H]<sup>+</sup>, 786.2 (37 %) [M–O–Na+2H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>38</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>13</sub> ·8H <sub>2</sub> O·1,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		42,03	3,53	3,59	0
experimentell		41,95	3,53	3,33	0

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri((natrium-ethyl)methylphosphonato)calix[4]aren (SC<sub>mPE</sub>)<sup>[122]</sup>

Die Verbindungen **AmPE<sub>3</sub>C** (300 mg; 328 μmol) und **HS<sub>CS</sub>** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 24 mg (16 μmol, 5 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.15 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.98 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.01 – 6.98 (m, 2H), 6.96 – 6.94 (m, 2H), 6.93 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 4.47 (d, br, 2H), 4.41 (d, br, 2H), 3.80 – 3.72 (m, 6H), 2.74 (m, 6H), 1.14 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** Aufgrund der geringen Ausbeute und eines komplexen Kopplungsmusters konnte kein Spektrum in ausreichender Qualität erhalten werden.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

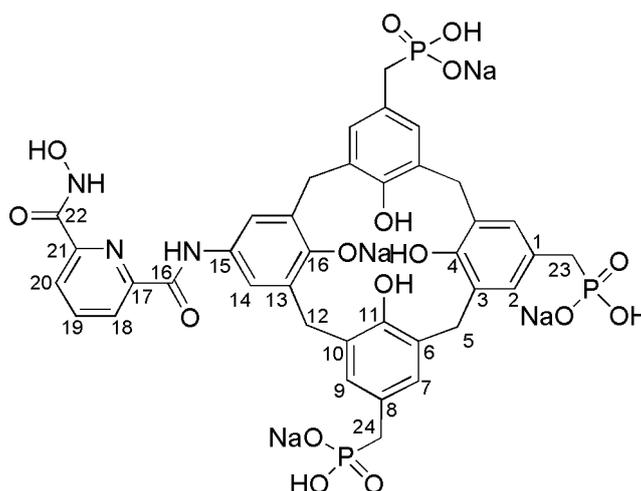
**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 976.2 (97 %) [M–O–4Na+5H]<sup>+</sup>, 992.2 (75 %) [M–4Na+5H]<sup>+</sup>, 998.2 (100 %) [M–O–3Na+4H]<sup>+</sup>, 1014.2 (67 %) [M–3Na+4H]<sup>+</sup>, 1020.3 (93 %) [M–O–2Na+3H]<sup>+</sup>, 1036.3 (57 %) [M–2Na+3H]<sup>+</sup>, 1042.3 (71 %) [M–O–Na+2H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>44</sub> H <sub>46</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>16</sub> P <sub>3</sub> ·10H <sub>2</sub> O·1,8CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		38,56	4,49	2,83	0
experimentell		38,48	4,41	2,98	0

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri((natriumhydrogen)methylphosphonato)calix[4]aren ( $SC_{mp}$ )<sup>[122]</sup>

Die Verbindungen  $AmP_3C$  (193 mg; 223  $\mu$ mol) und  $HS_{CS}$  wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 38 mg (32  $\mu$ mol, 14 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.32 (dd, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 7.8 Hz, <sup>4</sup> $J_{HH}$  = 1.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 8.0 Hz, <sup>4</sup> $J_{HH}$  = 1.2 Hz, 1H), 8.09 (t, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.98 – 6.93 (m, 4H), 6.93 – 6.90 (m, 2H), 4.45 (d, <sup>2</sup> $J_{HH}$  = 12.5 Hz, 2H), 4.39 (d, <sup>2</sup> $J_{HH}$  = 12.4 Hz, 2H), 3.28 (d, <sup>2</sup> $J_{HH}$  = 12.5 Hz, 2H), 3.21 (d, <sup>2</sup> $J_{HH}$  = 12.4 Hz, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 163.6, 161.7, 152.0, 150.7, 150.3, 140.2, 132.5, 132.4, 131.8, 131.8, 131.7, 131.6, 130.3, 129.7, 129.7, 129.1, 125.5, 125.2, 123.5, 37.9, 36.6, 33.6, 33.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

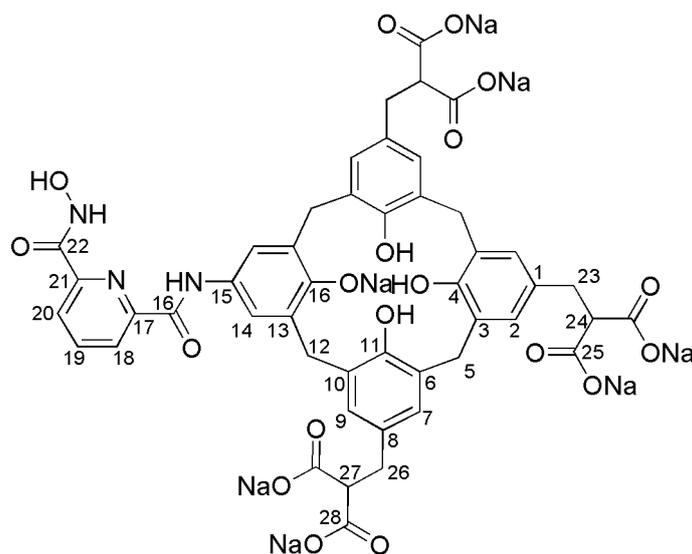
**MALDI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 870.2 (49 %) [M-O-4Na+5H]<sup>+</sup>, 892.2 (100 %) [M-O-3Na+4H]<sup>+</sup>, 908.2 (43 %) [M-3Na+4H]<sup>+</sup>, 914.2 (57 %) [M-O-2Na+3H]<sup>+</sup>, 930.2 (38 %) [M-2Na+3H]<sup>+</sup>, 936.2 (56 %) [M-O-Na+2H]<sup>+</sup>, 952.2 (36 %) [M-Na+2H]<sup>+</sup>, 958.2 (57 %) [M-O+H]<sup>+</sup>.

Elementaranalyse:	$C_{38}H_{34}N_3Na_4O_{16}P_3 \cdot 9H_2O \cdot 0,5CF_3CO_2Na$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		38,91	4,35	3,49	0
experimentell		38,74	4,46	3,63	0

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(2',2'-bis(natriumcarboxyl)ethyl)calix[4]aren (SC<sub>C6</sub>)

Die Verbindungen AC<sub>M6C</sub> (300 mg; 295 μmol) und HS<sub>C5</sub> wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 88 mg (62 μmol, 21 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 8.20 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H), 8.12 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.99 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 2H), 6.97 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 6.93 (s, 2H), 4.20 (s, br, 4H), 3.45 (s, br, 4H), 3.31 – 3.25 (m, 3H), 2.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 4H), 2.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 170.3, 170.3, 161.3, 160.2, 148.8, 148.5, 148.0, 147.8, 146.8, 139.6, 131.1, 131.0, 129.2, 129.2, 129.0, 128.4, 128.4, 128.1, 127.8, 124.7, 124.3, 122.3, 53.4, 53.1, 33.6, 33.4, 31.0, 30.8 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 1046.1 (45 %) [M-O-2Na+3H]<sup>+</sup>, 1062.2 (23 %) [M-2Na+3H]<sup>+</sup>, 1068.2 (100 %) [M-O-Na+2H]<sup>+</sup>, 1084.2 (56 %) [M-Na+2H]<sup>+</sup>, 1090.2 (87 %) [M-O+H]<sup>+</sup>.

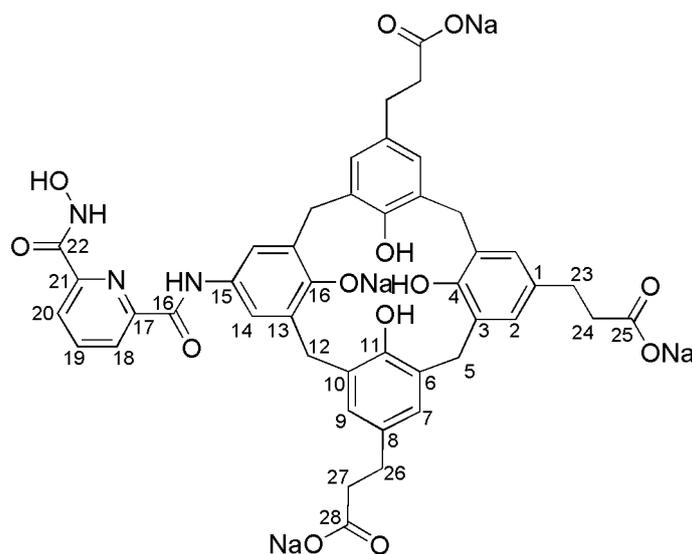
**Elementaranalyse:**

	C <sub>47</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>7</sub> O <sub>19</sub> ·14H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	40,43	4,38	2,95	0
	experimentell	40,44	4,42	2,76	0

5-(6-(Hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,17,23-tri(2'-(natrium-carboxyl)ethyl)calix[4]aren (SC<sub>ec</sub>)<sup>[122]</sup>

Die Verbindungen **AeC<sub>3</sub>C** (220 mg; 263 μmol) und **HS<sub>CS</sub>** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 42 mg (38 μmol, 14 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 8.27 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz, 1H), 8.09 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.91 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 6.85 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 4.43 (s, br, 4H), 3.22 (s, br, 4H), 2.77 – 2.50 (m, 6H), 2.50 – 2.18 (m, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 182.6, 182.5, 163.7, 163.0, 153.6, 152.7, 152.4, 150.8, 140.1, 134.2, 134.2, 132.9, 132.2, 132.1, 131.6, 129.2, 128.9, 128.7, 125.1, 123.3, 41.8, 41.7, 34.1, 33.9, 33.4, 33.2 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 826.6 (100 %) [M–O–3Na+4H]<sup>+</sup>, 842.5 (99 %) [M–3Na+4H]<sup>+</sup>, 848.5 (65 %) [M–O–2Na+3H]<sup>+</sup>, 864.4 (69 %) [M–2Na+3H]<sup>+</sup>.

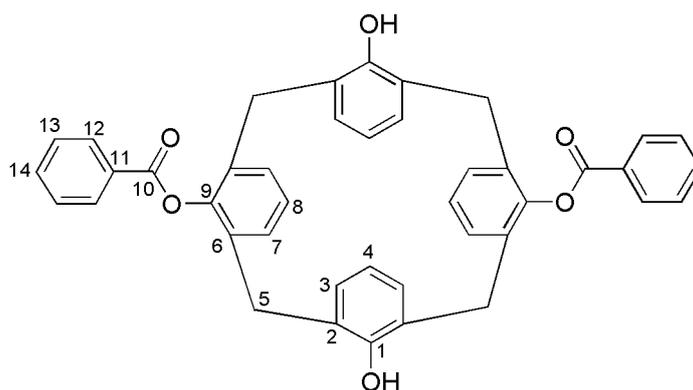
**Elementaranalyse:**

	C <sub>44</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> Na <sub>4</sub> O <sub>13</sub> ·6,5H <sub>2</sub> O·0,5CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	49,46	4,61	3,85	0
	experimentell	49,61	4,64	3,91	0

### 25,27-Dibenzoyloxy-26,28-dihydroxycalix[4]aren (**83**)<sup>[131]</sup>

Verbindung **2** (2,12 g; 5,00 mmol) und  $K_2CO_3$  (690 mg; 5,00 mmol) wurden in  $CH_3CN$  (100 mL) suspendiert. Benzoylchlorid (1,40 g; 1,15 mL; 10,0 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 4 h refluxiert. Anschließend wurde sie auf 25 °C abgekühlt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in Chloroform (100 mL) aufgenommen und mit Salzsäure (1 M; 2 x 25 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $MgSO_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde aus Chloroform/Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 2,95 g (4,66 mmol; 93 %) farbloser Feststoff.

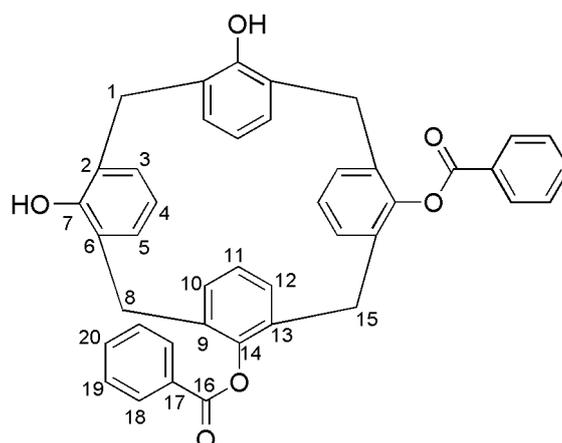


**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.46 – 8.34 (m, 4H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.55 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.8 Hz, 4H), 7.06 (d,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz, 4H), 6.95 – 6.84 (m, 6H), 6.72 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.00 (d,  $^2J_{HH}$  = 14.2 Hz, 4H), 3.54 (d,  $^3J_{HH}$  = 14.3 Hz, 4H) ppm.

### 25,26-Dibenzoyloxy-27,28-dihydroxycalix[4]aren (**84**)<sup>[131]</sup>

Verbindung **83** (2,00 g; 3,16 mmol) und  $Cs_2CO_3$  (2,06 g; 6,32 mmol) wurden in  $CH_3CN$  (75 mL) suspendiert und die Mischung wurde für 1,5 h bei 55 °C gerührt. Anschließend wurde sie auf 25 °C abgekühlt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (80 mL) aufgenommen und mit Salzsäure (1 M; 3 x 25 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $MgSO_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde aus Chloroform/Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 1,34 g (2,12 mmol; 67 %) farbloser Feststoff.

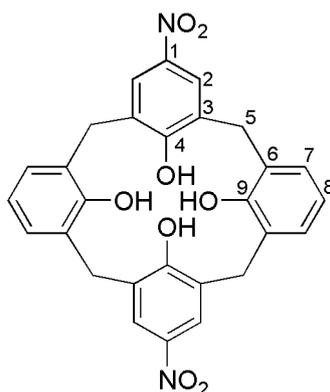


**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.47 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 4H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 6H), 6.90 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 4H), 6.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H), 6.52 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H), 6.23 (s, br, 2H), 4.11 – 3.90 (m, 6H), 3.57 – 3.50 (m, 2H) ppm.

#### 5,17-Dinitro-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arene (**85**)<sup>[131]</sup>

Verbindung **83** (2,20 g; 3,48 mmol) wurde in CHCl<sub>3</sub>/AcOH (3:1 (v/v), 144 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren mit HNO<sub>3</sub> (68 %ig; 960  $\mu$ L; 14,5 mmol) versetzt und anschließend für 2 h bei 25 °C stehen gelassen, wobei sich die Lösung orange verfärbte. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und der zurückbleibende Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet. Das Zwischenprodukt wurde in THF (150 mL) gelöst und unter Rühren wurde eine Lösung von NaOH (7,44 g; 186 mmol) in H<sub>2</sub>O (10 mL) zugegeben. Das entstandene Zweiphasengemisch wurde so lange mit MeOH versetzt, bis die Lösung homogen war (50 mL). Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurden die organischen Lösungsmittel destillativ entfernt. Die verbleibende wässrige Phase wurde auf 0 °C gekühlt und mit Salzsäure (6 M) auf einen pH-Wert von 1 angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL), Wasser/Methanol (2 x 50 mL, 1:1 (v/v)) und Methanol (10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in DCM (200 mL) gelöst, die Lösung wurde mit Kieselgel (5,00 g) versetzt und die Suspension destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: DCM  $\rightarrow$  DCM/MeOH 19:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 1,08 g (2,11 mmol; 61 %) hellgelber Feststoff.

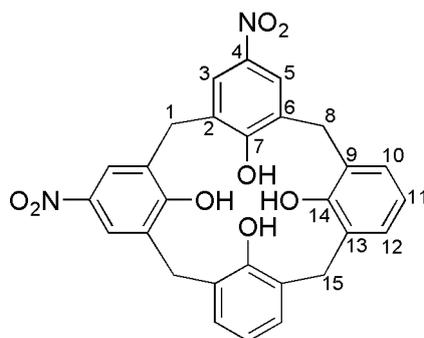


**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.13 (s, br, 4H), 7.99 (s, 4H), 7.18 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 4H), 6.87 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H), 4.28 (s, br, 4H), 3.69 (s, br, H) ppm.

### 5,11-Dinitro-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arene (**86**)<sup>[131]</sup>

Verbindung **84** (1,16 g; 1,83 mmol) wurde in CHCl<sub>3</sub>/AcOH (3:1 (v/v), 40 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren mit HNO<sub>3</sub> (68 %ig; 267  $\mu$ L; 4,03 mmol) versetzt und anschließend für 2 h bei 25 °C stehen gelassen, wobei sich die Lösung orange verfärbte. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und der zurückbleibende Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet. Das Zwischenprodukt wurde in THF (80 mL) gelöst und unter Rühren wurde eine Lösung von NaOH (3,92 g; 98,0 mmol) in H<sub>2</sub>O (6 mL) zugegeben. Das entstandene Zweiphasengemisch wurde so lange mit MeOH versetzt, bis die Lösung homogen war (30 mL). Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurden die organischen Lösungsmittel destillativ entfernt. Die verbleibende wässrige Phase wurde auf 0 °C gekühlt und mit Salzsäure (6 M) auf einen pH-Wert von 1 angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL), Wasser/Methanol (2 x 30 mL, 1:1 (v/v)) und Methanol (10 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in DCM (200 mL) gelöst, die Lösung wurde mit Kieselgel (5,00 g) versetzt und die Suspension destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: DCM  $\rightarrow$  DCM/MeOH 19:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 690 mg (1,34 mmol; 73 %) hellgelber Feststoff.



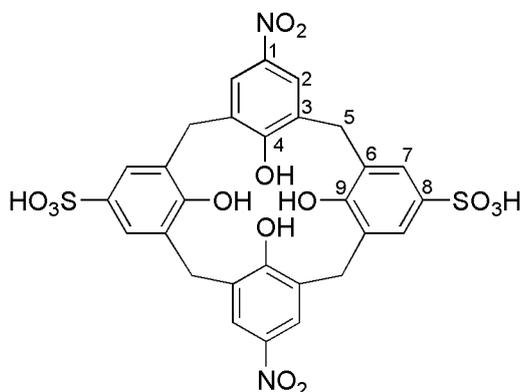
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12.09 (s, br, 4H), 8.11 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 2H), 8.02 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 2H), 7.05 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 2H), 7.02 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 2H), 6.56 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H), 4.43 – 4.20 (m, br, 3H), 4.06 – 3.97 (m, br, 1H), 3.76 – 3.66 (m, br, 1H), 3.35 – 3.25 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 165.4, 151.6, 136.6, 131.4, 130.7, 129.4, 129.3, 128.2, 128.1, 124.6, 124.2, 120.3, 32.0, 31.1, 31.1 ppm.

#### 5,17-Dinitro-11,23-disulfonato-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (87)<sup>[131]</sup>

Verbindung **85** (330 mg; 641 μmol) wurde in DCM (10 mL) gelöst und die Lösung in einem 20 mL Headspace-Vial, wobei eine Aluminium-Brödelkappe mit Teflon-beschichteten Butylsepten als Verschluss diente, auf 50 °C erhitzt. Es wurde konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (883 mg; 480 μL; 9,00 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 50 °C gerührt. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der schwarze, zähe Rückstand mit DCM (3 x 25 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde in wenig EtOAc (4 mL) suspendiert und nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O (40 mL) abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Anschließend wurde das Rohprodukt wiederholt in Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL) suspendiert, zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und zuletzt im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 420 mg (623 μmol; 97 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 8.05 (s, 4H), 7.60 (s, 4H), 3.99 (s, br, 8H) ppm.

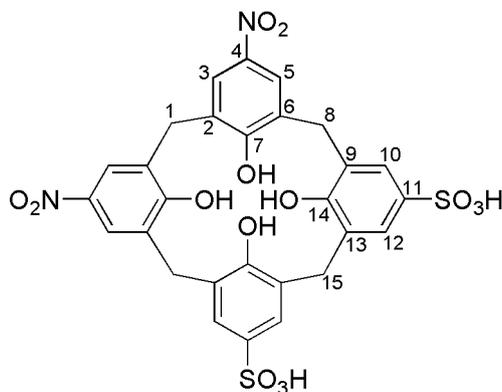
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 157.5, 155.0, 141.9, 137.0, 129.7, 128.9, 127.7, 126.1, 31.4 ppm.

#### 5,11-Dinitro-17,23-disulfonato-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (88)<sup>[131]</sup>

Verbindung **86** (400 mg; 777 μmol) wurde in DCM (15 mL) gelöst und die Lösung in einem 50 mL Headspace-Vial, wobei eine Aluminium-Brödelkappe mit Teflon-beschichteten Butylsepten als Verschluss diente, auf 50 °C erhitzt. Zur Lösung wurde konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,07 g; 580 μL; 10,9 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 50 °C gerührt. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der schwarze, zähe Rückstand mit DCM (3 x 25 mL) gewaschen. Das

Rohprodukt wurde in wenig EtOAc (4 mL) suspendiert und nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O (40 mL) abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Anschließend wurde das Rohprodukt wiederholt in Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL) suspendiert, zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und zuletzt im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 520 mg (771  $\mu$ mol; 99 %) beigefarbener Feststoff.



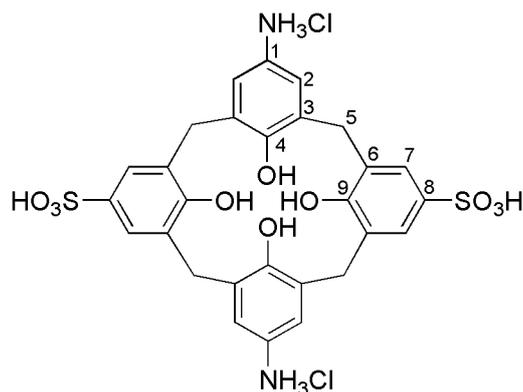
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.11 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.8 Hz, 2H), 8.06 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.8 Hz, 2H), 7.62 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.60 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 2H), 4.14 (s, br, 2H), 4.08 (s, br, 4H), 4.02 (s, br, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 157.8, 153.4, 142.6, 138.6, 129.9, 129.1, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 126.1, 125.9, 32.1, 31.8, 31.5 ppm.

#### 5,17-Diamino-11,23-disulfonato-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arenhydrochlorid (A<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>)<sup>[124]</sup>

Verbindung **87** (187 mg; 276  $\mu$ mol) wurde in Wasser (10 mL) suspendiert und der pH-Wert der Lösung wurde mit wässriger NaOH (1 M) auf 8 eingestellt. Anschließend wurde die Lösung mit einer Raney-Nickel-Suspension (ca. 10 Tropfen) versetzt und das Gemisch für 5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei wurde kontinuierlich Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die Lösung wurde unter Argon abdekantiert, filtriert und in konzentrierte Salzsäure (15 mL) gegeben. Die entstandene Suspension wurde abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der ausgefallene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 20 mL) und kaltem Wasser (2 x 20 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 89,4 mg (127  $\mu$ mol; 46 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 7.52 (s, 4H), 6.62 (s, 4H), 4.24 (s, br, 4H), 3.44 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD = 9:1 (v/v)): δ = 158.0, 145.3, 140.0, 133.6, 132.5, 132.1, 126.4, 117.6, 32.8 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

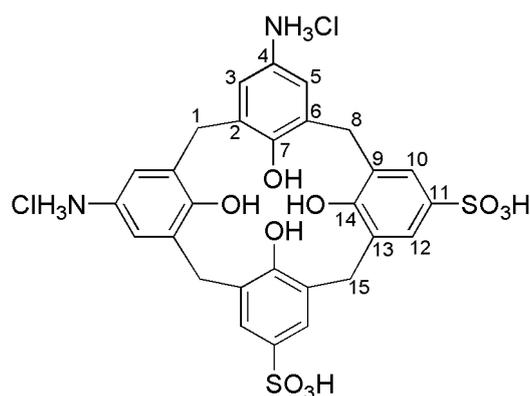
**Elementaranalyse:**

C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> ·H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	47,66	4,29	3,97	9,09
experimentell	47,64	4,76	3,86	8,79

#### 5,11-Diamino-17,23-disulfonato-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arenhydrochlorid (A<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>)

Verbindung **88** (398 mg; 590 μmol) wurde in Wasser (10 mL) suspendiert und der pH-Wert der Lösung wurde mit wässriger NaOH (1 M) auf 8 eingestellt. Anschließend wurde die Lösung mit einer Raney-Nickel-Suspension (ca. 10 Tropfen) versetzt und das Gemisch für 5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei wurde kontinuierlich Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die Lösung wurde unter Argon abdekantiert, filtriert und in konzentrierte Salzsäure (15 mL) gegeben. Die entstandene Suspension wurde abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der ausgefallene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 20 mL) und kaltem Wasser (2 x 20 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 260 mg (368 μmol; 62 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)): δ = 7.30 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 6.77 (s, 4H), 4.29 (s, br, 4H, unter Lösungsmittelpeak), 3.26 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)): δ = 157.0, 151.2, 136.5, 132.0, 132.0, 129.7, 129.6, 127.8, 126.3, 120.8, 120.5, 33.4, 32.8, 32.1 ppm.

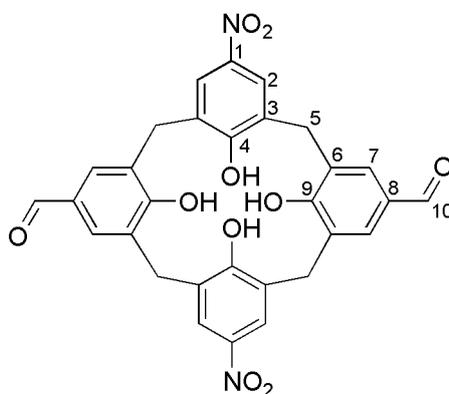
**Schmelzpunkt:** >250 °C.

Elementaranalyse:	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> ·H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		47,66	4,29	3,97	9,09
experimentell		47,51	4,73	3,77	8,82

#### 5,17-Dinitro-11,23-diformyl-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (89)

Verbindung **85** (736 mg; 1,43 mol) wurde in TFA (20 mL) gelöst und die Lösung mit HMTA (1,81 g; 12,9 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 h refluxiert, anschließend mit Salzsäure (1 M, 100 mL) versetzt, für weitere 2 h gerührt und dann auf 25 °C abkühlen lassen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Salzsäure (1 M, 2 x 50 mL), Wasser (2 x 50 mL) und Et<sub>2</sub>O (30 mL) gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 778 mg (1,36 mmol; 95 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9.65 (s, 2H), 8.02 (s, 4H), 7.74 (s, 4H), 4.27 (s, br, 4H), 3.65 (s, br, 4H) ppm.

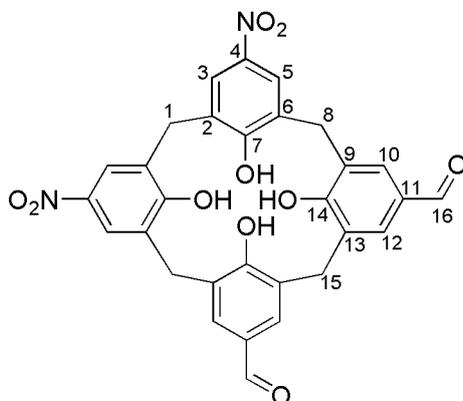
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 190.6, 162.9, 160.9, 137.8, 130.8, 130.0, 129.7, 128.0, 124.4, 31.0 ppm.

#### 5,11-Dinitro-17,23-diformyl-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (90)

Verbindung **86** (1,50 g; 2,92 mol) wurde in TFA (45 mL) gelöst und die Lösung wurde mit HMTA (3,69 g; 26,3 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 h refluxiert, anschließend mit Salzsäure (1 M, 150 mL) versetzt, für weitere 2 h gerührt und dann auf 25 °C abkühlen lassen. Der ausgefallene Feststoff

wurde abfiltriert, mit Salzsäure (1 M, 2 x 80 mL), Wasser (2 x 80 mL) und Et<sub>2</sub>O (50 mL) gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 1,64 g (2,87 mmol; 98 %) hellgelber Feststoff.



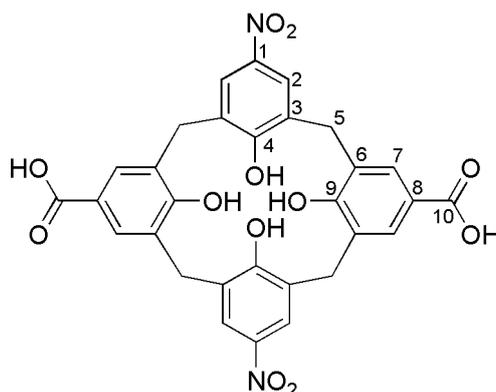
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.63 (s, 2H), 8.16 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 2H), 8.09 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 2H), 7.69 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 2H), 7.65 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 2H), 4.28 (s, br, 4H), 3.63 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 190.7, 163.7, 160.2, 137.6, 130.8, 130.4, 130.3, 130.2, 129.5, 129.4, 128.2, 124.7, 124.5, 31.1, 30.9, 30.8 ppm.

#### 5,17-Dinitro-11,23-dicarboxy-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (91)

Verbindung **89** (600 mg; 1,05 mol) wurde in DMSO (9 mL) gelöst und die Lösung langsam mit einer Lösung von Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat (174 mg; 1,26 mmol) in Wasser (5 mL) versetzt. Dann wurde innerhalb von 1 h eine Lösung von Natriumchlorit (533 mg; 5,89 mmol) in Wasser (3 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 17 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde Salzsäure (5 M; 50 mL) zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Salzsäure (1 M; 50 mL) und Wasser (20 mL) gewaschen und in Aceton (50 mL) suspendiert. Zuletzt wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 574 mg (953  $\mu$ mol; 91 %) hellgelber Feststoff.



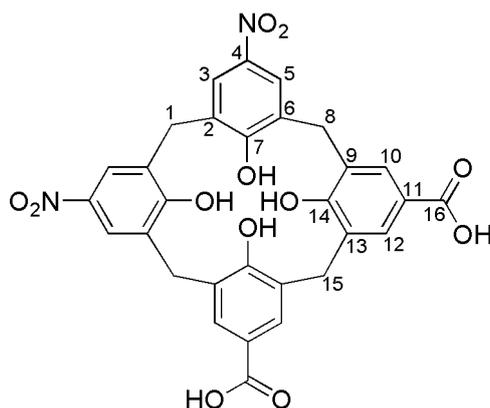
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.99 (s, 4H), 7.76 (s, 4H), 4.22 (s, 4H), 3.62 (s, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 167.2, 163.3, 158.3, 137.5, 130.4, 130.3, 129.1, 124.3, 121.2, 31.1 ppm.

#### 5,11-Dinitro-17,23-dicarboxy-25,26,27,28-tetrahydrocalix[4]aren (92)

Verbindung **90** (1,64 g; 2,87 mol) wurde in DMSO (27 mL) gelöst und die Lösung langsam mit einer Lösung von Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat (480 mg; 3,48 mmol) in Wasser (15 mL) versetzt. Dann wurde innerhalb von 1 h eine Lösung von Natriumchlorit (1,50 g; 16,6 mmol) in Wasser (9 mL) zugetropft und das Reaktionsgemisch für 17 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde Salzsäure (5 M; 150 mL) zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Salzsäure (1 M; 2 x 50 mL) und Wasser (40 mL) gewaschen und in Aceton (50 mL) suspendiert. Zuletzt wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**Ausbeute:** 1,72 g (2,84 mmol; 99 %) hellgelber Feststoff.



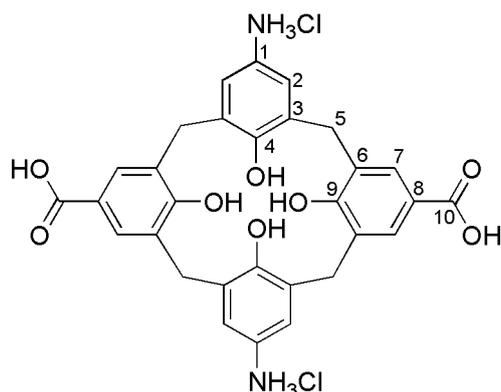
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.15 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 2H), 8.08 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 2H), 7.69 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.64 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 4.31 – 3.47 (m, br, 8H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 167.1, 163.6, 156.9, 137.6, 130.5, 130.3, 130.1, 129.8, 129.3, 128.8, 124.8, 124.5, 122.0, 31.5, 30.9, 30.7 ppm.

#### 5,17-Diamino-11,23-dicarboxy-25,26,27,28-tetrahydrocalix[4]arenhydrochlorid (A<sub>2</sub>C<sub>2</sub>C<sub>a</sub>)

Verbindung **91** (425 mg; 705 μmol) wurde in Wasser (20 mL) suspendiert und der pH-Wert der Lösung wurde mit wässriger NaOH (1 M) auf 8 eingestellt. Anschließend wurde die Lösung mit einer Raney-Nickel-Suspension (ca. 10 Tropfen) versetzt und das Gemisch für 5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei wurde kontinuierlich Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die Lösung wurde unter Argon abdekantiert, filtriert und in konzentrierte Salzsäure (15 mL) gegeben. Die entstandene Suspension wurde abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der ausgefallene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 25 mL) und kaltem Wasser (1 x 25 mL) gewaschen. Er wurde zuletzt in Aceton (30 mL) suspendiert und die so erhaltene Suspension unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 410 mg (666  $\mu\text{mol}$ ; 94 %) beigefarbener Feststoff.



**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 9.70 (s, 7H), 7.68 (s, 4H), 7.00 (s, 4H), 4.02 (s, br, 8H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 167.2, 158.5, 152.2, 130.7, 130.2, 128.7, 122.7, 122.4, 120.8, 31.2 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

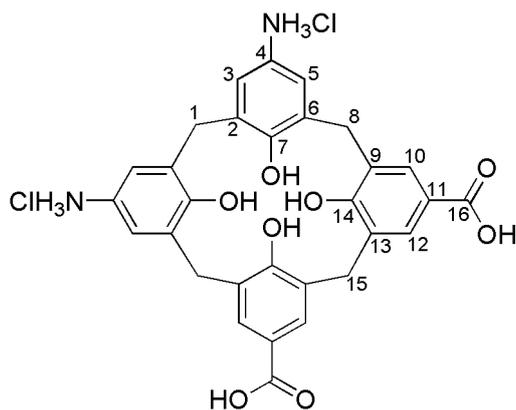
**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	52,41	5,28	4,07	0
experimentell	52,63	5,31	3,99	0

#### 5,11-Diamino-17,23-dicarboxy-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arenhydrochlorid ( $\text{A}_2\text{C}_2\text{C}_b$ )

Verbindung **92** (1,00 g; 1,66 mmol) wurde in Wasser (40 mL) suspendiert und der pH-Wert der Lösung wurde mit wässriger NaOH (1 M) auf 8 eingestellt. Anschließend wurde die Lösung mit einer Raney-Nickel-Suspension (ca. 20 Tropfen) versetzt und das Gemisch für 5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei wurde kontinuierlich Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die Lösung wurde unter Argon abdekantiert, filtriert und in konzentrierte Salzsäure (40 mL) gegeben. Die entstandene Suspension wurde abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der ausgefallene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 40 mL) und kaltem Wasser (1 x 40 mL) gewaschen. Er wurde zuletzt in Aceton (40 mL) suspendiert und die so erhaltene Suspension unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 887 mg (1,44 mmol; 87 %) beigefarbener Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9.70 (s, 7H), 7.64 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 7.62 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 7.00 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 2H), 6.95 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 8H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 167.3, 159.9, 152.5, 131.0, 130.5, 130.1, 130.0, 129.1, 129.0, 126.3, 122.9, 122.5, 122.4, 31.3, 31.0 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

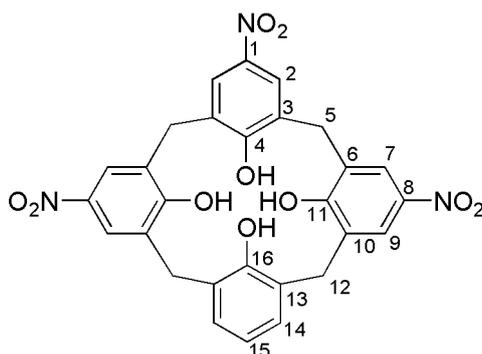
**Elementaranalyse:**

	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> ·3H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	53,82	5,12	4,18	0
	experimentell	53,38	5,29	4,10	0

#### 5,11,17-Trinitro-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (93)<sup>[130]</sup>

Verbindung **65** (1,58 g; 2,56 mmol) wurde in CHCl<sub>3</sub>/AcOH (3:1 (v/v), 60 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren mit HNO<sub>3</sub> (68 %ig; 560 µL; 8,45 mmol) versetzt, für 2 h bei 25 °C gerührt und dann für 22 h stehen gelassen, wobei sich die Lösung orange verfärbte. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und der zurückbleibende Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet. Das Zwischenprodukt wurde in THF (120 mL) gelöst und unter Rühren wurde eine Lösung von NaOH (8,18 g; 205 mmol) in H<sub>2</sub>O (12 mL) zugegeben. Das Gemisch wurde mit MeOH (50 mL) versetzt und die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurden die organischen Lösungsmittel destillativ entfernt. Die verbleibende wässrige Phase wurde auf 0 °C gekühlt und mit Salzsäure (1 M) auf einen pH-Wert von 1 angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O (70 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in DCM (200 mL) gelöst, die Lösung wurde mit Kieselgel (5,00 g) versetzt und die erhaltene Suspension destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Eluent: EtOAc/MeOH 19:1 (v/v)).

**Ausbeute:** 597 mg (1,07 mmol; 42 %) gelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.51 (s, 3H), 8.20 (s, 2H), 8.13 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 2H), 8.03 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 2H), 7.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H), 6.59 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 1H), 4.30 (s, br, 2H), 4.14 (s, br, 2H), 3.73 (s, br, 2H), 3.48 (s, br, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 164.6, 162.5, 151.7, 138.1, 131.4, 129.8, 129.5, 129.3, 128.5, 124.8, 124.5, 124.1, 120.4, 31.1, 30.8 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

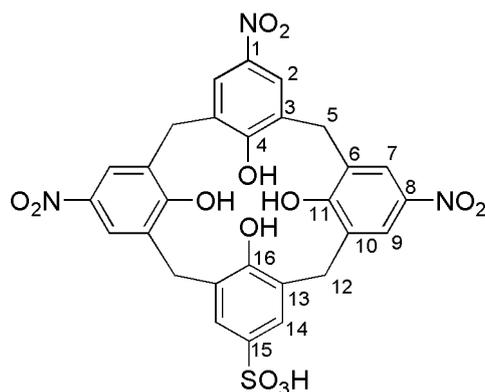
**Elementaranalyse:**

	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		59,35	4,51	6,49	0
experimentell		58,92	4,83	6,21	0

#### 5,11,17-Trinitro-23-sulfonato-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]aren (**94**)<sup>[130]</sup>

Verbindung **93** (588 mg; 1,05 mmol) wurde in Chloroform (20 mL) suspendiert und die Suspension zum Sieden erhitzt. Es wurde konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (740  $\mu$ L; 13,9 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 24 h refluxiert. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der Rückstand mit Chloroform (2 x 20 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde in wenig EtOAc (5 mL) suspendiert und nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O (40 mL) abzentrifugiert (5 min, 4400 rpm). Anschließend wurde es wiederholt in Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL) suspendiert, zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und zuletzt im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 566 mg (885  $\mu$ mol; 84 %) hellbrauner Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.17 (s, 2H), 8.13 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 2H), 8.01 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 3.95 (s, br, 8H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 162.6, 138.0, 137.6, 130.9, 129.7, 129.5, 129.5, 128.0, 126.0, 124.8, 124.7, 124.6, 124.2, 31.1, 30.9 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

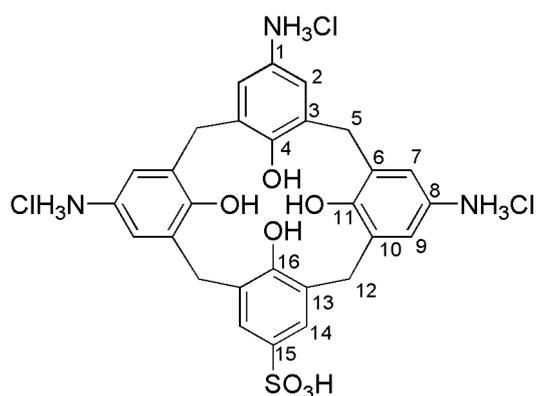
**Elementaranalyse:**

	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>13</sub> S·6H <sub>2</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		44,98	4,45	5,62	4,29
experimentell		45,52	4,87	5,93	3,94

#### 5,11,17-Triamino-23-sulfonato-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arenhydrochlorid (A<sub>3</sub>SC)<sup>[130]</sup>

Verbindung **94** (566 mg, 885 μmol) wurde in Wasser (10 mL) suspendiert und der pH-Wert der Lösung wurde mit wässriger NaOH (1 M) auf 8 eingestellt. Anschließend wurde die Lösung mit einer Raney-Nickel-Suspension (ca. 10 Tropfen) versetzt und das Gemisch für 5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei wurde kontinuierlich Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die Lösung wurde unter Argon abdekantiert, filtriert und in konzentrierte Salzsäure (15 mL) gegeben. Die entstandene Suspension wurde zentrifugiert (5 min, 4400 rpm) und der so erhaltene Feststoff mit Salzsäure (6 M, 2 x 20 mL) und kaltem Wasser (2 x 20 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 291 mg (406 μmol; 46 %) hellbrauner Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9.86 (s, 9H), 7.24 (s, 2H), 7.10 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 2H), 7.07 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 2H), 6.89 (s, 2H), 3.87 (s, br, 8H, unter Lösungsmittelpeak) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 152.4, 151.1, 140.3, 129.9, 129.5, 129.3, 127.1, 126.1, 123.2, 123.1, 122.9, 122.6, 122.3, 30.9, 30.8, 30.7 ppm.

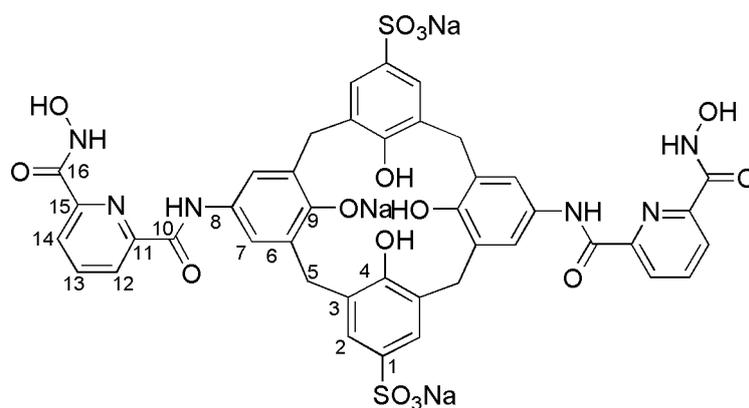
**Schmelzpunkt:** >250 °C.

Elementaranalyse:	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S · C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O	C / %	H / %	N / %	S / %
	theoretisch	50,65	5,21	5,72	4,36
	experimentell	50,94	5,50	5,37	4,01

5,17-Di(6-(hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,23-di(natrium-sulfonato)calix[4]aren (SC<sub>S2a</sub>)<sup>[124]</sup>

Die Verbindungen **A<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>a</sub>** (120 mg; 170 μmol) und **HS<sub>CS</sub>** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 34 mg (21 μmol, 12 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 1H), 8.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 1H), 8.09 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 4.53 (d, br, 2H), 3.40 (d, br, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 161.5, 160.1, 151.4, 148.8, 148.6, 145.8, 140.2, 139.4, 131.4, 128.2, 126.7, 126.6, 124.7, 124.1, 122.7, 31.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 911.2 (50 %) [M-3Na+4H-2O]<sup>+</sup>, 927.2 (21 %) [M-3Na+4H-O]<sup>+</sup>, 933.1 (79 %) [M-2Na+3H-2O]<sup>+</sup>, 949.1 (59 %) [M-2Na+3H-O]<sup>+</sup>, 955.1 (100 %) [M-Na+2H-2O]<sup>+</sup>, 965.1 (23 %) [M-2Na+3H]<sup>+</sup>, 971.1 (70 %) [M-Na+2H-O]<sup>+</sup>, 977.1 (61 %) [M+H-2O]<sup>+</sup>, 987.1 (24 %) [M-Na+2H]<sup>+</sup>, 993.1 (32 %) [M+H-O]<sup>+</sup>.

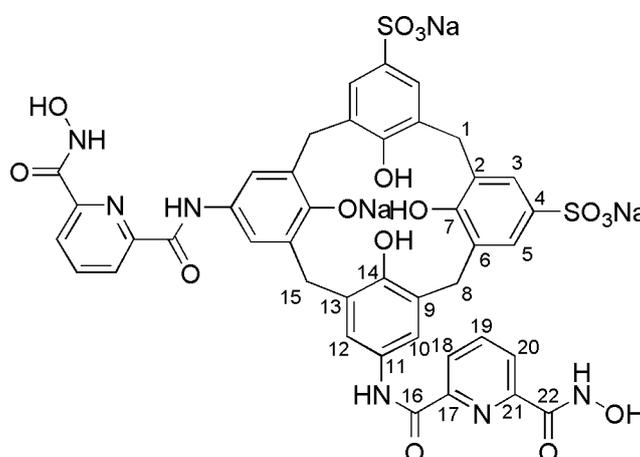
**Elementaranalyse:**

$C_{42}H_{31}N_6Na_3O_{16}S_2 \cdot 8H_2O \cdot CF_3CO_2Na$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	41,00	3,68	6,52	4,98
experimentell	41,48	4,05	6,47	5,21

**5,11-Di(6-(hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-17,23-di(natrium-sulfonato)calix[4]aren (SC<sub>S2b</sub>)**

Die Verbindungen **A<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub>** (220 mg; 312 μmol) und **HS<sub>CS</sub>** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 78 mg (62 μmol, 20 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.31 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz, 2H), 8.20 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz, 2H), 8.11 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.52 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 2H), 7.51 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 7.34 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 2H), 4.66–4.34 (m, 4H), 3.52–3.34 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 163.5, 163.0, 159.1, 151.4, 150.6, 150.1, 140.3, 133.9, 132.5, 132.3, 131.6, 130.9, 130.7, 127.3, 127.1, 125.6, 125.4, 123.3, 123.1, 34.5, 33.7, 33.3 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**MALDI-MS:** m/z (Int.) = 933.2 (29 %) [M–2Na+3H–2O]<sup>+</sup>, 949.2 (24 %) [M–2Na+3H–O]<sup>+</sup>, 955.2 (68 %) [M–Na+2H–2O]<sup>+</sup>, 971.2 (65 %) [M–Na+2H–O]<sup>+</sup>, 977.2 (100 %) [M+H–2O]<sup>+</sup>, 987.2 (27 %) [M–Na+2H]<sup>+</sup>, 993.2 (83 %) [M+H–O]<sup>+</sup>, 1009.2 (38 %) [M+H]<sup>+</sup>, 1015.2 (44 %) [M+Na–O]<sup>+</sup>, 1031.2 (21 %) [M+Na]<sup>+</sup>.

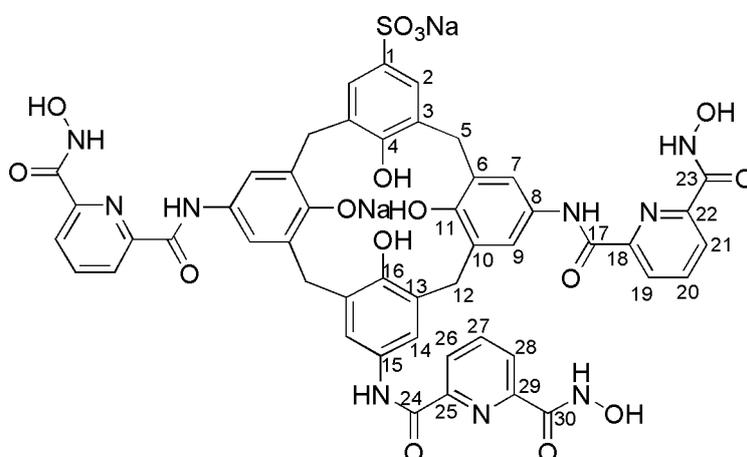
**Elementaranalyse:**

$C_{42}H_{31}N_6Na_3O_{16}S_2 \cdot 6H_2O \cdot CF_3CO_2Na$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	42,18	3,46	6,71	5,12
experimentell	42,42	3,92	6,73	5,46

**5,11,17-Tri(6-(hydroxycarbamoyl)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-23-natriumsulfonatocalix[4]aren ( $SC_{53}$ )<sup>[130]</sup>**

Die Verbindungen **A<sub>3</sub>SC** (291 mg; 406  $\mu$ mol) und **HS<sub>CS</sub>** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 50 mg (39  $\mu$ mol, 10 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.37-8.27 (m, 3H), 8.26-8.16 (m, 3H), 8.16-8.05 (m, 3H), 7.65 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.32 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 2H), 4.61 (d, br, 2H), 4.50 (d, br, 2H), 3.41 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 163.5, 163.4, 163.1, 163.0, 159.6, 152.5, 151.6, 150.7, 149.7, 140.5, 140.4, 134.6, 132.7, 132.3, 132.0, 131.6, 130.5, 130.0, 127.0, 126.0, 125.9, 125.6, 123.1, 123.0, 34.1, 33.6 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**ESI-MS:** m/z (Int.) = 503.5 (18 %) [M-2Na-2O]<sup>2-</sup>, 511.5 (63 %) [M-2Na-O]<sup>2-</sup>, 519.5 (100 %) [M-2Na]<sup>2-</sup>.

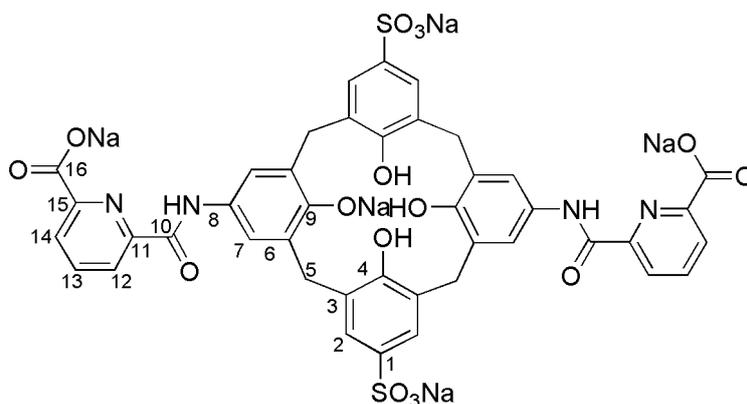
**Elementaranalyse:**

$C_{49}H_{37}N_9Na_2O_{16}S \cdot 10H_2O \cdot CF_3CO_2Na$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch	46,48	4,54	9,96	2,53
experimentell	46,43	3,92	9,54	2,25

5,17-Di(6-(natriumcarboxylato)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,23-di(natrium-sulfonato)calix[4]aren ( $C_{52}S_{2a}$ )

Die Verbindungen  $A_2S_2C_a$  (210 mg; 298  $\mu$ mol) und **8** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 31 mg (21  $\mu$ mol, 7 %) hellgelber Feststoff.



**$^1H$ -NMR:** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13.03 (s, 3H), 10.04 (s, 2H), 8.05 (dd,  $^3J_{HH}$  = 7.6 Hz,  $^4J_{HH}$  = 1.2 Hz, 2H), 8.01 (dd,  $^3J_{HH}$  = 7.7 Hz,  $^4J_{HH}$  = 1.2 Hz, 2H), 7.91 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (s, 4H), 7.28 (s, 4H), 4.30 (d, br, 4H), 3.18 (d, br, 4H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 167.5, 162.4, 156.6, 155.5, 151.3, 149.7, 137.66, 137.6, 130.4, 128.9, 128.6, 125.9, 125.5, 122.1, 120.7, 32.8 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

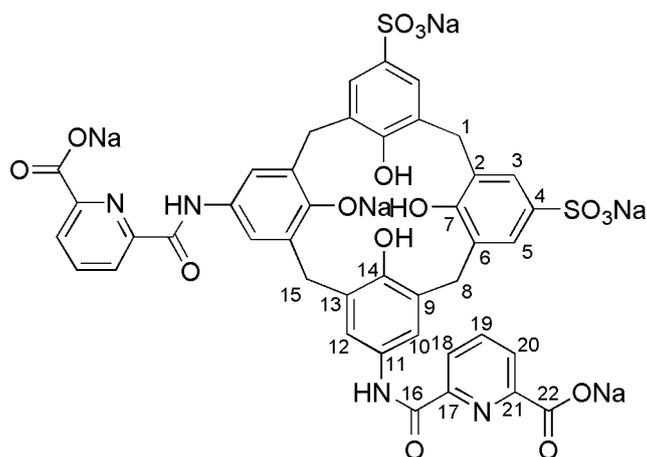
**ESI-MS:**  $m/z$  (Int.) = 455.0 (100 %)  $[M-5Na+3H]^{2-}$ .

Elementaranalyse:	$C_{42}H_{27}N_4Na_5O_{16}S_2 \cdot 7H_2O \cdot CF_3CO_2Na$	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		41,13	3,22	4,36	4,99
experimentell		41,38	3,64	4,50	5,27

5,17-Di(6-(natriumcarboxylato)-2-pyridincarboxamido)-25,26,27,28-tetrahydroxy-11,23-di(natrium-sulfonato)calix[4]aren (Cs<sub>2</sub>S<sub>2</sub>b)

Die Verbindungen A<sub>2</sub>S<sub>2</sub>C<sub>b</sub> (210 mg; 298 μmol) und **8** wurden nach der allgemeinen Vorschrift (Kapitel 6.2.4.) gekuppelt.

**Ausbeute:** 154 mg (120 μmol, 40 %) hellgelber Feststoff.



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.08 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 2H), 8.06 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 2H), 7.96 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 2H), 7.49 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 2H), 7.27 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 7.18 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 2H), 4.36 (d, br, 1H), 4.28 (d, br, 2H), 4.11 (d, br, 1H), 3.20 (s, br, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 169.2, 162.9, 157.8, 155.0, 149.8, 149.6, 138.9, 135.9, 131.2, 131.0, 130.0, 129.4, 126.9, 126.2, 126.2, 123.3, 121.2, 121.1, 33.2 ppm.

**Schmelzpunkt:** >250 °C.

**ESI-MS:** m/z (Int.) = 455.0 (100 %) [M-5Na+3H]<sup>2-</sup>.

Elementaranalyse:	C <sub>42</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> Na <sub>5</sub> O <sub>16</sub> S <sub>2</sub> ·7H <sub>2</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na	C / %	H / %	N / %	S / %
theoretisch		41,13	3,22	4,36	4,99
experimentell		41,33	3,70	4,54	5,25

### 6.3. Bindungsstudien

#### Qualitative NMR-spektroskopische Bindungsstudien

Zunächst wurden Stammlösungen ( $L_S$ ) von der Wirtverbindung (4 mM) und von ACh (4 mM) in  $D_2O$  hergestellt. Für die Herstellung der NMR-Proben wurden diese Stammlösungen in unterschiedlichen Verhältnissen in einem NMR-Röhrchen gemischt. Dabei betrug die Konzentration der Wirtverbindung in den meisten Messungen 2 mM, während die Konzentration der Gastverbindung variiert wurde. Für die Einstellung der richtigen Mischverhältnisse musste gegebenenfalls noch  $D_2O$  zu der Probe gegeben werden. Die Volumina der Stammlösungen und von  $D_2O$ , die für die NMR-Proben verwendet wurden, sind für alle verwendeten Wirt/Gast-Verhältnisse in Tabelle 6.1 angegeben.

**Tabelle 6.1:** Zusammensetzung der NMR-Proben der qualitativen Bindungsstudien.

Wirt:Gast	$L_S$ (Wirt) / $\mu$ L	$L_S$ (Gast) / $\mu$ L	$D_2O$ / $\mu$ L
1:0	500	0	500
10:1	500	50	450
2:1	500	250	250
1:1	500	500	0
1:2	250	500	250
0:1	0	500	500

Die NMR-Röhrchen wurden mit einer mit  $DMSO-d_6$  gefüllten, geschlossenen Kapillare versehen. Anschließend wurden die  $^1H$ -NMR-Spektren gemessen.

#### Isotherme Titrationskalorimetrie

Von den Wirt-Verbindungen  $^{tBu}CsS_3C$ ,  $CsS_3C$ ,  $S_5C_{Na}$ ,  $C_4C_{Na}$ ,  $C_8C_{Na}$ ,  $Cs_2S_2C_a$  und  $Cs_2S_2C_b$  wurden 0.5 mM Stammlösungen in  $H_2O$  hergestellt, von  $S_5CA_{5Na}$ ,  $P_4C_{Na}$ ,  $PE_4C_{Na}$ ,  $mP_4C_{Na}$ ,  $mPE_4C_{Na}$  und  $eC_4S_{Na}$  1 mM Stammlösungen in  $H_2O$ . Diese Stammlösungen wurden jeweils in die auf 25 °C temperierte Messzelle des Kalorimeters gefüllt.

Zu den Stammlösungen von  $^{tBu}CsS_3C$ ,  $CsS_3C$ ,  $C_4C_{Na}$ ,  $C_8C_{Na}$ ,  $Cs_2S_2C_a$  und  $Cs_2S_2C_b$  wurden 10 mM Lösungen von ACh in 30 Injektionen gegeben. Die erste Injektion hatte ein Volumen von 4  $\mu$ L, das Volumen der anderen Injektionen betrug 8  $\mu$ L.

Zu den Stammlösungen von  $P_4C_{Na}$ ,  $PE_4C_{Na}$ ,  $mP_4C_{Na}$ ,  $mPE_4C_{Na}$  und  $eC_4S_{Na}$  wurden 20 mM Lösungen von ACh in 30 Injektionen gegeben. Die erste Injektion hatte ein Volumen von 4  $\mu$ L, das Volumen der anderen Injektionen betrug 8  $\mu$ L.

Die Titration zwischen  $S_5C_{Na}$  und ACh wurde mit einer 30 mM Lösung des Gasts in insgesamt 30 Injektionen durchgeführt. Die erste Injektion hatte ein Volumen von 4  $\mu$ L, die Injektionen 2 – 15 ein Volumen von je 6  $\mu$ L und die Injektionen 16 – 30 ein Volumen von je 10  $\mu$ L.

Die Titration zwischen  $S_5CA_{5Na}$  und ACh wurde mit einer 20 mM Lösung des Gasts in insgesamt 30 Injektionen durchgeführt. Die erste Injektion hatte ein Volumen von 4  $\mu$ L, die Injektionen 2 – 20 ein Volumen von je 6  $\mu$ L und die Injektionen 21 – 30 ein Volumen von je 10  $\mu$ L.

Alle Injektionen wurden in einem Abstand von je 180 s durchgeführt und die Zugabegeschwindigkeit betrug 0.5  $\mu$ L/s.

Alle durch die Titrations erhaltenen Daten wurden mit dem Programm *Data Analysis Origin 7.0* mit dem mathematischen Modell für einen 1:1 Komplex ausgewertet. Bei allen Auswertungen wurde jeweils der erste Messwert nicht berücksichtigt.

## 7. Literatur

- [1] a) R. F. Heizer, *J. Wash. Acad. Sci.* **1938**, *28*, 358–364; b) V. Borgia, M. G. Carlin, J. Crezzini, *Quat. Int.* **2017**, *427(B)*, 94–103.
- [2] M. Puidokait, J. Graefe, A. Sehl, K. Steinke, H.-U. Siehl, K.-P. Zeller, D. Sicker, *Chem. Unserer Zeit*, **2016**, *50*, 382–391.
- [3] L. Lewin: *Die Gifte in der Weltgeschichte: toxikologische, allgemeinverständliche Untersuchungen der historischen Quellen*, Verlag von Julius Springer, Berlin, **1920**, S.1.
- [4] T. Mommsen: *Römische Geschichte. Bd. 2: Von der Schlacht bei Pydna bis auf Sullas Tod*, Weidmann, Berlin, **1921**, S. 267.
- [5] I. Ljungqvist: *Das mittelniederdeutsche Arzneibuch des Codex Guelferbytanus 1213 Helmstediensis*, Stockholm, **1971**, S. 114.
- [6] S. James, *Am. J. Archaeol.*, **2011**, *115*, 69–101.
- [7] H. Thiermann, S. Gonder, H. John, K. Kehe, M. Koller, D. Steinritz, F. Worek: *Chemische Kampfstoffe*, in H.-W. Vohr (Hrsg.): *Toxikologie Band 2: Toxikologie der Stoffe*, WILEY-VCH, Weinheim, **2010**, S. 201–233.
- [8] E. Greenhalgh: *The French Army and the First World War*, Cambridge University Press, Cambridge, **2014**, S. 89–91.
- [9] H. G. Brauch: *Der chemische Alptraum, oder, gibt es einen C-Waffen-Krieg in Europa?* Dietz Verlag, Berlin, **1982**.
- [10] G. Schrader, *Angew. Chem.* **1950**, *62*, 471–473.
- [11] M. R. Sambrook, S. Notman, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9251–9267.
- [12] S. Everts, *Chem. Eng. News*, **2016**, *94*.
- [13] B. R. Schneider, *Encyclopædia Britannica Online* **2014**, Chemical Weapon, abgerufen am 08.07.2022.
- [14] M. Balali-Moodm H. Saber, *Iran. J. Med. Sci.* **2012**, *37*, 74–91.
- [15] R. Ghosh, J. E. Newman, *Chem. Ind.* **1955**, *5*, 118.
- [16] R. M. Dawson, *J. Appl. Toxicol.* **1994**, *14*, 317–331.
- [17] F. R. Sidell, W. A. Groff, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1974**, *27*, 241–252.
- [18] M. Kloske, Z. Witkiewicz, *Chemosphere* **2019**, *221*, 672–682.
- [19] J. B. Tucker: *War of Nerves. Chemical Warfare from World War I to al-Qaeda*, Pantheon Books, New York, **2006**, S. 315–317.
- [20] S. Reiter, N. Gevorkyan: *The scientist who developed „Novichok“: „Doses ranged from 20 grams to several kilos“* in: *The Bell*, **2018**.
- [21] T. C. C. Franca, D. A. S. Kitagawa, S. F. d. A. Cavalcante, J. A. V. d. Silva, E. Nepovimova, K. Kuca, *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 1222–1232.
- [22] S. Costanzi, J.-H. Machado, M. Mitchell, *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9*, 873–885.

- [23] R. T. Delfino, T. S. Ribeiro, J. D. Figueroa-Villar, *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 407–428.
- [24] D. M. Maxwell, K. M. Brecht, I. Koplovitz, R. E. Sweeney, *Arch. Toxicol.* **2006**, *80*, 756–760.
- [25] D. M. Quinn, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 955–979.
- [26] G. Mercey, T. Verdelet, J. Renou, M. Kliachyna, R. Baati, F. Nachon, L. Jean, P.-Y. Renard, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 756–766.
- [27] M. A. Brown, K. A. Brix, *J. Appl. Toxicol.* **1998**, *18*, 393–408.
- [28] J. Kassa, *J. Toxicol.* **2002**, *40*, 803–816.
- [29] R. M. Dawson, *J. Appl. Toxicol.* **1994**, *14*, 317–331.
- [30] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91–116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 89–112.
- [31] C. D. Gutsche, *Calixarenes*, Royal Society of Chemistry, Cambridge **2008**.
- [32] A. Zinke, E. Ziegler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, **1941**, *74*, 1729–1736.
- [33] A. Zinke, E. Ziegler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, **1941**, *77*, 264–272.
- [34] J. W. Cornforth, P. D'Arcy Hart, G. A. Nicholls, R. J. W. Rees, J. A. Stock, *Br. J. Pharmacol.* **1955**, *10*, 73–86.
- [35] C. D. Gutsche, R. Muthukrishnan, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4905–4906.
- [36] C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 234.
- [37] C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis, D. Stewart, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 238.
- [38] J. H. Munch, C. D. Gutsche, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 243.
- [39] D. R. Steward, C. D. Gutsche, *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, *25*, 1.
- [40] S. Kubik, *Supramolecular Chemistry*, De Gruyter **2020**.
- [41] A. Ikeda, S. Shinkai, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1713–1734.
- [42] M. Iqbal, T. Mangiafico, C. D. Gutsche, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4917–4930.
- [43] C. Jaime, J. de Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sánchez, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3372–3376.
- [44] A. Späth, B. König, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, No. 32.
- [45] K. A. See, F. R. Fronczek, W. H. Watson, R.P. Kashyap, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7256–7268.
- [46] A. Arduini, A. Pochini, S. Riverberi, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 981–982.
- [47] S. Shinkai, S. Mori, T. Tsubaki, T. Sone, O. Manabe, *Tetrahedron*, **1984**, *46*, 5315–5318.
- [48] *Prophylaxis and therapy against chemical agents: Final report of the HFM-041/TG-004 for the period 1999 to 2005*, NATO Research & Technology Organisation, Neuilly-sur-Seine **2009**.
- [49] F. Estour, S. Letort, S. Müller, R. K. Kalakuntla, R. Le Provost, T. Wille, G. Reiter, F. Worek, O. Lafont, G. Gouhier, *Chem. Biol. Interact.* **2013**, *203*, 202–207.

- [50] H. W. Goedde, K. Altland, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1971**, *179*, 695–703.
- [51] A. Saxena, W. Sun, P. A. Dabisch, S. W. Hulet, N. B. Hastings, E. M. Jakubowski, R. J. Mioduszewski, B. P. Doctor, *Biochem. Pharmacol.* **2011**, *82*, 1984–1993.
- [52] Y. Ashani, S. Pistinner, *Toxicol. Sci.* **2004**, *77*, 358–367.
- [53] 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, R. R. Woods, H. Soreq, D. E. Lenz, D. M. Cerasoli, T. S. Mor, *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* **2010**, *107*, 20251–20256.
- [54] P. Masson, F. Nachon, *J. Neurochem.* **2017**, *142 Suppl 2*, 26–40.
- [55] P. W. Elsinghorst, F. Worek, H. Thiermann, T. Wille, *Expert Opin. Drug Discovery* **2013**, *8*, 1467–1477.
- [56] Y.-J. Huang, Y. Huang, H. Baldassarre, B. Wang, A. Lazaris, M. Leduc, A. S. Bilodeau, A. Bellemare, M. Côté, P. Herskovits, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* **2007**, *104*, 13603–13608.
- [57] 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, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* **2010**, *107*, 20251–20256.
- [58] F. Nachon, X. Brazzolotto, M. Trovaslet, P. Masson, *Chem. Biol. Interact.* **2013**, *206*, 536–544.
- [59] Y. J. Rosenberg, A. Saxena, W. Sun, X. Jiang, N. Chilukuri, C. Luo, B. P. Doctor, K. D. Lee, *Chem. Biol. Interact.* **2010**, *187*, 279–286.
- [60] H. Mumford, J. K. Troyer, *Toxicol. Lett.* **2011**, *206*, 29–34.
- [61] D. M. Maxwell, A. Saxena, R. K. Gordon, B. P. Doctor, *Chem. Biol. Interact.* **1999**, *119-120*, 419–428.
- [62] N. Aurbek, H. Thiermann, F. Eyer, P. Eyer, F. Worek, *Toxicology* **2009**, *259*, 133–139.
- [63] C. Touvrey, C. Courageux, V. Guillon, R. Terreux, F. Nachon, X. Brazzolotto, *Toxicology* **2019**, *411*, 15–23.
- [64] A. N. Bigley, M. F. Mabanglo, S. P. Harvey, F. M. Raushel, *Biochemistry* **2015**, *54*, 5502–5512.
- [65] 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.
- [66] F. Worek, M. Schilha, K. Neumaier, N. Aurbek, T. Wille, H. Thiermann, K. Kehe, *Toxicol. Lett.* **2016**, *249*, 22–28.
- [67] C. v. Hoodonk, J. C. A. E. Breebaart-Hansen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 289–299.
- [68] a) B. Desire, S. Saint-Andre, *Fundam. Appl. Toxicol.* **1986**, *7*, 646–657; b) C. van Hoodonk, C. C. Groos, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 845–856.
- [69] J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1753.
- [70] G. Wenz, *Angew. Chem* **1994**, *106*, 851–870; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 803–822.
- [71] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1918.

- [72] M. Zengerle, F. Brandhuber, C. Schneider, F. Worek, G. Reiter, S. Kubik *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1543-1554.
- [73] F. Worek, T. Seeger, M. Zengerle, S. Kubik, H. Thiermann, T. Wille *Toxicol. Lett.* **2014**, *224*, 222-227.
- [74] F. Brandhuber, M. Zengerle, L. Porwol, O. Tenberken, H. Thiermann, F. Worek, S. Kubik, G. Reiter, *Toxicology* **2012**, *302*, 163–171.
- [75] F. Brandhuber, M. Zengerle, L. Porwol, A. Bierwisch, M. Koller, G. Reiter, F. Worek, S. Kubik, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3425–3427.
- [76] Florian Brandhuber, *Dissertation*, Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München, **2013**.
- [77] Michael Zengerle, *Dissertation*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2013**.
- [78] D. Ma, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4786–4795.
- [79] D. Bauer, B. Andrae, P. Gaß, D. Trenz, S. Becker, S. Kubik, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1555–1560.
- [80] Daniel Bauer, *Dissertation*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2021**.
- [81] Beatrice Römer, *Dissertation*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2021**.
- [82] K. D. Daze, M. C. F. Ma, F. Dineux, F. Hof, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1512–1515.
- [83] a) C. Schneider, A. Bierwisch, M. Koller, F. Worek, S. Kubik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12668–12672; b) C. Schneider, A. Bierwisch, M. Koller, F. Worek, S. Kubik, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 12859–12863; c) C. Schneider, *Dissertation*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2017**.
- [84] P. Gaß, F. Worek, S. Kubik, Manuskript in Vorbereitung.
- [85] a) Y. S. Simanenko, T. M. Prokop'eva, A. F. Popov, C. A. Bunton, E. A. Karpichev, V. A. Savelova, K. K. Ghosh, *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1337 – 1350; b) N. Singh, Y. Karpichev, R. Sharma, B. Gupta, A. K. Sahu, M. L. Satnami, K.K. Ghosh, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2827–2848.
- [86] a) A. L. Green, G. L. Sainsbury, B. Saville, M. Stansfield, *J. Chem. Soc.* **1958**, 1583–1587; b) A. L. Green, B. Saville, *J. Chem. Soc.* **1956**, 3887–3892.
- [87] 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.
- [88] a) K. K. Ghosh, P. Tamrakar, S. K. Rajput, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3053–3059; b) K. K. Ghosh, P. Tamrakar, *Indian J. Chem.* **2001**, *40A*, 524–527; c) W. Cohen, D. F. Erlanger, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3928 – 3934.
- [89] P. Gaß, *Masterarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2018**.
- [90] B. Mokhtari, K. Pourabdollah, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3979–3990.
- [91] M. Lee, K. Yang, C. Tsoo, C. Shu, L. Lin, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8095–8099.
- [92] K. C. Nam, D. S. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 284–286.
- [93] D. Zhang, B. Bousquet, J.-C. Mulatier, D. Pitrat, M. Jean, N. Vanthuynne, L. Guy, J.-P. Dutasta, A. Martinez, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6082–6088.

- [94] Y. Wang, A. Kirschner, A.-K. Fabian, R. Gopalakrishnan, C. Kress, B. Hoogeland, U. Koch, C. Kozany, A. Bracher, F. Hausch, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3922–3935.
- [95] C. J. Fahrni, A. M. McCallum, M. T. Morgan, *Patentschrift*, WO2018231843, **2018**.
- [96] S. Shinkai, K. Araki, P. D. J. Grootenhuis, D. N. Reinhoudt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1991**, 1883–1886.
- [97] A. Bierwisch, M. Zengerle, H. Thiermann, S. Kubik, F. Worek, *Toxicol. Lett.* **2014**, *224*, 209–214.
- [98] N. Schneider, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2021**.
- [99] F. Altes, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2020**.
- [100] a) R. Shelkov, A. Melman, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1397–1401; b) A. Geist, U. Müllich, T. Zevaco, A. Karpov, T. Müller, *Patentschrift*, DE102009003783B4, **2011**.
- [101] A.-S. Chauvin, F. Thomas, B. Song, C. D. B. Vandevyver, J.-C. G. Bünzli, *Phil. Trans. R. Soc. A* **2013**, *371*, 20120295
- [102] J. H. S. K. Monteiro, D. Machado, L. M. d. Hollanda, M. Lancellotti, F. A. Sigoli, A. d. Bettencourt-Dias, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11818–11821.
- [103] N. Rizeq, S. N. Georgiades, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 122–131.
- [104] a) S. Zhendong, H. Shanshan, Y. Haiqing, J. Yu, W. Changyuan, M. Qiang, S. Xiaohong, S. Hunjun, L. Kexin, L. Yanxia, M. Xiaodong, *Eur. J. Org. Med. Chem.* **2017**, *133*, 329–339; b) Y. Lin, A. Favre-Reguillon, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3463–3466.
- [105] T. Zeng, L. Yang, R. Hudson, G. Song, A. R. Moores, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 442–445.
- [106] Z. E. A. Chamas, X. Guo, J.-L. Canet, A. Gautier, D. Boyer, R. Mahiou, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7091–7097.
- [107] M. Kotera, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1953–1972.
- [108] P. Hommes, C. Fischer, C. Lindner, H. Zipse, H.-U. Reissig, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7778–7782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7647–7651.
- [109] T. D. Lash, S. T. Chaney, D. T. Richter, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9076–9088.
- [110] K. M. Lincoln, M. E. Offutt, T. D. Hayden, R. E. Saunders, K. N. Green, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 1406–1416.
- [111] S. Fletcher, P. T. Gunning, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4817–4819.
- [112] X. Lin, M. J. Robins, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2006**, *71*, 1029–1041.
- [113] K. Yang, Q. Dang, P.-J. Cai, Y. Gao, Z.-X. Yu, X. Bai, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2336–2344.
- [114] M. A. Beatty, J. Borgew-González, N. J. Sinclair, A. T. Pye, F. Hof, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3500–3504.
- [115] T. Hanauer, R. J. Hopkinson, K. Patel, Y. Li, D. Correddu, A. Kawamura, V. Sarojini, I. K. H. Leung, T. Gruber, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1100–1105.
- [116] X. Hu, Y. Li, H. Yang, Y. Luo, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7463–7465.
- [117] a) C. D. Gutsche, K. C. Nam, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6153 – 6162; b) I. Alam, S. K. Sharma, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3716–3720.

- [118] N. Dales, J. Fonarev, J. Fu, Z. Zhang, *Patentschrift*, WO2010112520 A1, **2010**.
- [119] a) D. R. Stewart, C. D. Gutsche, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 137–139; b) D. Lozano, R. Álvarez-Yebra, R. López-Coll, A. Lledó, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 10351–10355.
- [120] Y.-C. Pan, A. Barba-Bon, H.-W. Tian, F. Ding, A. Hennig, W. M. Nau, D.-S. Guo, *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 1903–1910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1875–1882.
- [121] J. Wang, S. G. Bodige, W. H. Watson, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8260–8263.
- [122] Y. Jahn, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2022**.
- [123] S. Casalino, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2019**.
- [124] M. Wagen, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2021**.
- [125] a) T. E. Clark, M. Makha, A. N. Sobolev, H. Rohrs, J. L. Atwood, C. L. Raston, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3931–3938; b) J. Dziemidowicz, D. Witt, J. Rachoń, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2008**, *61*, 381–391.
- [126] S. Pasquale, S. Sattin, E. C. Escudero-Adán, M. Martínez-Belmonte, J. d. Mendoza, *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 785–791.
- [127] M. Mourwe, J.-B. Regnouf-de-Vains, *Helv. Chim. Acta*, **2012**, *95*, 766–771.
- [128] a) M. Almi, A. Arduini, A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, *Tetrahedron.* **1989**, *45*, 2177–2182; b) V. V. Trush, S. G. Kharchenko, V. Y. Tanchuk, V. I. Kalchenko, A. I. Vovk, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8803–8806.
- [129] F. Biedermann, W. M. Nau, H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11338 – 11352; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11158 – 11171.
- [130] K. R. T. Wallinger, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **2022**.
- [131] Z. Warmerdam, B. E. Kamba, A. Shaurya, X. X. Sun, M. K. Maguire, F. Hof, *Supramol. Chem.* **2021**, *33*, 88–96.
- [132] D. Bauer, unveröffentlichte Ergebnisse.

## 8. Anhang

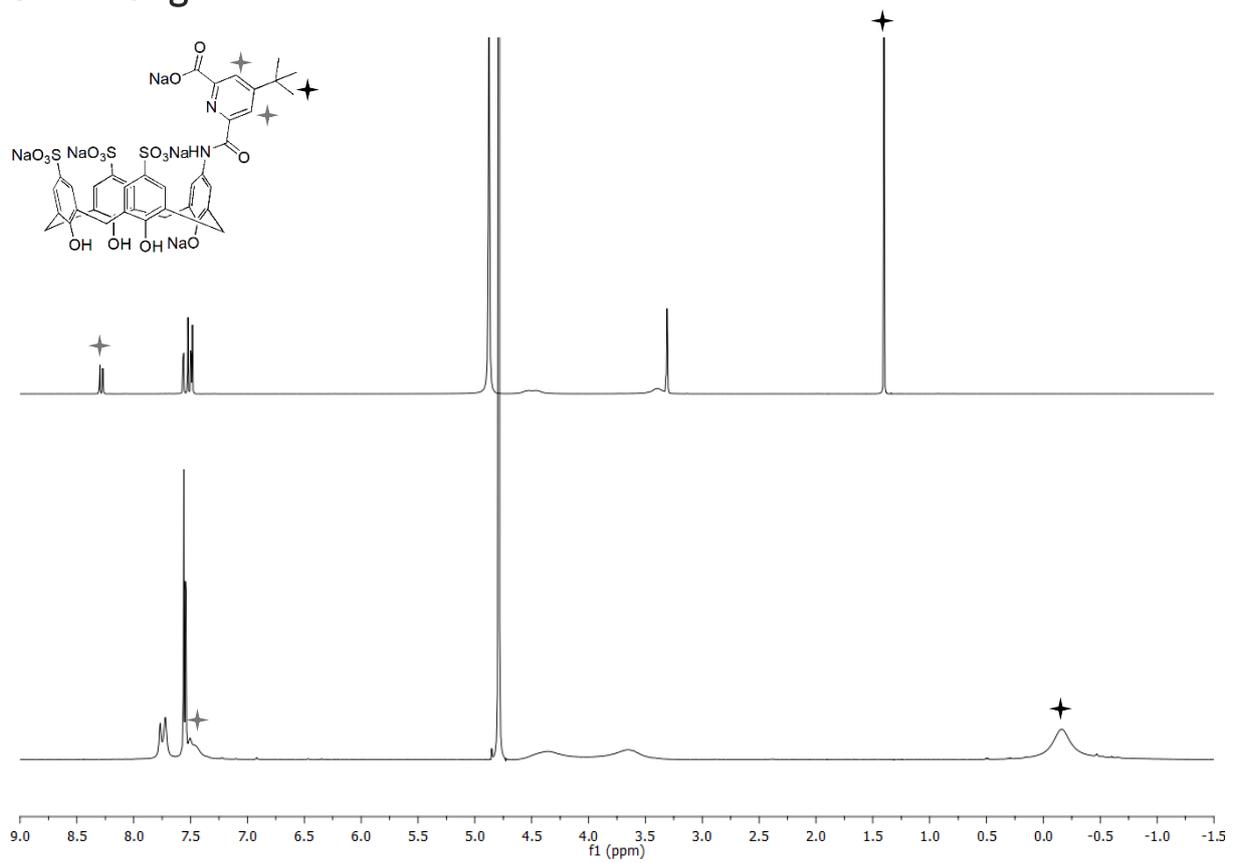


Abbildung 8.1: <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von *t*BuCsS<sub>3</sub>C in CD<sub>3</sub>OD (oben) und D<sub>2</sub>O (unten).

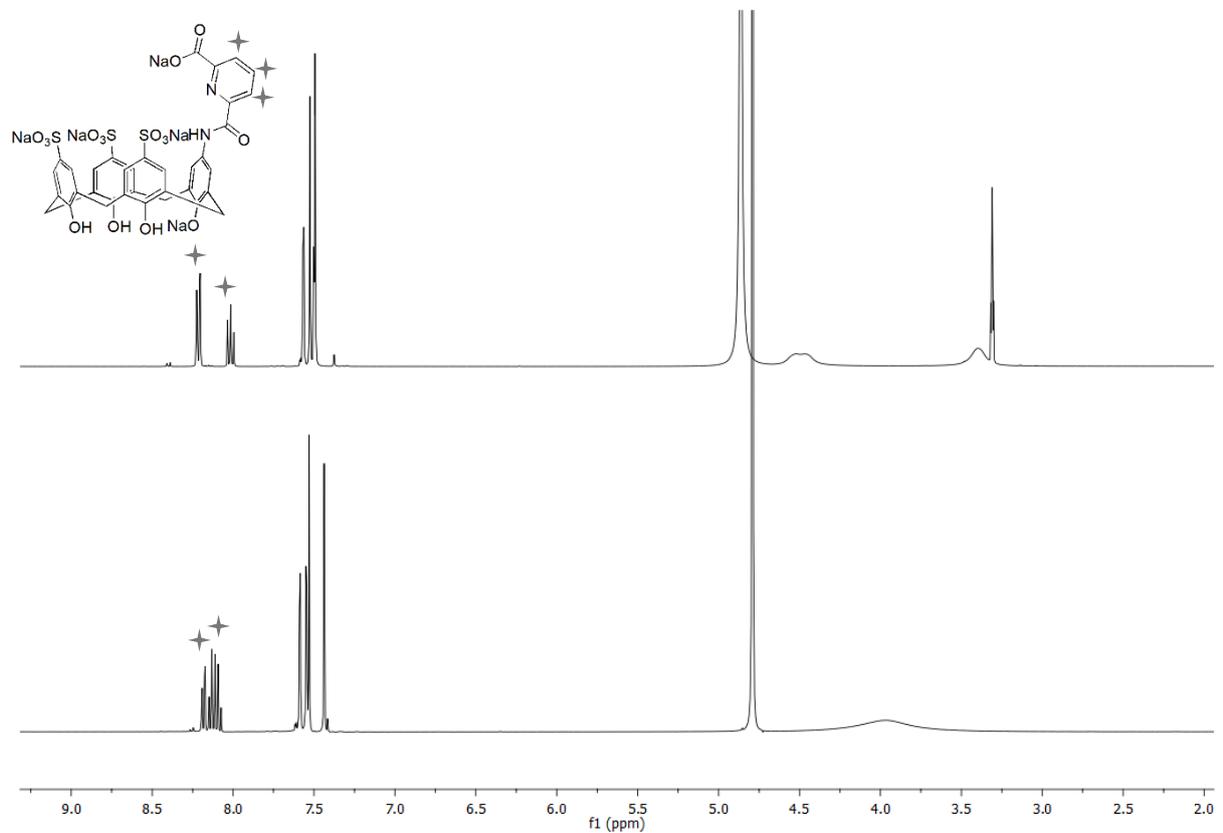


Abbildung 8.2: <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von CsS<sub>3</sub>C in CD<sub>3</sub>OD (oben) und D<sub>2</sub>O (unten).

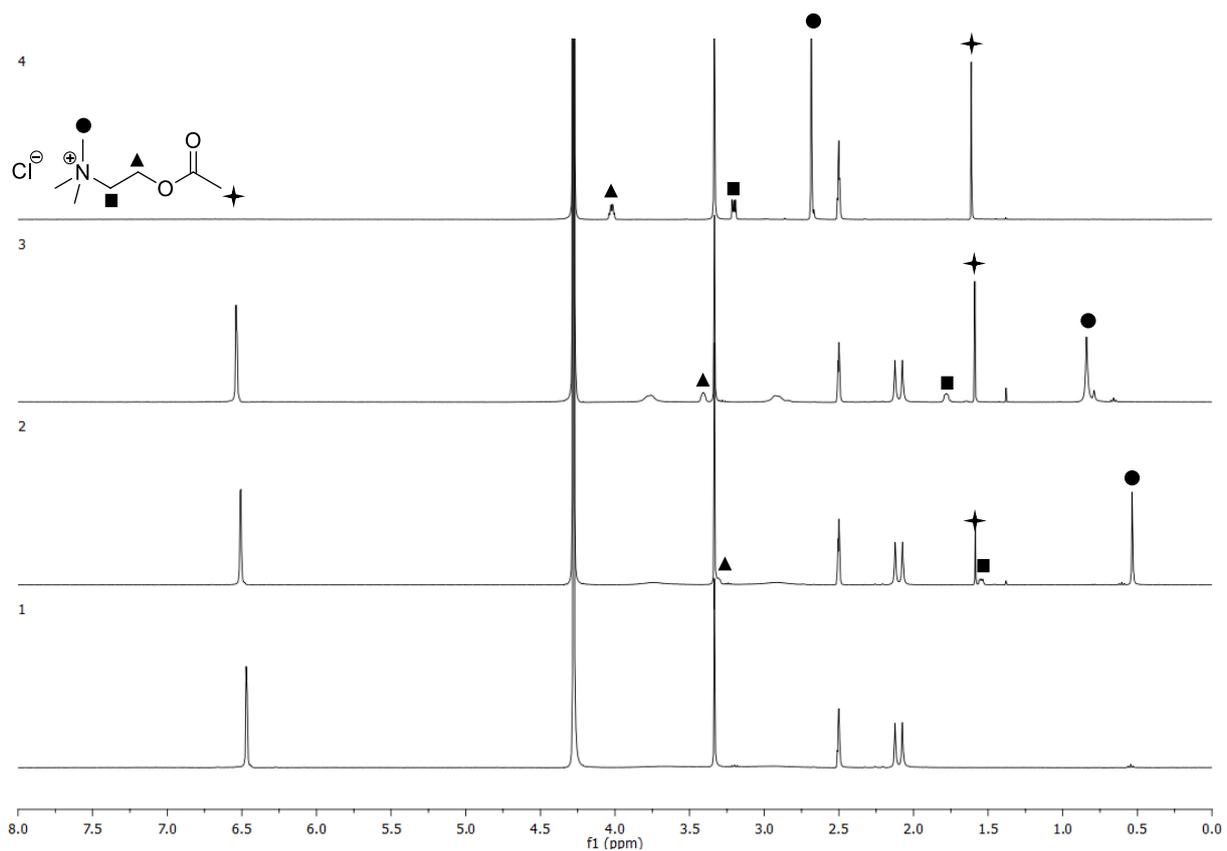


Abbildung 8.3:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (1)  $\text{mP}_4\text{CNa}$  (2 mM), (2)  $\text{mP}_4\text{CNa}$  (2 mM) und ACh (1 mM), (3)  $\text{mP}_4\text{CNa}$  (2 mM) und ACh (2 mM), (4) ACh (2 mM) in  $\text{D}_2\text{O}$ .

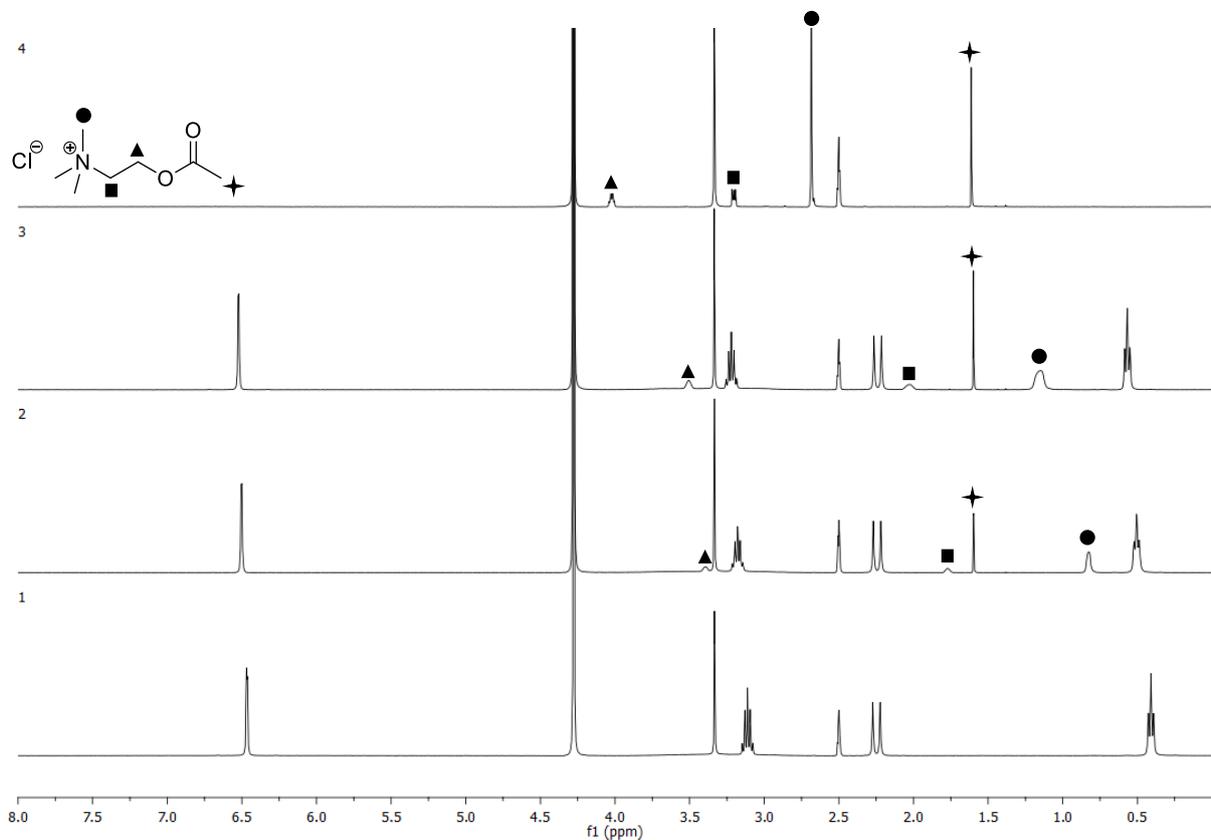


Abbildung 8.4:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (1)  $\text{mPE}_4\text{CNa}$  (2 mM), (2)  $\text{mPE}_4\text{CNa}$  (2 mM) und ACh (1 mM), (3)  $\text{mPE}_4\text{CNa}$  (2 mM) und ACh (2 mM), (4) ACh (2 mM) in  $\text{D}_2\text{O}$ .

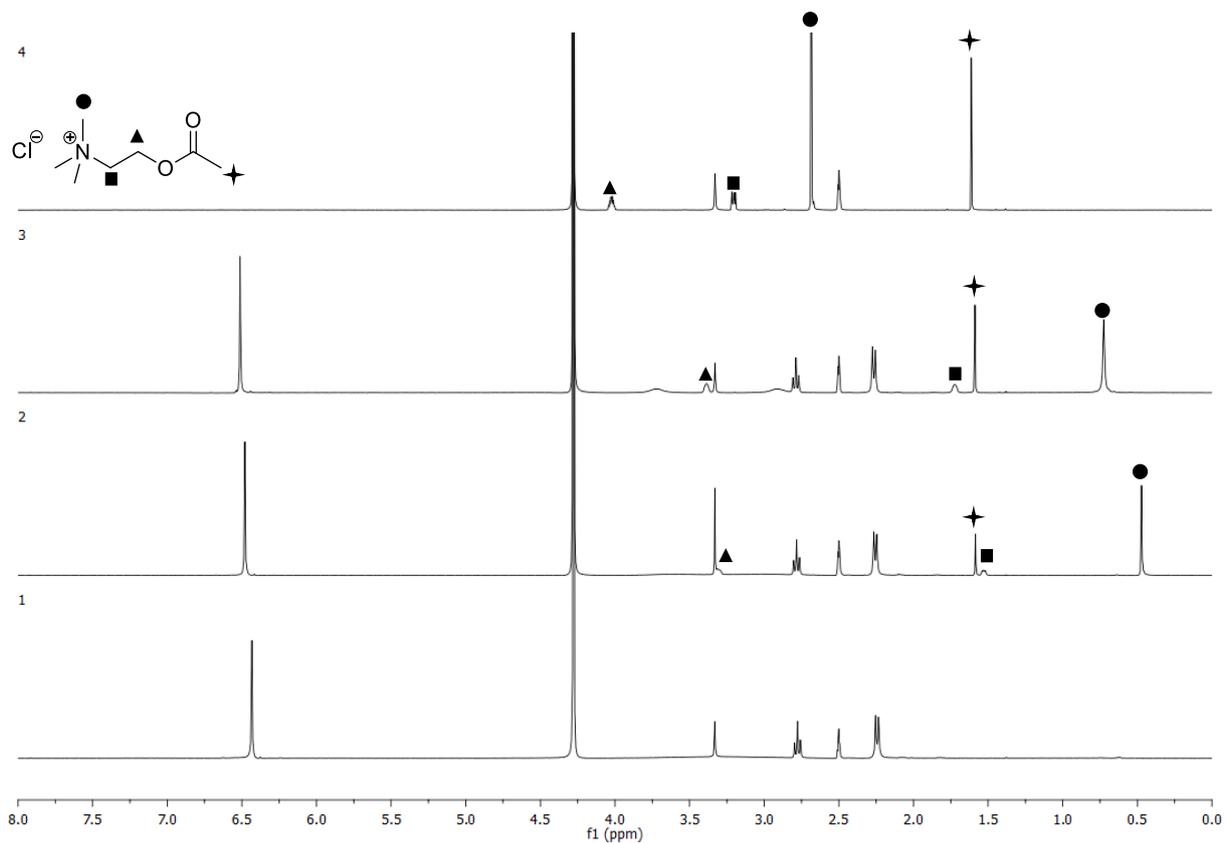


Abbildung 8.5:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (1)  $\text{C}_8\text{CNa}$  (2 mM), (2)  $\text{C}_8\text{CNa}$  (2 mM) und ACh (1 mM), (3)  $\text{C}_8\text{CNa}$  (2 mM) und ACh (2 mM), (4) ACh (2 mM) in  $\text{D}_2\text{O}$ .

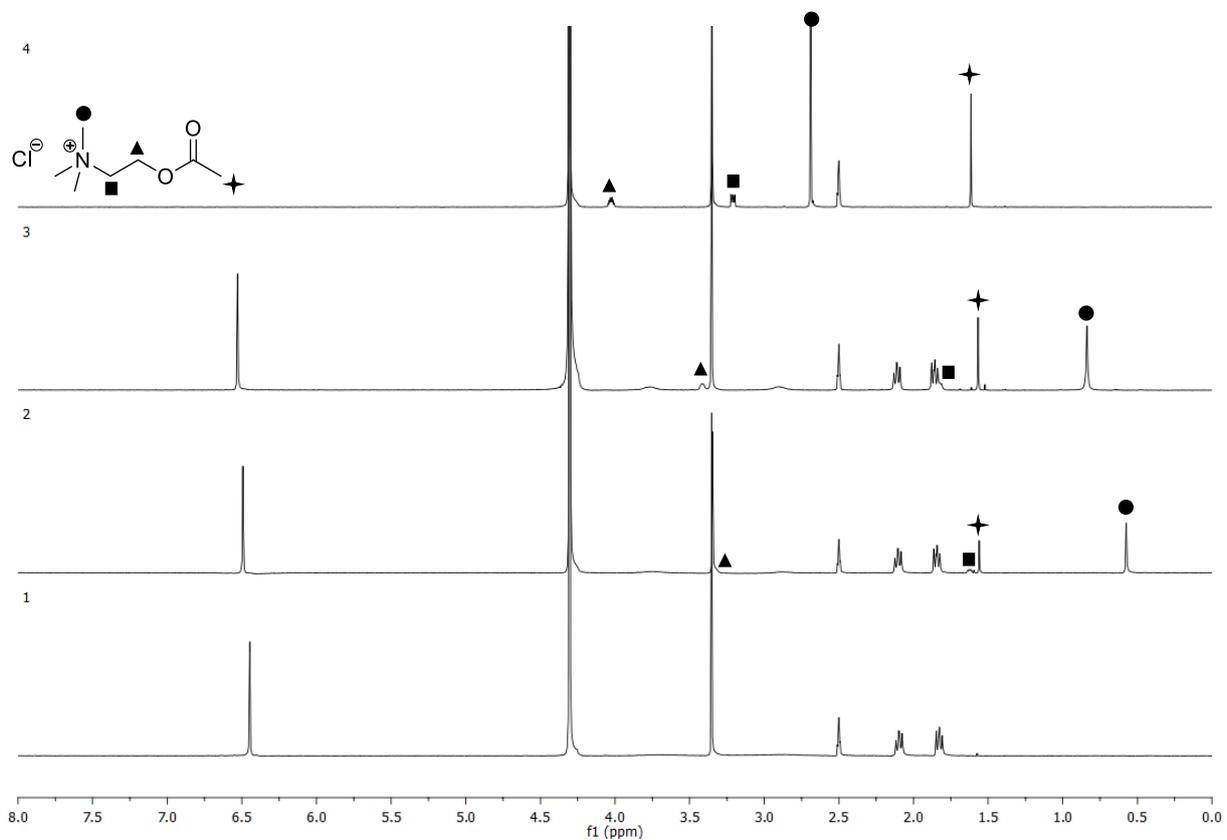


Abbildung 8.6:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (1)  $\text{eC}_4\text{CNa}$  (2 mM), (2)  $\text{eC}_4\text{CNa}$  (2 mM) und ACh (1 mM), (3)  $\text{eC}_4\text{CNa}$  (2 mM) und ACh (2 mM), (4) ACh (2 mM) in  $\text{D}_2\text{O}$ .

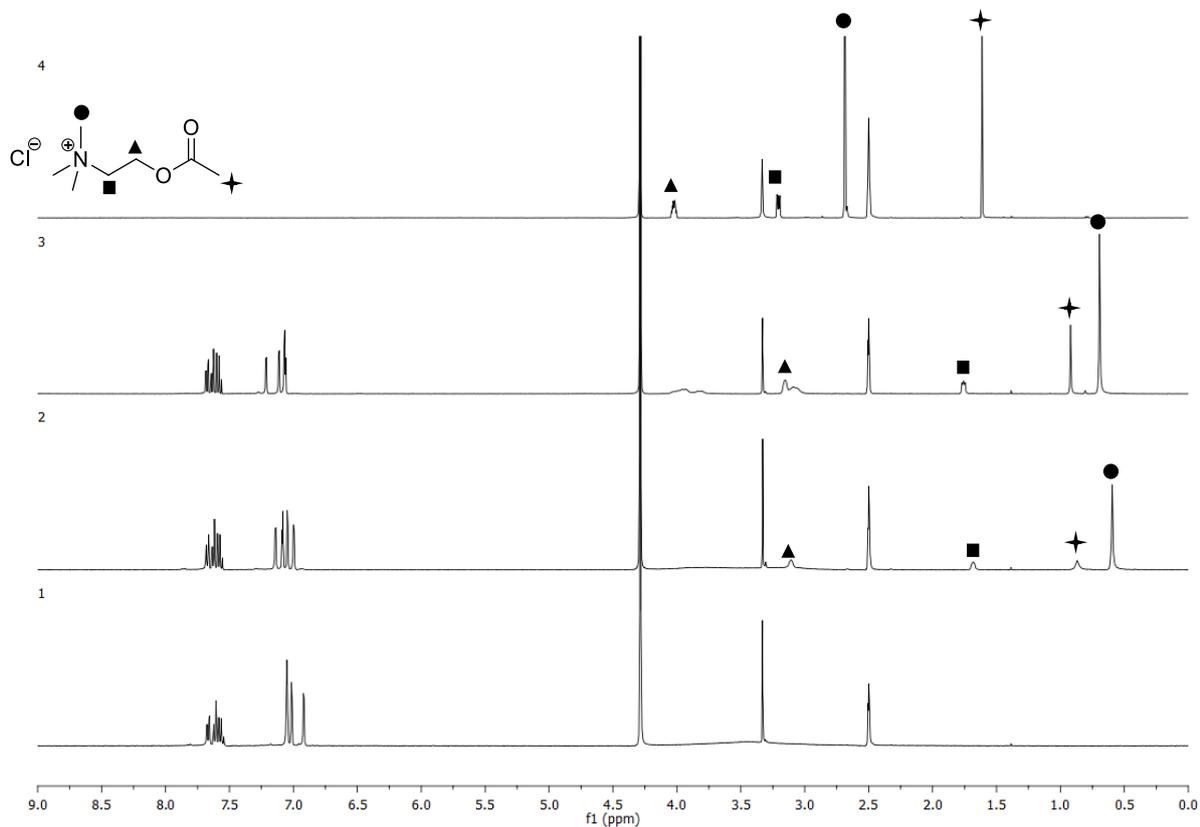


Abbildung 8.5:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (1)  $\text{Cs}_2\text{S}_2\text{C}_b$  (2 mM), (2)  $\text{Cs}_2\text{S}_2\text{C}_b$  (2 mM) und ACh (1 mM), (3)  $\text{Cs}_2\text{S}_2\text{C}_b$  (2 mM) und ACh (2 mM), (4) ACh (2 mM) in  $\text{D}_2\text{O}$ .

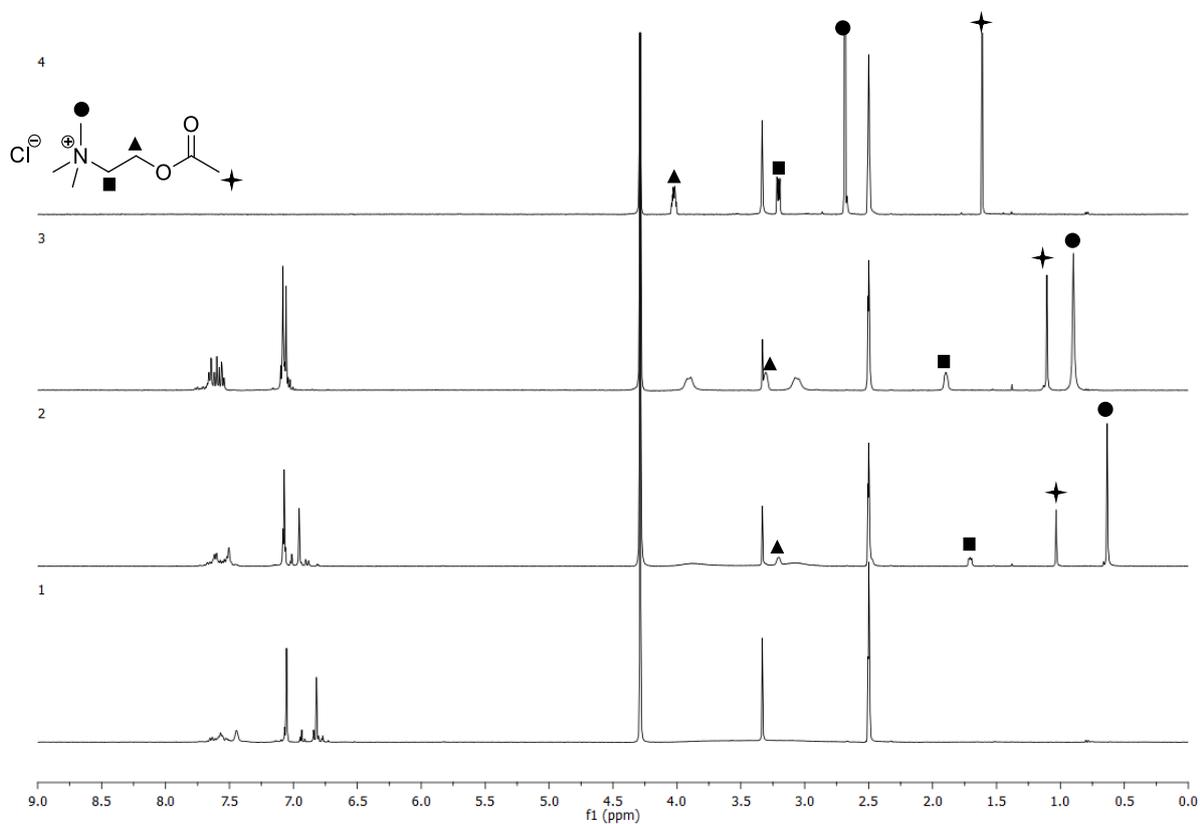
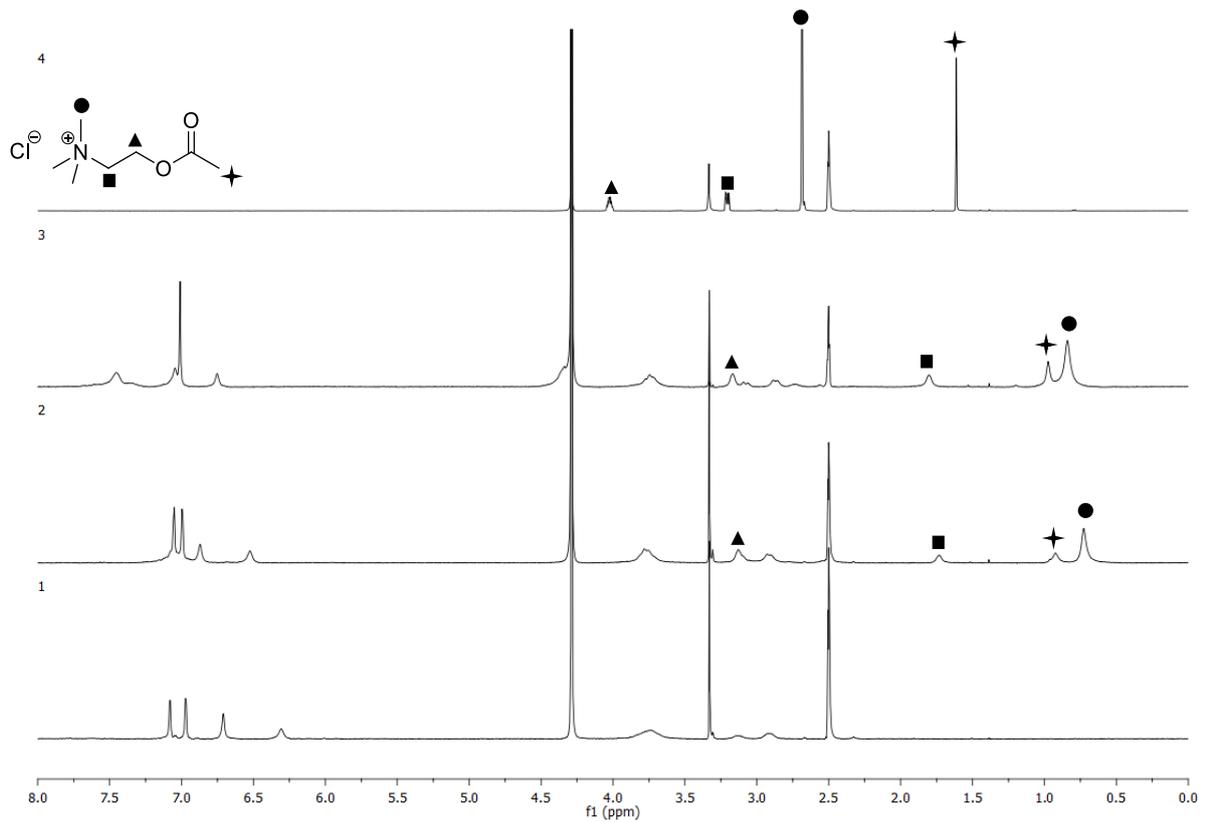
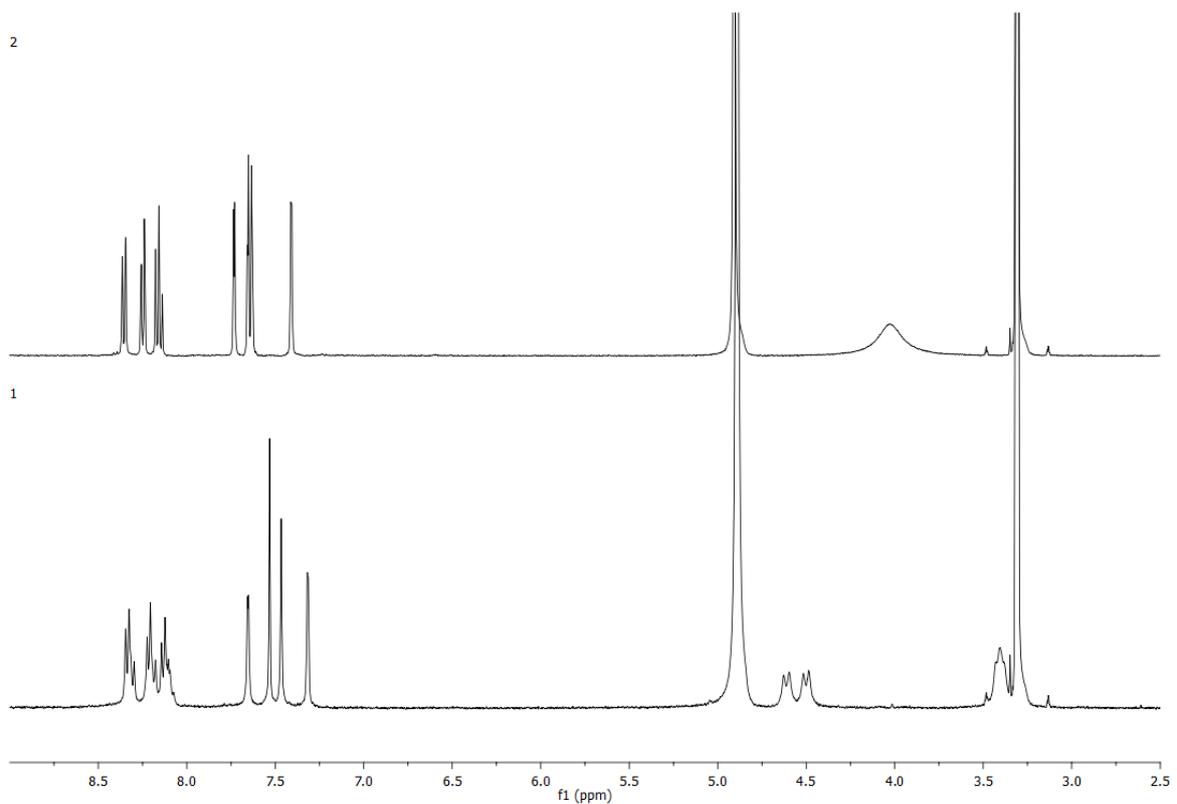


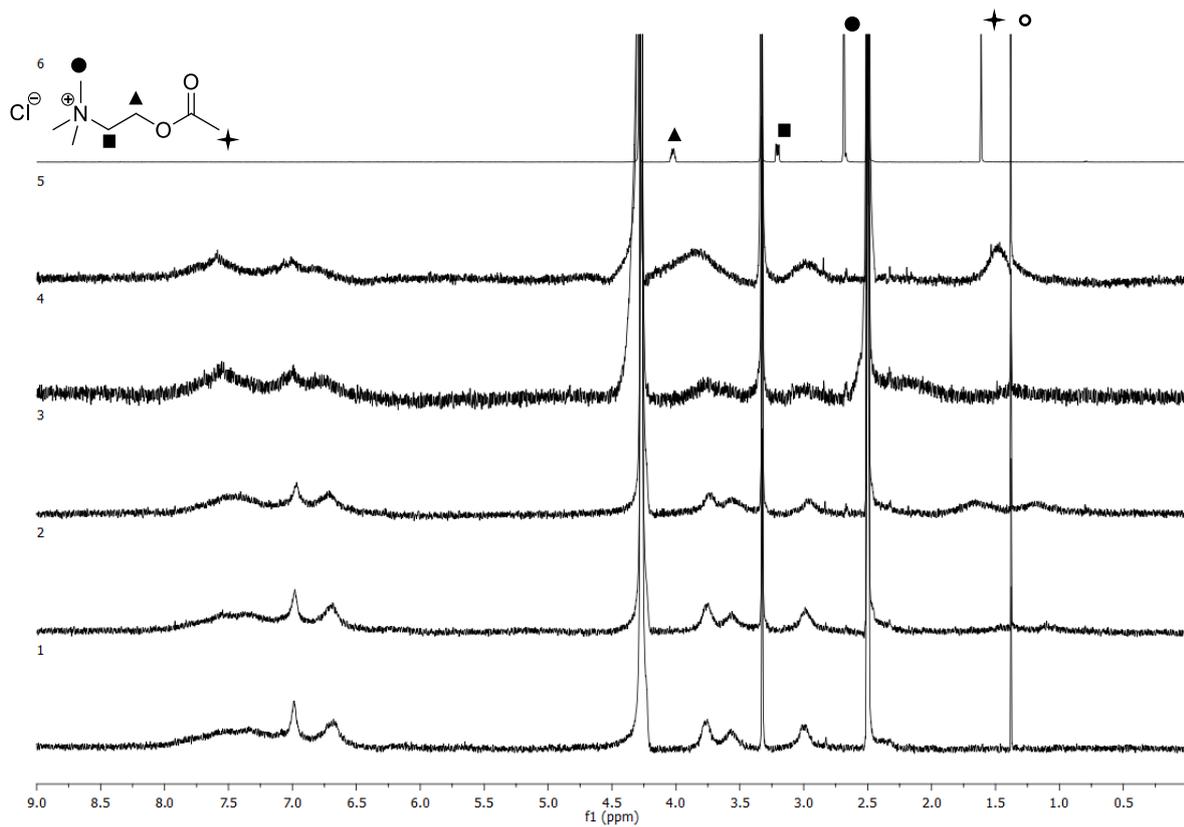
Abbildung 8.6:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (1)  $\text{SC}_{\text{S}2a}$  (2 mM), (2)  $\text{SC}_{\text{S}2a}$  (2 mM) und ACh (1 mM), (3)  $\text{SC}_{\text{S}2a}$  (2 mM) und ACh (2 mM), (4) ACh (2 mM) in  $\text{D}_2\text{O}$ .



**Abbildung 8.7:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (1)  $\text{SC}_{\text{S2b}}$  (2 mM), (2)  $\text{SC}_{\text{S2b}}$  (2 mM) und ACh (1 mM), (3)  $\text{SC}_{\text{S2b}}$  (2 mM) und ACh (2 mM), (4) ACh (2 mM) in  $\text{D}_2\text{O}$ .



**Abbildung 8.8:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (1)  $\text{SC}_{\text{S3}}$  und (2)  $\text{SC}_{\text{S2b}}$  in  $\text{CD}_3\text{OD}$ .



**Abbildung 8.9:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (1)  $\text{SC}_{53}$  (2 mM), (2)  $\text{SC}_{53}$  (2 mM) und ACh (200  $\mu\text{M}$ ), (3)  $\text{SC}_{53}$  (2 mM) und ACh (1 mM), (4)  $\text{SC}_{53}$  (2 mM) und ACh (2 mM), (5)  $\text{SC}_{53}$  (1 mM) und ACh (2 mM), (6) ACh (2 mM) in  $\text{D}_2\text{O}$ . Spuren von Acetonitril im Produkt sind markiert (○).

*» Verzweifeln Sie ruhig, aber zweifeln Sie nicht. «*

*Jan Josef Liefers*

# Lebenslauf

Patrick Gaß

## Akademische und schulische Ausbildung

- 08/2004–03/2013 **Abitur**, *Gymnasium Weierhof am Donnersberg*.
- 10/2013–09/2016 **Bachelorstudium Chemie**, *Technische Universität Kaiserslautern*, Abschlussarbeit „Synthese eines Rutheniumkatalysators für die Transferhydrierung“ (Betreuer: Prof. Dr. Werner Thiel).
- 10/2016–10/2018 **Masterstudium Chemie**, *Technische Universität Kaiserslautern*, Abschlussarbeit „Evaluierung von Calix[4]aren- und Cucurbit[4]urilderivaten als Scavenger für V-Stoffe“ (Betreuer: Prof. Dr. Stefan Kubik).
- 12/2018–11/2022 **Promotion**, *Technische Universität Kaiserslautern*, Arbeitstitel „Synthese und Evaluierung von Calixarenderivaten als Scavenger für V-Stoffe“ (Betreuer: Prof. Dr. Stefan Kubik), Datum der Disputation: 17.11.2022.

## Studienbegleitende Praktika

- 12/2016–03/2017 **Forschungspraktikum**, *Technische Universität Kaiserslautern*, „Derivatisierung von Gold-Nanopartikeln mit Cyclopeptiden“ (Arbeitsgruppe: Prof. Dr. Stefan Kubik).
- 05/2017–07/2017 **Forschungspraktikum**, *Technische Universität Kaiserslautern*, „Synthese von Phenothiazinderivaten für dehydrierende C-N-Kupplungsreaktionen“ (Arbeitsgruppe: Jun.-Prof. Dr. Frederic W. Patureau).
- 10/2017–12/2017 **Forschungspraktikum**, *Technische Universität Kaiserslautern*, „Synthese periodisch mesoporöser Vanadium-Organosilikate (V-PMOs) und eines chiral funktionalisierten PMO für die heterogene Katalyse“ (Arbeitsgruppe: Prof. Dr. Werner Thiel).