

# Synthese, Struktur und Bindungseigenschaften neuer Ionophore



Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
**Dr. rer. nat.**  
an der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV  
– Chemie und Pharmazie –  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

**Tom Fricke**

aus

Hannover

**Regensburg 2001**

Prüfungsvorsitz:	Prof. Dr. H. Krienke
1. Gutachter:	Prof. Dr. B. König
2. Gutachter:	Prof. Dr. O. S. Wolfbeis
3. Prüfer:	Prof. Dr. N. Korber
eingereicht am:	31.10.2001
Disputation am:	20.12.2001

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1997 bis September 1999 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig und von Oktober 1999 bis Oktober 2001 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg unter Leitung von Prof. Dr. B. König angefertigt.

Bei Herrn Prof. Dr. B. König bedanke ich mich herzlich für die Überlassung des äußerst interessanten Themas, die anregenden Diskussionen und seine stete Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit. Desweiteren gilt Prof. Dr. H. Hopf und Prof. Dr. T. Troll mein Dank für ihre Diskussionsbereitschaft. Den jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises danke ich für das sehr angenehme Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit.

Allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen der Technischen Universität Braunschweig und der Universität Regensburg danke ich herzlich für die Durchführungen der Messungen zur Ermittlung der analytischen Daten, sowie für die freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit. Ein besonders herzlicher Dank gilt diesbezüglich F. Kastner für die gewissenhaften Durchführungen der zahlreichen  $^1\text{H}$  NMR-Titrationen.

Für die gute Zusammenarbeit mit ihren Arbeitsgruppen bedanke ich mich herzlich bei Prof. R. Herges, Dr. A. Dikmans, Dr. U. Jana, Institut für Organische Chemie, Universität Kiel,

Prof. M. Bahadir, Dr. M. Müller, J. Hamann, Institut für Ökologische Chemie, Technische Universität Braunschweig,

Prof. O. S. Wolfbeis, Dr. V. Mirsky, T. Mayr, Institut für Analytische Chemie, Chemo- und Biosensorik, Universität Regensburg.

Dem Großherzogtum Luxemburg und dem Freistaat Bayern danke ich für die Gewährung eines Promotionsstipendiums. Dem Förderverein der Freunde des Instituts für Organische Chemie an der Technischen Universität Braunschweig und der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) gilt mein Dank für die Gewährung von Reisebeihilfen. Ein weiterer Dank gebührt der Deutschen Bundesstiftung Umwelt für die Finanzierung des Projektes.



*meiner Familie*

Am Ende deiner Bahn ist gut Zufriedenheit.  
Doch wer am Anfang ist zufrieden, kommt nicht weit.

Friedrich Rückert (1788 - 1866)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A. Einleitung</b>	1
<b>B. Hauptteil</b>	5
<b>1. Rationales Design und Synthese neuer Ionophore für die Bindung des Nitrations</b>	5
1.1. Einführung	5
1.2. Rationales Design von Ionophoren durch „Molecular Modeling“	8
1.3. Synthese von makrocyclischen Thioharnstoff-Ionophoren	13
1.4. Synthese von acyclischen Diharnstoff-Ionophoren	16
1.5. Versuche zu einer Eintopfsynthese von Harnstoffmakrocyclen	22
<b>2. Synthese hydrophober Ionophore</b>	24
2.1. Einführung	24
2.2. Synthese hydrophober azamakrocyclischer Harnstoffe	24
2.3. Synthese eines hydrophoben Calix[4]pyrrols	26
2.4. Synthese von hydrophoben Lewis-sauren Übergangsmetall-Cyclen-Komplexen	27
<b>3. Untersuchung intermolekularer Bindungen durch <sup>1</sup>H NMR-Titrations</b>	33
3.1. Einführung	33
3.2. Bindung von Nitrationen und anderen anorganischen Anionen durch Thioharnstoffmakrocyclen in D <sub>6</sub> -DMSO	35
3.3. Einfluß kleiner geometrischer Änderungen bei acyclischen Diharnstoff-Ionophoren auf die Bindungskonstante gegenüber dem Nitration in D <sub>6</sub> -DMSO	56
<b>4. Bestimmung von Extraktionsraten</b>	64
4.1. Einführung	64
4.2. Kompetitive Anionen-Extraktionsexperimente	66
<b>5. Bestimmung von Transportselektivitäten</b>	72
5.1. Einführung	72
5.2. Kompetitive Kationen-Kotransportexperimente	75
5.3. Kompetitive Anionen-Kotransportexperimente	80

<b>6. Ionenselektive Elektrode</b>	85
6.1. Einführung	85
6.2. Bestimmung des Detektionslimits und des Selektivitätskoeffizienten einer ionenselektiven Membran	87
<b>7. Optische Sensoren basierend auf Emulsionen</b>	94
7.1. Einführung	94
7.2. Bindungseigenschaften einer optischen Emulsionsmembran für Anionen	96
7.3. Bindungseigenschaften eines optischen Sensors basierend auf Emulsionen für Kupferkationen	99
<b>C. Zusammenfassung</b>	102
<b>D. Experimenteller Teil</b>	106
<b>1. Allgemeines</b>	106
<b>2. Darstellung der Verbindungen</b>	107
<b>3. Röntgenstrukturanalysen</b>	120
<b>4. Durchführung der <sup>1</sup>H NMR-Titrationsen</b>	124
<b>5. Durchführung der kompetitiven Experimente</b>	125
5.1. Durchführung der kompetitiven Anionen-Extraktionsexperimente	125
5.2. Durchführung von kompetitiven Kationen-Kotransportexperimenten durch eine BLM	125
5.3. Apparativer Aufbau der Transportexperimente durch eine SLM	126
5.4. Präparation der SLM Membranen	126
5.5. Quantitative Bestimmung der transportierten Metallionen durch ICP-AES	126
5.6. Quantitative Bestimmung der transportierten Kationen durch Konduktometrie	127
5.7. Quantitative Bestimmung der transportierten Anionen durch Ionenchromatographie	128
<b>6. Ionenselektive Elektrode</b>	129
6.1. Präparation der PVC-Membran	129
6.2. Versuchsdurchführung zur Charakterisierung der PVC-Membranen	129
<b>7. Optische Sensoren basierend auf Emulsionen</b>	130
7.1. Präparation der Emulsionsmembranen	130
7.2. Meßinstrumente und Versuchsdurchführung	131
<b>E. Literatur und Anmerkungen</b>	132



## A. Einleitung

Die richtige Konzentration von Ionen ist essentiell für physiologische Funktionen im menschlichen Organismus. Daher sollten viele Ionen in einer empfohlenen Tagesdosis mit der Nahrung aufgenommen werden.<sup>[1]</sup> Die fehlende Aufnahme bestimmter Ionen kann zu Mangelercheinungen führen. Beispiele hierfür sind eine Schilddrüsenhyperplasie durch eine iodidarme Ernährung und die in ausgeprägten Fällen tödliche Anämie, die auf Eisenkationenmangel im Blut beruht.

Es kann jedoch auch durch deutliche Überschreitungen der empfohlenen Tagesdosis zu gesundheitlich nachteiligen Wirkungen kommen. So wirkt eine Einnahme von mehr als 10 - 15 g Natriumchlorid entwässernd, ab 200 g Natriumchlorid kommt es durch Störung des Ionengleichgewichtes und des starken Wasserentzuges zu einer toxischen Vergiftung.<sup>[2]</sup> Diese Beispiele illustrieren die Bedeutung der analytischen Bestimmung von Ionenkonzentrationen, insbesondere in der medizinischen Diagnostik.

Zur genauen analytischen Bestimmung von Ionenkonzentrationen stehen neben klassischen chemischen Titrationsverfahren<sup>[3]</sup> verschiedene physikalisch-chemische Meßmethoden in einem modernen analytischen Labor zur Verfügung. Bei der Ionenchromatographie<sup>[4]</sup> und der ICP-AES (ICP-AES = *Inductively Coupled Plasma - Atomemissionsspektrometer*)<sup>[5]</sup> handelt es sich um die aufwendigsten, aber im Bezug auf Empfindlichkeit und Störanfälligkeit auch um die zuverlässigsten Detektionsmethoden. Für spezielle analytische Problemstellungen bei der Bestimmung von Ionenkonzentrationen können auch photometrische Methoden<sup>[6]</sup> und eine UV-Detektion<sup>[7]</sup> geeignet sein.

Den geringsten instrumentellen Aufwand, mit der Option zur Durchführung von kontinuierlichen Messungen, bieten jedoch die ionenselektiven Elektroden.<sup>[8]</sup> Sie bestehen aus einer Membranelektrode mit ionenselektivem Material und einer Referenzelektrode, die meist beide in einer Meßstabkette untergebracht sind.<sup>[9]</sup> Die Meßgröße ist die Potentialdifferenz an der ionenselektiven Membran zwischen der zu analysierenden Lösung und dem Referenzanalyten.

Der Vorteil durch den geringen instrumentellen Aufwand dieses Meßprinzips ist die Möglichkeit einer Analyse außerhalb eines analytischen Labors. Dieser kommt jedoch nur dann zum Tragen, wenn für den jeweiligen Analyten ein ionenselektiver Ionophor bekannt ist. Andernfalls muß eine Anwendung der ionenselektiven Elektroden auf spezielle analytische Fragestellungen begrenzt werden, da durch das Auftreten nennens-

werter Querempfindlichkeiten zu anderen Analyten eine aufwendige Probenvorbereitung nötig wird.

Für eine breite Anwendung von ionenselektiven Elektroden müssen neue Ionophore entwickelt werden. Die selektive Bindung von Kationen, insbesondere von Alkali- und Erdalkalimetallkationen, gelingt bereits gut. Arbeiten von *Pedersen* auf diesem Gebiet begannen bereits 1967 mit der Synthese und Untersuchung der Koordinationschemie von Kronenethern.<sup>[10]</sup>

Der selektiven Bindung von Anionen durch Ionophore widmete man sich hingegen erst in den letzten 20 Jahren intensiver,<sup>[11]</sup> da das Design von Ionophoren für Anionen schwieriger ist.

So sind Anionen größer als die jeweils isoelektronischen Kationen und weisen deshalb ein kleineres Verhältnis von Ladung zu Radius auf. Bindende elektrostatische Wechselwirkungen sind daher weniger stark als bei den kleineren Kationen. Die Ionenradien der Alkalimetallkationen sind in Tabelle 1 denen der isoelektronischen Halogenide gegenübergestellt.

Tabelle 1: Vergleich der Radien  $r$  isoelektronischer Kationen und Anionen in oktaedrischer Umgebung<sup>[12]</sup>

Kation	$r$ [Å]	Anion	$r$ [Å]
Na <sup>+</sup>	1.16	F <sup>-</sup>	1.19
K <sup>+</sup>	1.52	Cl <sup>-</sup>	1.67
Rb <sup>+</sup>	1.66	Br <sup>-</sup>	1.82
Cs <sup>+</sup>	1.81	I <sup>-</sup>	2.06

Außerdem können Anionen je nach  $pK_S$ -Wert im sauren Medium protoniert werden und so ihre negative Ladung verlieren. Ein Ionophor muß daher im pH-Fenster seines Zielanions aktiv sein.

Zusätzlich weisen Anionen vielfältige Molekülgeometrien auf. Daher ist das Design eines zum anionischen Gast komplementären Ionophors bisweilen schwierig. Beispiele für die unterschiedlichen Geometrien sind in Abbildung 1 dargestellt.

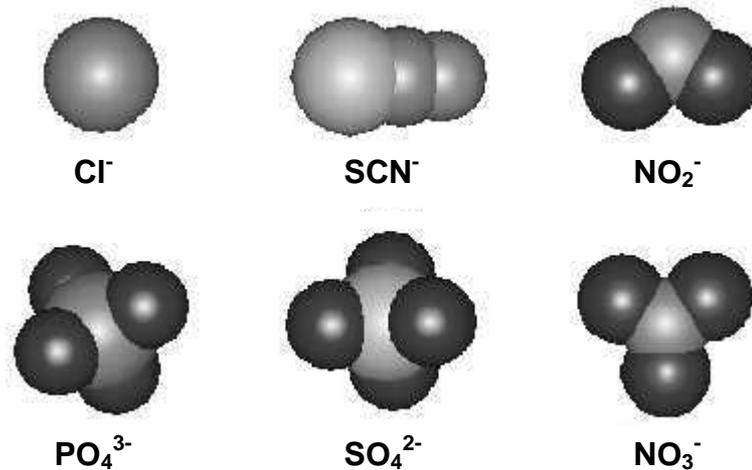
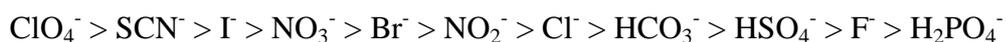


Abbildung 1: Strukturvielfalt bei anorganischen Anionen

Auch durch Lösungsmittelleffekte wird die Stärke und die Selektivität der Anionenbindung entscheidend beeinflusst. Dies beruht auf dem Unterschied zwischen der freien Desolvatisierungsenergie des Anions und der gewonnenen freien Energie bei der Bindung des Anions an der Bindungsstelle des Ionophors. Da die Solvataion im allgemeinen von elektrostatischen Wechselwirkungen gesteuert wird, muß sich ein potentieller Ionophor für Anionen gegenüber der jeweiligen Lösungsumgebung behaupten können. Ein neutraler Ionophor, der Anionen nur durch Ion-Dipol-Wechselwirkungen bindet, ist daher für die Bindung von Anionen in aprotischen organischen Lösungsmitteln geeignet. Zur Bindung von stark solvatisierten Anionen in protischen Lösungsmitteln wird eher ein geladener Ionophor benötigt.<sup>[13]</sup>

Die Hydrophilie des Anions bzw. die Stärke der Hydratisierung kann die Selektivität eines Ionophors ebenfalls entscheidend beeinflussen. Im allgemeinen werden lipophile Anionen stärker an hydrophobe Bindungsstellen gebunden. Dieser Effekt ist in der *Hofmeister-Serie*<sup>[14]</sup> beschrieben, wobei hier die Anionen gemäß abnehmender Lipophilie geordnet sind:



Aufgrund dieser zahlreichen zusätzlichen Komplikationen bei der Anionenerkennung im Vergleich zur Bindung von Kationen ist es nicht verwunderlich, daß die Vorhersage von Selektivitäten bei Ionophoren für Anionen deutlich schwieriger ist. Bisher wurde eine Fülle von selektiven Ionophoren über Testverfahren ermittelt, die jedoch häufig nur für spezielle Analysen, wie z. B. Blutuntersuchungen, optimiert sind.<sup>[8b]</sup>

Ein alternativer Lösungsansatz zu anionenselektiven Ionophoren ist das Molekulare Imprinting. Ein Beispiel hierfür ist die Polymerisation von Pyrrol in der Gegenwart eines Nitratsalzes. Dadurch ist es gelungen eine Membran mit Poren darzustellen, die komplementär zum Analyten sind. Sie zeigt aufgrund ihrer Formselektivität im Vergleich zu herkömmlichen selektiven Ionophoren für das Nitration geringe Querempfindlichkeiten auch gegenüber lipophileren Anionen.<sup>[15]</sup>

Um die Suche nach neuen, selektiven Ionophoren effizienter gestalten zu können, werden im Rahmen dieser Arbeit die folgenden Ansätze verfolgt:

- Nutzung von Computerverfahren auf hohem theoretischen Niveau für ein rationales Design neuer anionenselektiver Ionophore
- Entwicklung von kompetitiven Bindungs- und Transportexperimenten für Ionen zur Optimierung der Bestimmung von Selektivitäten im Testverfahren
- Synthese und Untersuchung der Bindungseigenschaften neuer Ionophore

## B. Hauptteil

### 1. Rationales Design und Synthese neuer Ionophore für die Bindung des Nitrations

#### 1.1. Einführung

Warum wurde für das rationale Design eines selektiven Ionophors das Nitration ausgewählt? Der Grund liegt sowohl in seiner physiologischen als auch in seiner ökologischen Bedeutung.

So stehen Nitratmetabolite im Verdacht cancerogen zu sein.<sup>[16]</sup> Nitrosamine, die sich im menschlichen Organismus aus Nitrat bilden können, bewirken bei einer Aufnahme von 75 µg pro Tag im Tierversuch Leber-, Lungen-, Vormagen-, Harnblasen- und Darmkrebs.<sup>[17]</sup>

Ein weiteres physiologisches Problem des Nitrations ist, daß es nach der Aufnahme durch Einwirkung von Nitratreduktasen im Körper zu Nitrit reduziert wird, welches mit Hämoglobin zu Methämoglobin reagiert. Dadurch wird der Sauerstofftransport im Körper gehemmt, so daß es vor allem bei Kleinkindern zu Vergiftungserscheinungen kommen kann, die sich durch Krämpfe, unregelmäßige Atmung bis hin zu Koma äußern können.<sup>[18]</sup> Aufgrund dieser gesundheitlich nachteiligen Wirkungen für den Menschen ist der Nitratgehalt im Trinkwasser seit 1985 gemäß EG-Richtlinie auf 50 mg·L<sup>-1</sup> begrenzt und Mineralwässer dürfen nur dann den Hinweis „geeignet für die Zubereitung von Säuglingsnahrung“ tragen, wenn ihr Nitratgehalt unter 10 mg·L<sup>-1</sup> liegt.<sup>[19]</sup>

Nitrate entstehen in der Natur beim Biomasse- und Humusabbau unter aeroben Bedingungen. Für die ökologischen Probleme des Nitrations ist jedoch ein übermäßiger Einsatz von Stickstoffdüngern in landwirtschaftlich stark genutzten Gebieten verantwortlich. In diesen Regionen kommt es daher zu einer erheblichen Nitratbelastung des Grundwassers und der angebauten Nutzpflanzen. Zusätzlich führen neben Phosphat- auch die Stickstoffdünger zu einer Eutrophierung von Flüssen.<sup>[20]</sup> Bei Fleischwaren wird Natriumnitrat außerdem als Pökelsalz zur Farberhaltung und als Konservierungsmittel eingesetzt.

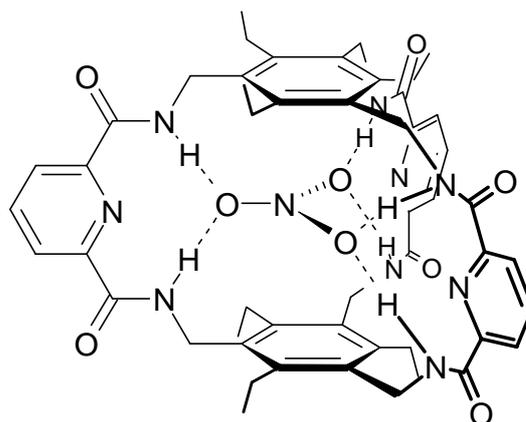
Aufgrund der nachteiligen physiologischen Wirkung des Nitrations und seiner Präsenz in Wasser und Nahrungsmitteln besteht für kein anderes Anion ein so großes Interesse

an seinem analytischen Nachweis außerhalb der medizinischen Diagnostik. Dadurch daß jedoch keine einfache zuverlässige Analytik verfügbar ist, liegt aber bei keinem der wichtigen anorganischen Inhaltsstoffe von Wasser eine so große Diskrepanz zwischen Meßbedarf und einfachen Nachweismethoden bei der Untersuchung von Böden,<sup>[21]</sup> Pflanzen<sup>[22]</sup> und in der Wasseranalytik<sup>[23]</sup> vor.

Zur Zeit werden für den Nitratnachweis in einer ionenselektiven Elektrode überwiegend quartäre Ammoniumsalze<sup>[24]</sup> oder tris-(substituierte-1,10-Phenanthrolin)-Nickel(II)-nitrate<sup>[25]</sup> als ionenselektives Material verwendet.<sup>[26]</sup> Desweiteren sind langkettige Di- und Trialkylguanidiniumnitrate eine mögliche Basis zur Entwicklung von Sensoren für das Nitration.<sup>[27]</sup>

Die Selektivität dieser Sensoren beruht auf der Hydrophilie der Anionen, die in der *Hofmeister-Serie*<sup>[14]</sup> beschrieben ist. Ihren Einsatz in der Wasseranalytik verdanken diese Substanzen der Tatsache, daß Anionen, die aufgrund der geringeren Solvatationsenergie empfindlicher detektiert werden als das Nitration, wie Perchlorat-, Thiocyanat- und Iodidionen in der Umwelt nicht oder nur in sehr geringen Konzentrationen vorkommen. Die Ergebnisse werden jedoch ebenfalls durch die häufig anzutreffenden Anionen Chlorid und Hydrogencarbonat signifikant verfälscht. Auf eine Probenvorbereitung kann daher nur dann verzichtet werden, wenn keine störenden Ionen vorliegen.

Eine denkbare Variante für das ionenselektive Material ist der Einsatz einer hydrophoben, elektrisch neutralen Membrankomponente, die Nitrationen mit hoher Affinität und Selektivität bindet. Zur Zeit ist jedoch nur ein neutraler Ionophor bekannt, der Nitrationen selektiv über Wasserstoffbrückenbindungen assoziiert.<sup>[28]</sup> Für diesen Makrocyclus **1** aus Abbildung 2, bei dem sechs Amideinheiten in einer  $C_3$ -Symmetrie angeordnet sind, wurde eine 1:1 Assoziation von Nitrationen festgestellt, wobei nur das isostere und zugleich basischere Acetation stärker gebunden wird. Die Bindungskonstanten unter verschiedenen Versuchsbedingungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Sie reichen aber vermutlich nicht aus, um die Verbindung als Ionophor in ionenselektiven Membranen einzusetzen.

Abbildung 2: Selektiver, C<sub>3</sub>-symmetrischer Makrocyclus **1** für das Nitration<sup>[28]</sup>Tabelle 2: Bindungskonstanten K<sub>11</sub> für den Makrocyclus **1** gegenüber verschiedenen Anionen

Anion	K <sub>11</sub> [L·mol <sup>-1</sup> ] <sup>a)</sup> [28a]	K <sub>11</sub> [L·mol <sup>-1</sup> ] <sup>b)</sup> [28b]	K <sub>11</sub> [L·mol <sup>-1</sup> ] <sup>b)</sup> [28b]
	CD <sub>3</sub> CN:CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3:1	CH <sub>3</sub> CN:CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3:1	CH <sub>3</sub> OH:CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1
OAc <sup>-</sup>	770 ± 120	- <sup>c)</sup>	- <sup>c)</sup>
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	300 ± 30	500	380
CN <sup>-</sup>	115 ± 10	- <sup>c)</sup>	- <sup>c)</sup>
Cl <sup>-</sup>	40 ± 8	- <sup>c)</sup>	- <sup>c)</sup>
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	25 ± 5	- <sup>c)</sup>	- <sup>c)</sup>
Br <sup>-</sup>	15 ± 8	190	220
HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	< 5	- <sup>c)</sup>	- <sup>c)</sup>
ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	- <sup>c)</sup>	70	130

<sup>a)</sup> Bestimmung von K<sub>11</sub> durch <sup>1</sup>H NMR-Titration

<sup>b)</sup> Bestimmung von K<sub>11</sub> durch einen UV/Vis-Verdrängungssassay

<sup>c)</sup> nicht bestimmt

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß für kontinuierliche Feldmessungen der Einsatz von ionenselektiven Elektroden durch mangelnde Selektivitäten der Membrankomponenten immer noch problematisch ist. Somit steht nur in einem analytischen Labor mit der Ionenchromatographie<sup>[4]</sup> eine äußerst zuverlässige Methode für den Nachweis von Nitrationen zur Verfügung.

## 1.2. Rationales Design von Ionophoren durch „Molecular Modeling“<sup>[29]</sup>

Computermethoden werden häufig für das Design synthetischer Rezeptoren zur selektiven Erkennung von Molekülen und Ionen verwendet. Trotzdem bleibt festzuhalten, daß die in den meisten Fällen angewendeten molekular mechanischen und semiempirischen Methoden nur zu ungefähren geometrischen Strukturen führen. Dadurch daß jedoch kleine strukturelle Unterschiede zu einer beträchtlichen Veränderung von Selektivitäten führen können, ist eine zuverlässige Vorhersage der Bindungseigenschaften von Rezeptoren eine der größten Herausforderungen in der Supramolekularen Chemie.

Beim Design von Ionophoren ist daher die Beobachtung von unerwarteten Selektivitäten für einen Analyten keine Seltenheit. So wurde von *Anslyn* eine überraschende Selektivität für Nitrationen des Makrocyclus **1** festgestellt.<sup>[28a]</sup> Der experimentelle Befund konnte allerdings später durch „Molecular Modeling“-Methoden bestätigt werden.<sup>[28b]</sup> Diese Berechnungen legen die Vermutung nahe, daß die Selektivität auf der Komplementarität der Hohlraumgröße zum Nitration und der geringen Flexibilität des C<sub>3</sub>-symmetrischen Ionophors **1** (siehe Einleitung in Abbildung 2) beruht. Die Bindung des Nitrations erfolgt hier über die Wasserstoffatome der Amidgruppen.

Im Rahmen dieses Projektes wird darauf aufbauend durch den gezielten Einsatz von quantenchemischen Berechnungen versucht einen Ionophor für das Nitration durch rationales Moleküldesign zu entwerfen. Dazu ist es notwendig ein höheres Maß an Genauigkeit bei der Vorhersage von Selektivitäten durch die Größe des Hohlraumes und durch die Anordnung der Bindungsstellen zu erzielen. Daher werden zunächst Rechnungen auf DFT-Niveau (DFT = *density functional theory*) durchgeführt.

Ausgangspunkt der Überlegungen ist dabei die dreizählige D<sub>3h</sub>-Symmetrie des Nitrations. An den Sauerstoffatomen besitzt es jeweils zwei freie Elektronenpaare und kann damit insgesamt sechs Wasserstoffbrückenbindungen eingehen. Als Baustein für die Bindung des Nitrations über diese Wasserstoffbrückenbindungen werden Harnstoffe bzw. Thioharnstoffe verwendet, die in Festkörperstrukturen häufig als Liganden auftreten. In Abbildung 3 wird die exakte Reproduzierbarkeit der Geometrie einer Röntgenstrukturanalyse des Komplexes von Harnstoff mit Salpetersäure durch DFT-Rechnungen veranschaulicht. Dies illustriert die Leistungsfähigkeit von Berechnungen auf diesem Niveau für das angestrebte Bindungsmotiv.



Abbildung 3: Struktur von einem Harnstoff-Salpetersäurekomplex aus Röntgenstrukturanalyse (links) und DFT-Rechnung (rechts)

Da eine Harnstoffeinheit zwei Wasserstoffbrückenbindungen zur Verfügung stellt, wird zunächst die günstigste  $C_3$ -symmetrische Geometrie der Bindung von Nitrationen mit drei Molekülen Thioharnstoff berechnet. Die Rechnungen werden mit dem relativ aufwendigen Dichtefunktionalniveau B3LYP/6-31G\* durchgeführt. Es werden dabei mehrere Konformationen in  $C_S$ -,  $C_3$ -,  $C_{3v}$ -,  $D_3$ -, und  $D_{3h}$ -Symmetrie optimiert und durch Normalkoordinatenanalyse charakterisiert. Die stabilste Konformation besitzt  $D_3$ -Symmetrie, in der die Thioharnstoff-Liganden um  $13.6^\circ$  aus der Ebene des Nitrations herausgedreht sind. Sie ist um  $0.31 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  energieärmer als die flache  $D_{3h}$ -Struktur. Die berechneten Bindungsmotive in  $D_{3h}$ - und  $D_3$ -Konformation sind in Abbildung 4 dargestellt.

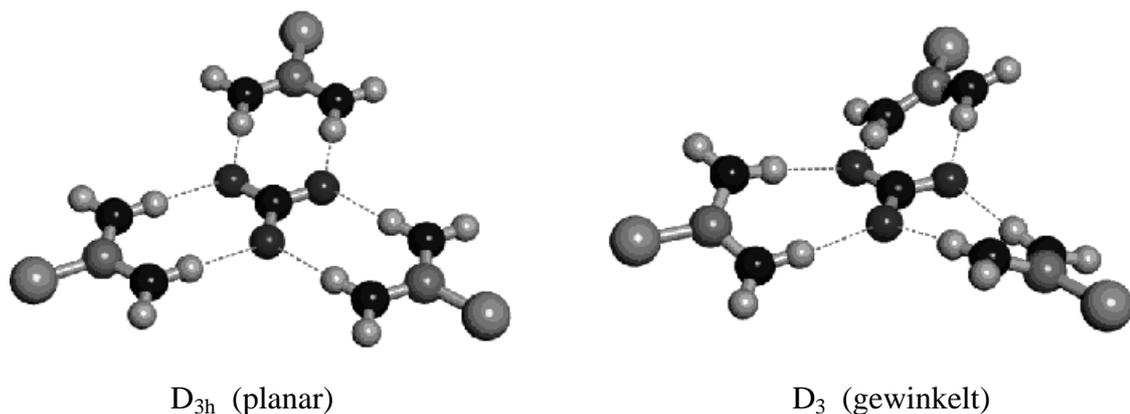


Abbildung 4: B3LYP/6-31G\*-Berechnung des Bindungsmotives für die formselektive Bindung von Nitrationen

Die DFT-Rechnungen ergeben für die Länge der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Protonen der Thioharnstoffe und den Sauerstoffatomen des Nitrations  $1.986 \text{ \AA}$  in  $D_{3h}$ - und  $1.989 \text{ \AA}$  in  $D_3$ -Symmetrie.

Die Thioharnstoffmoleküle müssen in dieser optimalen Konformation fixiert werden, wobei die zu konstruierenden Gerüste synthetisch möglichst leicht zugänglich sein sollten. Eine einfache Möglichkeit ein Gerüst mit dreizähliger Symmetrie aufzubauen ist die Verwendung von  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoff- und Stickstoffatomen. Als Grundbaustein bieten sich daher die in Abbildung 5 dargestellten aromatischen Sechsringe als starre Verbrückungseinheiten an. Sie sollen die Harnstoffmoleküle in der optimalen Konformation aus Abbildung 4 fixieren.

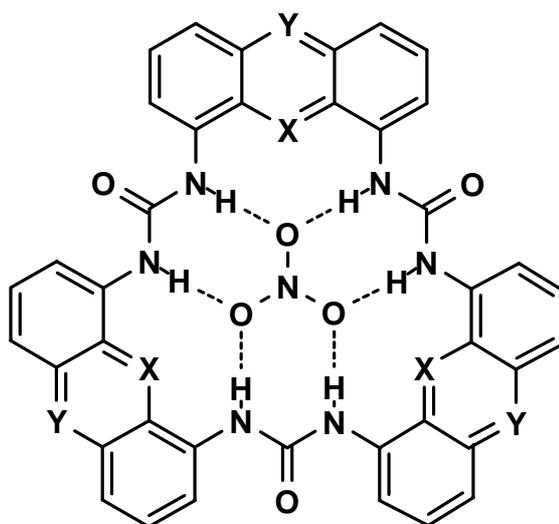


Abbildung 5: Potentiell nitratbindende  $C_3$ -symmetrische planare Grundgerüste

Für die Berechnung von Systemen dieser Größe kommen die aufwendigen Dichtefunktionalmethoden nicht mehr in Frage. Deshalb werden semiempirische PM3-Methoden verwendet, die zuvor an der DFT-Modellrechnung mit Harnstoffliganden skaliert werden.

Die Größe des Hohlraumes läßt sich nun durch geeignete Wahl der Atome X und Y in 0.1 bis 0.2 Å Schritten an das Optimum anpassen. Für X und Y werden CH, N, O, und S eingesetzt und alle Kombinationen, wie z. B. Derivate von Acridin, Phenazin, Xanthen und Thioxanthen berechnet. Dabei stellt sich heraus, daß sich für das Phenazinderivat **2** mit  $X = Y = N$  die größten potentiellen Bindungseigenschaften für das Nitration erwarten lassen. Die Abbildung 6 zeigt ein Kalottenmodell des Liganden **2** mit gebundenem Nitration. Es paßt offensichtlich exakt in den Hohlraum.

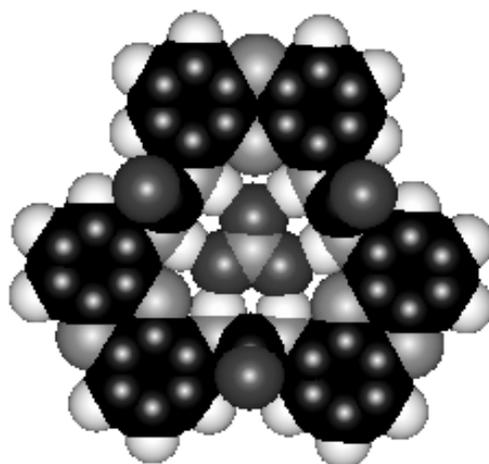


Abbildung 6: Kalottenmodell eines berechneten trigonal planaren Nitration-Assoziates mit dem Phenazinharnstoff-Liganden **2**

Die in Abbildung 7 dargestellten Diethylether- bzw. Diethylthioetherbrücken zur Verknüpfung der Thioharnstoffeinheiten in der  $C_3$ -symmetrischen Anordnung stellen ein weiteres mögliches Grundgerüst für eine formselektive Bindung von Nitrationen dar.

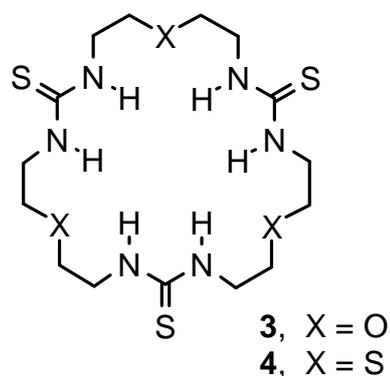


Abbildung 7: Struktur der neutralen Ionophore **3** und **4** für eine formselektive Bindung des Nitrations

Die Makrocyclen **3** und **4** besitzen in diesem Fall  $sp^3$ -hybridisierte Kohlenstoffatome als Gerüstatome, so daß die Flexibilität im Vergleich zu der Verbindung **2** zunimmt. Dies kann aus entropischen Gründen zu einer energetischen Beeinträchtigung bei der Bindung des Nitrations führen. Trotzdem sollte die Vororientierung der Bindungsstellen und die zum Nitration komplementäre Größe des makrocyclischen Hohlraumes ausreichen, um eine formselektive Bindung des Nitrations realisieren zu können. Die optimierte Struktur der Makrocyclen **3** und **4** mit assoziiertem Nitration ist in Abbildung 8 dargestellt.

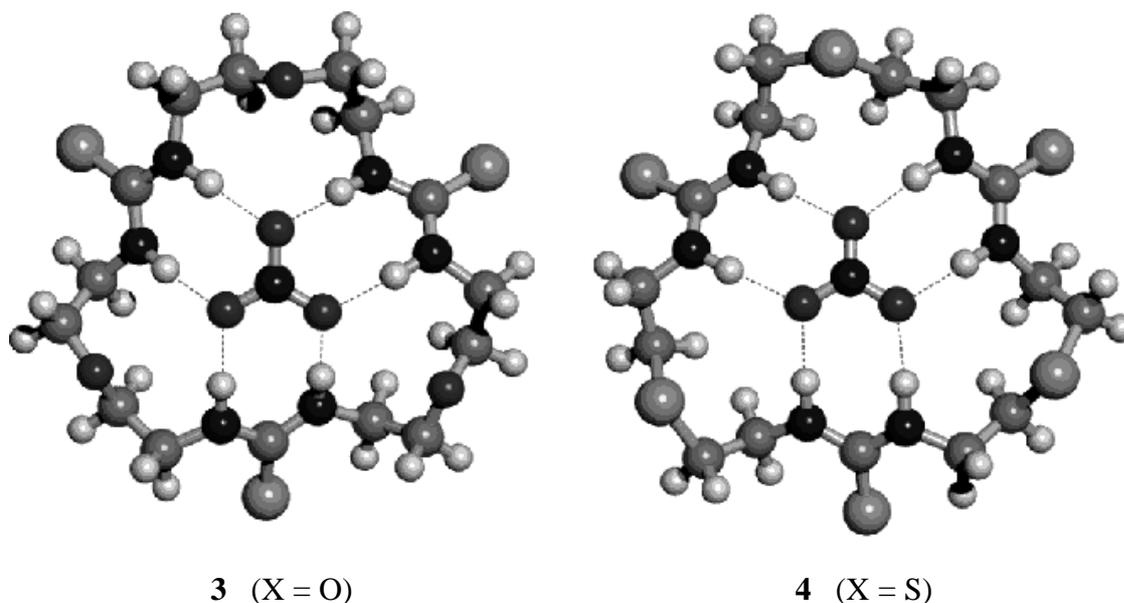


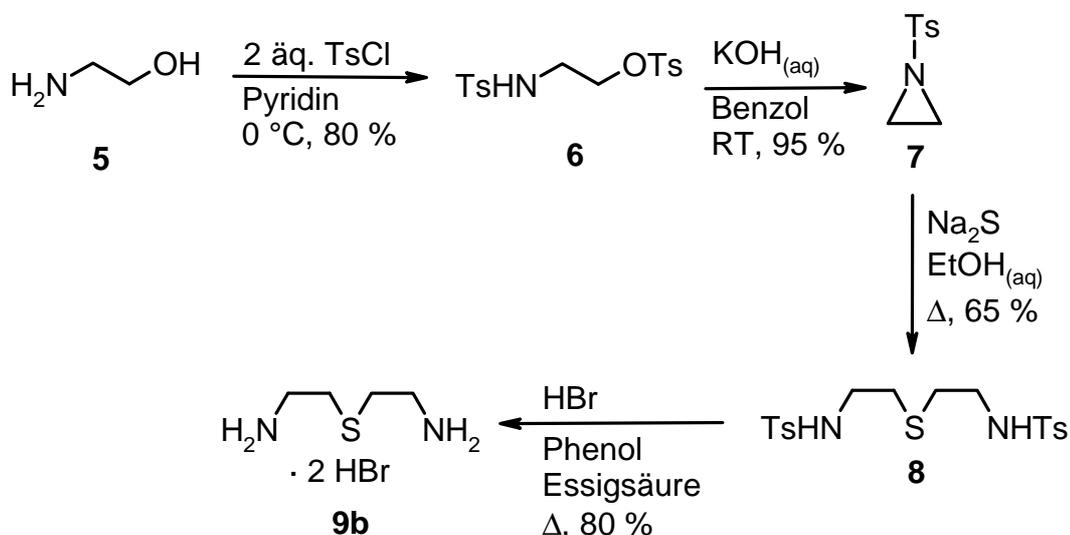
Abbildung 8: B3LYP/6-31G\* optimierte Struktur der Ionophore **3** und **4** mit assoziiertem Nitration

Die quantenchemische Berechnungen ergeben für die Länge der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Protonen der Thioharnstoffe und den Sauerstoffatomen des Nitrations 1.986 Å für den Ionophor **3** und 1.989 Å für **4**. Die Bindungslänge der Wasserstoffbrücke zwischen Ionophor **4** und Nitration stimmt somit mit der berechneten energieärmsten  $D_3$ -symmetrischen Konformation überein. Die Diethylthioether-Brücke (X = S) spannt daher eine günstigere Hohlräumgröße im Vergleich zur Diethylether-Brücke (X = O) auf. Allerdings nimmt durch die Schwefelatome im Grundgerüst des Makrocyclus die Flexibilität des Ionophors **4** im Vergleich zu **3** weiter zu, so daß die Vororientierung der Bindungsstellen abnimmt. Aus diesem Grund erscheint aus den quantenchemischen Berechnungen sowohl die Synthese von **3** als auch von **4** sinnvoll.

### 1.3. Synthese von makrocyclischen Thioharnstoff-Ionophoren

Die Synthesestrategie der Makrocyclen mit drei Thioharnstofffunktionen **3**<sup>[30]</sup> und **4**,<sup>[31]</sup> die von *Lehn* bereits für eine analoge Verbindung mit X = CH durchgeführt wurde,<sup>[32]</sup> beruht auf der relativ schnellen und leichten Addition eines Thioisocyanats an ein Amin.

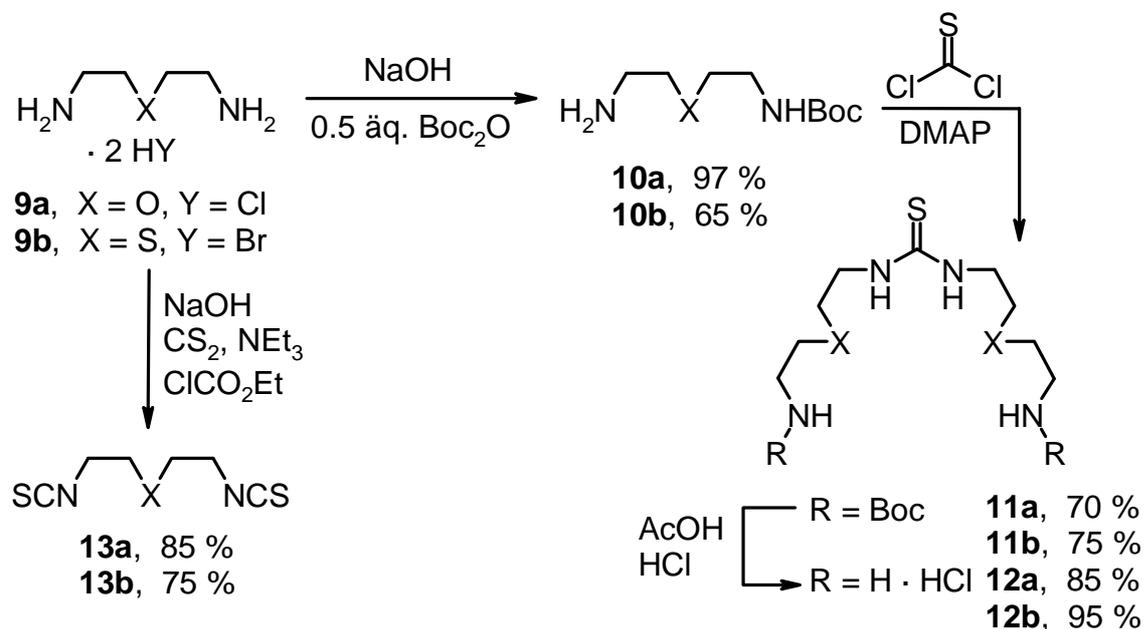
Für die Synthese der Verbindung **4** muß zunächst das 2-(2-Amino-ethylsulfanyl)-ethylamin-dihydrobromid (**9b**) über eine vierstufige literaturbekannte Synthesesequenz nach Schema 1 dargestellt werden.<sup>[33]</sup>



Schema 1: Synthese von 2-(2-Amino-ethylsulfanyl)-ethylamin-dihydrobromid (**9b**)

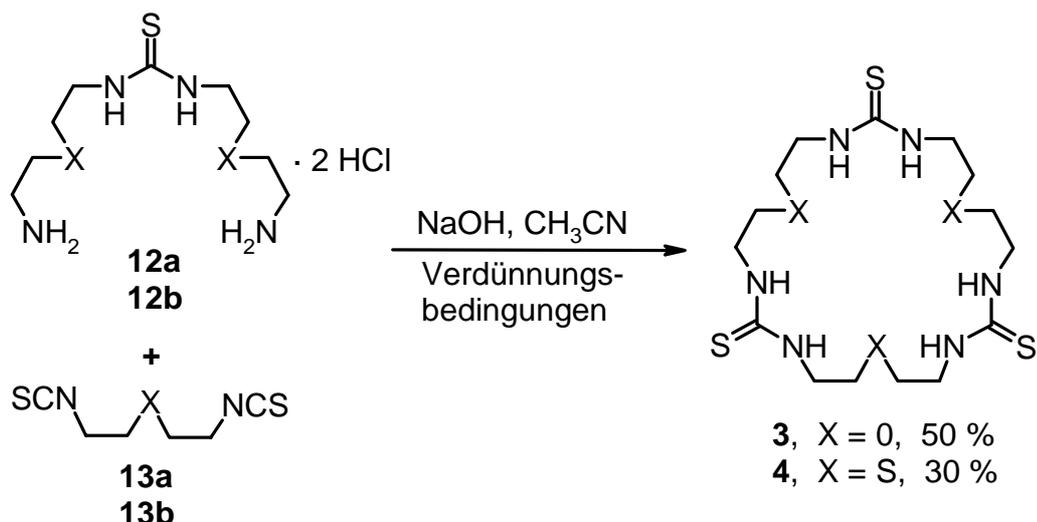
Die weitere Synthese für die Ausgangsverbindungen der Cyclisierungen zu **3** und **4** wird nach Schema 2 durchgeführt. Als Ausgangsmaterial dienen 2-(2-Amino-ethoxy)-ethylamin-dihydrochlorid (**9a**) und 2-(2-Amino-ethylsulfanyl)-ethylamin-dihydrobromid (**9b**), die bei Vorlage eines zweifachen Überschußes mit (Boc)<sub>2</sub>O umgesetzt werden, so daß die selektive Schützung von nur einer Aminofunktion in Ausbeuten von 97 % für **10a** und 65 % für **10b** erreicht wird. Zwei Äquivalente der so erhaltenen Verbindungen **10a** und **10b** reagieren mit Thiophosgen in Chloroform unter Rückfluß zur jeweiligen Verbindung **11a** und **11b**, wobei eine Ausbeute von 70 % bzw. 75 % erzielt wird. Nach Entschützung der Aminogruppen von **11a** bzw. **11b** mit Essigsäure und 1 M Salzsäure wird quantitativ eine der Ausgangsverbindungen für die Makrocyclisierung, das Diaminhydrochlorid **12a** bzw. **12b**, isoliert.

Für das Dithioisocyanat **13a** bzw. **13b**, als zweiter Reaktionspartner für die Makrocyclisierung, wird durch Umsetzung des jeweiligen Diamins **9a** bzw. **9b** mit CS<sub>2</sub> in Methanol eine Ausbeute von 85 % bzw. 75 % erreicht.<sup>[34]</sup>



Schema 2: Synthese der Ausgangsverbindungen für die Cyclisierungen zu **3** und **4**

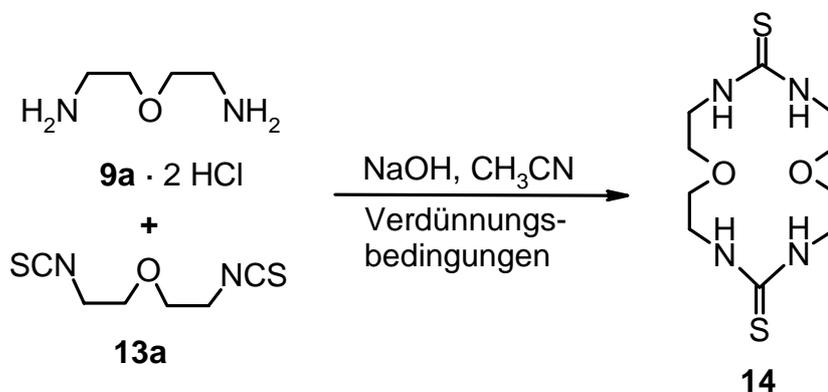
Die Reaktion von äquimolaren Mengen der Verbindung **12a** und **13a** in Acetonitril mit der Base Triethylamin führt unter Verdünnungsbedingungen zum Zielmolekül **3** in einer Ausbeute von 55 %, wobei jedoch durch <sup>1</sup>H NMR-Spektroskopie gezeigt werden kann, daß zwei Moleküle Triethylamin an den Makrocyclus **3** gebunden werden. Über Säulenchromatographie kann dieses Aggregat aufgespalten werden, so daß **3** rein isoliert wird. Durch Verwendung von NaOH als Base kann der gewünschte Cyclus **3** in einer Ausbeute von 50 % isoliert werden. Durch die analoge Cyclisierung der Verbindungen **12b** und **13b** in einer Dioxan-Wassermischung mit NaOH als Base wird der Makrocyclus **4** in 30 % Ausbeute erhalten.



Schema 3: Cyclisierungen zu **3** und **4** unter Verdünnungsbedingungen

Die Struktur von **3** und **4** kann durch die spektroskopischen Daten bestätigt werden. Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum läßt eine uneingeschränkte intramolekulare Bewegung des Makrocyclus auf der NMR-Zeitskala in Lösung vermuten.

Als Nebenprodukt bei der Synthese von **3** wird Verbindung **14** in Spuren isoliert. Seine Bildung geht vermutlich auf dem Reaktionsschritt zum einfach Boc-geschützten Diamin **10a** zurück, bei dem sich auch in geringen Mengen zweifach Boc-geschütztes Diamin bilden kann. Dieses läßt sich aber bei der durchgeführten Aufarbeitung nicht von **10a** abtrennen. Verbindung **12a** ist daher nach der Entschützung der Aminofunktionen mit Spuren von **9** verunreinigt. Bei der Makrocyclisierung reagiert **9a** dann mit dem Diisothiocyanat **13a** zu dem in Schema 4 dargestellten dimeren Makrocyclus **14**. Die beiden Makrocyclen **3** und **14** können nach diesem letzten Reaktionsschritt säulenchromatographisch getrennt werden.<sup>[35]</sup>



Schema 4: Bildung des Nebenproduktes **14**

Die spektroskopische Unterscheidung der Verbindungen **3** und **14** erfolgt aufgrund ähnlicher NMR-Spektren über die FAB-Massenspektrometrie. Die Struktur von dem Ionophor **3** kann zusätzlich über Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden, die in Abbildung 9 dargestellt ist.

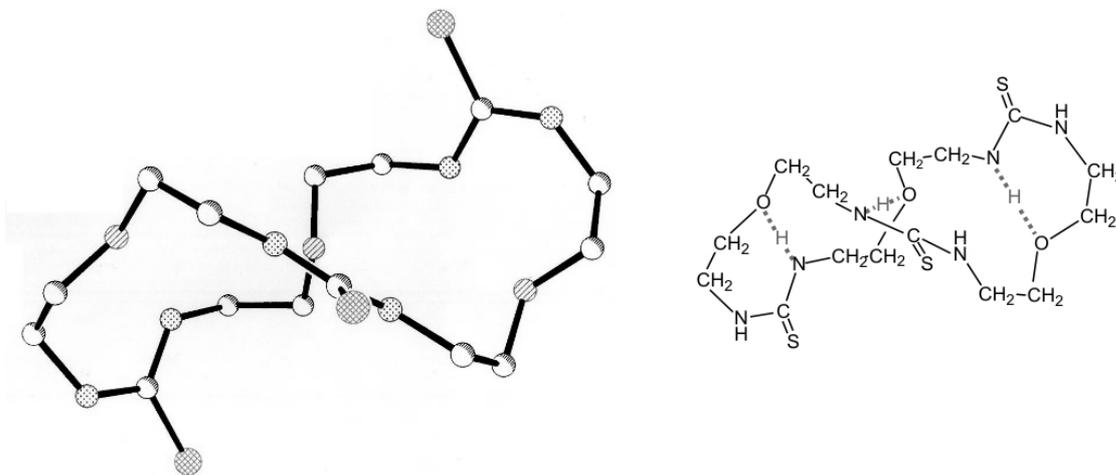


Abbildung 9: Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **14**

#### 1.4. Synthese von acyclischen Diharnstoff-Ionophoren

Um die theoretischen Vorhersagen einer Bindung von Nitrationen für den  $C_3$ -symmetrischen Makrocyclus **2** (siehe Kapitel 1.2. in Abbildung 6) in der Praxis zu testen, wird zunächst die Vorstufe zu diesem Zielmolekül, ein acyclischer Diharnstoff **17**, dargestellt.

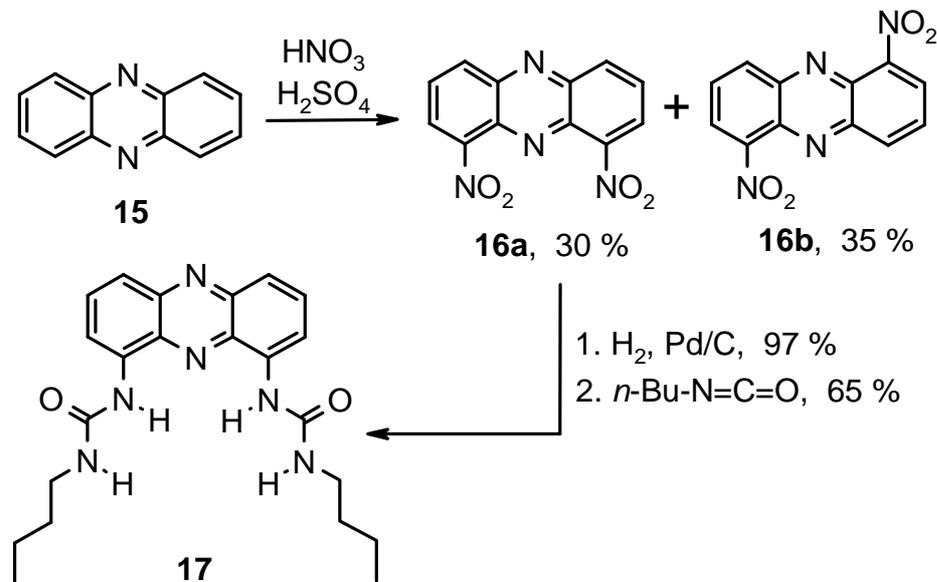
Die Synthese aus Schema 5 geht von Phenazin (**15**) aus, daß im ersten Schritt unter Standardbedingungen nitriert wird. Dabei bilden sich mit dem 1,9-Dinitrophenazin (**16a**) und dem 1,6-Dinitrophenazin (**16b**) zwei Regioisomere im Verhältnis von ca. 1:1, deren Trennung durch Umkristallisation aus Essigsäure erfolgt.<sup>[36]</sup> Das inversionsymmetrische Isomer 1,6-Dinitrophenazin wird durch eine Röntgenstrukturanalyse aus Abbildung 10 charakterisiert.

Die anschließende Reduktion der Nitrogruppen von **16a** mit Wasserstoff durch Pd/C-Katalyse führt quantitativ zum 1,9-Diaminophenazin.<sup>[36a]</sup>

Die Reaktivität des 1,9-Diaminophenazins gegenüber Isocyanaten ist überraschend gering. Dieses Phänomen konnte bereits für strukturell ähnliche Aminochinoline bei einer Reaktion mit Isocyanaten beobachtet werden.<sup>[37]</sup> Die Herabsetzung der Reaktivität liegt vermutlich an einer Aggregation des Aminochinolins bzw. des 1,9-Diamino-

phenazins durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Stickstoffatomen des Aromaten und den Wasserstoffatomen der Aminofunktionen.

Die Acylierung der Aminofunktionen läuft jedoch in reinem *n*-Butylisocyanat unter Rückfluß mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 65 % ab, wobei das gewünschte Produkt **17** trotz der zwei *n*-Butylgruppen durch seine geringe Löslichkeit aus der Reaktionsmischung ausfällt.



Schema 5: Synthese des Diharnstoff-Ionophors **17**

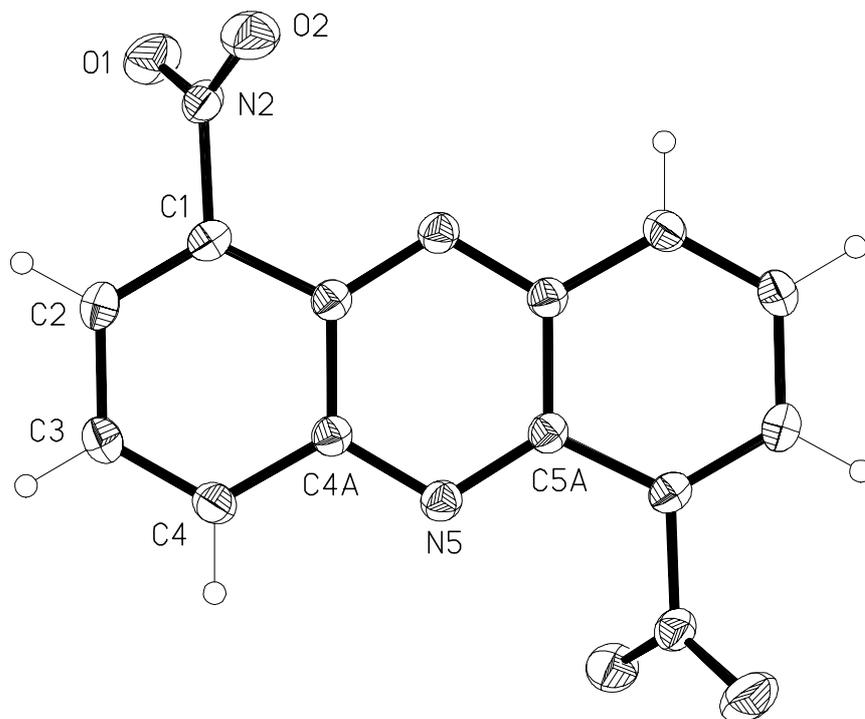


Abbildung 10: Röntgenstrukturanalyse von 1,6-Dinitrophenazin (**16b**)

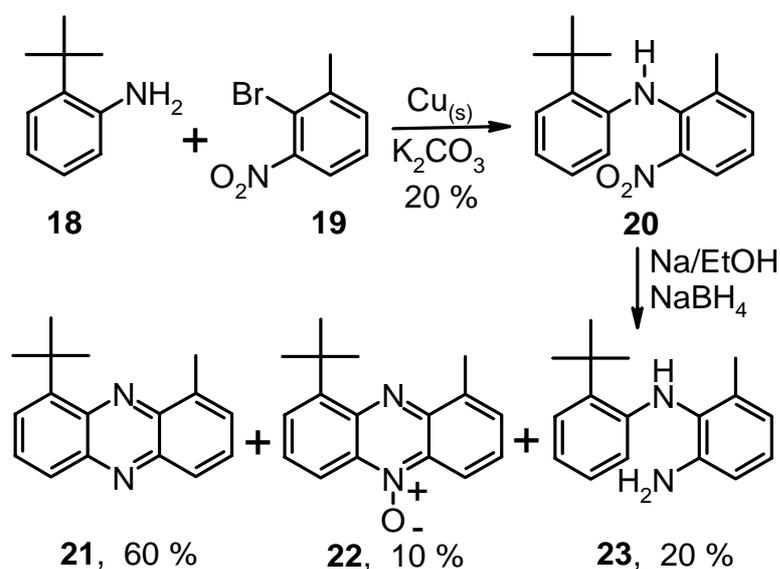
Aufgrund der geringen Löslichkeit des Diharnstoffes **17** in organischen Lösungsmitteln, wie Chloroform und DMSO, die jedoch für eine Untersuchung der Bindungseigenschaften nötig ist, wird die Synthese einer analogen Verbindung mit günstigeren Löslichkeitseigenschaften angestrebt.

Die Syntheseroute aus Schema 6 ermöglicht einen Aufbau des Phenazingerüsts mit einer zusätzlichen Methyl- und *tert*-Butylgruppe. Auch die geringere Symmetrie des Ionophors **27** sollte zu einer besseren Löslichkeit im Vergleich zu **17** führen.

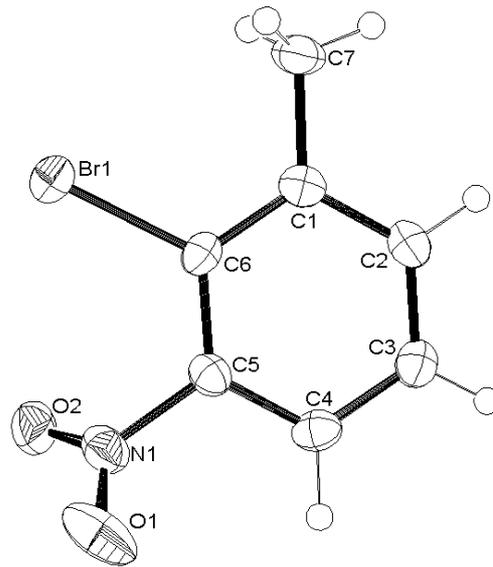
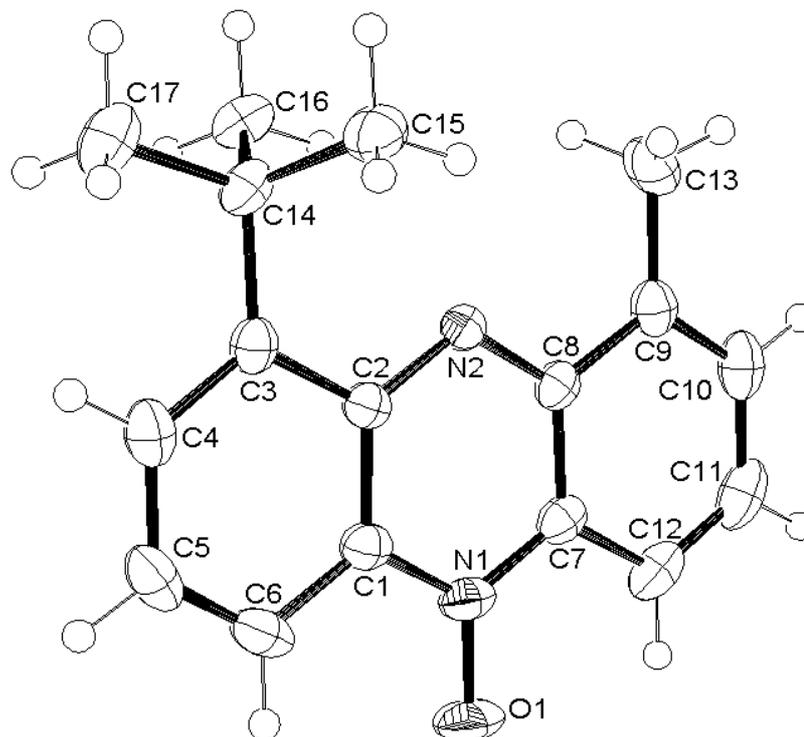
Der erste Syntheseschritt zum Aufbau des Phenazins **21** ist eine Kupfer-vermittelte nucleophile aromatische Substitution von **19** mit dem Amin **18** zu **20**, die nur in einer geringen Ausbeute bis zu 20 % abläuft. Versuche die Ausbeute durch Variation der Reaktionsbedingungen und durch Verwendung von Palladium-katalysierten Kupplungsbedingungen zu steigern, führen nicht zum Erfolg.<sup>[38]</sup>

Eine weitere Schwierigkeit dieser Reaktion ist die Isolierung von **20**, da sowohl nicht abreagiertes Edukt **19** und das als Nebenprodukt entstehende analoge debromierte Startmaterial über Säulenchromatographie nicht abgetrennt werden kann. Durch eine Vakuumdestillation können diese Verbindungen aus der Reaktionsmischung überwiegend entfernt werden, so daß **20** durch eine anschließende Säulenchromatographie aus dem Destillationsrückstand isoliert werden kann. Dem Destillat werden Kristalle von **19** für eine in Abbildung 11 dargestellt Röntgenstrukturanalyse entnommen.

Ein reduktiver Ringschluß von **20** führt in 60 % Ausbeute zum Phenazin **21**, wobei außerdem **22** in einer Ausbeute von 10 % und das nicht cyclisierte Diamin **23** zu 20 % gebildet wird.<sup>[39]</sup> Die Struktur des Nebenproduktes **22** kann durch eine in Abbildung 13 dargestellte Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden.



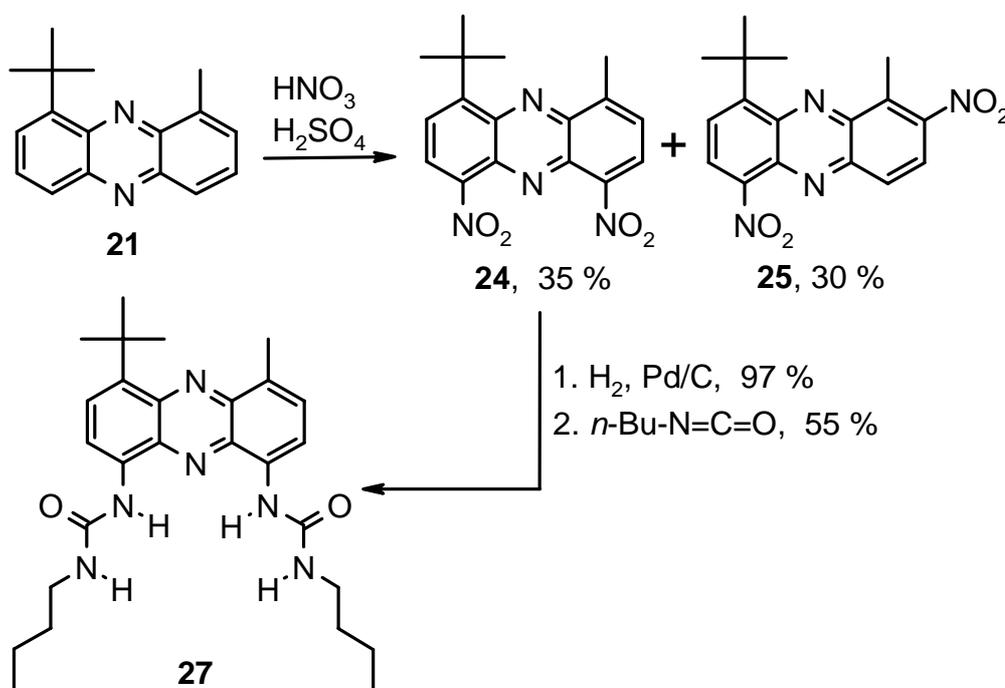
Schema 6: Synthese von 1-*tert*-Butyl-9-methyl-phenazin (**21**)

Abbildung 11: Röntgenstrukturanalyse von 2-Brom-3-Nitrotoluol (**19**)Abbildung 12: Röntgenstrukturanalyse von 1-*tert*-Butyl-9-methylphenazin-5-ol (**22**)

Die weitere Synthese von **27** erfolgt analog zu der Darstellung von **17**. Sie ist in Schema 7 aufgeführt.

Die Nitrierung des Phenazins **21** unter Standardbedingungen ergibt zwei Regioisomere der Dinitroverbindung im Verhältnis von ca. 1:1. Der *ortho* und *para* dirigierende Effekt der Alkylgruppen in der elektrophilen aromatischen Substitution ist dafür verantwortlich. Durch den sterischen Anspruch der *tert*-Butylgruppe werden aber nur zwei der vier theoretisch denkbaren Regioisomere gebildet. Ein Einkristall des Isomers **25** wird durch Röntgenstrukturanalyse untersucht und zeigt die in Abbildung 13 dargestellte Struktur im festen Zustand.

Anschließende Reduktion von **24** in Essigsäureethylester mit Wasserstoff und Pd/C als Katalysator führt quantitativ zum 4-*tert*-Butyl-6-methyl-phenazin-1,9-diamin (**26**). Dies wird in Toluol mit *n*-Butylisocyanat und Pyridin unter Rückfluß zu der Zielverbindung **27** in einer Ausbeute von 55 % umgesetzt.<sup>[40]</sup>



Schema 7: Synthese des Diharnstoff-Ionophors **27**

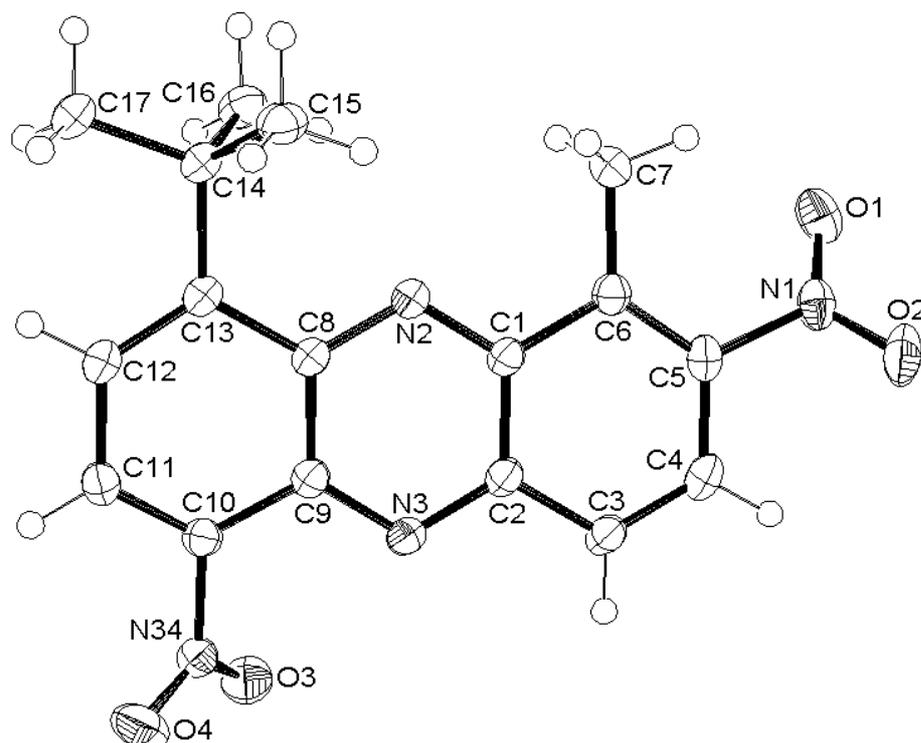
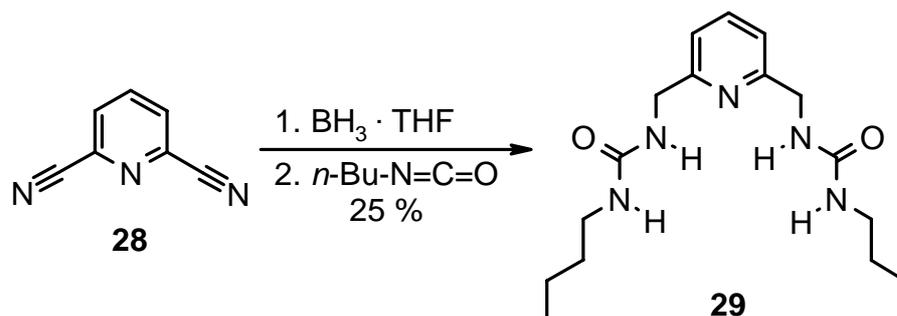


Abbildung 13: Röntgenstruktur von 9-*tert*-Butyl-1-methyl-2,6-dinitro-phenazin (**25**)

Während im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **27** in  $\text{D}_6\text{-DMSO}$  alle Resonanzen für die Protonen gut aufgelöst sind, werden in  $\text{CDCl}_3$  deutliche Signalverbreiterungen beobachtet. Dies deutet auf eine Aggregation von Verbindung **27** über Wasserstoffbrückenbindungen in  $\text{CDCl}_3$  hin.

Ein strukturell zu den Verbindungen **17** und **27** ähnlicher Diharnstoff **29** kann aus Pyridin-2,6-dicarbonitril (**28**) dargestellt werden.<sup>[41]</sup> Die in Schema 8 dargestellte Synthesesequenz sieht eine Reduktion mit einem Boran-THF-Komplex<sup>[42]</sup> und anschließende Addition des *n*-Butylisocyanats an das entstehende Diamin vor, die in einer nicht optimierten Gesamtausbeute von 25 % abläuft.<sup>[43]</sup>



Schema 8: Synthese des Diharnstoff-Ionophors (**29**)

### 1.5. Versuche zu einer Eintopfsynthese von Harnstoffmakrocyclen

In Kapitel 1.3. wurde gezeigt, daß die C<sub>3</sub>-symmetrischen Thioharnstoffmakrocyclen aus Abbildung 7 in einer vierstufigen Synthese aus einem Diamin und den entsprechendem Dithioisocyanat erhalten werden können, wobei die Gesamtausbeuten 30 % für **3**, 15 % für **4** und 5 % für einen analogen Makrocyclus von *Lehn* mit X = CH<sup>[32]</sup> betragen. Um die Synthese von Harnstoffmakrocyclen zu vereinfachen, soll versucht werden in einem einzigen Reaktionsschritt analoge Verbindungen aufzubauen.

Aus diesem Grund werden Eintopfsynthesen durchgeführt, die den Aufbau der Harnstofffunktion vorsehen. Die Umsetzung muß dabei unter Hochverdünnungsbedingungen erfolgen, um die Bildung von Polymeren unterdrücken zu können.<sup>[44]</sup> Die Bildung von größeren Oligomeren wird mit zunehmender Ringgröße unwahrscheinlicher, da immer mehr kovalente Bindungen in einem Reaktionsschritt neu ausgebildet werden müssen. Der Einsatz von möglichst starren planaren Edukten soll die mögliche Verknüpfung zu C<sub>2</sub>-symmetrischen Dimeren verhindern, weil für diese Makrocyclen eine zu hohe Ringspannung erwartet wird.

Eine denkbare Möglichkeit für den Aufbau des berechneten Ionophors **2** (siehe Kapitel 1.2. in Abbildung 6) ist die Reaktion des Phenazin-1,9-diamins mit Phosgen. Allerdings wird nur unlösliches Material isoliert, daß nicht näher charakterisiert werden kann. Auch die Ausnutzung eines Templateffektes durch Zusatz von Silbernitrat oder die Verwendung von Oxalylchlorid als Phosgenerersatz führt nicht zu besseren Ergebnissen.

Der Einsatz von Oxalylchlorid zur Synthese einer Harnstofffunktion beruht dabei auf einer Bildung von Kohlenmonoxid im letzten Reaktionsschritt.<sup>[45]</sup> Der Vorteil im Vergleich zum Phosgen liegt daher, neben der geringeren Toxizität, in einer erhöhten Carbonylreaktivität für die zweite Substitution, da diese - im Unterschied zum Phosgen - nicht an einem Carbamidsäurechlorid, sondern an einem reaktiveren Carbonsäurechlorid erfolgt. Allerdings sind auch Beispiele beschrieben, bei denen die Bildung des Kohlenmonoxids ausbleibt und somit 1,2-Diamide als Reaktionsprodukt erhalten werden.<sup>[46]</sup>

Um einen ebenfalls trigonal planaren Makrocyclus handelt es sich bei Verbindung **30** aus Abbildung 14, dessen Synthese aus Pyridin-2,6-dicarbonsäureamid mit Phosgen erfolgen soll. Das Edukt wird jedoch unter den Versuchsbedingungen nahezu

vollständig isoliert, so daß offensichtlich die Nucleophilie des Amidstickstoffatoms für eine Reaktion mit dem Phosgen nicht ausreicht.

Alternativ wird auch hier Oxalylchlorid als Phosgenerersatz für die Reaktion mit dem Pyridin-2,6-carbonsäureamid eingesetzt.<sup>[47]</sup> Eine Ausbildung von Makrocyclen kann bei der Versuchsdurchführung unter den Hochverdünnungsbedingungen jedoch nicht beobachtet werden.

Die Kupplung eines Säurechlorids mit einem Amin ist eine Reaktion mit hoher Triebkraft. Daher wird versucht das Pyridin-2,6-dicarbonsäurechlorid mit Methylendiamin zu Verbindung **31** zu cyclisieren, wobei in diesem Fall die Zielsubstanz durch drei  $sp^3$ -hybridisierte Kohlenstoffatome flexibler im Vergleich zu **2** und **30** ist und sechs Amide als Bindungsmotiv besitzt. Aber auch hier kann unter verschiedenen Reaktionsbedingungen im Massenspektrum kein Makrocyclus detektiert werden.

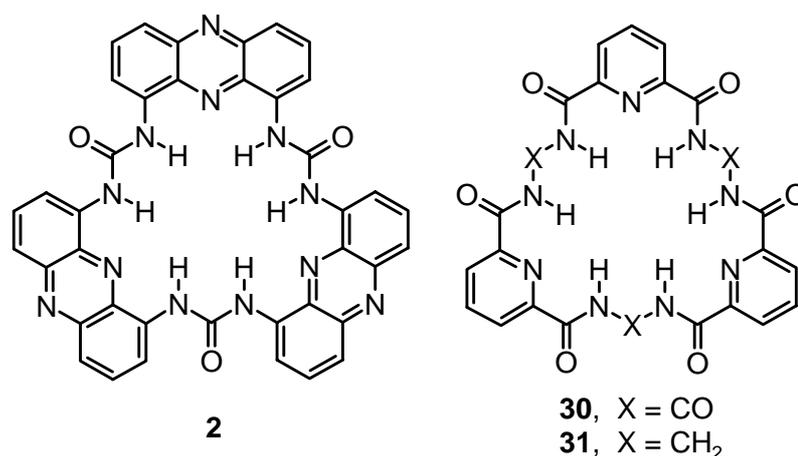


Abbildung 14: Strukturen von  $C_3$ -symmetrischen Makrocyclen

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Knüpfung von mindestens sechs kovalenten Bindungen in einem Reaktionsschritt unter Hochverdünnungsbedingungen keinen einfachen Zugang für makrocyclische Ionophore darstellt. Die gezielte, schrittweise Synthese von Makrocyclen ist daher vorzuziehen.

## 2. Synthese hydrophober Ionophore

### 2.1. Einführung

Für einige praktische Anwendungen von Ionophoren ist, neben einer hohen Selektivität bei der Bindung des Analyten, eine hohe Hydrophobie von Bedeutung. So erfordern die in Kapitel 4 durchgeführten Extraktionsexperimente eine Löslichkeit des Ionophors in Chloroform und für die in Kapitel 5 und 6 beschriebenen Transportexperimente und Untersuchungen in ionenselektiven Elektroden ist eine Löslichkeit in *ortho*-Nitrophenyl-octylether (*o*-NPOE) günstig.

Neben der Löslichkeit in diesen organischen Solventien muß für einen praktischen Einsatz auch ein dauerhaftes Verbleiben des Ionophors in der organischen Phase garantiert werden. Erschwerend kommt dabei hinzu, daß sich bei der Bindung von Gastionen geladene Assoziate bilden, wodurch die Wasserlöslichkeit steigt.

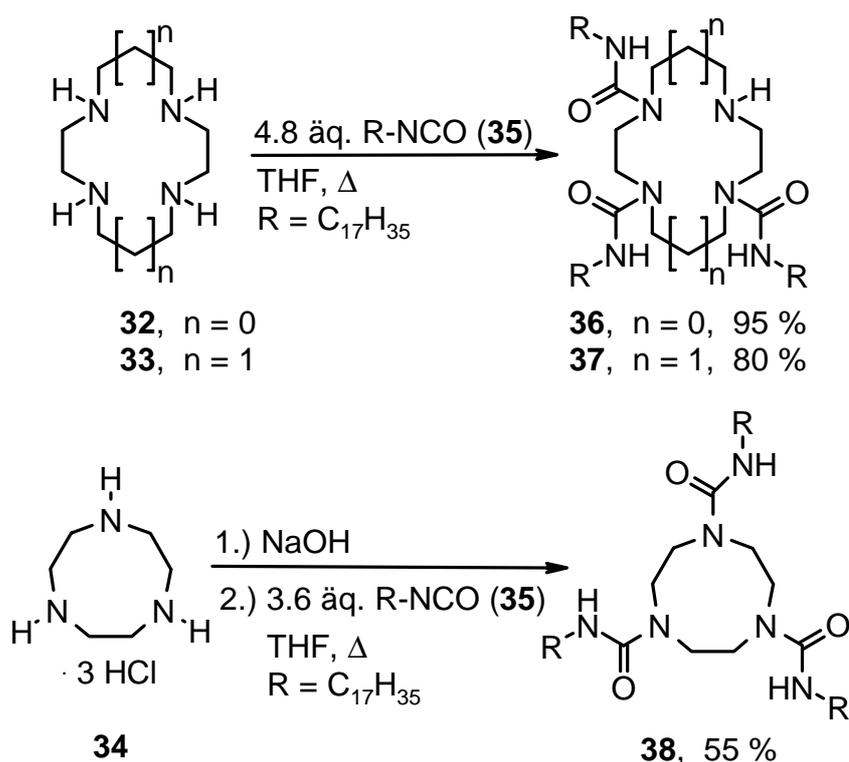
Während bei Extraktionsexperimenten die Volumina der organischen und der wäßrigen Phase von gleicher Größenordnung sind, ist im Falle von Membrantransporten die organische Membranphase im Vergleich zu den wäßrigen Phasen sehr klein. Die Kotransportexperimente aus Kapitel 5 weisen z. B. ein Verhältnis von organischer zu wäßriger Phase von mindestens 1 : 140 auf. Durch diese extremen Verhältnisse der Volumina wird der Austrag des Ionophors nach dem Nernst'schen Verteilungssatz stark begünstigt.

Nur durch eine hohe Hydrophobie des Ionophors und entsprechende Verteilungskoeffizienten zwischen organischer und wäßriger Phase kann eine ausreichende Membranstabilität erreicht werden. Die im folgenden vorgestellten potentiellen Ionophore sind mit langen Alkylketten versehen, um dies zu gewährleisten.

### 2.2. Synthese hydrophober azamakrocyclischer Harnstoffe

Ein häufig genutzter Weg zur Funktionalisierung von Azamakrocyclen bzw. ihrer teilweise geschützten Derivate ist die *N*-Alkylierung und *N*-Acylierung.<sup>[48]</sup> Eine äußerst effiziente Reaktion, die zu Harnstoffderivaten und damit zu potentiellen Ionophoren führt, ist die *N*-Acylierung von Azamakrocyclen mit Isocyanaten.<sup>[49]</sup>

Die durch diese Reaktion gebildete Harnstofffunktion kann eine Bindungsstelle für den Analyten darstellen, wobei unterschiedliche Bindungsselektivitäten durch die Verwendung verschiedener makrocyclischer Grundgerüste erreicht werden sollen. Verwendet werden hier 1,4,7,10-Tetraaza-cyclododecan (Cyclen, **32**), 1,4,8,11-Tetraaza-cyclotetradecan (Cyclam, **33**) und 1,4,7-Triaza-nonan (**34**). Eine hohe Hydrophobie der azamakrocyclischen Harnstoffe wird durch die Verwendung des langkettigen Heptadecylisocyanats (**35**) sichergestellt.<sup>[50]</sup> Die Darstellungen der Ionophore sind in Schema 9 aufgeführt.



Schema 9: Synthese der azamakrocyclischen Harnstoffe **36**, **37** und **38**

Die Umsetzung des 1,4,7-Triaza-nonans mit einem Überschuß von Isocyanat **35** führt erwartungsgemäß zu dem vollständig acylierten Produkt **38**. Im Gegensatz dazu wird bei der Reaktion mit **32** und **33** trotz eines 20 %igen Überschußes des Isocyanats **35** pro Aminogruppe ausschließlich eine dreifache *N*-Acylierung beobachtet. Auch die Wiederholung der Versuche mit einem 50 %igen Überschuß an Isocyanat **35** sowie Chloroform als Lösungsmittel bestätigen dieses Ergebnis.<sup>[51]</sup>

Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Beobachtung ist, daß durch die ersten Substituenten ein Anstieg der Hydrophobie am Azamakrocyclus erfolgt, wodurch sich stärkere intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können. Diese

können zu einer Reduzierung der Basizität und Nucleophilie der letzten sekundären Aminofunktion des Azamakrocyclus führen.<sup>[52]</sup> Diese Vermutung wird durch die Tatsache unterstützt, daß für die Reaktion von Cyclen (**32**) mit 5.0 Äquivalenten *n*-Butylisocyanat unter milderer Reaktionsbedingungen quantitativ eine vollständige *N*-Acylierung beobachtet wird.<sup>[49]</sup>

Über die NMR-Spektroskopie ist eine eindeutige Zuordnung der azamakrocyclischen Harnstoffe aufgrund des Symmetrieverlustes der partiell substituierten Derivate leicht möglich. Das dreifach acylierte Cyclenderivat **36** zeigt vier Multiplett-Signale für die Protonen des Ringsystems und zwei Resonanzen für die Harnstoffprotonen im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum, sowie zwei Resonanzen für die Carbonylkohlenstoffatome im <sup>13</sup>C NMR-Spektrum. Für das Cyclamderivat **37**, das keine Symmetrieelemente besitzt, werden drei verbreiterte Singulett-Signale für die Harnstoffprotonen im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum beobachtet. Weitere eindeutige Hinweise für eine selektive dreifache *N*-Acylierung von **32** und **33** werden aus Massenspektrum und Elementaranalyse erhalten, die entsprechende Molekülionen bzw. erwartete Elementzusammensetzungen zeigen.

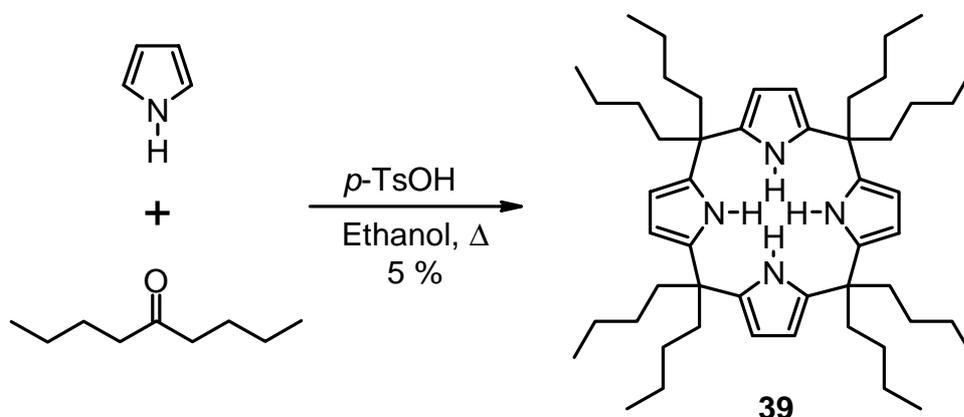
Im Gegensatz dazu wird für die vollständig *N*-acylierte Verbindung **38** jeweils ein Signal als breites Singulett für die Protonen des Ringsystems und die Harnstoffprotonen im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum und eine Resonanz für die Carbonylkohlenstoffatome im <sup>13</sup>C NMR-Spektrum beobachtet.

Da die Verbindungen **36**, **37** und **38** trotz der drei *n*-C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>-Alkylketten in *o*-NPOE nicht löslich sind, kann kein Einbau in Membranen erfolgen. Die Substanzen können daher nur in Extraktionsexperimenten (siehe Kapitel 4.2. in Tabelle 10) getestet werden.

### 2.3. Synthese eines hydrophoben Calix[4]pyrrols

Calix[4]pyrrol-Makrocyclen sind bereits von *Sessler* eingehend auf ihre Anionenbindungseigenschaften untersucht worden, wobei Selektivitäten der Bindung für Halogenide insbesondere Fluorid beobachtet werden.<sup>[53]</sup> Eine Bestimmung der Transporteigenschaften dieser Substanzklasse ist jedoch nicht beschrieben. Da das Grundsystem Octamethylcalix[4]pyrrol für diese in Kapitel 5.3. durchgeführten Untersuchungen keine ausreichende Hydrophobie besitzt, wird die Synthese eines hydrophoberen Derivates durchgeführt.

Durch eine säurekatalysierte Kondensation ohne Verdünnungsbedingungen kann aus 5-Nonanon und Pyrrol der Makrocyclus **39** in einer Ausbeute von 5 % isoliert werden.<sup>[54]</sup> Diese Eintopfsynthese ist in Schema 10 dargestellt.



Schema 10: Synthese von Octabutylcalix[4]pyrrol (**39**)

Eine Isolierung von **39** aus der Reaktionsmischung ist durch Waschen mit Ethanol möglich. Die Struktur von **39** kann über die gängigen spektroskopischen Methoden bestätigt werden. In Lösung ist jedoch bei Raumtemperatur eine Zersetzung von **39** anhand eines Farbwechsels von schwach gelblich zu tief rot zu beobachten, so daß ein Einsatz in einer Membran als Ionophor trotz ausreichender Löslichkeit in *o*-NPOE nicht möglich ist.

Eine analog durchgeführte Synthese mit 7-Tridecanon und Pyrrol führt zu einem tief roten Öl, aus dem der entsprechende Makrocyclus nicht isoliert werden kann. Der Grund liegt auch hier vermutlich an einer Zersetzung im flüssigen Aggregatzustand.

#### 2.4. Synthese von hydrophoben Lewis-sauren Übergangsmetall-Cyclen-Komplexen

Für die reversible Bindung von Anionen kommen als Bindungsstellen neben Wasserstoffbrücken- und elektrostatischen Bindungen auch koordinative Bindungen zu Lewis-sauren Übergangsmetallkomplexen oder Kombinationen der denkbaren Bindungsmotive in Frage.<sup>[11,55]</sup>

Ein Ziel dieser Arbeit ist daher die Synthese hydrophober Lewis-saurer Übergangsmetallkomplexe, wobei die Untersuchung der Anionenbindungseigenschaften über Kotransportexperimente erfolgen soll. Um den Einfluß des Übergangsmetalle auf den Kotransport bestimmen zu können, soll der synthetisierte Ligand verschiedene

Übergangsmetalle fest komplexieren können. Diese Komplexe sollen aber zudem zusätzliche labile Koordinationsstellen für einen effizienten Kotransport besitzen. Dieses Anforderungsprofil wird durch einen hydrophoben Übergangsmetall-Cyclen-Komplex erfüllt.

Cyclenliganden sind u. a. für die Ausbildung stabiler Komplexe mit Zink(II)-, Kupfer(II)-, Nickel(II)- und Kobalt(II)kationen bekannt.<sup>[56]</sup> Das metallische Zentrum dieser Komplexe weist Lewis-saure Eigenschaften auf, die über eine Bestimmung des  $pK_S$ -Wertes von komplexgebundenem Wasser quantifiziert werden kann.

Die Komplexbildungskonstanten von Cyclen (**32**) und 1,4,7,10-Tetramethyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan (TMC) gegenüber verschiedenen Übergangsmetallionen und die  $pK_S$ -Werte des reversibel koordinierten Wassermoleküls in diesen Übergangsmetall-Cyclen-Komplexen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Komplexbildungskonstanten von Übergangsmetallkationen gegenüber den Liganden Cyclen (**32**) und 1,4,7,10-Tetramethyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan (TMC), sowie die  $pK_S$ -Werte der Komplexe

	Ligand	Zn <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup>	Ni <sup>2+</sup>	Co <sup>2+</sup>
lgK <sub>11</sub>	<b>32</b>	16.2 <sup>[57]</sup>	23.3 <sup>[59]</sup>	16.4 <sup>[60]</sup>	13.8 <sup>[61]</sup>
	TMC	14.0 <sup>[58]</sup>	18.4 <sup>[58]</sup>	–	–
pK <sub>S</sub>	<b>32</b>	7.9 <sup>[62]</sup>	12.8 <sup>[63]</sup>	12.5 <sup>[63]</sup>	11.1 <sup>[63]</sup>
	TMC	–	10.2 <sup>[64]</sup>	12.0 <sup>[64]</sup>	–

Die Synthese eines hydrophoben Cyclenderivates ist bereits seit über 30 Jahren bekannt. Aus *N*-Benzylaziridin kann durch Säurekatalyse in einer Ausbeute von 95 % 1,4,7,10-Tetrabenzyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan isoliert werden.<sup>[65]</sup> Die Anwendung dieser Synthesestrategie ist jedoch stark begrenzt. So führt eine Umsetzung von *N*-(*n*-Butyl)-aziridin unter den Reaktionsbedingungen zu *N,N'*-Dibutylpiperazin und Polymeren.<sup>[65]</sup>

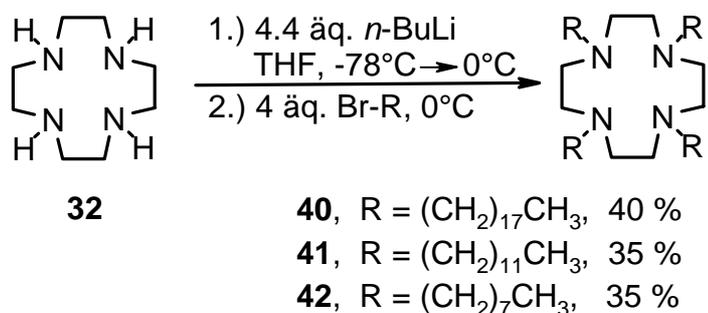
Eine Synthese des hydrophoben Cyclenderivates ausgehend von Cyclen (**32**) erscheint daher vielversprechender. Eine einfache *N*-Alkylierung eines dreifach geschützten Cyclens mit langkettigen Bromalkanen ist von *Kimura* beschrieben.<sup>[66]</sup> Eine höhere Hydrophobie des Cyclenliganden wird jedoch durch eine vierfache *N*-Alkylierung der sekundären Amine des Cyclens (**32**) erwartet.

Daher wurde zunächst eine Umsetzung von **32** mit einem langkettigen Alkyljodid versucht.<sup>[67]</sup> Bei der Verwendung von Octadecyljodid und  $K_2CO_3$  bzw. NaOH als Base mit einer Reaktionszeit von sieben Tagen unter Rückfluß kann jedoch kein einheitliches Produkt isoliert und charakterisiert werden. Die Verwendung dieser Reaktionsbedingungen führt zu einer breiten Produktverteilung. So werden neben den erwarteten *N*-Alkylierungsprodukten auch quartäre Ammoniumsalze gefunden, die auf eine Mehrfachalkylierung der Stickstoffatome zurückzuführen sind. Die Verbindungen werden durch massenspektrometrische und HPLC-Analysen nachgewiesen.

Durch Verwendung von *n*-BuLi als Base werden die Aminogruppen des Cyclens irreversibel deprotoniert. Die dadurch stark gesteigerte Nucleophilie sollte eine Substitutionsreaktion mit Alkylelektrophilen deutlich begünstigen.

Ein Einsatz von *n*-BuLi als Base ist bereits für eine einfache Deprotonierung eines Azamakrocyclus und anschließende Alkylierung mit Iodmethan für die Synthese von 1,4,8-Trimethyl-1,4,8,11-tetraaza-cyclotetradecan aus  $[Ni(1,4-Me_2Cyclam)](ClO_4)_2$  und nachfolgender Dekomplexierung in einer Gesamtausbeute von 50 % beschrieben.<sup>[68]</sup>

Eine einfache Syntheseroute zu hydrophoben Cyclenen könnte somit direkt von Cyclen (**32**) ausgehen über eine Reaktion mit vier Äquivalenten *n*-BuLi und dem Alkylierungsreagenz. Die nach Aufarbeitung erzielten Ausbeuten sind in Schema 11 zusammengefaßt.



Schema 11: Synthese der hydrophoben Cyclenliganden **40**, **41** und **42**

Diese Reaktionssequenz über ein intermediär gebildetes vierfach deprotoniertes Cyclen stellt somit einen einfachen und effizienten Zugang zu vierfach alkylierten Cyclenen in moderaten Ausbeuten dar.<sup>[64, 69]</sup> Eine Bildung von Ammoniumsalzen wird nicht beobachtet.

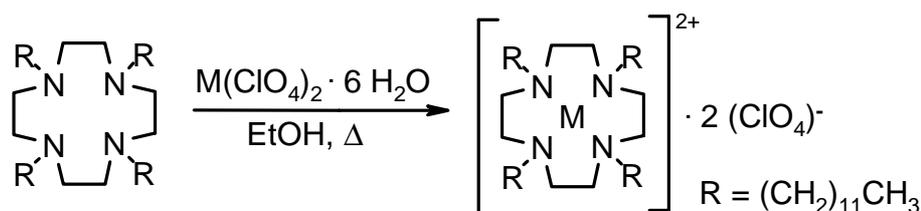
Eine eindeutige Charakterisierung der Verbindungen **40**, **41** und **42** gelingt über NMR-Spektroskopie und ESI-Massenspektrometrie (ESI = *Elektrospray-Ionisation*). Die Massenspektren zeigen neben dem einfach protonierten Molekülion  $[M + H]^+$  der

einfach protonierten Verbindung ein für diese Ionisationsmethode übliches Molekülion-Signal der zweifach protonierten Substanz  $[M + 2 \cdot H]^{2+}$ .<sup>[70]</sup> Dieses entspricht bei Verbindung **40** dem 100 % Peak.

Die  $^1\text{H}$  NMR-Spektren von **41** und **42** in  $\text{CDCl}_3$  zeigen erwartungsgemäß analog zu unsubstituierten Cylen (**32**) eine scharfe Resonanz für die Protonen der Ethanobrücken. Im Unterschied dazu werden für **40** zwei Multipletts mit identischer Integralhöhe beobachtet, wobei nur eine geringe Feinaufspaltung der Signale erfolgt. Die Feinaufspaltung der Triplets für die Resonanz der Protonen am ersten Kohlenstoffatom der Alkylketten der drei Cyclenderivate nimmt mit zunehmender Kettenlänge ab. Dieses deutet auf eine, relativ zur NMR-Zeitskala, veränderte Geschwindigkeit der konformativen Umwandlungen in den Molekülen in Abhängigkeit von der Kettenlänge der Alkylgruppen hin.

Die  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren sind für die drei Verbindungen **40**, **41** und **42** gut aufgelöst und zeigen für die Protonen der Ethanobrücken des Cyclens jeweils eine Resonanz.

Die Darstellung verschiedener Übergangsmetallkomplexe ist mit dem hydrophoben Cyclenliganden 1,4,7,10-Tetrabenzyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan bereits für Kupfer(II)-,<sup>[71]</sup> Nickel(II)-<sup>[72]</sup> und Kobalt(II)kationen<sup>[73]</sup> beschrieben worden. Die Komplexe des Cyclenliganden **41** werden durch Erhitzen in einer ethanolischen Lösung mit den entsprechenden Übergangsmetallperchloraten erhalten. Die Komplexierungen erfolgen nahezu quantitativ und sind in Schema 12 dargestellt.



**43**, M = Zn(II), 90 %

**44**, M = Cu(II), 90 %

**45**, M = Ni(II), 90 %

**46**, M = Co(II), 85 %

Schema 12: Synthese hydrophober Übergangsmetall-Cylen-Komplexe

Die Darstellung eines analogen Kobalt(III)komplexes durch eine Oxidation von Kobalt(II)perchlorat in Gegenwart des Liganden **41** mit Wasserstoffperoxid führt nicht zum Ziel.<sup>[74]</sup> Außerdem ist keine Oxidation von **46** durch Luftsauerstoff zu beobachten. Eine Stabilisierung der Oxidationstufe II gegenüber III durch einen zu **41** ähnlichen 1,4,7,10-Tetrabenzyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-Liganden wurde bereits von *Blinn*

beobachtet, wobei für diesen Befund eine sterische Hinderung durch die Benzylgruppen diskutiert wird. Diese beruht auf der Tatsache, daß Kobalt(III)komplexe in der Regel eine Koordinationszahl von sechs aufweisen, während für die Kobalt(II)komplexe dieses Liganden meist eine Koordinationszahl von fünf beobachtet wird.<sup>[73]</sup>

Eine weitere Beobachtung bezüglich des Kobalt(II)komplexes **46** ist ein reversibler langsamer Farbwechsel von rosa zu violett durch Erwärmung auf 50 °C. Dies ist ein Hinweis auf einen Wechsel der Koordinationsgeometrie und -zahl, wie sie z. B. für das Silicagel beobachtet werden kann.<sup>[75]</sup>

Der Nickel(II)komplex **45** zeigt analog zu einem Nickel(II)komplex mit 1,4,7,10-Tetramethyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan als Liganden eine orange Farbe. Für diese Verbindung wird von *Lincoln* eine Bevorzugung der Koordinationszahlen vier und fünf nachgewiesen, da sich die Methylgruppen alle auf der selben Seite der durch die vier Stickstoffatome aufgespannten Ebene befinden.<sup>[69]</sup> Im Unterschied dazu werden für Nickel(II)komplexe mit Cyclen (**32**) als Liganden überwiegend die Koordinationszahlen vier und sechs beobachtet.<sup>[76]</sup>

Der blaue Kupfer(II)komplex **44** sollte eine quadratisch pyramidale Struktur aufweisen, die auch für die Kupfer(II)komplexe mit den ähnlichen Liganden 1,4,7,10-Tetrabenzyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan<sup>[71]</sup> und 1,4,7,10-Tetra-(2-cyanoethyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan<sup>[77]</sup> bereits nachgewiesen wurde. Eine quadratisch pyramidale Struktur wird auch für Zink(II)komplexe mit Cyclenliganden beobachtet.<sup>[78]</sup>

Bei einer Charakterisierung der Übergangsmetallkomplexe **43**, **44**, **45** und **46** über die ESI-Massenspektrometrie werden nur für die Nickel(II)- und Kobalt(II)komplexe Signale mit hoher Intensität für den freien Liganden beobachtet. Diese Beobachtung deutet auf eine vollständige Komplexierung von **41** durch Zink(II)- und Kupfer(II)perchlorat hin. Da jedoch eine Dekomplexierung im Massenspektrometer durch den Zusatz von Säure erfolgen kann, ist eine vollständige Komplexierung von **41** durch Nickel(II)- und Kobalt(II)perchlorat nicht auszuschließen.

Elementaranalysen der vier Komplexe liefern für alle Komplexe zu hohe Kohlenstoffwerte, wobei die Abweichungen zum theoretisch erwarteten Wert zwischen 0.27 und 0.82 Prozentpunkten liegen. Aus diesen Werten errechnet sich eine Komplexierung von mindestens 95 % des Liganden **41**.

Die <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR-Spektren der diamagnetischen Komplexe **43** und **45** zeigen eine Hochfeldverschiebung der Resonanzen für die ersten drei Methylengruppen der

Alkylketten im Vergleich zum freien Liganden **41** und eine abnehmende Auflösung der Signale im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum.

Im Vergleich zu der scharfen Resonanz für die Protonen der Ethano-*o*-Brücken von **41** werden im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **43** zwei Multipletts mit gleicher Integralthöhe beobachtet. Dieses deutet darauf hin, daß durch die Komplexierung mit dem Zinkkation zwei unterschiedliche Sätze von Protonen vorliegen, von denen einer in die Richtung des Übergangsmetallzentrums zeigt. Im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum von **43** werden entsprechend zwei Resonanzen bei  $\delta = 53.7$  ppm und  $\delta = 54.7$  ppm beobachtet. Der Nickel(II)komplex **45** zeigt hingegen nur ein Signal für die Protonen der Ethano-*o*-Brücken. Dies deutet auf einen symmetrischen tetrakoordinierten Übergangsmetallkomplex hin.

Die Löslichkeitseigenschaften dieser vier Übergangsmetall-Cyclen-Komplexe lassen durch die gute Löslichkeit in *o*-NPOE und die Unlöslichkeit in Wasser eine Untersuchung auf die Anionenbindungseigenschaften in Kotransportexperimenten zu. Untersuchungen hydrophober Cyclenkomplexe bezüglich eines Transportes von Aminosäuren und Oligopeptiden<sup>[79]</sup> sowie von Nucleosiden und Nucleotiden mit Imidgruppen<sup>[66]</sup> durch eine Chloroformphase sind bereits durchgeführt worden.

### 3. Untersuchung intermolekularer Bindungen durch $^1\text{H}$ NMR-Titrations

#### 3.1. Einführung

Die Untersuchung der intermolekularen Assoziation von Bindungspartnern in Lösung ist durch die Messung eines physikalischen Parameters des Systems in Abhängigkeit von den Konzentrationen der beteiligten Verbindungen durchführbar. Eine häufig genutzte Möglichkeit für die Bestimmung von Bindungskonstanten ist die  $^1\text{H}$  NMR-Titration, bei der die Änderung der chemischen Verschiebung der Kernspinresonanz eines oder mehrerer Protonen eines Bindungspartners zwischen nicht-assoziiertem Zustand  $\delta_0$  und vollständiger Aggregation  $\delta_{\max}$  beobachtet wird.<sup>[80]</sup>

Für den einfachsten Fall der Bildung eines 1:1 Assoziates IA zwischen Ionophor I und Analyt A ist die Bindungskonstante  $K_{11}$  über Gleichung 1 definiert:

$$K_{11} = \frac{[\text{IA}]}{[\text{I}] \cdot [\text{A}]} = \frac{[\text{IA}]}{([\text{I}]_0 - [\text{IA}]) \cdot ([\text{A}]_0 - [\text{IA}])} \quad \text{Gl. 1}$$

Die beobachtete Änderung der chemischen Verschiebung einer Protonenresonanz des Ionophors im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum in Abhängigkeit von den Konzentrationen der Bindungspartner ist ein gemittelter Wert zwischen freiem ( $\delta_0$ ) und gebundenem Ionophor ( $\delta_{\text{IA}}$ ), wenn der Austausch schnell auf der NMR-Zeitskala ist, so daß Gleichung 2 gilt:

$$\delta_{\text{beob}} = \frac{[\text{A}]}{[\text{A}] + [\text{IA}]} \cdot \delta_0 + \frac{[\text{IA}]}{[\text{A}] + [\text{IA}]} \cdot \delta_{\text{IA}} \quad \text{Gl. 2}$$

Durch Zusammenführen von Gleichung 1 und 2 bei Verwendung von Differenzen der chemischen Verschiebung ( $\Delta\delta = \delta_0 - \delta_{\text{beob}}$ ;  $\Delta\delta_{\max} = \delta_0 - \delta_{\text{IA}}$ ) ergibt sich Gleichung 3:

$$\Delta\delta = \Delta\delta_{\max} \cdot \frac{1}{2 \cdot [\text{A}]_0} \cdot \left( [\text{I}]_0 + [\text{A}]_0 + \frac{1}{K_{11}} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \cdot \left( [\text{I}]_0 + [\text{A}]_0 + \frac{1}{K_{11}} \right)^2 - [\text{I}]_0 \cdot [\text{A}]_0} \quad \text{Gl. 3}$$

Die Messung der chemischen Verschiebung einer Protonenresonanz des Ionophors  $\Delta\delta$  in Abhängigkeit der Konzentrationen der Bindungspartner  $[I]_0$  und  $[A]_0$  führt zu den Titrationspunkten. Diese Meßpunkte werden durch iterative Methoden an Gleichung 3 angepasst, so daß als Lösungen der Gleichung die Bindungskonstante  $K_{11}$  und die chemische Verschiebung des Aggregates  $\Delta\delta_{\max}$  erhalten wird.<sup>[81]</sup> Gleichung 3 gilt allerdings nur bei einer Bindungsstöchiometrie von 1:1.

Die Stöchiometrie eines Aggregates kann mit verschiedenen Methoden überprüft werden. So sind eine Reihe von Auftragungen der Messwerte möglich, die im Fall einer 1:1 Bindung näherungsweise zu einer linearen Funktion führen müssen.<sup>[80]</sup> Eine dieser Möglichkeiten ist eine Auftragung nach *Scatchard*. Bei diesem Graphen wird der Quotient aus der Änderung der chemische Verschiebung einer Protonenresonanz  $\Delta\delta$  und dem Molenbruch X über der Änderung der chemischen Verschiebung  $\Delta\delta$  aufgetragen.

Eine weitere gängige Methode ist eine Auftragung nach *Job*.<sup>[82]</sup> Hier werden Lösungen der Bindungspartner mit der identischen Konzentration in verschiedenen Verhältnissen gemischt und die beobachtete Änderung der chemische Verschiebung einer Protonenresonanz  $\Delta\delta$  wird als Produkt mit dem Molenbruch X über dem Molenbruch X aufgetragen. Der Abzissenabschnitt des Maximums dieser Kurve gibt die Stöchiometrie dieses Assoziates an. Theoretisch ist durch diese Auftragung auch ein Nachweis für Assoziate höherer Stöchiometrien möglich, in der Praxis werden jedoch häufig nur eindeutige Ergebnisse bei 1:1 Assoziaten erhalten.<sup>[80]</sup>

Aus der Bindungskonstanten  $K_{11}$  läßt sich über Gleichung 4 die molare Freie Standard-Bindungsenthalpie  $\Delta G^\circ$  mit  $T = 298.15 \text{ K}$  und  $R = 8.31441 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$  berechnen.<sup>[80]</sup>

$$\Delta G^\circ = - R \cdot T \cdot \ln (K_{11} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}) \quad \text{Gl. 4}$$

Durch temperaturabhängige Messungen ist über die *van 't Hoff*'sche-Gleichung 5 eine zusätzliche Bestimmung der thermodynamischen Parameter molare Standard-Bindungsenthalpie  $\Delta H^\circ$  und Entropie  $\Delta S^\circ$  möglich, so daß über die Enthalpie  $\Delta H^\circ$  ein Maß für den Energieinhalt der bei der Assoziation geknüpften Bindungen erhalten werden kann:

$$R \cdot \ln (K_{11} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}) = - \Delta H^\circ \cdot T^{-1} + \Delta S^\circ \quad \text{Gl. 5}$$

Alternativ zu temperaturabhängigen  $^1\text{H}$  NMR-Titrationsen ist auch eine kalorimetrische Bestimmung der molaren Freien Standard-Enthalpie  $\Delta G^\circ$  und der Entropie  $\Delta S^\circ$  im Titrationskalorimeter möglich.

Bei den hier durchgeführten  $^1\text{H}$  NMR-Titrationsen wird  $\text{D}_6$ -DMSO als Lösungsmittel verwendet, da alle zu untersuchenden Ionophore in diesem Medium gut löslich sind und dadurch eine Vergleichbarkeit der ermittelten Bindungskonstanten gewährleistet ist.

Aprotische Lösungsmittel eignen sich für Bindungsstudien neutraler Ionophore, die nur Ion-Dipol-Wechselwirkungen ausbilden. Konkurrierende Wasserstoffbrückenbindungen protischer Lösungsmittel unterdrücken hingegen die Wechselwirkungen zwischen Ionophor und Analyt stärker. Aufgrund der hohen Polarität von DMSO sollte jedoch die Selektivität der Analytbindung in Wasser ähnlich sein.

### **3.2. Bindung von Nitrationen und anderen anorganischen Anionen durch Thioharnstoffmakrocyclen in $\text{D}_6$ -DMSO**

DFT-Rechnungen (siehe Kapitel 1.2. in Abbildung 8) haben gezeigt, daß die Makrocyclen **3** und **4** aufgrund der trigonalen  $\text{C}_3$ -symmetrischen Anordnung der drei Thioharnstofffunktionen für eine optimale formselektive Bindung von Nitrationen geeignet sein sollten. Es wird die Ausbildung eines 1:1 Assoziates vorhergesagt, wobei eine Bindung des Nitrations über sechs Wasserstoffbrückenbindungen zu den Thioharnstofffunktionen des Makrocyclus erwartet wird.

Im Gegensatz dazu wird für den Struktur-analogen Makrocyclus **47**<sup>[83]</sup>, der in Abbildung 15 dargestellt ist, nur eine geringe Bindung von Nitrationen prognostiziert, obwohl der Durchmesser des Hohlraumes zwischen dem für **3** und **4** liegt. Die Hinderung für das Nitration wird aus sterischen Gründen erwartet, da der makrocyclische Hohlraum durch die Wasserstoffatome in der 2-Position des Aromaten entscheidend verkleinert wird.

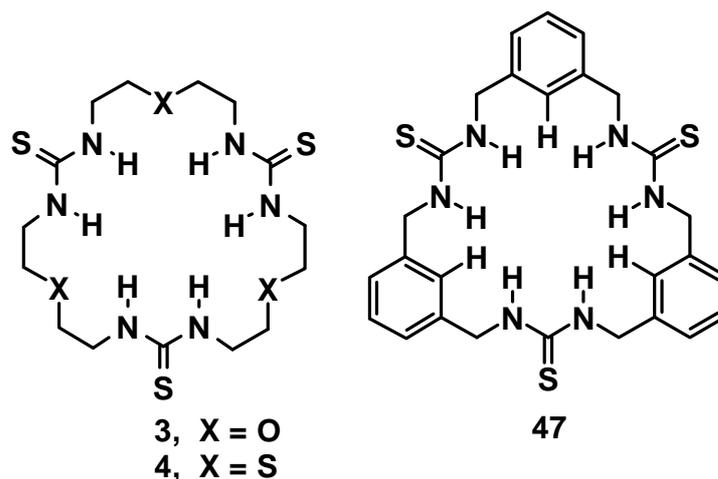


Abbildung 15: Struktur der neutralen  $C_3$ -symmetrischen Ionophore **3**, **4** und **47**<sup>[83]</sup>

Für den bei der Synthese von **3** als Nebenprodukt entstandenen dimeren Makrocyclus **14** wird aufgrund der räumlichen Anordnung der zwei Bindungsstellen keine nennenswerte Bindungskonstante für eine 1:1 Assoziat mit dem Nitration erwartet, wobei hier jedoch die Ausbildung von Assoziaten höherer Stöchiometrien denkbar ist.

Die Änderung der chemischen Verschiebung der Resonanzen von den makrocyclischen Thioharnstoffprotonen in Abhängigkeit von dem Molenbruch der Bindungspartner und die Bindungskurven sind in Abbildung 16 dargestellt. Die Bindungskonstanten gegenüber dem Nitration in  $D_6$ -DMSO, die durch iterative Anpassung des mathematischen Modelles aus Gleichung 3 an die experimentell beobachteten chemischen Verschiebungen resultieren sind zusammen mit der molaren Freien Standard-Energie  $\Delta G^\circ$ , die aus Gleichung 4 erhalten wird, in Tabelle 4 zusammengefaßt. Der R-Wert ist ein Maß für die Güte der Anpassung der Titrationsdaten an das 1:1 Bindungsmodell.

Tabelle 4: Bindungskonstanten  $K_{11}$  für eine Assoziation von Nitrationen durch **3**, **4**, **47** und **14** in  $D_6$ -DMSO

Ionophor	$K_{11}$ [ $L \cdot mol^{-1}$ ]	R	$\Delta\delta_{\text{beob}}$	$\Delta\delta_{\text{max}}$	$\Delta G^\circ$ [ $kJ \cdot mol^{-1}$ ]
<b>3</b>	$17.1 \pm 0.4$	0.9999	0.23 (16 äq.)	0.32	- 7.0
<b>4</b>	$0.03 \pm 0.11$	0.9982	0.10 (40 äq.)	6.7	+ 8.7
<b>47</b>	$0.04 \pm 0.13$	0.9972	0.08 (40 äq.)	3.6	+ 8.0
<b>14</b>	$0.08 \pm 0.24^{\text{a)}$	0.9867	0.12 (40 äq.)	3.3	+ 6.3

<sup>a)</sup> 1:1 Stöchiometrie der Bindung von Nitrationen kann nicht nachgewiesen werden

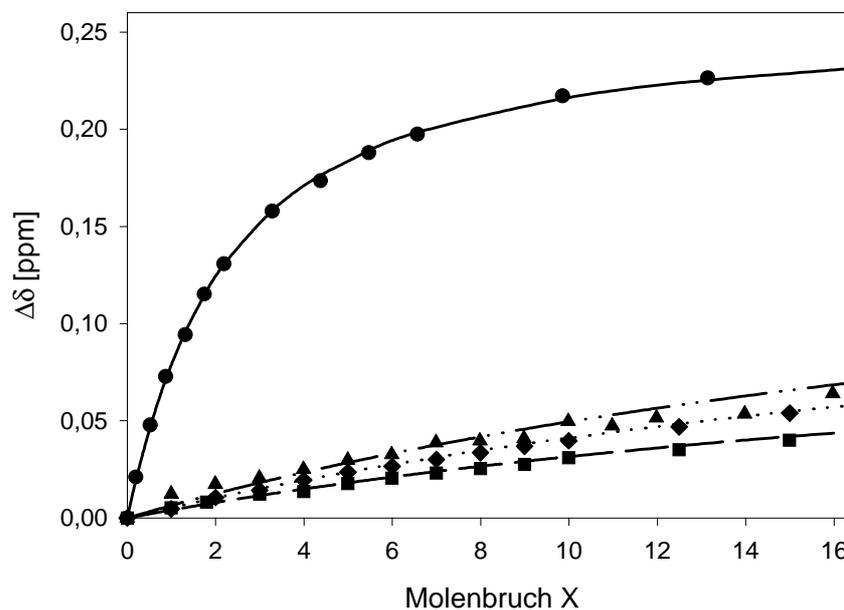


Abbildung 16: Änderung der chemische Verschiebung der Resonanzen von den Thioharnstoffprotonen der Makrocyclen **3** (●, —), **4** (◆, ···), **47** (■, - -) und **14** (▲, - · -) in D<sub>6</sub>-DMSO

Für die iterative Bestimmung der Bindungskonstanten nach Gleichung 3 wird ein 1:1 Bindungsmodell angenommen. Diese Annahme muß durch die Methode der kontinuierlichen Variation über eine Auftragung nach *Job* oder über eine Auftragung der Titrationsdaten nach *Scatchard* bestätigt werden.

Der Ionophor **3** zeigt sowohl für die Auftragung nach *Job* in Abbildung 17 als auch nach *Scatchard* in Abbildung 18 eindeutig die Bildung eines 1:1 Assoziates mit Nitrationen. Auch für die Makrocyclen **4** und **47** kann durch die Linearität der Auftragung nach *Scatchard* in Abbildung 19 eine 1:1 Stöchiometrie für die Bindung von Nitrationen nachgewiesen werden.

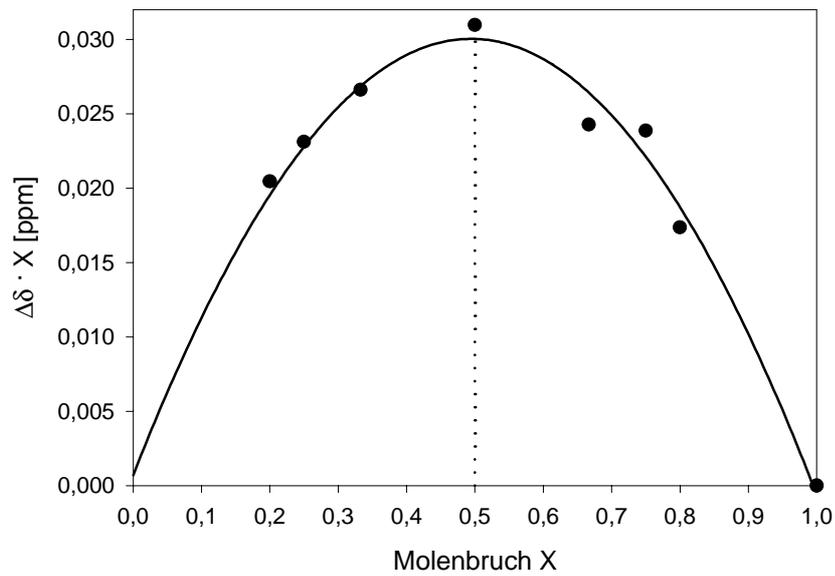


Abbildung 17: *Job*-Auftragung für das **3** :  $\text{NBu}_4\text{NO}_3$  Assoziat in  $\text{D}_6$ -DMSO

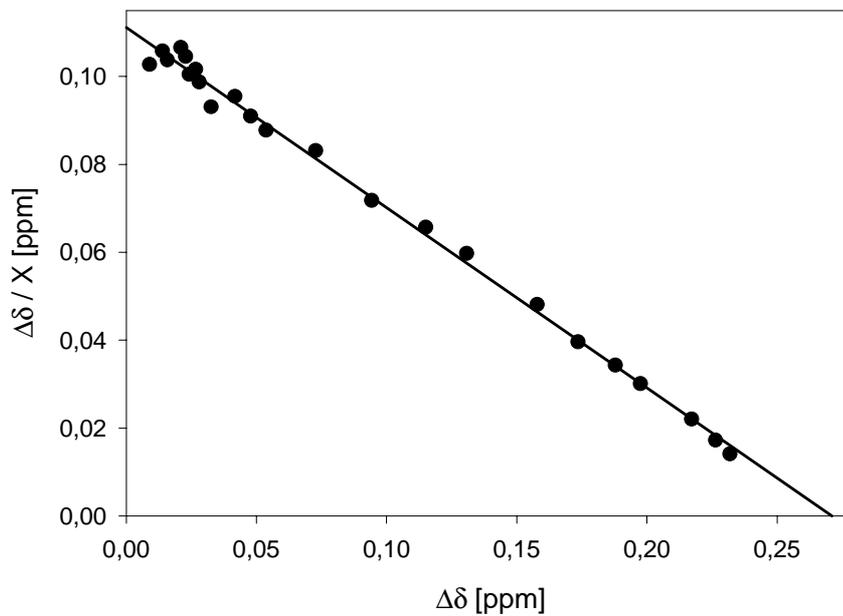


Abbildung 18: *Scatchard*-Auftragung für das **3** :  $\text{NBu}_4\text{NO}_3$  Assoziat in  $\text{D}_6$ -DMSO

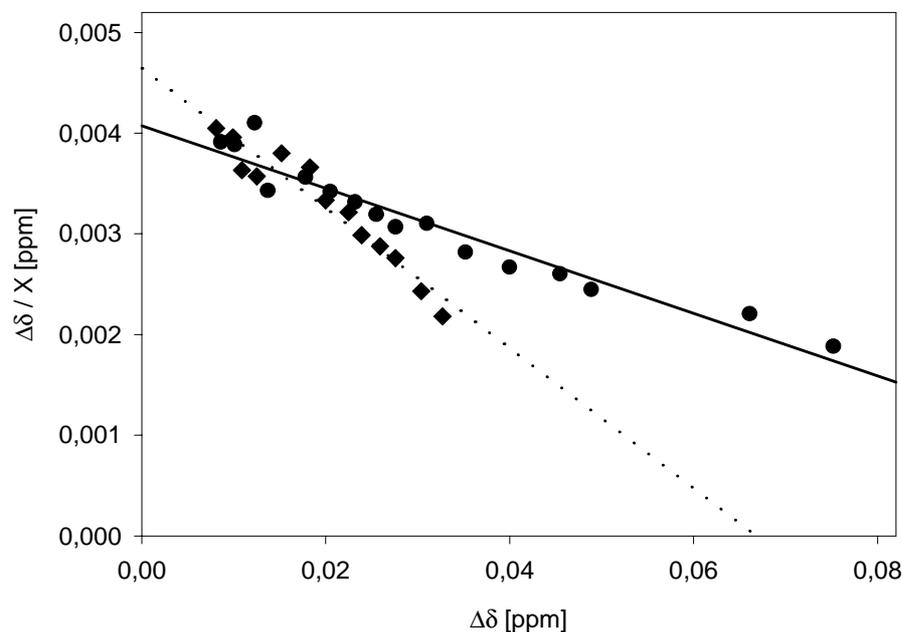


Abbildung 19: *Scatchard*-Auftragungen für die Assoziante **4** :  $\text{NBu}_4\text{NO}_3$  ( $\blacklozenge$ ,  $\cdots$ ) und **47** :  $\text{NBu}_4\text{NO}_3$  ( $\bullet$ ,  $\text{—}$ ) in  $\text{D}_6$ -DMSO

Im Gegensatz dazu ist für Verbindung **14** kein Nachweis einer 1:1 Bindungsstöchiometrie von Nitrationen möglich. Dies Ergebnis steht im Einklang mit der geringen Güte der Anpassung an das 1:1 Bindungsmodell mit  $R = 0.9867$ . Allerdings ist auch keine bessere Anpassung an Bindungsmodelle höherer Stöchiometrien möglich. Dies deutet auf eine unspezifische Bindung von Nitrationen in  $\text{D}_6$ -DMSO hin. Außerdem wird das Nitration nur schwach von Verbindung **14** gebunden. Der Makrocyclus hat offensichtlich ein ungünstiges Bindungsmotiv für eine selektive Bindung von Nitrationen, so daß die Assoziation unspezifisch und schwach sein muß.

Anders verhält es sich bei den  $\text{C}_3$ -symmetrischen Makrocyclen **3**, **4** und **47**, für die eine definierte 1:1 Bindungsstöchiometrie nachgewiesen werden kann. Lediglich der Ionophor **3** bindet Nitrationen mit einer signifikanten Affinität, während die Ionophore **4** und **47** nur eine schwache Bindung von Nitrationen mit Bindungskonstanten  $K_{11} < 1 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  zeigen.

Verbindung **47** hat zwar eine ähnliche Symmetrie und Anordnung der Bindungsstellen wie der Ionophor **3**, aber die Wasserstoffatome in der 2-Position des Aromaten zeigen in den Hohlraum, so daß sie das zu bindende Gastion aus sterischen Gründen behindern.

Zusätzlich kommt es durch sterische Hinderung zwischen diesen Wasserstoffatomen und den Stickstoffatomen der Thioharnstoffe zu einer verdrillten Struktur des Ionophors **47**, so daß eine Bindung des planaren Nitrations erschwert wird.

Der Makrocyclus **4** ist dem Ionophor **3** am ähnlichsten. Der einzige Unterschied besteht in der Verknüpfung der drei Thioharnstoffe durch Thioetherbrücken an Stelle der Etherbrücken. Die DFT-Rechnungen (siehe Kapitel 1.2. in Abbildung 8) sagen voraus, daß durch diese kleine Veränderung der durch den Makrocyclus aufgespannte Hohlraum optimal für eine formselektive Bindung von Nitrationen sein sollte. Diese Prognose bestätigt sich nicht, da nur eine geringfügige Bindung der Nitrationen beobachtet wird. Der Grund für diese im Vergleich zu **3** geringere Affinität kann an einer aus moleküldynamischen-Simulation vorhergesagten höheren Flexibilität des Ionophors durch die größeren Schwefelatome im makrocyclischen Ring liegen. Diese Flexibilität führt zu einer geringeren Vororientierung der Bindungsstellen, erschwert aus entropischen Gründen die Bindung des Nitrations oder läßt sogar den Hohlraum in sich zusammenfallen.

Durch den Ionophor **3** wird die aus DFT-Rechnungen vorhergesagte formselektive 1:1 Bindung von Nitrationen erfüllt. Eine Einschränkung der Mobilität des Ionophors auf der NMR-Zeitskala ist durch diese Bindung anhand einer zunehmenden Auflösung der Resonanzen für die Methylenprotonen in Nachbarstellung zu den Sauerstoffatomen des Cyclus zu beobachten.

Auch das Gegenion des Nitrations kann an den Makrocyclus binden und die Variation des Kations sollte einen Einfluß auf die Bindungsaffinität zum Nitrations haben. Für  $^1\text{H}$  NMR-Titrations werden in der Regel Tetrabutylammoniumsalze eingesetzt, da sie gute Löslichkeitseigenschaften in allen gängigen Lösungsmitteln besitzen. Ein Einfluß auf den Bindungsprozeß von **3** durch die Verwendung von  $\text{NaNO}_3$  wäre somit ein Hinweis für die Assoziation des Salzes. Die Titrationsdaten von **3** gegenüber  $\text{NBu}_4\text{NO}_3$  und  $\text{NaNO}_3$  sind in Abbildung 20 dargestellt.

Für die  $^1\text{H}$  NMR-Titration von **3** mit  $\text{NaNO}_3$  ergibt sich eine Bindungskonstante von  $K_{11} = 23.2 \pm 0.6 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Dies ist im Vergleich zu  $\text{NBu}_4\text{NO}_3$  eine Erhöhung um 35 % und deutet auf eine zusätzliche Assoziation des Gegenions, vermutlich an die Schwefelatome der Thiocarbonylgruppen hin.

Die Bindung des Nitrations wird durch das Natriumion im Vergleich zum Tetrabutylammoniumion verstärkt, da dieses Kation durch eine bessere Koordinierung an den Makrocyclus **3** die Thioharnstoffbindungen stärker polarisieren kann.

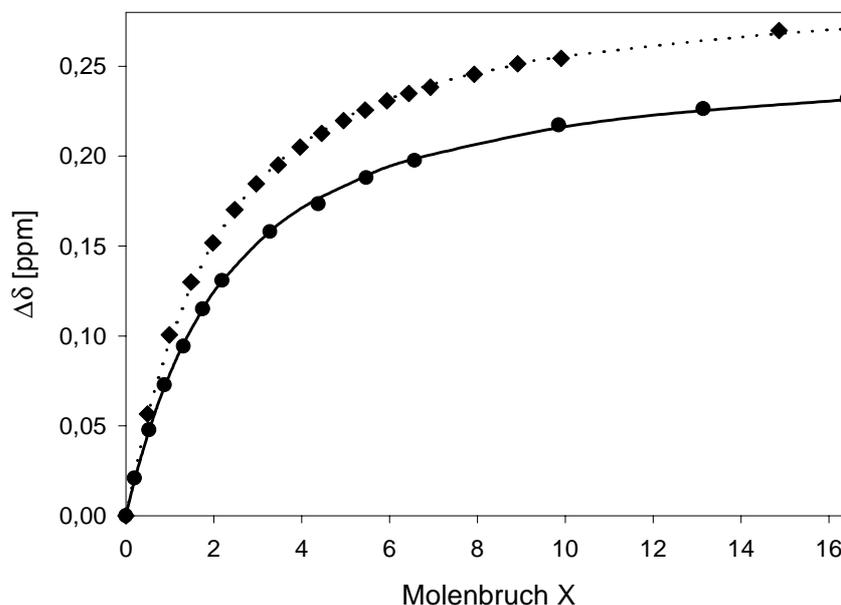


Abbildung 20: Änderung der chemischen Verschiebung der Resonanzen von den Thioharnstoffprotonen des Makrocyclus **3** durch Zugabe von  $\text{NBu}_4\text{NO}_3$  (●, —) bzw.  $\text{NaNO}_3$  (◆, ⋯) in  $\text{D}_6\text{-DMSO}$

Die Bindungskonstanten von  $K_{11} \cong 20 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  gehören zu den größten, die für eine Bindung von Nitrationen in DMSO durch einen neutralen Ionophor bisher gemessen wurde. Die stärkste bisher bekannte Bindung von Nitrationen in DMSO wird für die Porphyrine **48** aus Abbildung 21 beobachtet mit Bindungskonstanten zwischen  $K_{11} = 55$  und  $160 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ .<sup>[84]</sup> Diese Substanzen bevorzugen jedoch deutlich kugelförmige Halogenide mit Bindungskonstanten in der Größenordnung von  $K_{11} > 10^5 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  für das Chlorid- bzw.  $K_{11} \cong 10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  für das Bromidion.

Der Makrocyclus **49** bindet in DMSO das Nitration mit einer Bindungskonstanten von  $K_{11} = 20 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ , bevorzugt jedoch die tetraedrischen Anionen Hydrogensulfat mit  $K_{11} = 1,7 \cdot 10^3 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  und Dihydrogenphosphat mit  $K_{11} = 1,5 \cdot 10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  deutlich.<sup>[85]</sup> Die selektive Bindung von Phosphatanionen ist bereits für diverse  $\text{C}_3$ -symmetrische neutrale Ionophore nachgewiesen worden.<sup>[86]</sup>

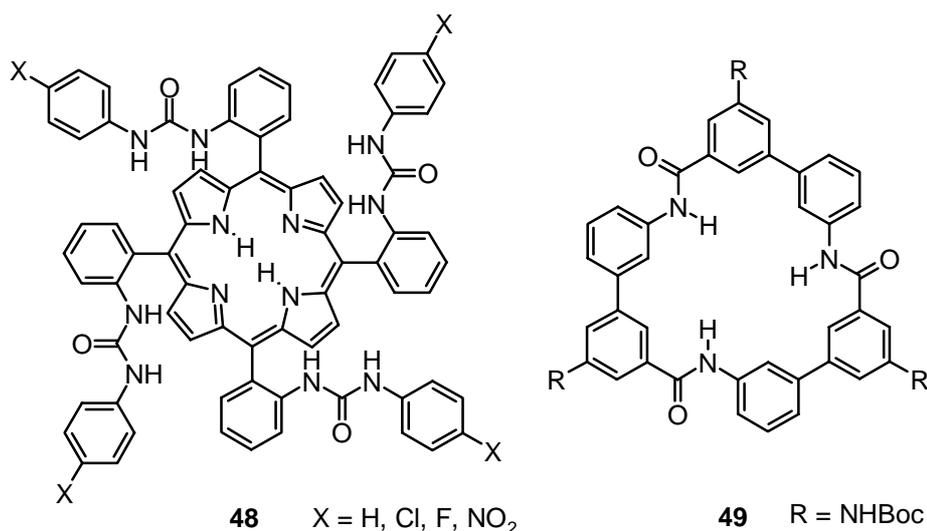


Abbildung 21: Neutrale Ionophore mit hohen Bindungskonstanten für das Nitration in D<sub>6</sub>-DMSO<sup>[84, 85]</sup>

Daher ist die Untersuchung der Bindungseigenschaften des Ionophors **3** im Vergleich zu anderen Anionen von besonderem Interesse, um dadurch Selektivitäten abschätzen zu können. Es werden die Tetrabutylammoniumsalze des Acetat-, Cyanid-, Fluorid-, Bromid-, Iodid-, Hydrogensulfat-, Sulfat-, Chlorid- und Dihydrogenphosphations für eine <sup>1</sup>H NMR-Titration von **3** in D<sub>6</sub>-DMSO ausgewählt. Die Titrationskurven sind Abbildung 22 - 24 zu entnehmen.

Der unterschiedliche pK<sub>S</sub>-Wert der verschiedenen Anionen führt jedoch zu Schwierigkeiten bei einer Selektivitätsbetrachtung durch einen direkten Vergleich der Bindungskonstanten. Der Einfluß ist dadurch gegeben, daß ein Anion mit zunehmender Basizität ein stärkerer Wasserstoffbrücken-Akzeptor ist und somit allein durch diesen Umstand eine stärkere Bindungskonstante zeigen kann. Den Ergebnissen für die Bindungskonstanten K<sub>11</sub> aus den <sup>1</sup>H NMR-Titrationsen in D<sub>6</sub>-DMSO sind aus diesem Grund die pK<sub>S</sub>-Werte der zu den Anionen korrespondierenden Säuren aus einer wäßrigen Lösung bei 25 °C in Tabelle 5 gegenübergestellt.

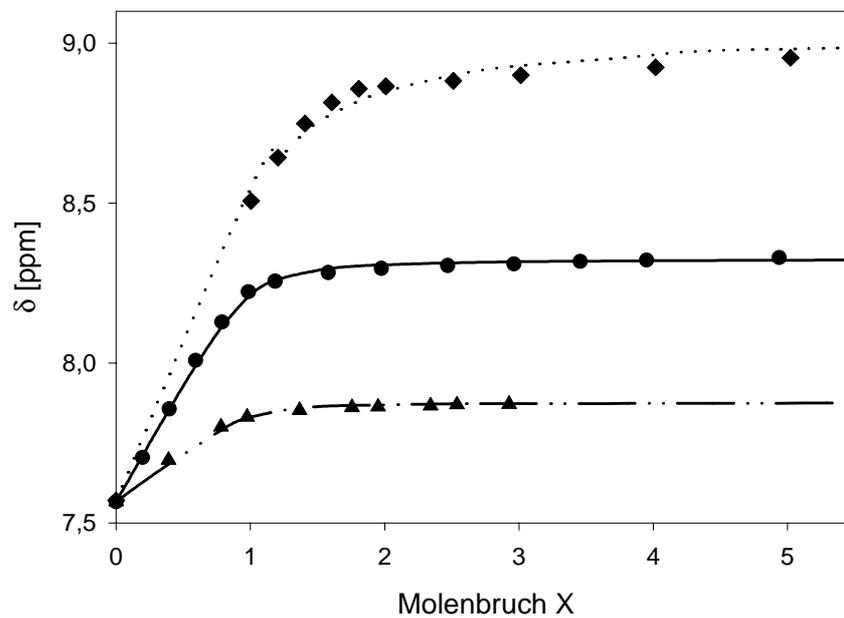


Abbildung 22: Titrationskurven von **3** durch Zugabe von NBu<sub>4</sub>OAc (●, —), NBu<sub>4</sub>CN (▲, - •• -) und NBu<sub>4</sub>F (◆, ••••) in D<sub>6</sub>-DMSO

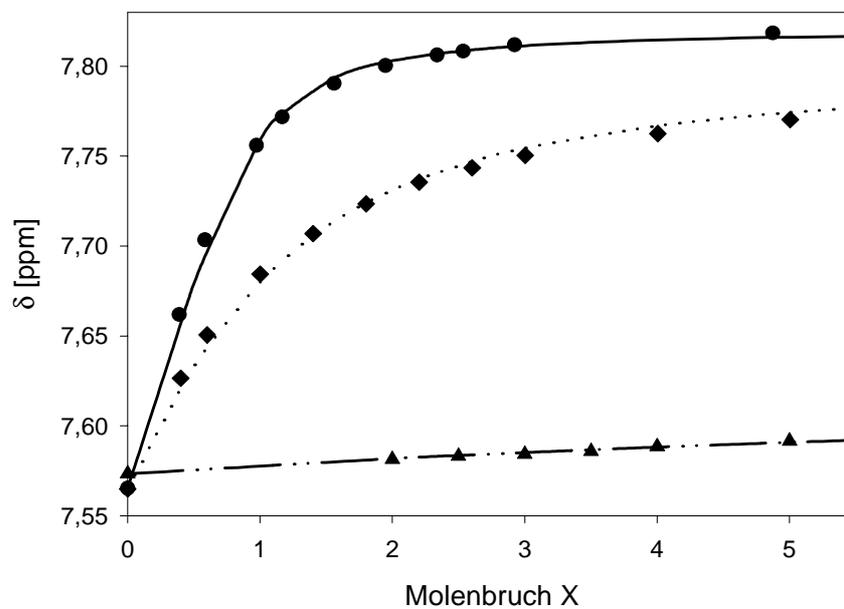


Abbildung 23: Titrationskurven von **3** durch Zugabe von NBu<sub>4</sub>Br (●, —), NBu<sub>4</sub>I (▲, - •• -) und NBu<sub>4</sub>HSO<sub>4</sub> (◆, ••••) in D<sub>6</sub>-DMSO

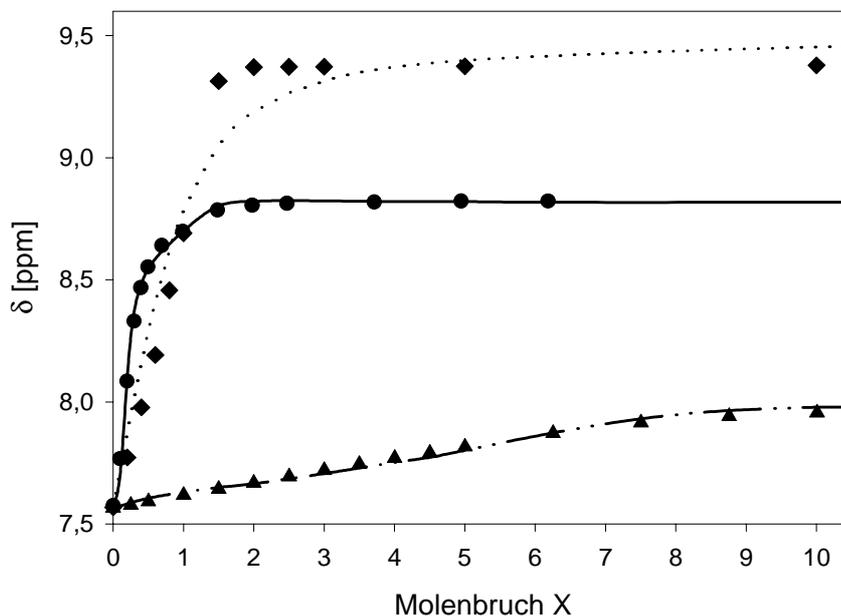


Abbildung 24: Titrationskurven von **3** durch Zugabe von  $\text{NBu}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  (●, —),  $\text{NBu}_4\text{Cl}$  (▲, -••-) und  $(\text{NBu}_4)_2\text{SO}_4$  (◆, ••••) in  $\text{D}_6\text{-DMSO}$

Tabelle 5: Bindungskonstanten  $K_{11}$  von **3** gegenüber verschiedenen Tetrabutylammoniumsalzen in  $\text{D}_6\text{-DMSO}$

Anion	$K_{11}$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]	$\text{pK}_S^{[3]}$	R	$\Delta\delta_{\text{beob}}$ [ppm]	$\Delta\delta_{\text{max}}$ [ppm]	$\Delta G^\circ$ [ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]
$\text{NO}_3^-$	$17.1 \pm 0.4$	-1.32	0.9999	0.23 (16 äq.)	0.32	-7.0
$\text{OAc}^-$	$1260 \pm 260$	+4.75	0.9987	0.76 (5.0 äq.)	0.76	-17.7
$\text{CN}^-$	$1300 \pm 570$	+9.31	0.9956	0.31 (3.0 äq.)	0.31	-17.8
$\text{F}^-$	$200 \pm 30^{\text{a}}$	+3.45	0.9964	1.5 (10 äq.)	1.5	-13.1
$\text{Br}^-$	$400 \pm 40$	ca. -9	0.9991	0.26 (10 äq.)	0.26	-14.9
$\text{I}^-$	$1.2 \pm 0.3$	ca. -10	0.9984	0.03 (15 äq.)	0.15	-0.45
$\text{HSO}_4^-$	$58.1 \pm 4.4$	+1.92	0.9978	0.24 (30 äq.)	0.24	-10.1

<sup>a)</sup> Stöchiometrie des Assoziates kann nicht nachgewiesen werden

Die Anpassungen der Titrationsdaten aus Abbildung 22 und 23 ergeben für das 1:1 Bindungsmodell von **3** mit dem jeweiligen Anion die beste Übereinstimmung. Dieses Bindungsmodell kann für das Bromidion über eine in Abbildung 25 dargestellte Auftragung nach *Job* und für die Anionen Acetat, Cyanid, Iodid und Hydrogensulfat über die Linearität der *Scatchard*-Auftragung in Abbildung 26 - 29 bestätigt werden. Lediglich für das Fluoridion ist der Nachweis einer 1:1 Assoziation durch diese Methoden nicht gelungen, wobei allerdings die Güte der Anpassung an ein entsprechendes Bindungsmodell mit  $R = 0.9964$  für eine überwiegende 1:1 Bindung spricht.

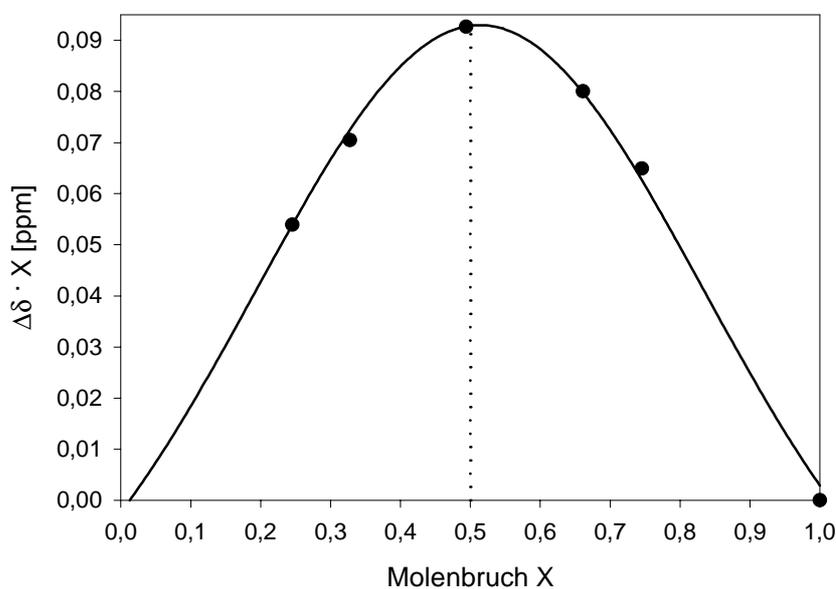


Abbildung 25: *Job*-Auftragung für das **3** : NBu<sub>4</sub>Br Assoziat in D<sub>6</sub>-DMSO

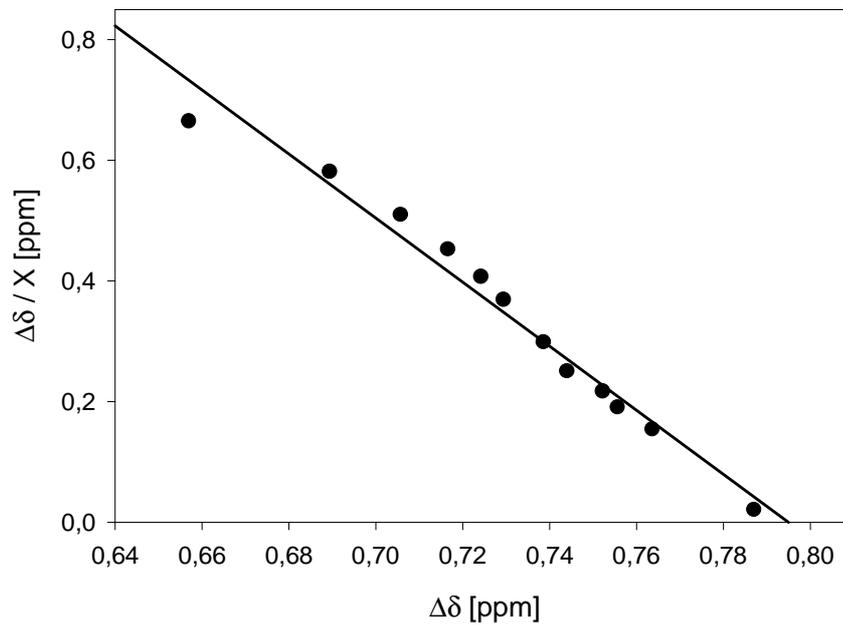


Abbildung 26: Scatchard-Auftragung für das **3** : NBu<sub>4</sub>OAc Assoziat in D<sub>6</sub>-DMSO

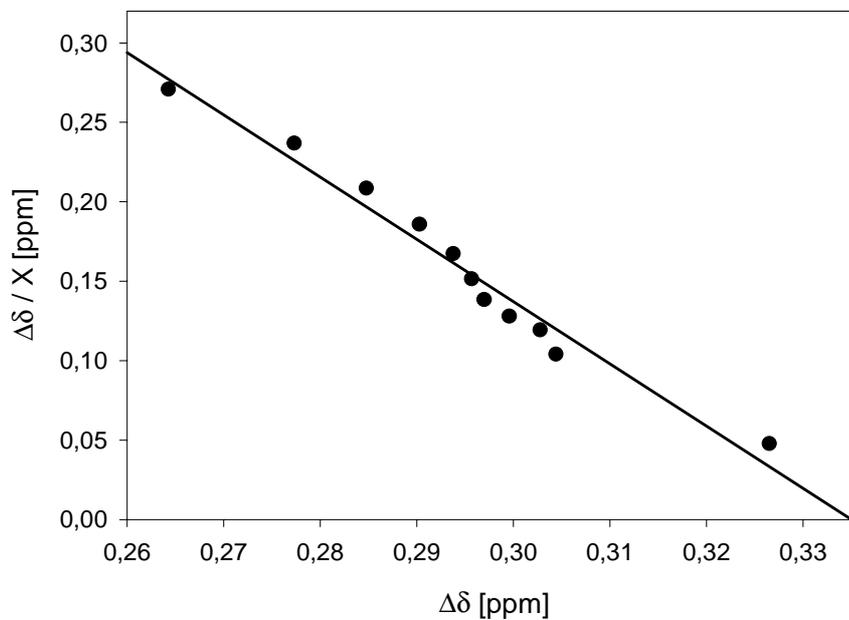
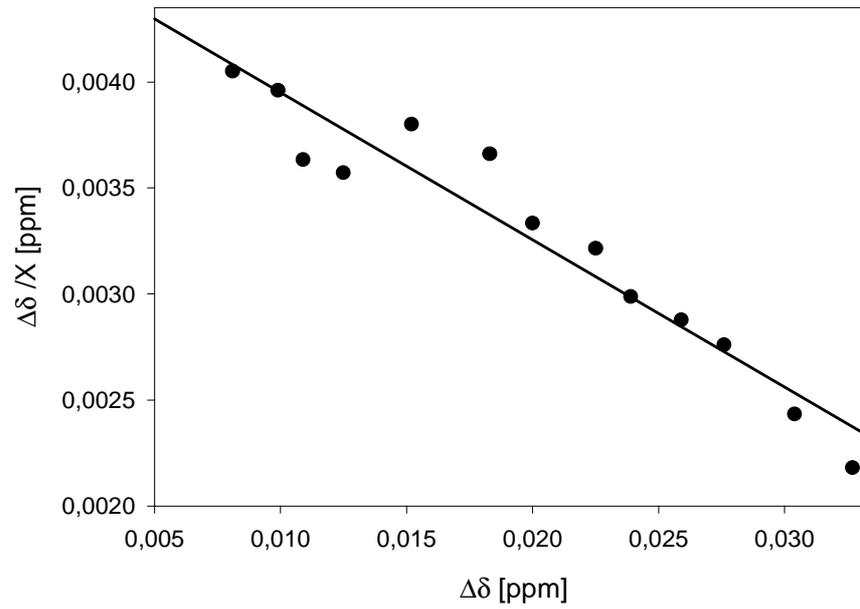
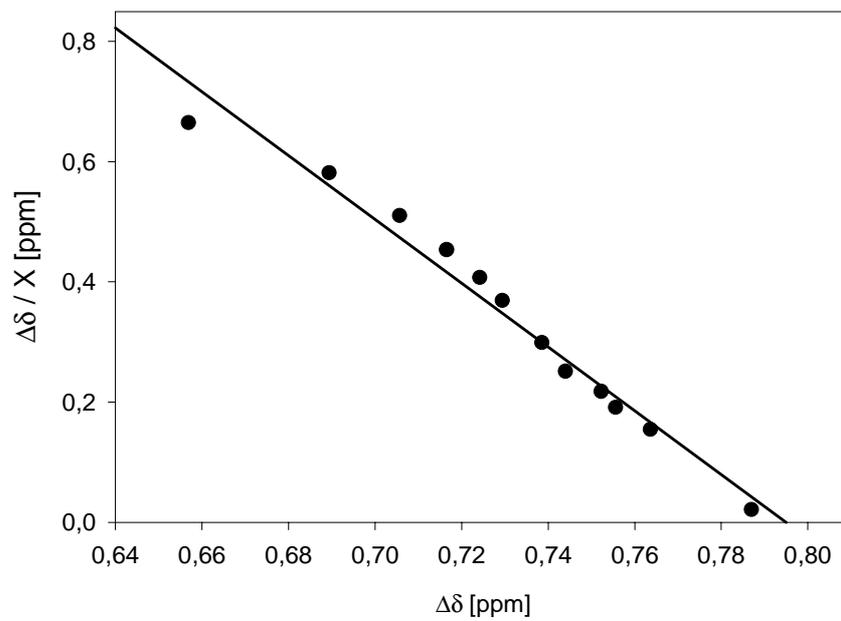


Abbildung 27: Scatchard-Auftragung für das **3** : NBu<sub>4</sub>CN Assoziat in D<sub>6</sub>-DMSO

Abbildung 28: *Scatchard*-Auftragung für das **3** :  $\text{NBu}_4\text{I}$  Assoziat in  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ Abbildung 29: *Scatchard*-Auftragung für das **3** :  $\text{NBu}_4\text{HSO}_4$  Assoziat in  $\text{D}_6\text{-DMSO}$

Im Unterschied dazu sind für die Titrationskurven der Anionen Sulfat, Dihydrogenphosphat und Chlorid aus Abbildung 24 keine sinnvollen Ergebnisse mit einem 1:1 Bindungsmodell erhältlich.

Die Übereinstimmung für die 1:1 Assoziation des Sulfations durch **3** ergibt nur einen Wert von  $R = 0.9745$  und die Anpassung an Bindungsmodelle mit höheren Stöchiometrien ist auch nicht erfolgreich. Bei Betrachtung von Abbildung 24 wird deutlich, daß bis zu einem Molenbruch von  $X = 1.5$  die Titrationskurve für die Assoziation des Sulfations linear steigt, um dann horizontal abzuknicken. Dieses kann für die Ausbildung eines starken Assoziates mit einer mittleren Stöchiometrie von 2:3 sprechen.

Für eine von *Reinhoudt* dargestellte acyclische Verbindung mit vier Harnstoffeinheiten und zwei *N*-Phenylsulfonylgruppen **50a** aus Abbildung 30 wird eine ähnliche, ungewöhnliche 2:3 Stöchiometrie bei der Bindung von Dihydrogenphosphationen in DMSO beobachtet, wobei auch hier die Bindungskonstante nicht korrekt bestimmt werden kann.<sup>[87]</sup>

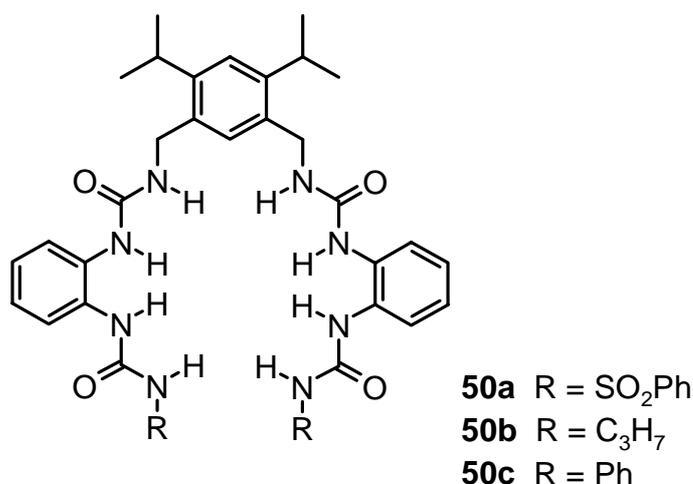


Abbildung 30: Acyclische Ionophore für Dihydrogenphosphationen<sup>[87]</sup>

Bei der Bindung von Dihydrogenphosphat- und Chloridionen führen Anpassungen der Titrationsdaten an Bindungsmodelle mit höheren Stöchiometrien zu guten Ergebnissen für die Titrationskurven, deren Assoziationskonstanten in Tabelle 6 aufgeführt sind.

Tabelle 6: Bindungskonstanten höherer Stöchiometrien  $K_{IA}$  von **3** gegenüber verschiedenen Tetrabutylammoniumsalzen in  $D_6$ -DMSO

Anion	Modell	$K_{IA}$	$pK_S^{[3]}$	$\Delta\delta_{beob}$	$\Delta\delta_{max}$
$SO_4^{2-}$	2 : 3 <sup>a)</sup>	- <sup>b)</sup>	ca. -3	1.8 (15 äq.)	-
$H_2PO_4^-$	2 : 1 <sup>a)</sup>	$5.3 \cdot 10^4 \text{ L}^2 \cdot \text{mol}^{-2}$	+2.12	1.3 (7.5 äq.)	1.4
$Cl^-$	1 : 2 <sup>a)</sup>	$200 \text{ L}^2 \cdot \text{mol}^{-2}$	ca. -6	0.41 (40 äq.)	0.44

<sup>a)</sup> Bindungsmodell kann nicht nachgewiesen werden

<sup>b)</sup> Bindung zu stark für eine Anpassung an ein Bindungsmodell

Im Falle des Dihydrogenphosphations wird die Bindung eines Anions durch zwei Moleküle des Makrocyclus **3** beobachtet. Dabei ist die 2:1 Assoziation so stark, daß die Zwischenstufe der 1:1 Bindung aus den Titrationsdaten nicht ermittelt werden kann.<sup>[88]</sup>

Eine mögliche Erklärung für das Phänomen einer geringen 1:1 Bindungsstärke und einer anschließenden günstigen Assoziation eines dritten Moleküls ist durch einen Konformationswechsel bei der ersten Anlagerung denkbar, die dann eine günstige Geometrie für die Bindung eines zweiten Moleküls des Ionophors aufweist. Diese zweite Assoziation ist dadurch relativ stark und überlagert somit die 1:1 Bindung.

Ein 2:1 Bindungsmodell in  $D_6$ -DMSO ist auch für die acyclischen Verbindungen des Typs **50** aus Abbildung 30 zu beobachten.<sup>[87]</sup> Neben der ungewöhnlichen 3:2 Stöchiometrie von **50a** mit dem Dihydrogenphosphation, zeigt die Verbindung **50b** eine gemischte 1:1 und 2:1 Bindung. Für den Ionophor **50c** wird eine ausschließliche 2:1 Assoziation mit einer Bindungskonstanten von  $K_{21} = 5 \cdot 10^7 \text{ L}^2 \cdot \text{mol}^{-2}$  gegenüber dem Dihydrogenphosphation beobachtet, die somit um drei Zehnerpotenzen größer ist als die für den Makrocyclus **3**. Die Bindung eines Gastmoleküls durch zwei Wirtverbindungen wird auch bei zahlreichen anderen Beispielen beobachtet.<sup>[89]</sup>

Bei der Auswertung der  $^1H$  NMR-Titration von **3** mit Chloridionen in  $D_6$ -DMSO ergibt sich durch die Anpassung an das 1:2 Bindungsmodell die beste Übereinstimmung mit den Titrationspunkten. Analog zu der Bindung von Phosphationen ist eine Berechnung der Bindungskonstanten für die 1:1 Zwischenstufe nicht möglich,<sup>[88]</sup> so daß auch hier von einer starken Bevorzugung der Assoziation eines dritten Moleküls auszugehen ist.

Eine 1:2 Bindung von Nitrationen durch einen bicyclischen protonierten Cryptanden ist sowohl im festen Zustand,<sup>[90]</sup> als auch in wäßriger Lösung beobachtet worden.<sup>[91]</sup> Der

für Nitrationen selektive neutrale Makrocyclus **1** zeigt im festen Zustand ebenfalls eine Assoziation von zwei Chloridionen.<sup>[28a, 92]</sup>

Aufgrund der Tatsache, daß für die Assoziation von Phosphat-, Chlorid- und Sulfationen durch **3** keine 1:1 Bindungskonstante charakterisiert werden kann, ist durch den Unterschied des Bindungsmodelles und des Dimensionsunterschiedes der Bindungskonstanten kein Vergleich dieser Daten mit den anderen untersuchten Anionen aus Tabelle 5 möglich.

Um eine Bewertung der 1:1 Bindungskonstanten von **3** gegenüber den verschiedenen Anionen aus Tabelle 5 zu vereinfachen, wird in Abbildung 31 die Bindungskonstante  $K_{11}$  in Abhängigkeit von dem  $pK_S$ -Wert der Anionen aufgetragen. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß der  $pK_S$ -Wert nur die Säurestärke in Wasser angibt. Die in  $D_6$ -DMSO gemessene Bindungskonstante  $K_{11}$  wird jedoch durch die Akzeptorfähigkeit von Wasserstoffbrückenbindungen des jeweiligen Anions beeinflusst. Diese beiden Größen stehen in keinen definiertem Zusammenhang, so daß Abbildung 31 nur zur Veranschaulichung der Abhängigkeit dient. Für strukturell verwandte Verbindungen kann jedoch ein linearer Zusammenhang zwischen dem  $pK_S$ -Wert und einer logarithmischen Auftragung der Bindungskonstanten für Wasserstoffbrücken-Donoren und Akzeptoren beobachtet werden.<sup>[93]</sup>

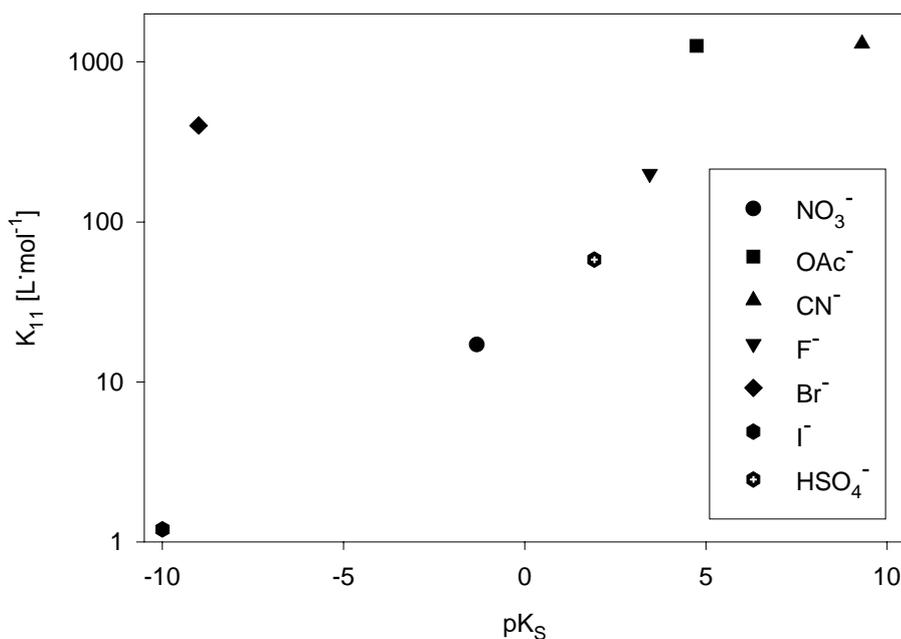


Abbildung 31:  $K_{11}$  über  $pK_S$ -Wert für  $^1H$  NMR-Titrationen von **3** in  $D_6$ -DMSO

Während der Makrocyclus **1** eindeutig eine Selektivität für das Nitrat- und das isostere Acetation zeigt (siehe Kapitel 2.1. in Tabelle 2), kann hier trotz einer formselektiven Bindung von Nitrationen durch **3** nicht von einer Selektivität für Nitrationen in D<sub>6</sub>-DMSO gesprochen werden. Auch das zum Nitration isosterische Acetation nimmt keine herausragende Stellung in Abbildung 31 ein.

Für das lineare Cyanid- und das tetraedrische Hydrogensulfation zeigt sich zwar keine deutlich größere Bindungskonstante, aber es bleibt trotzdem festzuhalten, daß diese Anionen assoziiert werden, obwohl die Bindungsstelle für die Geometrien der Ionen nicht optimal angeordnet sind.

Bei den kugelförmigen Halogenidionen Fluorid, Bromid und Iodid fällt die hohe Bindungskonstante für Bromidionen mit  $K_{11} = 400 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  bei einem  $\text{pK}_S$ -Wert für die korrespondierende Säure von -9 auf. Offensichtlich paßt diese Kugel perfekt in den Hohlraum von **3**, während für das Fluorid- und Iodidion unter Berücksichtigung ihres  $\text{pK}_S$ -Wertes keine Selektivität beobachtet wird. So scheint das Iodidion zu groß für den Hohlraum von **3** zu sein, während das Fluoridion zu klein ist, um alle Bindungsstellen für eine optimale 1:1 Assoziation ausnutzen zu können. Es zeigt sich somit für den Ionophor **3** eine unerwartete Selektivität für das Bromidion in D<sub>6</sub>-DMSO.<sup>[94]</sup>

Als neutrale Ionophore mit Selektivitäten für Bromidionen sind bislang nur die Harnstoff-substituierten Porphyrine **50** aus Abbildung 21 mit deutlich höheren Bindungskonstanten von ca.  $10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  in D<sub>6</sub>-DMSO bekannt.<sup>[84]</sup> Diese außerordentlich hohe Bindungskonstante kommt durch die zusätzliche Assoziation von Lösungsmittelmolekülen zustande, wodurch sich ein optimaler Hohlraum für die Bindung von Bromid- und Chloridionen ausbildet. Das Chloridion wird dabei um den Faktor 10 besser gebunden als das Bromidion.

Ein mit großen kationischen Endgruppen ausgestattetes polyionisches Metallenddimer zeigt in D<sub>6</sub>-DMSO für die Bindung von Bromidionen eine Bindungskonstante von  $K_{11} = 430 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ , wobei auch in diesem Fall Chloridionen durch die zum Ferrocenium analogen Endgruppen gegenüber Bromidionen bevorzugt werden.<sup>[95]</sup> Dieser Ionophor kann im Unterschied zu dem Makrocyclus **3**, der nur durch Ion-Dipol-Wechselwirkungen Anionen assoziiert, elektrostatische Anziehungskräfte ausnutzen und dadurch leichter die Solvathülle verdrängen.

Eine Selektivität für das Bromid- gegenüber dem Chloridion ist für ein Calix[6]aren, daß am *lower-rim* mit drei Harnstoffeinheiten substituiert ist, in CDCl<sub>3</sub> nachgewiesen

worden.<sup>[96]</sup> Bei einer Bindungskonstanten für das Bromidion von  $K_{11} = 1450 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  wird das Chloridion mit  $K_{11} = 480 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  um den Faktor drei schlechter gebunden.

Ein acyclischer Dithioharnstoff zeigt in  $\text{CDCl}_3$  ebenfalls eine scheinbar hohe Bindungskonstante für Bromidionen von  $K_{11} = 2000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ , besitzt aber diesbezüglich keinerlei Selektivität.<sup>[97]</sup> Bei diesen Assoziationskonstanten in  $\text{CDCl}_3$  ist zu beachten, daß sie im Vergleich zu der Bindung des Bromidions von **3** in  $\text{D}_6$ -DMSO geringer einzuschätzen sind, da  $\text{CDCl}_3$  aufgrund seines unpolaren Charakters im Unterschied zu einer polaren Lösungsumgebung nicht in Konkurrenz zu den Bindungsstellen tritt. Eine Selektivitätsbetrachtung für die Assoziation von Bromid- und Chloridionen durch die Verbindung **3** ist aufgrund des unterschiedlichen Bindungsmodelles über die  $^1\text{H}$  NMR-Titrations in  $\text{D}_6$ -DMSO nicht möglich. Offensichtlich paßt jedoch das kugelförmige Bromidion perfekt in den Hohlraum von **3** und wird somit auch formselektiv erkannt. Ein Indiz hierfür ist auch die Güte der Anpassung an das 1:1 Bindungsmodell, da für das Nitrat- und Bromidion die besten Werte mit  $R = 0.9999$  bzw.  $R = 0.9991$  erhalten werden.

Durch DFT-Rechnungen wird die formselektive Bindung von Bromidionen bestätigt. Doch warum ist die Bindung von Bromidionen um den Faktor 20 stärker im Vergleich zum Nitration?

Moleküldynamische-Simulationen zeigen, daß das Nitration nur in einer trigonal planaren Anordnung der Bindungsstellen gebunden wird, während sich für die Assoziation des kugelförmigen Bromidions drei, in Abbildung 32 - 34 dargestellte, Konformationen, in angenäherter  $\text{C}_2$ -,  $\text{C}_3$ - und  $\text{C}_5$ -Symmetrie berechnen lassen. Für die Assoziation des Bromidions ist somit im Vergleich zum Nitration eine geringere Vororientierung des Ionophors **3** nötig. Dadurch ist die Assoziation von Bromidionen entropisch begünstigt, so daß von einer Selektivität der Verbindung **3** gegenüber Bromidionen in  $\text{D}_6$ -DMSO gesprochen werden kann.

Um den Einfluß kleiner Änderungen des Bindungsmotives auf die Assoziation von Bromidionen ermitteln zu können, werden die Bindungskonstanten der Makrocyclen **4** und **47** mit Tetrabutylammoniumbromid bestimmt. Die Titrationskurven sind in Abbildung 35 dargestellt und der Nachweis eines 1:1 Bindungsmodelles ist über die Linearität einer Auftragung nach *Scatchard* aus Abbildung 36 nachgewiesen. Die Bindungskonstanten der verschiedenen Makrocyclen gegenüber dem Bromidion sind in Tabelle 7 aufgeführt.

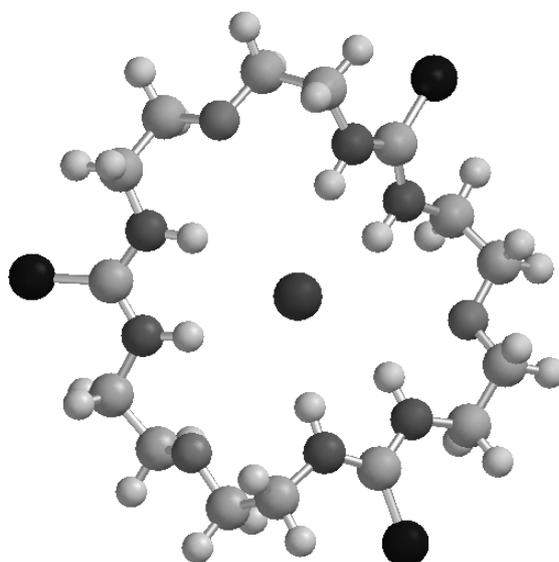


Abbildung 32: Berechnete, angenähert C<sub>2</sub>-symmetrische Konformation von Ionophor **3** für die Bindung des Bromidions

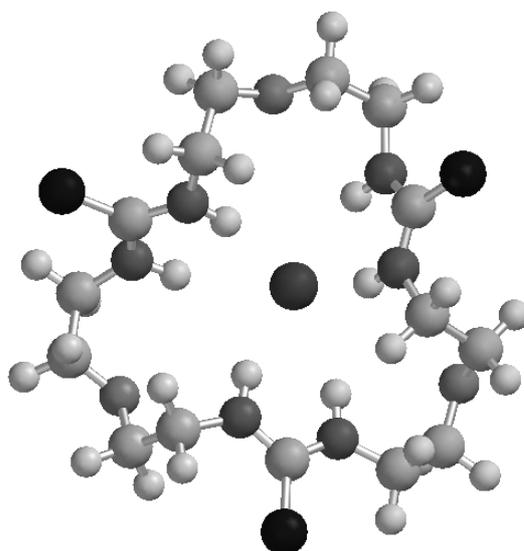


Abbildung 33: Berechnete, angenähert C<sub>3</sub>-symmetrische Konformation von Ionophor **3** für die Bindung des Bromidions

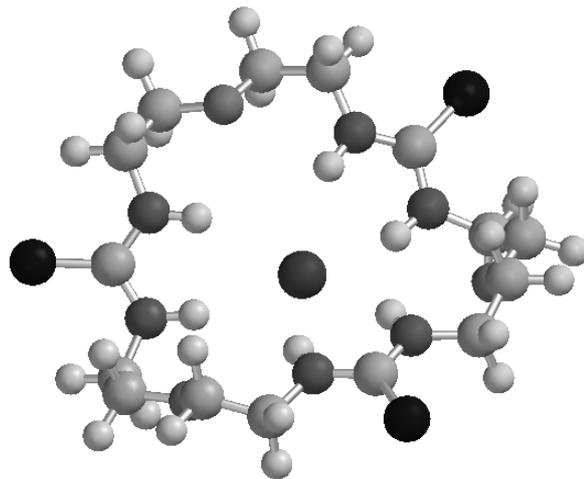


Abbildung 34: Berechnete, angenähert  $C_S$ -symmetrische Konformation von Ionophor **3** für die Bindung des Bromidions

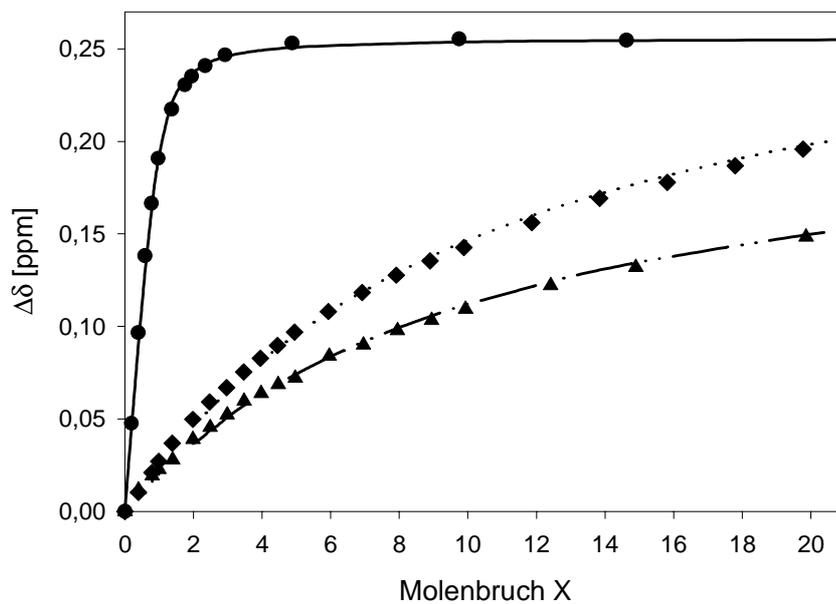


Abbildung 35: Titrationskurven der Makrocyclen **3** (●, —), **4** (▲, -••-) und **47** (◆, ••••) durch Zugabe von  $\text{NBu}_4\text{Br}$  in  $\text{D}_6\text{-DMSO}$

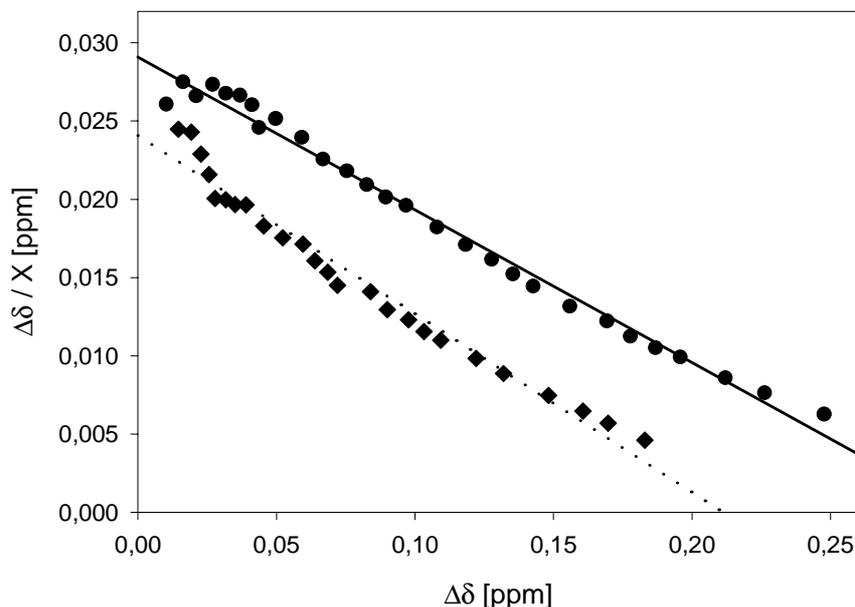


Abbildung 36: *Scatchard*-Auftragungen für die Assoziante **4**: NBu<sub>4</sub>Br (●, —) und **47**: NBu<sub>4</sub>Br (◆, ••••) in D<sub>6</sub>-DMSO

Tabelle 7: Bindungskonstanten K<sub>11</sub> für eine Assoziation des Bromidions durch **3**, **4** und **47** in D<sub>6</sub>-DMSO

Ionophor	K <sub>11</sub> [L·mol <sup>-1</sup> ]	R	Δδ <sub>beob</sub>	Δδ <sub>max</sub>	ΔG° [kJ·mol <sup>-1</sup> ]
<b>3</b>	400 ± 40	0,9991	0,26 (10 äq.)	0,26	-14,9
<b>4</b>	2,6 ± 0,1	0,9994	0,25 (40 äq.)	0,37	-2,4
<b>47</b>	2,8 ± 0,2	0,9993	0,18 (40 äq.)	0,33	-2,6

Analog zu der formselektiven Bindung des Nitrations wird auch bei der Assoziation des Bromidions ein drastischer Einfluß kleiner struktureller Änderungen des Bindungsmotives auf die Bindungskonstante in D<sub>6</sub>-DMSO beobachtet. So sind die Bindungskonstanten von **4** und **47** gegenüber Bromidionen um den Faktor 150 geringer im Vergleich zu **3**. Ein nennenswerter Unterschied zwischen dem Makrocyclus **4** und **47** ist, analog zu der Assoziation von Nitrationen, nicht festzustellen. Aufgrund dieser ähnlichen Beobachtungen sollten die bei der Assoziation von Nitrationen bereits

diskutierten Gründe für die unterschiedliche Stärke der Bindung von Bromidionen durch die verschiedenen Makrocyclen übertragbar sein.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der Makrocyclus **3** eine eindeutig definierte formselektive 1:1 Bindung von Nitrat- und Bromidionen in dem polaren Lösungsmittel D<sub>6</sub>-DMSO aufweist, deren Bindungskonstanten sich in der Größenordnung von bisher bekannten neutralen Ionophoren bewegt.<sup>[84, 85]</sup> DFT-Rechnungen haben sich dabei für die Vorhersage von Formselektivitäten der Bindung als geeignet erwiesen.

Kleinste Änderungen in der berechneten Anordnung der Bindungsstellen führen dabei zu einem deutlichen Verlust der Bindungseigenschaften in D<sub>6</sub>-DMSO. Dies verdeutlicht, daß Berechnungen auf diesen Niveaus ein nützliches Hilfsmittel für die exakte Vorhersage von Bindungsmotiven neuer Ionophore sind.

Einschränkend muß jedoch erwähnt werden, daß keine Rückschlüsse von den DFT-Berechnungen auf die Stärke der Assoziation möglich sind, da sie nur ein statisches Bild des Assoziates liefern und somit ausschließlich sterische und elektronische Faktoren berücksichtigen. Durch Berechnungen über moleküldynamische Simulationen konnte gezeigt werden, daß jedoch zusätzlich entropische Faktoren durch die Flexibilität des Ionophors **3** einen starken Einfluß auf die Selektivität der Bindung haben, so daß eine Assoziation von Bromid- gegenüber Nitrationen bevorzugt wird. Trotzdem bleibt die für praktische Anwendungen der DFT-Berechnungen entscheidende Vorhersage von Bindungskonstanten und Selektivitäten weiterhin ein Problem.

### **3.3. Einfluß kleiner geometrischer Änderungen bei acyclischen Diharnstoff-Ionophoren auf die Bindungskonstante gegenüber dem Nitration in D<sub>6</sub>-DMSO**

Aus DFT-Rechnungen für makrocyclische C<sub>3</sub>-symmetrische Harnstoffe (siehe Kapitel 1.2. in Abbildung 5) hat sich ergeben, daß für eine formselektive Bindung von Nitrationen die Gruppen zur Verknüpfung der drei Thioharnstofffunktionen einen entscheidenden sterischen Einfluß besitzen. Für eine Verbrückung der Thioharnstoffe sollten sich besonders gut planar fixierte Spacer ohne Wasserstoffatome eignen.

Ein Molekülgerüst, daß diese Kriterien optimal erfüllen sollte, ist das Phenazin. Der Einfluß dieser Struktur auf die Anionenbindungseigenschaften in D<sub>6</sub>-DMSO soll durch den acyclischen Phenazindiharnstoff **17** zunächst getestet werden. Für <sup>1</sup>H NMR-

Titrationen ist jedoch die geringe Löslichkeit von **17** in  $D_6$ -DMSO von  $c = 2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  als auch eine geringe Änderung der chemischen Verschiebung der Resonanz für die Harnstoffprotonen durch Addition von Überschüssen der Gastionen problematisch. Trotzdem konnten für einige Anionen Bindungskonstanten berechnet werden.

In Tabelle 8 ist die Änderungen der chemischen Verschiebung der Resonanz von den inneren Singulett- und den äußeren Triplett-Harnstoffprotonen durch Zugabe von 50 Äquivalenten des Gastanions angegeben, sowie die aus den Titrationspunkten berechneten Bindungskonstanten. Abbildung 37 und 38 zeigen, daß für die Salze  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NaPO}_4\text{Et}_2$  und  $\text{NaN}_3$  eine gute Anpassung an das 1:1 Bindungsmodell erreicht wird. Bei dieser iterativen Anpassung wird sowohl das innere als auch das äußere Harnstoffprotonen-Signal berücksichtigt. Ein Nachweis dieser Stöchiometrie durch einen *Scatchard*-Auftragung führt jedoch nicht zum Erfolg.

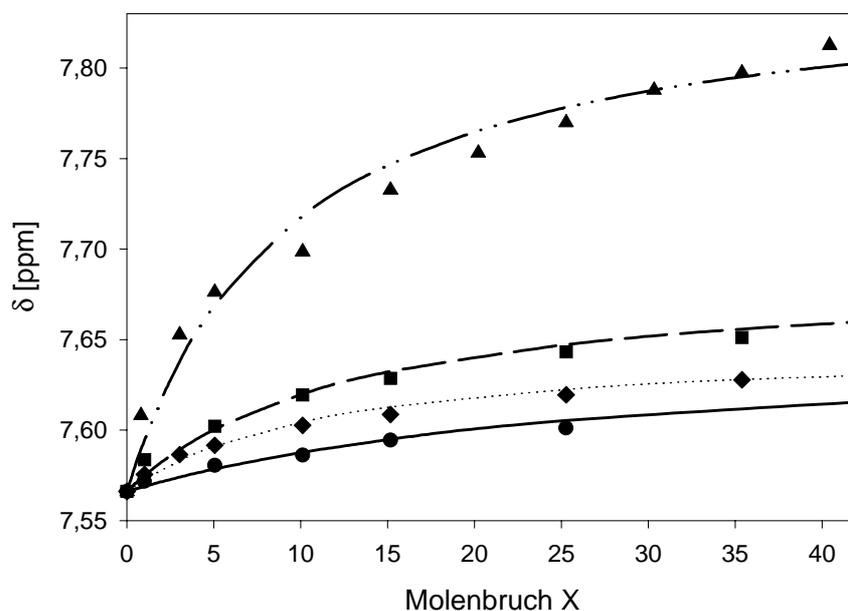


Abbildung 37: Titrationskurve des Triplett-Harnstoffprotons von **17** durch Zugabe von  $\text{NaNO}_2$  (●, —),  $\text{NaPO}_4\text{Et}_2$  (▲, -••-),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (◆, ••••) und  $\text{NaN}_3$  (■, - -) in  $D_6$ -DMSO

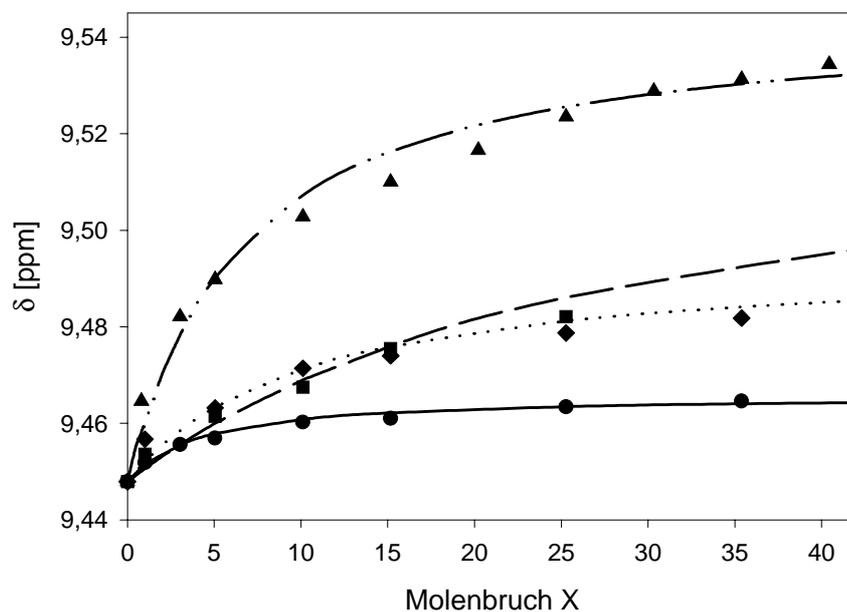


Abbildung 38: Titrationskurve des Singulett-Harnstoffprotons von Ionophor **17** durch Zugabe von  $\text{NaNO}_2$  (●, —),  $\text{NaPO}_4\text{Et}_2$  (▲, -•-),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (◆, ••••) und  $\text{NaN}_3$  (■, - -) in  $\text{D}_6$ -DMSO

Tabelle 8: Bindungskonstante  $K_{11}$  von **17** mit verschiedenen Anionen in  $\text{D}_6$ -DMSO

Anion	$\Delta\delta$ t(NH) [ppm]	$\Delta\delta$ s(NH) [ppm]	$K_{11}$ [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]
$\text{NO}_3^-$ <sup>a)</sup>	0.0123	0.0076	- <sup>c)</sup>
$\text{NO}_3^-$ <sup>b)</sup>	0.0113	0.0077	- <sup>c)</sup>
$\text{NO}_2^-$ <sup>a)</sup>	0.0710	0.0255	$184 \pm 24$ <sup>d)</sup>
$\text{OAc}^-$ <sup>b)</sup>	0.0143	0.0064	- <sup>c)</sup>
$\text{Cl}^-$ <sup>b)</sup>	0.1003	0.0395	$24 \pm 3$ <sup>d)</sup>
$\text{PO}_4\text{Et}_2^-$ <sup>a)</sup>	0.2486	0.0888	$49 \pm 6$ <sup>d)</sup>
$\text{N}_3^-$ <sup>a)</sup>	0.0579	0.0564	$12 \pm 2$ <sup>d)</sup>
$\text{SCN}^-$ <sup>a)</sup>	0.0051	0.0050	- <sup>c)</sup>

<sup>a)</sup> Natriumkation als Gegenion

<sup>b)</sup> Ammoniumkation als Gegenion

<sup>c)</sup> Anpassung der Titrationsdaten an ein Bindungsmodell nicht möglich

<sup>d)</sup> 1:1 Bindungsmodell kann nicht nachgewiesen werden

Aus Tabelle 8 wird deutlich, daß sowohl Nitrat- als auch das isostere basischere Acetation keine nennenswerte Änderung der chemischen Verschiebungen bei dem Ionophor **17** bewirkt, während für das ebenfalls isostere und basische Nitrition eine Bindungskonstante von  $K_{11} = 184 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  berechnet werden kann.

Außerdem wird eine Koordinierung des tetraedrischen Phosphatdiethylesters, des kugelförmigen Chlorid- und des linearen Azidions festgestellt, während das Thiocyanation nicht gebunden wird.

Um eine detaillierte Untersuchung kleiner geometrischer Variationen von acyclischen Diharnstoff-Ionophoren auf die Bindung von Nitrationen in DMSO feststellen zu können, werden die Verbindungen aus Abbildung 39 diesbezüglich über  $^1\text{H}$  NMR-Titrations untersucht. Anstelle des Ionophors **17** wird das analoge löslichere Derivat **27** verwendet.

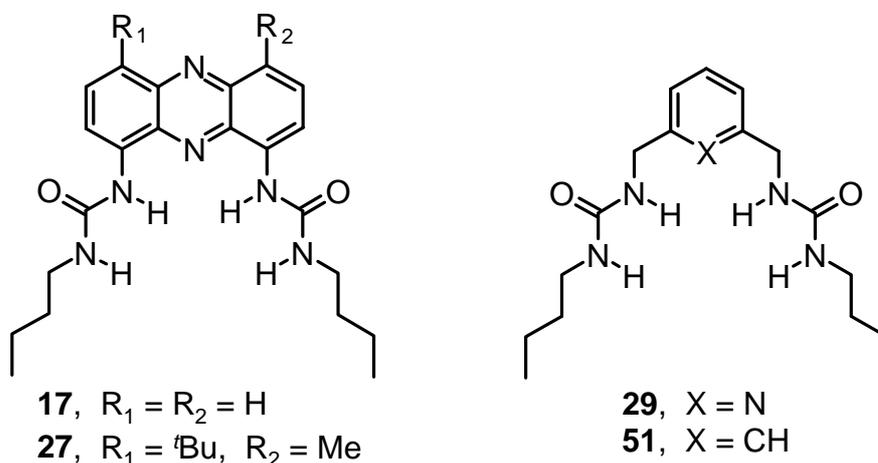


Abbildung 39: Struktur der acyclischen Diharnstoff-Ionophore **17**, **27**, **29** und **51**

Der Ionophor **27** weist im Gegensatz zu den Ionophoren **29** und **51** eine planare Fixierung der Harnstoff-Bindungseinheiten auf. Die Verbindungen **29** und **51** unterscheiden sich wiederum strukturell nur durch einen Pyridin-Stickstoff bzw. ein aromatisches CH-Fragment.

Der Ionophor **51** ist bereits auf seine Anionenbindungseigenschaften untersucht worden, wobei für das Nitration eine Bindungskonstante von  $K_{11} < 1 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  in  $\text{D}_6$ -DMSO beobachtet wird.<sup>[98]</sup> Die Bestimmung dieser Bindungskonstanten für **51** wird wiederholt. Die aus den  $^1\text{H}$  NMR-Titrations erhaltenen Titrationskurven für die Harnstoffprotonen sind Abbildung 40 und 41 zu entnehmen. Der Nachweis einer 1:1 Stöchiometrie der Bindung wird exemplarisch für das äußere Harnstoffproton des jeweiligen Ionophors über die Linearität der *Scatchard*-Auftragung in den Abbildung 42 - 44 aufgezeigt. Die

berechneten Bindungskonstanten sind für die chemische Verschiebung der Resonanz der äußeren und inneren Harnstoffprotonen in Tabelle 9 getrennt aufgeführt, da eine Anpassung durch eine gemeinsame Auswertung nicht gelingt.

Tabelle 9: Bindungskonstanten acyclischer Ionophore gegenüber Nitrat- und Acetat- ionen in D<sub>6</sub>-DMSO

Ionophor	Anion	beob. Signal	$K_{11}$ [L·mol <sup>-1</sup> ]	R	$\Delta\delta_{\text{beob}}$
<b>27</b>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	äußeres NH	$2.2 \pm 0.1$	0.9999	0.7251 (47 äq.)
		inneres NH	$0.6 \pm 0.1$	0.9996	0.1122 (47 äq.)
<b>29</b>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	äußeres NH	$0.11 \pm 0.06$	0.9996	0.1486 (42 äq.)
		inneres NH	$0.10 \pm 0.05$	0.9996	0.1426 (42 äq.)
<b>51</b>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	äußeres NH	$0.10 \pm 0.11$	0.9996	0.0715 (18 äq.)
		inneres NH	$0.06 \pm 0.11$	0.9995	0.0633 (18 äq.)
<b>29</b>	OAc <sup>-</sup>	äußeres NH	$21.9 \pm 1.8$	0.9968	2.1305 (42 äq.)
		inneres NH	$16.5 \pm 1.4$	0.9966	2.2480 (42 äq.)
<b>51</b> <sup>[98]</sup>	OAc <sup>-</sup>	-	43	-	-

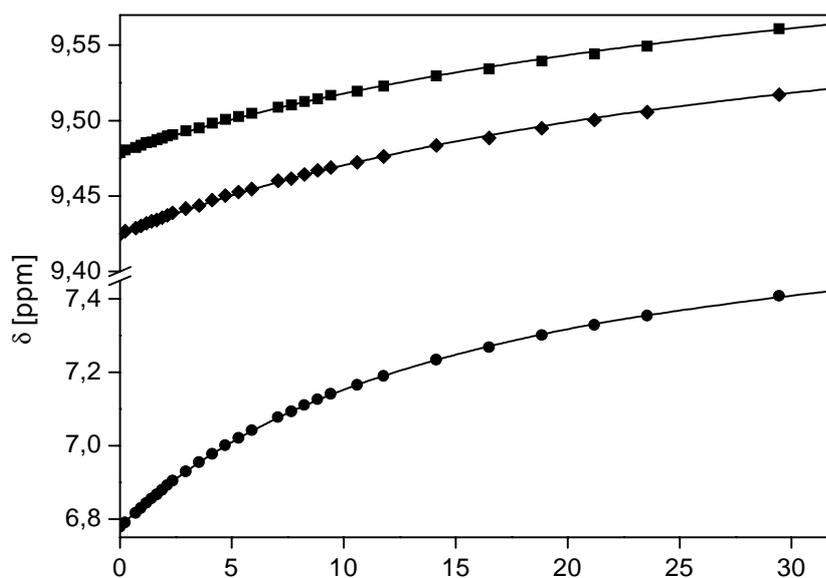


Abbildung 40: Titrationskurven der Resonanzen für die Harnstoffprotonen von Ionophor **27** durch Zugabe von NBu<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> in D<sub>6</sub>-DMSO

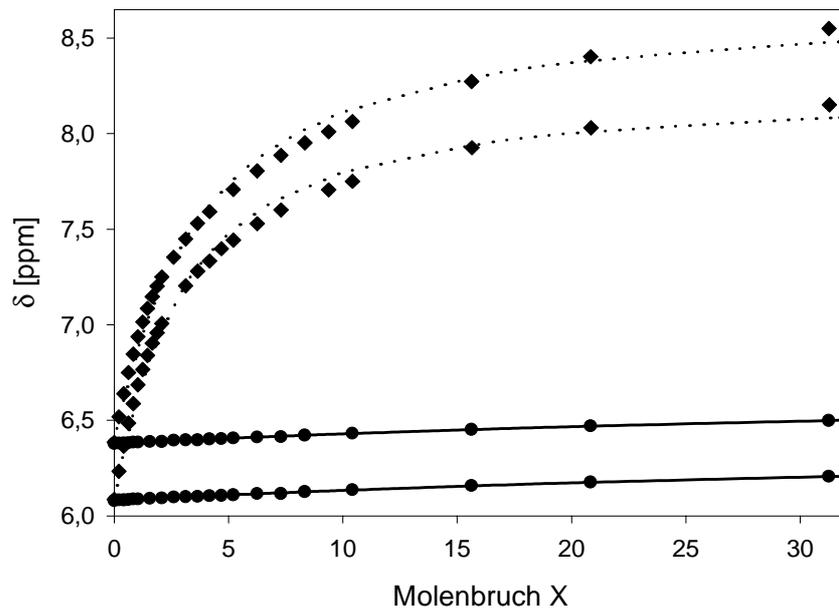


Abbildung 41: Titrationskurven der Resonanzen für die Harnstoffprotonen von Ionophor **29** durch Zugabe von  $\text{NBu}_4\text{NO}_3$  (●, —) bzw.  $\text{NBu}_4\text{OAc}$  (◆, ..... ) in  $\text{D}_6$ -DMSO

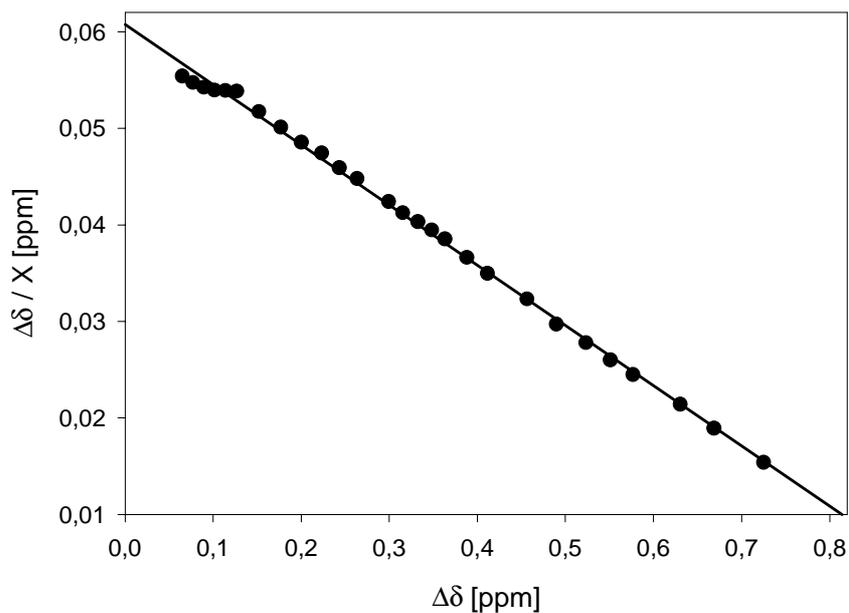


Abbildung 42: *Scatchard*-Auftragung für das **27** :  $\text{NBu}_4\text{NO}_3$  Assoziat in  $\text{D}_6$ -DMSO

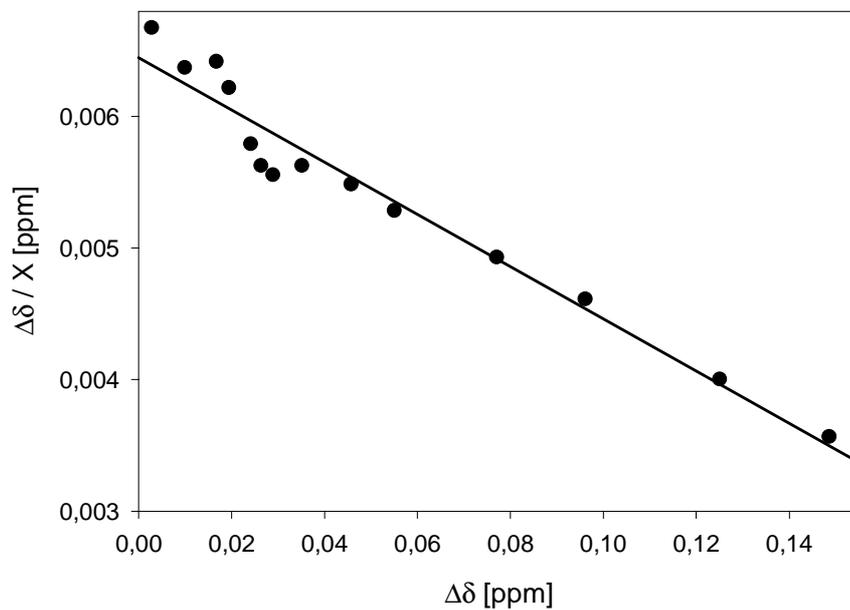


Abbildung 43: Scatchard-Auftragung für das **29** : NBu<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> Assoziat in D<sub>6</sub>-DMSO

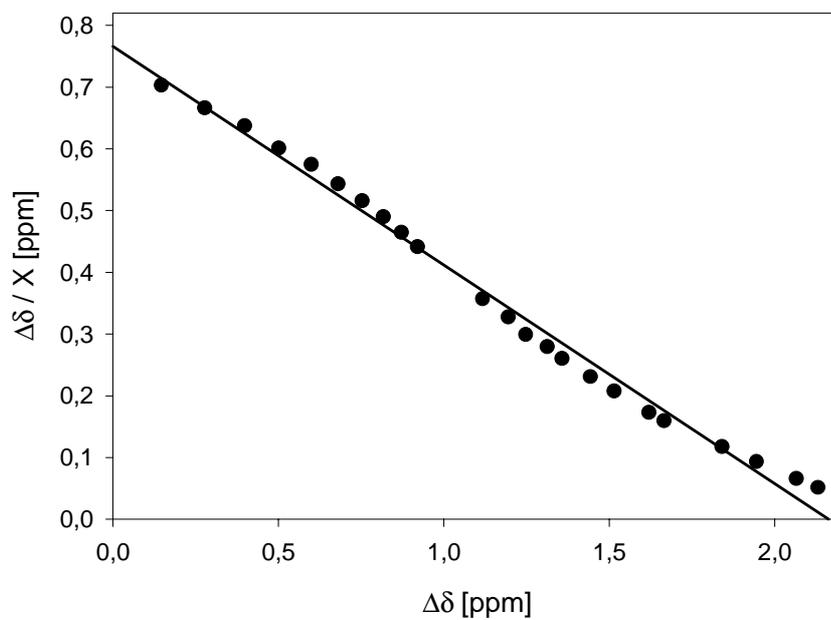


Abbildung 44: Scatchard-Auftragung für das **29** : NBu<sub>4</sub>Ac Assoziat in D<sub>6</sub>-DMSO

Zu den in Tabelle 9 aufgeführten Diharnstoffen sind strukturell ähnliche acyclische Dithioharnstoff-Ionophore<sup>[99]</sup> als auch cyclische Dithioharnstoffe<sup>[100]</sup> auf ihre Bindungseigenschaften gegenüber Dihydrogenphosphat-, Acetat- und Chloridionen untersucht worden. Ein Vergleich der Bindungen gegenüber Acetationen mit den hier untersuchten Harnstoffen ist jedoch nicht möglich, da Thioharnstoffe mit einem  $pK_S$ -Wert von 21 um ca. sechs Größenordnungen saurer sind als Harnstoffe mit einem  $pK_S$ -Wert von 27.<sup>[101]</sup> Dies führt dazu, daß Thioharnstoffe deutlich bessere Wasserstoffbrücken-Donoren sind und dadurch höhere Bindungskonstanten im Vergleich zu analogen Harnstoffen aufweisen.<sup>[98, 102]</sup>

Aus Tabelle 9 ist ersichtlich, daß nur der planar fixierte acyclische Diharnstoff **29** eine nennenswerte Bindung von Nitrationen in  $D_6$ -DMSO zeigt, während die flexiblen acyclischen Diharnstoffe **29** und **51** das Nitration nur geringfügig assoziieren. Das Bindungsmotiv wird offensichtlich durch das Phenazingerüst am besten für eine Assoziation von Nitrationen aufgespannt und fixiert.

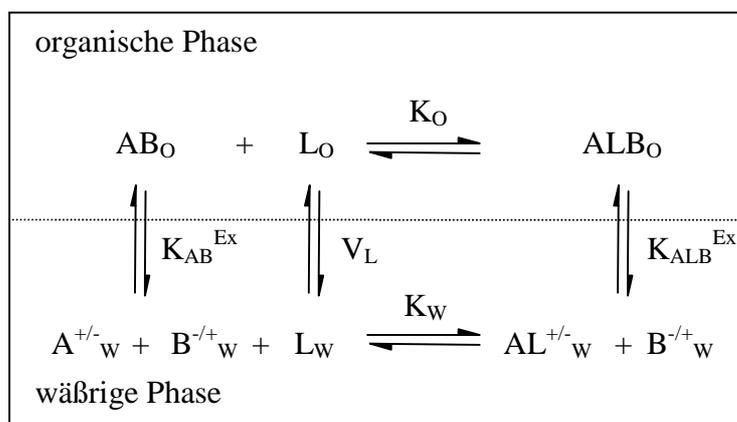
Ein Einfluß auf die Bindung von Nitrationen bei dem Ionophor **51** durch eine sterische Hinderung des Wasserstoffatoms in 2-Position des Aromaten im Vergleich zu **29** kann für die acyclischen Ionophore nicht festgestellt werden. Vermutlich ist die geometrische Vororientierung der Bindungsstellen dieser Ionophore zu gering, so daß der mögliche sterische Effekt für eine Assoziation des trigonal planaren Nitrat- bzw. des isosteren Acetations durch die zwei Harnstoffgruppen nicht zum Tragen kommt. In einem makrocyclischen System wären die Bindungsstellen jedoch fixierter, so daß in diesem Fall von einer aus den DFT-Rechnungen ermittelten sterischen Hinderung durch ein Wasserstoffatom in der 2-Position auszugehen ist.

## 4. Bestimmung von Extraktionsraten

### 4.1. Einführung

Die Extraktion von Ionen aus einer wäßrigen in eine organische Phase ist eine einfache Methode zur Bestimmung der Bindungseigenschaften von Liganden. Insbesondere bei Untersuchungen zur Bindung von Kationen durch Kronenether und verwandten Strukturen hat sich diese Methode durchgesetzt.<sup>[103]</sup>

Allerdings sind nach der schematischen Darstellung in Abbildung 45 bei der Bestimmung der Extraktionskonstanten  $K^{\text{Ex}}$  mehrere Gleichgewichte zu beachten.<sup>[104]</sup>



- $K_O$  Bindungskonstante in der org. Phase     $K_{AB}^{\text{Ex}}$  Extraktionskonstante von AB  
 $K_W$  Bindungskonstante in Wasser     $K_{ALB}^{\text{Ex}}$  Extraktionskonstante von ALB  
 $V_L$  Verteilungskoeffizient des Liganden

Abbildung 45: Extraktionsprozeß eines Ionenpaares AB (A = Analyt, B = Gegenion) durch einen neutralen Liganden L

Aus Abbildung 45 wird deutlich, daß neben dem Analyten und dem Liganden auch das Gegenion einen entscheidenden Einfluß bei der Bindung im organischen Medium besitzt. Bei dem Vergleich von Extraktionsraten ist es daher unerlässlich, daß identische Gegenionen vorliegen.

Zu den üblichen Komplikationen bei Bindungsuntersuchungen, die durch die mögliche Bildung von Assoziaten verschiedener Stöchiometrien und Selbstassoziationen entstehen, hat die Extraktionstechnik neben den eventuell auftretenden Phasentrennungsproblemen eine spezielle Schwierigkeit durch die gegenseitige Löslichkeit der

beiden Phasen. Eine Beeinflussung der Extraktion ist insbesondere durch eine partielle Löslichkeit von Wasser in organischen Phasen gegeben. Der Grund liegt in einer Hydratation polarer Verbindungen, wie z. B. ionischer Analyte, welche die Ionophor-Analyt-Interaktion nachteilig verändert.

Die Extraktionstechnik wird in der Regel bei hydrophoben Liganden verwendet. Die Beschreibung des Extraktionsvorganges eines Salzes AB aus Abbildung 45 läßt sich für diesen Fall erheblich vereinfachen, da die Konzentration des Liganden in Wasser  $L_W$  praktisch Null ist. Die Extraktionskonstante  $K^{Ex}$  hängt dann nur noch von der Extraktionskonstanten des Salzes  $K_{AB}^{Ex}$  und der Assoziationskonstanten in der organischen Phase  $K_O$  ab, so daß Gleichung 6 für die Bildung eines 1:1-Assoziates gilt:

$$K^{Ex} = K_O \cdot K_{AB}^{Ex} = [ALB]_O / ([A^{+/-}]_W \cdot [B^{-/+}]_W \cdot [L]_O) \quad \text{Gl. 6}$$

Die Bindungseigenschaften des hydrophoben Liganden L kommen in Gleichung 6 nur im Term  $K_O$  zum tragen. Da die Extraktionskonstante  $K_{AB}^{Ex}$  jedoch einfach über Blindexperimente – also Extraktionen ohne Ionophor – bestimmt werden kann, ergibt sich  $K_O$  direkt aus  $K^{Ex}$  und  $K_{AB}^{Ex}$ . Häufig wird jedoch nur die Extraktionsrate, also der Prozentsatz des extrahierten Salzes aus der wäßrigen Phase, bestimmt, da diese Größe unabhängig von der Stöchiometrie des gebildeten Assoziates ist.

Die Berechnung der Extraktionskonstanten  $K^{Ex}$  bzw. der Extraktionsrate erfolgt über die Bestimmung der Konzentration des Assoziates  $[ALB]_O$  durch Messung der Analytkonzentration oder der Gegenionkonzentration in der organischen Phase. Ein anderer denkbarer Ansatzpunkt ist die Bestimmung der Abnahme der Ionenkonzentrationen in der wäßrigen Phase, die aufgrund der konstanten Massenbilanz möglich ist.

Die spektrophotometrische Pikratmethode ist die gängigste Methode, um die Extraktionskonstanten  $K^{Ex}$  und  $K_{AB}^{Ex}$  gegenüber Kationen bestimmen zu können.<sup>[105]</sup> Da für beide Phasen elektrische Neutralität gilt, kann die Absorption des Pikratanions in der organischen Phase gemessen werden. Hieraus läßt sich direkt die aus der wäßrigen Phase extrahierte Stoffmenge des vom Liganden gebundenen Kations ableiten.

In dem folgenden Abschnitt wird die Untersuchung verschiedener hydrophober Ionophore auf ihre Anionenextraktionseigenschaften beschrieben, wobei eine neue effiziente Methode – die kompetitive Extraktion von Anionen – etabliert wurde.

## 4.2. Kompetitive Anionen-Extraktionsexperimente

Bei den kompetitiven Anionen-Transportexperimenten werden dem Ionophor abweichend zu den gängigen Methoden mehrere Anionen in einem Experiment gleichzeitig zur Extraktion angeboten. Zur Analyse der wäßrigen Phasen wird die Ionenchromatographie verwendet.

Die Ionenchromatographie ist eine HPLC-Analysentechnik (HPLC = *High Pressure Liquid Chromatographie*), die zur Erfassung anorganischer oder organischer Ionen verwendet wird.<sup>[4]</sup> Die Trennung der Ionen erfolgt durch Ionenaustausch an der stationären Phase mit geladenen funktionellen Gruppen. In der Nähe der funktionellen Gruppen befinden sich die entsprechenden Gegenionen, welche gegen andere Ionen gleicher Ladung in der mobilen Phase ausgetauscht werden können. Dieser Austauschprozeß ist für jedes Ion durch ein entsprechendes Ionenaustausch-Gleichgewicht charakterisiert, d. h. die verschiedenen ionischen Komponenten einer Probe weisen aufgrund ihrer unterschiedlichen Affinität zur stationären Phase des Ionenaustauschers unterschiedliche Gleichgewichtskonstanten auf und können dadurch getrennt werden.

Die Detektion der eluierten Ionen erfolgt über Leitfähigkeitsmessungen. Um eine hohe Empfindlichkeit zu erreichen, wird die Hintergrundleitfähigkeit sowohl chemisch in einer Suppressorsäule als auch elektronisch unterdrückt. Bei der Verwendung eines  $\text{Na}_2\text{CO}_3 / \text{NaHCO}_3$ -Eluenten ist die Auftrennung der Natriumsalze des Fluorids, Chlorids, Nitrits, Bromids, Nitrats, Phosphats und Sulfats möglich. Abbildung 46 zeigt das Chromatogramm einer Probe, die jeweils 3 mg jedes Anions enthält.

Die Analyse der Extraktionsexperimente durch die Ionenchromatographie erfolgt in der wäßrigen Phase. Um den Einfluß des Ionophors zu bestimmen, wird die Abnahme der Anionenkonzentrationen im Vergleich zum Experiment ohne Ionophor bestimmt. Diese Differenzen entsprechen dem vom Ionophor in der organischen Phase gebundenen Anteil der Anionen.

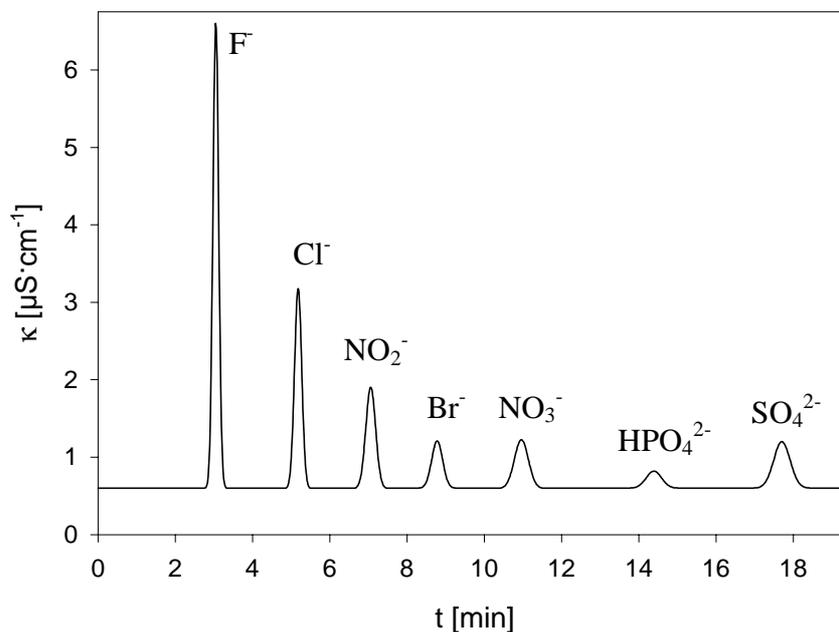


Abbildung 46: Chromatogramm einer Probe mit 3 mg jedes Anions

Getestet werden hier die sechs Natriumsalze von Fluorid, Chlorid, Bromid, Nitrat, Phosphat und Sulfat, wobei beim Phosphat der Natriumphosphatpuffer  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 / \text{Na}_2\text{HPO}_4$  verwendet wird, um die Experimente bei konstanten neutralen pH-Wert von 7.0 durchführen zu können. Jedes Anion liegt dabei in einer Konzentration von  $0.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  vor.

Für die Extraktion der Anionen aus der wässrigen in die Chloroform-Phase werden diverse hydrophobe Verbindungen mit unterschiedlichen potentiellen Bindungsstellen für Anionen auf ihre Extraktionsraten und Selektivitäten untersucht.

Ammoniumsalze sind aufgrund ihrer positiven Ladung für eine elektrostatische Bindung von Anionen bekannt, wobei die Selektivität der *Hofmeister*-Serie folgt.<sup>[24]</sup> Diese Ergebnisse sollen mit der Methode der kompetitiven Extraktion bestätigt werden, wobei Tetradodecylammoniumbromid (TDAB) als hydrophober Ionophor gewählt wird.

Der in der organischen Synthese als *Jacobsen*-Katalysator zur enantioselektiven Epoxidierung von Doppelbindungen bekannte Mangan(III)komplex **52**<sup>[106]</sup> hat ebenfalls eine positive Ladung als Bindungsstelle zur Verfügung. Allerdings ist hier durch das Mangan eine koordinative Bindung zum Anion denkbar, zumal der Komplex nur

14 Valenzelektronen und eine freie Koordinationsstelle besitzt, die in der Katalyse für eine kinetisch labile Bindung genutzt wird. So zeigt auch Mangan(III)-5,10,15,20-tetraphenyl- $H^{21},H^{23}$ -porphyrinchlorid (MnTPP) in einer ionenselektiven Elektrode eine Selektivität von Chlorid- gegenüber Nitrationen mit  $\lg K^{pot}_{Cl/NO_3} = 0.9$  einen deutlichen Unterschied zur *Hofmeister*-Serie.<sup>[107]</sup> Durch den Liganden ist hier zusätzlich eine sterische Differenzierung von Anionen unterschiedlicher Geometrien denkbar, so daß auch dadurch Veränderungen im Selektivitätsverhalten auftreten können.

Der neutrale Nickelkomplex **54** (18 Valenzelektronen, Koordinationszahl KZ = 4) und Zink(II)-5,10,15,20-tetraphenyl- $H^{21},H^{23}$ -porphyrin (ZnTPP, **53**) (20 Valenzelektronen, KZ = 4) besitzen lediglich die Möglichkeit über eine labile koordinative Bindung Anionen zu assoziieren.

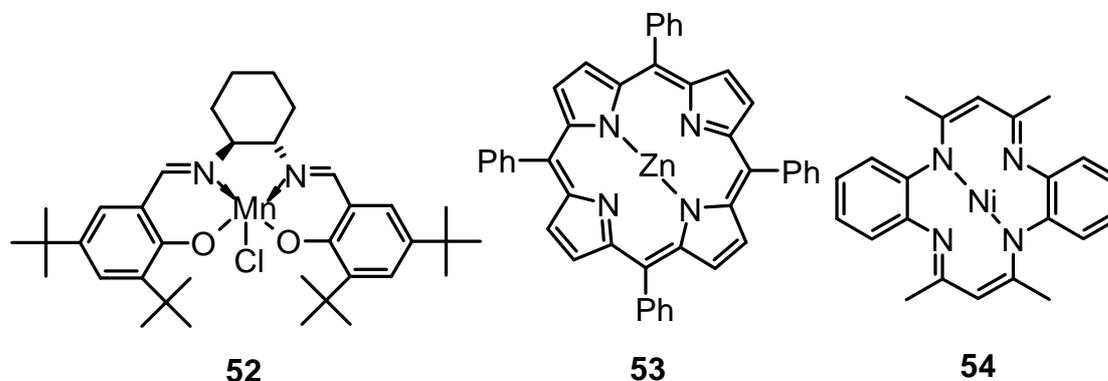


Abbildung 47: Übergangsmetallkomplexe **52**, **53** und **54**

Ein typisches Bindungsmotiv für Anionen sind – neben den koordinativen Bindungen zu einem Übergangsmetall – Wasserstoffbrückenbindungen zu einem Amid oder Harnstoff.<sup>[11]</sup> Daher werden die hydrophoben azamacrocyclischen Harnstoffe **36**, **37**, **38** (siehe Kapitel 2.2. in Schema 9) und *N,N',N'',N'''*-Tetrabutyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7,10-tetracarboxamid **60** als auch die Calixarene **55**, **56**, **57**, **58** und **59**, die alle ein Amid als funktionelle Gruppe besitzen, auf ihre Extraktionseigenschaften von Anionen getestet. Selektivitätsunterschiede sollen hier durch die Variation der Ringgröße und des Substitutionsgrades ermöglicht werden.

Bei der Substanzklasse der Calix[4]pyrrole ist für verschiedene Derivate die Bindung von Anionen untersucht worden, wobei die Assoziation von Halogenid-, insbesondere Fluoridionen, häufig bevorzugt wird.<sup>[53]</sup> Hier soll das Stammsystem Octamethyl-calix[4]pyrrol **61** auf seine Extraktionseigenschaften unter kompetitiven Bedingungen getestet werden.

Der hydrophobe Makrocyclus **62**<sup>[108]</sup>, dessen analoge Verbindung **3** bei <sup>1</sup>H-NMR-Titrations in D<sub>6</sub>-DMSO eine Selektivität für Bromidionen zeigt (siehe Kapitel 3.2. in Abbildung 31), wird ebenfalls unter diesen Bedingungen auf die Übertragbarkeit der Selektivität getestet.

Die Ergebnisse der kompetitiven Anionen-Extraktionsexperimente sind in Tabelle 10 zusammengefaßt. Bei den Verbindungen **53**, **36**, **38**, **60**, **55**, **56**, **57**, **58**, **59**, **60** und **61** konnten unter den Bedingungen der kompetitiven Extraktionsexperimente keine Extraktionsraten für die in der Mischung enthaltenen Anionen festgestellt werden.

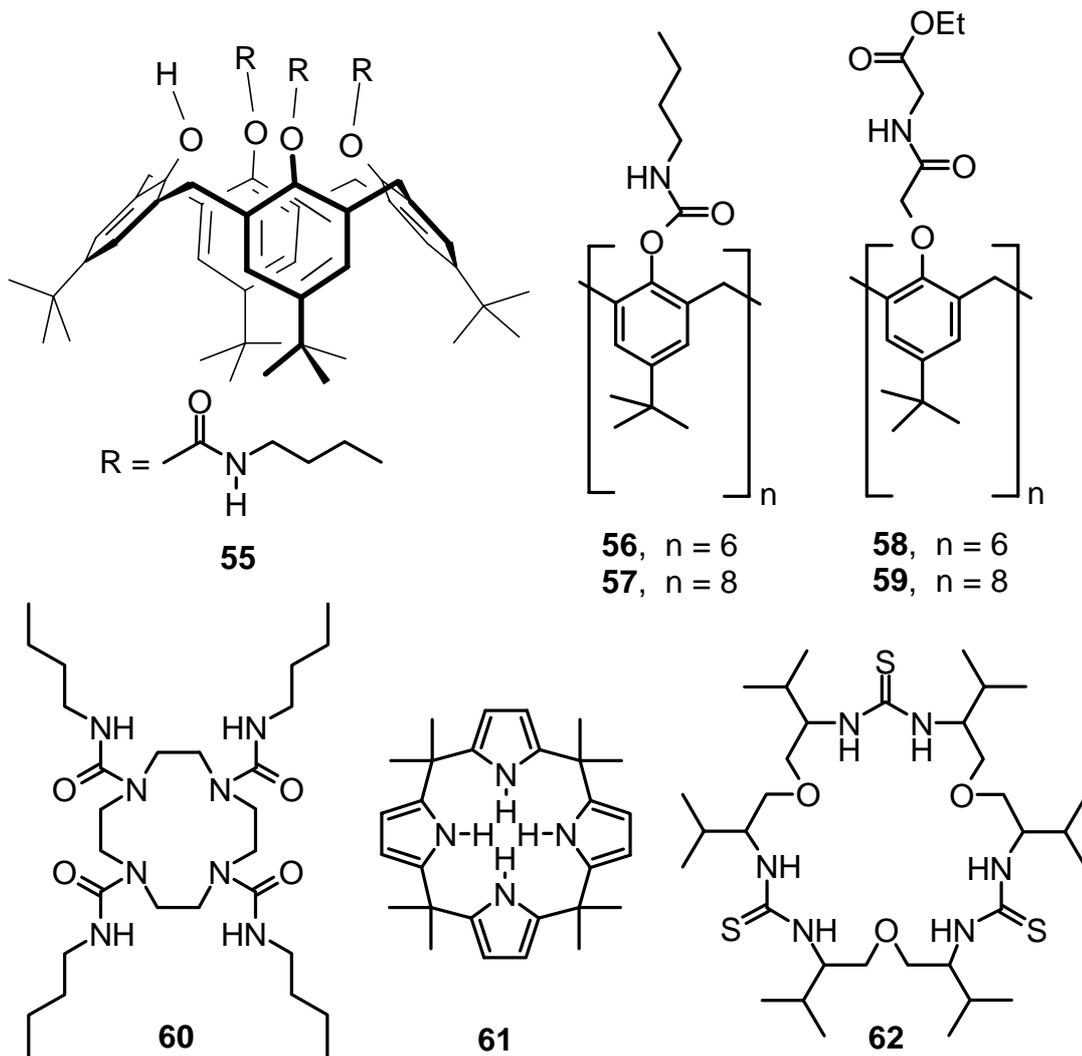


Abbildung 48: Diverse makrocyclische Ionophore

Tabelle 10: Kompetitive Extraktion von anorganischen Anionen

Ionophor	C <sub>1</sub>	F <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
I	[mmol·L <sup>-1</sup> ]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
TDAB	20	-	58 ± 2	- <sup>a)</sup>	96 ± 1	-	-
	10	-	44 ± 1	- <sup>a)</sup>	93 ± 1	-	-
	2	-	17 ± 1	- <sup>a)</sup>	82 ± 2	-	-
	0.2	-	2 ± 1	- <sup>a)</sup>	30 ± 1	-	-
<b>52</b>	10	49 ± 2	- <sup>a)</sup>	97 ± 1	80 ± 1	-	-
	2	8 ± 2	- <sup>a)</sup>	83 ± 1	56 ± 2	-	-
<b>54</b>	10	14 ± 2	-	-	-	-	-
<b>37</b>	10	-	-	3 ± 1	-	-	-
<b>62<sup>c)</sup></b>	1.5 <sup>d)</sup>	-	- <sup>b)</sup>	11 ± 2	9 ± 4	-	-

<sup>a)</sup> zuverlässige Bestimmung nicht möglich, da der Ionophor das Anion als Gegenion enthält

<sup>b)</sup> Ionophor enthält Spuren anorganischer Verunreinigungen, die keine zuverlässige Bestimmung ermöglichen

<sup>c)</sup> Extraktionsraten beruhen auf Einzelmessung

<sup>d)</sup> Konzentration jedes einzelnen Anions beträgt 0.1 mmol·L<sup>-1</sup>

Bei der Extraktion mit TDAB als Ionophor ist sowohl für die Selektivität eine Extraktion entlang der *Hofmeister*-Serie zu beobachten als auch die Abhängigkeit der Extraktionsraten von der Ionophorkonzentration. Das Nitration wird aufgrund seiner Lipophilie bei einem hundertfachen Überschuß vom Ionophor nahezu vollständig in die organische Phase extrahiert. Bei einem äquimolaren Verhältnis werden noch 30 % des vorgelegten Nitrations extrahiert. Die hydrophilen Anionen Fluorid, Sulfat und Phosphat werden unter kompetitiven Bedingungen nicht extrahiert, während eine im Vergleich zum Nitration geringere Chloridionen-Extraktion beobachtet werden kann. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der *Hofmeister*-Serie.

Die Untersuchung des *Jacobsen*-Katalysators **52** als Ionophor zeigt einen anderen Befund. Während hier ebenfalls die Anionen mit der größten Hydrophilie Sulfat und Phosphat nicht extrahiert werden, wird das Fluoridion bei einem fünfzigfachen Überschuß vom Ionophor zur Hälfte extrahiert. Eine Umkehr der Selektivität im Vergleich zur *Hofmeister*-Serie ist bei Bromid- und Nitrationen zu beobachten. Während das Bromidion nahezu vollständig gebunden wird, werden vom Nitration nur

80 % extrahiert. Ein Vergleich mit TDAB zeigt für das Nitration einen geringeren Wert. Diese Ergebnisse machen somit einen eindeutigen Bruch der *Hofmeister*-Serie deutlich, wobei die Halogenide Fluorid und Bromid im Vergleich zu dieser Serie bevorzugt werden und das Nitration in geringerem Maße extrahiert wird. Der *Jacobsen*-Katalysator **52** extrahiert folglich im Gegensatz zum Ammoniumsalz TDAB ausschließlich durch elektrostatische Wechselwirkungen. Ein Erklärungsversuch ist eine sterische Differenzierung der Anionen durch den Liganden. Wahrscheinlicher ist jedoch die Knüpfung einer koordinativen Mangan-Anionen-Bindung, die in Abhängigkeit des Anions unterschiedliche Affinitäten zeigen kann. Für diese Hypothese spricht, daß MnTPP – ein Mangan(III)komplex mit einem anderen Liganden – neben einer Selektivität für Chlorid- ebenfalls eine Selektivität für Bromidionen gegenüber dem Nitration zeigt.<sup>[107]</sup> Für das ZnTPP (**53**) kann jedoch keine Extraktionsrate festgestellt werden.

Eine Fluoridextraktion von 14 % ohne detektierbare Extraktion der anderen fünf Anionen ist bei dem Ionophor **54** zu beobachten. Hier ist als Bindungsmotiv für die selektive Assoziation des Fluoridions lediglich eine koordinative Bindung zu dem neutralen 18 Valenzelektronenkomplex denkbar.

Die mögliche Anionenbindung über Wasserstoffbrückenbindungen durch die azamakrocyclischen Harnstoffe (**36**, **37**, **38**, **60**) sowie durch die Calixarene mit Amidfunktionen (**55**, **56**, **57**, **58**, **59**) zeigen mit der Ausnahme einer geringen Bromidbindung von 3 % durch **37** keine Extraktionsraten. Auch für das Calix[4]pyrrol **61** kann die erwartete Extraktion von Fluoridionen unter den kompetitiven Versuchsbedingungen nicht detektiert werden. Die Anordnung der Bindungsstellen ist somit für die molekulare Erkennung der getesteten Anionen nicht optimal.

Im Vergleich dazu zeigt der aufgrund von rationalem Moleküldesign synthetisierte Makrocyclus **62** große Extraktionsraten von ungefähr 11 % bzw. 9 % für das Bromid- bzw. Nitration, obwohl hier der Ligand nur in einem geringen Überschuß von 1.5 Äquivalenten vorliegt. Rechnungen (siehe Kapitel 1.2. in Abbildung 8) für den analogen Makrocyclus **3** haben gezeigt, daß für diese beiden Anionen die Thioharnstofffunktionen für eine formselektive Erkennung optimal angeordnet sind. Die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Thioharnstoff und Anion reichen somit bei einer optimalen geometrischen Anordnung für eine Extraktion des Analyten aus.

## 5. Bestimmung von Transportselektivitäten

### 5.1. Einführung

Für analytische und technische Prozesse ist die Trennung von Salzmischungen ein wichtiges Aufgabengebiet. Der selektive Transport eines Kations oder Anions durch eine hydrophobe Carrier-Membran ist ein effizienter Weg, um dieses Ziel zu erreichen.<sup>[109]</sup> Insbesondere Transportraten und Selektivitäten sind daher in diesem Zusammenhang wichtige Meßgrößen für mögliche praktische Anwendungen. Allerdings ist eine zuverlässige Vorhersage dieser Meßgrößen aufgrund der Komplexität des Kotransportvorganges bisher nicht möglich. Der Kotransport eines Ions durch eine hydrophobe Membran ist in Abbildung 49 schematisch dargestellt.<sup>[110]</sup>

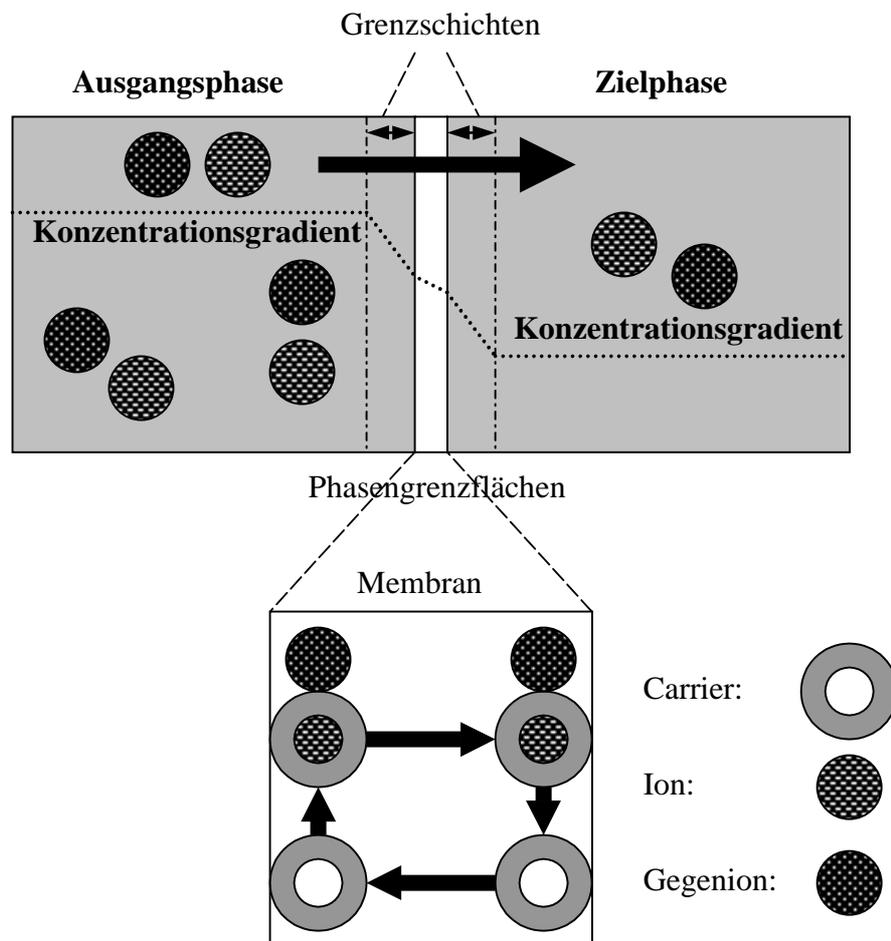


Abbildung 49: Kotransportmechanismus eines Ions durch eine hydrophobe Membran

Der Carrier-vermittelte Kotransportmechanismus läßt sich in 4 Einzelschritte zerlegen:

- Bindung des Analyten durch den Carrier an der Phasengrenzfläche
- Diffusion des Komplexes durch die Membran
- Dekomplexierung des Analyten an der anderen Phasengrenzfläche der Membran
- Zurückdiffusion des freien Carriers durch die Membran

Die Triebkraft für den Ionenfluß ist der Konzentrationsgradient zwischen Ausgangs- und Zielphase.

Durch diesen Kotransportmechanismus ergibt sich im Vergleich zu einem selektiven molekularen Ionophor ein entscheidender Unterschied für einen effizienten selektiven Carrier. Für einen optimalen Transport eines Ions muß die Bindung zwischen Analyten und Carrier kinetisch labil sein, um einen schnellen Austausch zwischen Komplexierung und Dekomplexierung zu erreichen. Dies bedeutet folglich, daß eine Bindungskonstante für einen effektiven Kotransport zu hoch sein kann, da dies zu einer Akkumulierung des Analyten in der Membran führt.

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die praktische Anwendung eines Carriers ist neben der Löslichkeit in der Membran eine möglichst hohe Hydrophobie, um ein Verbleiben des Carriers in der Membran sicherstellen zu können.

Zusätzlich sind bei dem Transport eines Ions noch Faktoren zu berücksichtigen, die vom Carrier unabhängig sind. Diese Abhängigkeiten des Ionenflusses bestehen durch die Art der Membran, den Konzentrationsgradienten zwischen den wäßrigen Phasen, das Gegenion und die verschiedenen Diffusionskoeffizienten in der Grenzschicht der wäßrigen Phasen.

Es existieren verschiedene Ansätze zur Bestimmung von Transportraten und Selektivitäten. So ist eine empirische Bestimmung aus Extraktionsversuchen möglich.<sup>[111]</sup> Dies beruht auf der Tatsache, daß es für einen optimalen Transport ein empirisch bestimmtes Maximum für den Ionenfluß in Abhängigkeit von der Extraktionskonstanten geben muß. Es erscheint jedoch zuverlässiger den Ionenfluß direkt durch Transportexperimente zu bestimmen.

Gängige Transportexperimente zur Bestimmung von Ionenflüssen unterscheiden sich im wesentlichen durch die Art der Membran. Bei einer BLM (BLM = *Bulk Liquid Membrane*) besteht die Membran aus einer flüssigen mit Wasser nicht mischbaren Phase, welche die beiden wäßrigen Phasen trennt.<sup>[112]</sup> In der Regel wird Chloroform oder Dichlormethan verwendet.

Bei der SLM-Technik (*SLM = Supported Liquid Membrane*) werden die wäßrigen Phasen durch ein hydrophobes organisches Lösungsmittel mit einem geringen Dampfdruck wie z. B. *o*-Nitrophenyloctylether, *o*-Dichlorbenzol oder Phenylcyclohexan getrennt, die auf einem porösen Polymerfilm aufgetragen werden.<sup>[112]</sup>

Der zu bestimmende Ionenfluß  $J$  ist in ausreichender Näherung über das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz definiert und läßt sich in Form von Gleichung 7 darstellen:

$$J = \frac{V \cdot c}{A \cdot t} \quad \text{Gl. 7}$$

$$[J] = \text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$$

$V$  = Volumen der Zielphase

$A$  = Austauschfläche der Membran

$c$  = Konzentration des transportierten Ions in der Zielphase

$t$  = Zeit

Nach Gleichung 7 kann der Ionenfluß durch Messung der Konzentration des Analyten in der Zielphase in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt werden. Eine einfache Möglichkeit hierfür ist die Bestimmung der Leitfähigkeit oder UV-Absorption in der Zielphase, wobei aber sichergestellt sein muß, daß keine Störionen vorliegen.

Um Selektivitäten zu erhalten, müssen daher die unabhängig voneinander ermittelten Ionenflüsse verschiedener Ionen miteinander in Beziehung gesetzt werden. Für die dimensionslose Selektivität  $S$  gilt folglich die Gleichung 8:

$$S_{A/B} = \lg \frac{J_B}{J_A} \quad \text{Gl. 8}$$

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß diese Vorgehensweise zur Ermittlung von Transportselektivitäten einen großen Meßaufwand benötigt, da für jedes Ion Einzelexperimente durchgeführt werden müssen. Zudem werden für die Bestimmung der Selektivitäten zwei unabhängige Experimente zueinander in Beziehung gesetzt und somit keine realen Selektivitäten gemessen.

Ein Lösungsansatz sind kompetitive Kotransportexperimente. Diese Methode ist bisher nur für verschiedene Alkalimetallkationen in der Ausgangsphase eingesetzt worden.<sup>[103a]</sup>

Ein Ziel dieser Arbeit ist es daher die Transportrate und die Selektivität potentieller Carrier gegenüber diversen Ionen effizient in kompetitiven Kotransportexperimenten bestimmen zu können.

## 5.2. Kompetitive Kationen-Kotransportexperimente

Im Vergleich zum konventionellen Einzeltransportexperiment werden beim kompetitiven Kationentransport in der Ausgangsphase mehrere Kationen zugesetzt.<sup>[103a, 113]</sup> Hier werden neben den Alkalimetallkationen  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$  vier weitere Kationen der Hauptgruppenelemente ( $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ) und vier Übergangsmetallkationen ( $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) untersucht. Dadurch wird ein umfassendes schnelles Screening der Kotransporteigenschaften eines potentiellen Carriers ermöglicht.

Zur Bestimmung der einzelnen Konzentrationen in der Zielphase wird dadurch ein höherer analytischer Meßaufwand benötigt. Die Analyse der Zielphase erfolgt über ICP-AES (ICP-AES = *Inductively Coupled Plasma - Atomemissionsspektrometer*).<sup>[5]</sup> Diese Methode ermöglicht eine störungsfreie quantitative Analyse aller Elemente im Gemisch in unterschiedlichsten Materialien.

Das Plasma muß dabei ein Gas sein, daß durch Ionisierung zu einem guten neutralen elektrischen Leiter wird. In der Regel wird beim ICP-AES Argon verwendet. Die bei der Ionisierungstemperatur vorliegenden Elektronen des Plasmas, welche unterschiedlichste kinetische Energien besitzen, kollidieren in einem Hochdruckplasma ständig mit Analytatomen. Durch diese Stöße kommt es zu Energieübertragungen auf die Analytatomme. Diese angeregten Analytatomme emittieren beim Übergang von einem diskreten Energieniveau auf ein anderes ein Photon. Aufgrund dieser Spektrallinien kann so für jedes Element ein charakteristisches Atomemissionsspektrum erhalten werden, wodurch einestörungsfreie qualitative Analyse für sämtliche Atome möglich ist.

Die quantitative Analyse erfolgt durch Messung der Lichtintensität, da diese durch die unterschiedliche Zahl der emittierten Photonen der Analytatomme variiert. Das Detektionslimit ist dabei stark vom Analyten abhängig, da die Intensität der sensitivsten Spektrallinie eines Atoms stark variieren kann.

Die kompetitiven Kationen-Kotransportexperimente werden sowohl nach der in Abbildung 50 dargestellten SLM- als auch nach der BLM-Technik durchgeführt. Bei

ersterer werden die beiden wäßrigen Phasen durch eine poröse Polypropylen Membran mit einer Schichtdicke von ca. 100  $\mu\text{m}$  getrennt. Der Carrier wird nach Standardmethoden in *o*-Nitrophenyloctylether (*o*-NPOE) gelöst auf diese Membran aufgetragen.<sup>[114]</sup>

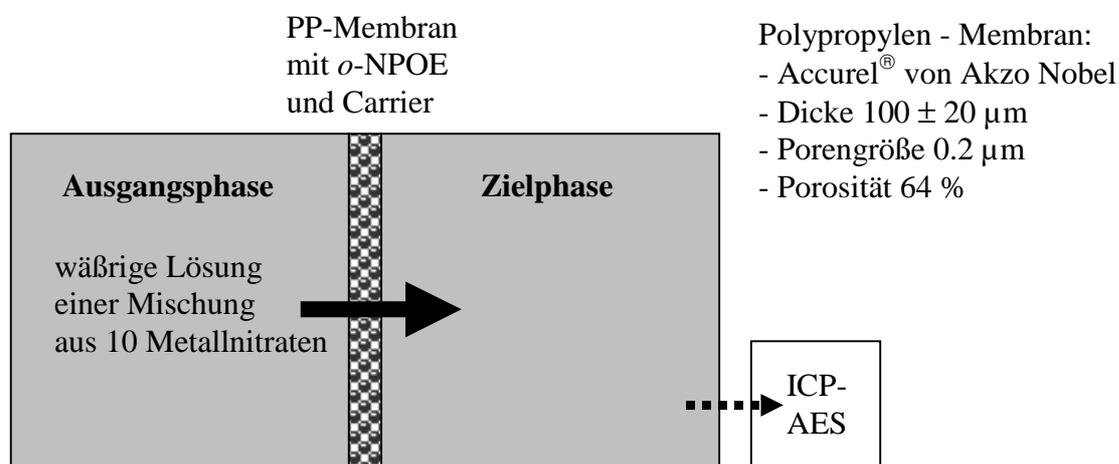


Abbildung 50: Kompetitiver Kationen-Kotransport durch eine SLM

Als Carrier für Kationen werden die Verbindungen *cone*-Tetraethyl-*para-tert*-butylcalix[4]aren-tetraacetat (**63**) und drei konkave 1,10-Phenanthroline, deren Strukturtyp in Abbildung 51 dargestellt ist, mit der kompetitiven Methode getestet.

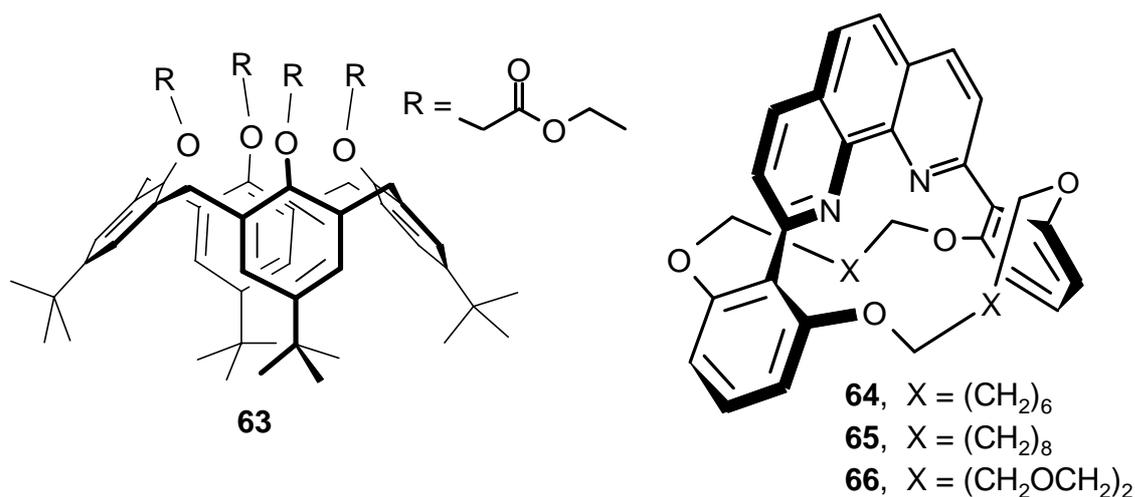


Abbildung 51: *cone*-Tetraethyl-*para-tert*-butylcalix[4]aren-tetraacetat (**63**) und konkave 1,10-Phenanthroline **64**, **65** und **66**

Im Falle des Calix[4]arens **63** ist der selektive und effiziente Natriumkationentransport bereits sehr gut bekannt.<sup>[115]</sup> Die Literaturdaten sollen durch die Methode des kompetitiven Kotransports bestätigt werden.

Im Gegensatz dazu sind die Transporteigenschaften der drei konkaven Carrier **64**,<sup>[116]</sup> **65**<sup>[116]</sup> und **66**<sup>[117]</sup> bisher nicht untersucht worden. Die Substanzklasse der Phenanthroline ist, ebenso wie eine große Zahl anderer neutraler Ionophore mit Stickstoffatomen, für eine selektive Bindung von Kupfer- gegenüber anderen Übergangsmetallkationen bekannt,<sup>[118]</sup> aber eine genauere Vorhersage über mögliche Bindungen und insbesondere über den Einfluß der Ringbrücken X ist zur Zeit nicht möglich. Daher bieten sich die konkaven Carrier **64**, **65** und **66** für eine Untersuchung durch kompetitive Kotransportexperimente an.<sup>[119]</sup>

Die Ergebnisse für den Ionenfluß J sind in Tabelle 11 und 12 zusammengefaßt.

Tabelle 11: Kationenfluß J [ $10^{-9} \cdot \text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ ] aus kompetitiven Kotransportexperimenten durch eine SLM<sup>[120]</sup>

Kation	Zeit t [h]	<b>63</b>	<b>64</b>	<b>65</b>
Na <sup>+</sup>	24	_a)	_b)	_b)
	96	_a)	_b)	_b)
	168	442	_a)	_a)
K <sup>+</sup>	24	_a)	_b)	_b)
	96	_a)	_b)	_b)
	168	2.0	_a)	_a)
Pb <sup>2+</sup>	24	_a)	0.6	0.13
	96	_a)	0.7	0.13
	168	0.2	_a)	_a)
Cu <sup>2+</sup>	24	_a)	0.4	4.2
	96	_a)	0.5	0.4
	168	_b)	_a)	_a)

a) nicht bestimmt

b) nicht detektiert

Tabelle 12: Kationenfluß  $J$  [ $10^{-9} \cdot \text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ ] aus kompetitiven Kotransportexperimenten durch eine BLM<sup>[120]</sup>

Kation	Zeit $t$ [h]	<b>64</b>	<b>65</b>	<b>66</b>
$\text{Pb}^{2+}$	24	0.3	0.8	12.7
	120	1.1	1.4	10.8
$\text{Cu}^{2+}$	24	3.2	24.8	3.9
	120	3.9	20.7	10.7
$\text{Cd}^{2+}$	24	0.15	- <sup>a)</sup>	2.0
	120	0.03	0.1	2.1
$\text{Zn}^{2+}$	24	0.25	- <sup>a)</sup>	1.0
	120	0.05	0.1	0.4

<sup>a)</sup> nicht bestimmt

Nach Gleichung 8 können aus den Werten für den Ionenfluß  $J$  durch eine SLM, die der Tabelle 11 entnommen werden können, Selektivitäten berechnet werden. Das Calix[4]aren **63** besitzt eine Selektivität von  $S_{\text{Na/K}} = -2.3$ , der konkave Carrier **65** eine Selektivität von  $S_{\text{Cu/Pb}} = -1.5$ . Bei einer um zwei Methylengruppen kürzeren Kette **X** geht diese Selektivität für Kupferkationen verloren und es erfolgt somit keine signifikante Differenzierung gegenüber Bleikationen ( $S_{\text{Cu/Pb}} = 0.18$ ).

Die Transportexperimente mit **63** als Carrier zeigen wie erwartet einen hohen Natriumfluß mit einer großen Selektivität gegenüber Kalium. Die Methode des kompetitiven Kotransportes ist somit geeignet für eine effiziente Untersuchung von Selektivitäten neuer potentieller Carrier.

Außerdem ist aus Tabelle 11 und 12 ersichtlich, daß **64** Kupfer- und Bleikationen aus der Mischung von zehn Metallnitraten selektiv transportiert, während **65** überwiegend Kupferkationen transportiert. **66** zeigt hingegen unter diesen Bedingungen keine nennenswerten Selektivitäten, da neben Kupfer und Blei auch Cadmium und Zinkkationen in der Zielphase detektiert werden.

Die Ionenflüsse aus den kompetitiven Kotransportexperimenten gelten nur unter diesen Bedingungen, da hier durch die direkte Konkurrenz um die Bindungsstellen des Carriers Störeinflüsse auftreten können. Um konventionelle Werte für den Ionenfluß zu erhalten und die ermittelten Selektivitäten zu bestätigen, werden Transportexperimente mit den konkaven Carriern **64**, **65** und **66** in einer SLM mit nur einem Metallnitrat durchgeführt.

Der Kotransport von der Ausgangsphase, die jetzt nur Kupfer(II)- oder Blei(II)nitrat enthält, in die aus bidestilliertem Wasser bestehende Zielphase, kann nun über Leitfähigkeitsmessungen erfolgen. Um die Membranstabilität zu testen, werden die Kotransportexperimente bis zu dreimal mit der selben Membran wiederholt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Kationenfluß  $J$  [ $10^{-9} \cdot \text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ ] für ein Metallnitrat durch eine SLM

Kation	Membrannutzung	64	65	66
$\text{Pb}^{2+}$	erste	$66 \pm 8$	$2 \pm 0.4$	$13 \pm 3$
	zweite	$36 \pm 1$	- <sup>a)</sup>	$6 \pm 2$
	dritte	$31 \pm 3$	- <sup>a)</sup>	$5 \pm 1$
$\text{Cu}^{2+}$	erste	$66 \pm 5$	$19 \pm 2$	- <sup>a)</sup>
	zweite	$42 \pm 4$	$9 \pm 1$	- <sup>a)</sup>
	dritte	- <sup>a)</sup>	$8 \pm 2$	- <sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> nicht bestimmt

Aus den Meßergebnissen bei getrennten Lösungen aus Tabelle 13 lassen sich nach Gleichung 8 Selektivitäten für **65** von  $S_{\text{Cu/Pb}} = -1.0$  und für **64** von  $S_{\text{Cu/Pb}} = 0$  berechnen. Während sich die ermittelten Kupfer-/ Bleikationen-Selektivitäten von **64** und **65** zwischen den kompetitiven und den Kotransportexperimenten mit einem Kation nur im Rahmen des Fehlers der Experimente unterscheiden, sind die Transportraten im Fall des kompetitiven Experimentes deutlich kleiner. Dies ist damit zu erklären, daß – neben nicht völlig identischen Versuchsbedingungen – mehrere Ionen um die Bindungsstellen des Carriers konkurrieren und somit blockieren.

Die Selektivitäten zeigen, daß **65** als neuer selektiver Ionophor für Kupferkationen bezeichnet werden kann. Die Eigenschaften sind vergleichbar mit den besten bisher bekannten Kupferionophoren wie Schiffsche Basen,<sup>[121]</sup> makrocyclische Pyridine<sup>[122]</sup> und Dithiocarbamatdisulfiden mit Amidfunktion<sup>[123]</sup>.

Bei der mehrfachen Nutzung der Membranen wird jedoch aus Tabelle 13 deutlich, daß der Ionenfluß signifikant mit der Zeit abnimmt. Da der Ionenfluß  $J$  sich direkt proportional zu der Carrierkonzentration in der Membran verhält, deutet dies auf ein „ausbluten“ des Carriers hin. Für eine mögliche praktische Anwendung müßte daher die

Hydrophobie der Carrier erhöht werden, um so die Membranstabilität verbessern zu können.

Anhand der Versuchsergebnisse läßt sich die Leistungsfähigkeit des kompetitiven Verfahrens gut zeigen. Die Substanzklasse der konkaven Carrier wurde das erste mal auf seine Transporteigenschaften getestet. Das heißt, die Bindungseigenschaften sowie der Einfluß der Kette X auf die Transportrate und die Kationenselektivität waren nicht vorhersagbar. Diese Daten konnten jetzt mit nur wenigen Experimenten erhalten werden, so daß diese Methode die Suche nach neuen selektiven Carriern deutlich vereinfachen sollte.

### 5.3. Kompetitive Anionen-Kotransportexperimente

Aufgrund der Vorteile des kompetitiven Kotransportes für Kationen erscheint eine Übertragung auf eine Anionenmischung sinnvoll. Zur Analytik wird hier wie bei den Extraktionsexperimenten (siehe Kapitel 4.2.) die Ionenchromatographie eingesetzt. Die Ausgangsphase besteht aus 7 Natriumsalzen, die jeweils in einer Konzentration von  $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  vorliegen, wobei eine Pufferung auf  $\text{pH} = 7$  durch die Verwendung des Phosphatpuffers  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 / \text{Na}_2\text{HPO}_4$  erreicht wird.

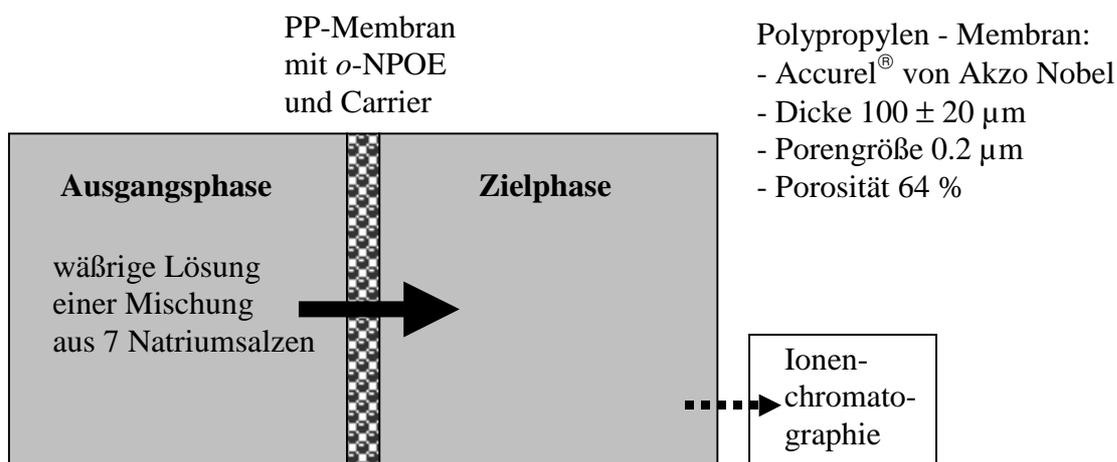


Abbildung 52: Kompetitiver Anionen-Kotransport durch eine SLM

Ein wichtiger Unterschied der kompetitiven Anionen- zu den kompetitiven Kationen-Kotransportexperimenten liegt bei den gemessenen Transportraten für Membranen ohne Carrier. Bei diesen Blindexperimenten ist für den kompetitiven Kationentransport keine

nennenswerte Transportrate zu beobachten, während bei den kompetitiven Anionen-Kotransportexperimenten ein signifikanter Nitrit-Transport auftritt. Da die salpetrige Säure eine schwache Säure ist ( $pK_S = 3,29$ )<sup>[75]</sup>, liegt Nitrit bei  $pH = 7$  nicht vollständig dissoziiert vor und ist somit als Neutramolekül  $HNO_2$  membrangängig.

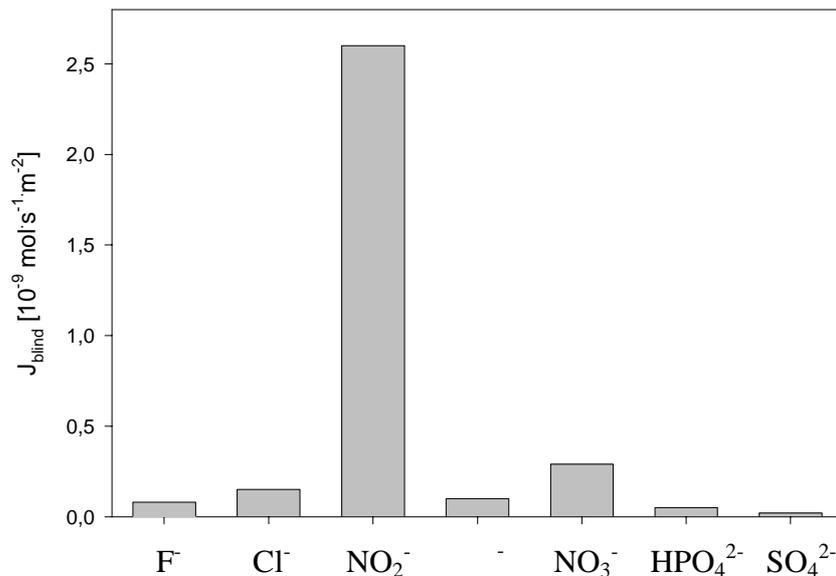


Abbildung 53: Kompetitiver Anionen-Kotransport durch eine Membran ohne Carrier

Zum Test des kompetitiven Anionen-Kotransportes wird analog zur Anionenextraktion Tetradodecylammoniumbromid (TDAB) verwendet, da hier das Selektivitätsverhalten, welches der *Hofmeister*-Serie folgt, bereits gut untersucht ist.<sup>[24]</sup>

Hohe Transportraten werden mit dem Calixarenester **63** erwartet, da diese Substanz als sehr guter Carrier für Natriumkationen bekannt ist.<sup>[115]</sup> Aufgrund des Kotransportmechanismus (siehe Abbildung 49) müssen auch Anionen als Gegenionen mittransportiert werden, die in der Zielphase detektiert werden. Die Selektivität sollte dabei der *Hofmeister*-Serie entsprechen, da der Transport nur aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen zum Natriumkation ablaufen sollte.

Bei den hydrophoben Cyclenkomplexen **43**, **44**, **45** und **46** wird durch eine koordinative Bindung von einem Lewis-sauren Übergangsmetallkomplex zu einem Anion eine Abweichung im Selektivitätsverhalten von der *Hofmeister*-Serie erwartet.

Neben den bereits in der kompetitiven Anionenextraktion untersuchten Verbindungen **52**,<sup>[124]</sup> **53**, **54**, **55**, **56**, **57**, **58** und **59** werden die in Abbildung 54 dargestellten

Kobalt(II) komplexe **67**, **68** und **69** auf eine mögliche koordinative Bindung untersucht.<sup>[125]</sup>

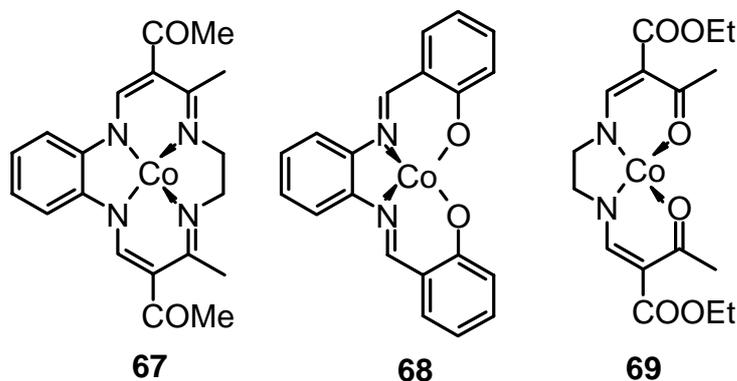


Abbildung 54: Kobalt(II)komplexe **67**, **68** und **69**

Die Ergebnisse der kompetitiven Anionen-Kotransportexperimente sind in Tabelle 14 zusammengestellt.

Tabelle 14: Ionenfluß  $J$  [ $10^{-9} \cdot \text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ ] für Anionen aus kompetitiven Anionen-Kotransportexperimenten durch eine SLM nach 48 Stunden

Carrier	F <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
TDAB	1.0 ± 0.4	5.6 ± 1.4	-	21 ± 4	26 ± 6	0.7 ± 0.2
<b>63</b>	-	820 ± 17	130 ± 5	310 ± 40	1800 ± 300	36 ± 9
<b>52</b>	17 ± 3	11.4 ± 2.5	-	14 ± 2	9.1 ± 2.1	-
<b>43</b>	-	8.1 ± 1.0	-	10 ± 1	17 ± 3	0.2 ± 0.1
<b>44</b>	-	3.8 ± 0.3	-	5.7 ± 0.2	6.0 ± 0.5	0.1 ± 0.2
<b>45</b>	-	1.3 ± 0.3	0.1 ± 0.9	7.8 ± 0.5	15 ± 1	0.2 ± 0.3
<b>46</b>	-	5.7 ± 0.7	-	8.5 ± 0.8	13 ± 2	0.2 ± 0.2
<b>54</b>	3.6 ± 0.9	6.0 ± 0.1	-	0.1 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.2

Die in Tabelle 14 nicht aufgeführten getesteten Verbindungen haben keine signifikanten Abweichungen von den Blindexperimenten ergeben. Zudem wird der Transport von Phosphationen für keinen der untersuchten Carrier beobachtet, so daß dies Anion in Tabelle 14 nicht aufgeführt ist.

Für TDAB als Carrier kann die Selektivitätsfolge der *Hofmeister*-Serie mit einer Einschränkung bestätigt werden. Im Falle des Nitrits wird ein Ionenfluß erwartet, der

zwischen dem des Bromid- und Chloridions liegt. Für dies Anion kann jedoch keine Abweichung von den Blindexperimenten festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung ist, daß aufgrund der nicht vollständigen Dissoziation das Neutalmolekül nicht durch elektrostatische Wechselwirkungen mit dem TDAB gebunden werden kann und somit aufgrund der geringeren Konzentration des Anions die Triebkraft reduziert ist. Ein nennenswerter Nitrittransport kann auch mit keinem anderen Carrier festgestellt werden.

Die Ausnutzung des Kotransportes eines Anions durch den Natriumkationen-Transport von **63** zeigt mit Abstand die größten Transportraten der untersuchten Carrier. Hierbei sind erstaunlicherweise geringe Abweichungen von der *Hofmeister*-Serie zu beobachten. So wird zwar das Anion mit der größten Lipophilie Nitrat am stärksten transportiert und Sulfat, Fluorid und Phosphat, also die Anionen mit der geringsten Lipophilie, nur geringfügig oder gar nicht. Allerdings sind Unterschiede bei der Betrachtung des Ionenflusses von Chlorid- und Bromidionen festzustellen. Während das Ammoniumsalz fast viermal besser Bromid- als Chloridionen transportiert, wird durch das Calix[4]aren **63** Chlorid 2.5 mal besser transportiert.

Der *Jacobsen*-Katalysator (**52**) zeigt die bereits aus den kompetitiven Extraktionsexperimenten (siehe Kapitel 4.2. in Tabelle 10) festgestellten Abweichungen von der *Hofmeister*-Serie. Die untersuchten Halogenidionen werden signifikant besser transportiert als das Nitration und für das Nitrit-, Sulfat-, und Phosphation wird kein nennenswerter Ionenfluß detektiert. Ein Unterschied zwischen der kompetitiven Extraktion und dem Kotransport ist bezüglich der Selektivität für das Fluoridion festzustellen. Während dieses Ion beim Kotransport die höchste Transportrate aufweist, wird bei der Extraktion das Bromid- und Nitration vom Ionophor **52** stärker bevorzugt. Eine ionenselektive Elektrode mit MnTPP als Ionophor zeigt ebenfalls eine Selektivität von Bromid- und Chloridionen gegenüber dem Nitration, die Bindungseigenschaften des Fluoridions sind unter diesen Bedingungen nicht untersucht worden.<sup>[107]</sup>

Die Lewis-sauren hydrophoben Übergangsmetall-Cyclen-Komplexe zeigen hingegen nicht die erwarteten deutlichen Abweichungen in der Selektivität von der *Hofmeister*-Serie. In allen Fällen werden die Anionen Fluorid, Nitrit, Sulfat und Phosphat nicht bzw. kaum in der Zielphase detektiert, während die lipophilen Anionen durch jeden Übergangsmetallkomplex in der Reihenfolge Nitrat- über Bromid- zu Chloridion, also entsprechend der *Hofmeister*-Serie, transportiert werden. Ein Unterschied ist dabei lediglich in der Selektivität von Nitrat- gegenüber Chloridionen festzustellen. Während

die Zink(II)-, Kupfer(II)- und Kobalt(II)komplexe ungefähr einen doppelt so großen Nitrationsfluß im Vergleich zum Chloridion aufweisen, wird durch den Nickel(II)-komplex **45** die zehnfache Menge Nitrat- im Vergleich zu Chloridionen transportiert.

Ein weiterer Unterschied ist bei dem Ionenfluß zu beobachten. So sinkt die Transportrate für Nitrationen um das dreifache von dem Zink(II)- über die Nickel(II)- und Kobalt(II)- bis zu dem Kupfer(II)komplex ab. Dieser abnehmende Ionenfluß geht annähernd mit dem abnehmenden Lewis-sauren Charakter der Komplexe einher, deren  $pK_S$ -Werte in Kapitel 2.4. aus Tabelle 3 entnommen werden können.

Trotzdem läßt sich zusammenfassend feststellen, daß der Einfluß des Übergangsmetalle der hydrophoben Cyclenkomplexe sowohl auf Selektivitäten als auch Transportraten der untersuchten Anionen gering ist.

Eine deutliche Abweichung von der *Hofmeister*-Serie ist bei dem Carrier **54** zu beobachten. Diese Verbindung transportiert die Halogenide Chlorid und Fluorid, während Nitrat und Bromid als Anionen mit der größten Lipophilie kaum transportiert werden. Als Bindungsstelle ist eine koordinative Bindung zum Nickelatom denkbar. Auffällig ist, daß bei der kompetitiven Extraktion Fluoridionen extrahiert werden, aber keine Chloridionen. Durch Untersuchungen in phosphatgepufferten Einzeltransportexperimenten kann jedoch weder ein Fluorid- noch ein Chloridionentransport nachgewiesen werden. In diesem Fall gelten somit die ermittelten Selektivitäten nur für die kompetitiven Versuchsbedingungen und sind aus bisher nicht erkläraren Gründen auf die Versuchsbedingungen der Einzeltransportexperimente für Anionen nicht übertragbar.

Denoch läßt sich anhand der untersuchten Carrier festhalten, daß diese Methode eine schnelle Bestimmung von Transporteigenschaften erlaubt und somit ein Screening von neuen potentiellen Carriern ermöglicht. Dies sollte die Suche nach neuen Carriern für anorganische Anionen erleichtern.

## 6. Ionenselektive Elektrode

### 6.1. Einführung

Das einfachste, zuverlässige Meßprinzip für Ionen ist die ionenselektive Elektrode, da hier bei geringem instrumentellen Aufwand kontinuierliche Messungen möglich sind. Sie besteht in der Regel aus einer Membranelektrode mit ionenselektivem Material und einer Referenzelektrode.<sup>[9]</sup>

Für eine Elektrode mit hoher Empfindlichkeit und geringen Querempfindlichkeiten wird ein hochselektiver, hydrophober Ionophor in der Membran benötigt. Es existieren bereits diverse Ionophore für einige anorganische Kationen und Anionen, die das Anforderungsprofil erfüllen.<sup>[8]</sup> So ist der Naturstoff Valinomycin ein gut untersuchtes Beispiel für eine hochselektive Membran zur Detektion von Kaliumionen.<sup>[126]</sup>

Aufgrund der Bindungseigenschaften von **3**, die durch <sup>1</sup>H-NMR-Titrations in D<sub>6</sub>-DMSO (siehe Kapitel 3.2. in Tabelle 5) und kompetitive Extraktion (siehe Kapitel 4.2. in Tabelle 10) bestimmt wurden, erscheint eine Untersuchung des analogen, hydrophoben, cyclischen Thioharnstoffes **62**<sup>[108]</sup> in einer ionenselektiven Elektrode insbesondere für den Nachweis von Bromidionen interessant.

Der analytische Meßbedarf für Bromidionen ist im Vergleich zum Nitration gering. Durch den Einsatz von bromhaltigen Pestiziden und durch die Emission von Autoabgasen kann es jedoch zu Bromidbelastungen im menschlichen Organismus kommen. Untersuchungen von Muttermilch und industriell hergestellter Säuglingsnahrung haben z. B. nachweisbare Bromidionen-Konzentrationen ergeben. Deren Zufuhr sollte jedoch im Säuglingsalter nach Empfehlungen der WHO 0.2 mg·kg<sup>-1</sup> nicht überschreiten.<sup>[127]</sup>

Interesse an einer selektiven Bromidionen-Detektion in der medizinischen Diagnostik besteht außerdem durch das erneute, vermehrte Auftreten einer seltenen, bereits in Vergessenheit geratenen Erkrankung, der chronischen Bromidintoxikation. Seit Mitte des 19. Jahrhunderts werden bromidhaltige Medikamente u. a. für die Eigenbehandlung von Schlafstörungen eingesetzt, sind jedoch allmählich durch andere, verträglichere Medikamente ersetzt worden. Neuerdings erleben Bromsalze aber eine Renaissance bei der Behandlung therapieresistenter, zerebraler Krampfanfälle.<sup>[128]</sup>

Das Krankheitsbild kann sich durch gastrointestinale Reizsymptome, Hautveränderungen bis hin zum Koma äußern. Eine chronische Bromidintoxikation in der Schwangerschaft kann zu Minderwuchs bei Kindern führen.

Die Akkumulation von Bromidionen im menschlichen Organismus beruht auf einer langsamen Eliminierung der Bromidionen aus dem Blutserum über die Niere. Dabei kommt es zu einem äquimolaren Abfall von Chloridionen, so daß die Gesamtkonzentration der Halogenidionen im Blutserum konstant bleibt. Bei einer Chloridionen-Bestimmung mit einer ionenselektiven Chloridelektrode, gehen die Bromidionen in den Meßwert für die Chloridionen mit ein, wobei dies in einem stärkeren Maße geschieht als es ihrer tatsächlichen Konzentration entspricht. Der Grund liegt an einer höheren Lipophilie von Bromid- im Vergleich zu Chloridionen, die durch die Selektivität der eingesetzten, ionenselektiven Chlorid-Ionophore nicht ausgeglichen wird. Hierdurch ist der, mit diesen Methoden bestimmte, „Chlorid“-Wert höher als der tatsächliche, so daß als Befund eine Hyperchlorämie, bzw. besser eine Pseudo-hyperchlorämie festgestellt wird.<sup>[129]</sup>

Auf dem Gebiet der Detektion von Chloridionen durch ionenselektive Elektroden haben sich als Ionophore neutrale Organoquecksilberverbindungen durchgesetzt, die eine reduzierte Querempfindlichkeit zu den lipophileren Anionen Bromid und Iodid besitzen, aber nur eine geringe Störung durch Nitrat- und Perchlorationen aufweisen.<sup>[130]</sup>

Diese Abweichungen von der *Hofmeister*-Serie<sup>[14]</sup> in einer ionenselektiven Membran werden auch bei acyclischen Neutralkmolekülen mit Thioharnstofffunktionen beobachtet, die zudem im Vergleich zu den Organoquecksilberverbindungen eine höhere Membranstabilität besitzen. Nur wenige Substanzen dieses Typs, bei denen die Bindung über Wasserstoffbrückenbindungen erfolgt, sind bisher in ionenselektiven Membranen getestet worden. Der Thioharnstoff **70** aus Abbildung 55 zeigt eine reduzierte Querempfindlichkeit gegenüber Nitrationen bei der Detektion von Chloridionen im Vergleich zur *Hofmeister*-Serie.<sup>[131]</sup> Der Ionophor **71** bindet im Vergleich dazu Sulfationen, wobei Chloridionen bei Konzentrationen über  $10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  stören.<sup>[132]</sup>

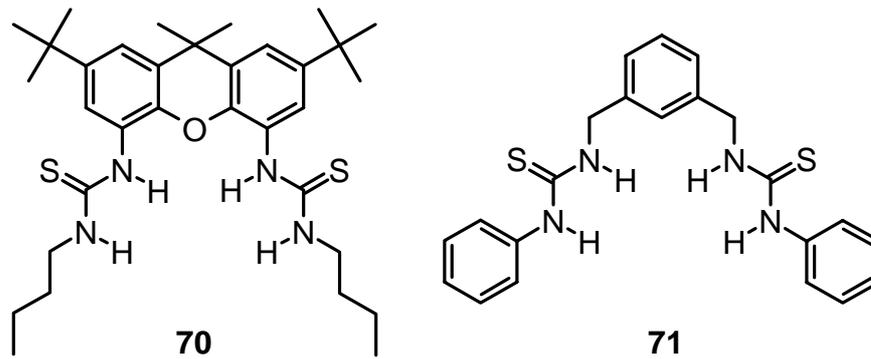


Abbildung 55: In ionenselektiven Elektroden eingesetzte Dithioharnstoffe **70** und **71**

Hier soll nun sowohl die Nachweisgrenze als auch ausgewählte Selektivitäten für den Ionophor **62** bestimmt werden. Ein Vergleich der Bindungseigenschaften erfolgt mit einer Membran eines handelsüblichen quartären Ammoniumsalzes.

## 6.2. Bestimmung des Detektionslimits und des Selektivitätskoeffizienten einer ionenselektiven Membran

Die Nachweisgrenze bei der ionenselektiven Meßtechnik wird durch Messung des Potentialunterschiedes  $\Delta\psi$  in Abhängigkeit von der Konzentration  $c$  bestimmt.<sup>[8a]</sup> Hierzu werden an den Graphen der Abhängigkeit  $\Delta\psi$  von  $\lg c$  zwei Tangenten angelegt. Die eine Tangente ist die Verlängerung des horizontalen Teilstücks der Kurve parallel zur Abszisse im Bereich für geringe Konzentrationen, die andere Tangente verlängert den linearen Steigungsteil des Graphen für große Konzentrationen. Die Projektion des Schnittpunktes dieser zwei Geraden auf die Abszisse wird nach einer IUPAC-Norm als Limit der Detektion (LOD = *limit of detection*) definiert.

Bei der apparativen Durchführung wird eine Meßzelle mit zwei Kammern verwendet, die durch eine PVC-Membran mit dem ionenselektiven Material voneinander getrennt sind. Die untersuchten PVC-Membranen enthalten *o*-NPOE als Weichmacher und **62** oder Tetradodecylammoniumbromid (TDAB) als ionenselektives Material. Während in der einen Kammer die Konzentrationen des zu untersuchenden Anions variiert wird, dient die andere Kammer als Referenz ( $\text{KNO}_3$ ,  $c = 10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ). Mit Hilfe zweier KCl-Elektroden wird der Potentialunterschied  $\Delta\psi$  zwischen den beiden Elektroden gemessen.

Die in Tabelle 15 aufgeführten Werte für die Nachweisgrenze ergeben sich aus Abbildung 56 - 58 durch den Abszissenabschnitt des Schnittpunktes der Tangenten. Die Tangente für große Konzentrationen wird dabei durch lineare Regression bestimmt.

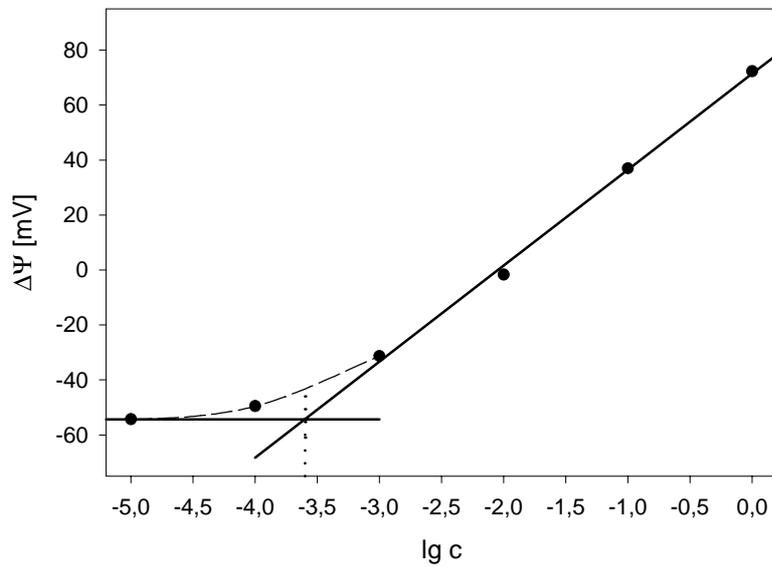


Abbildung 56: Bestimmung des LOD für Nitrationen einer PVC-Membran mit **62** als Ionophor

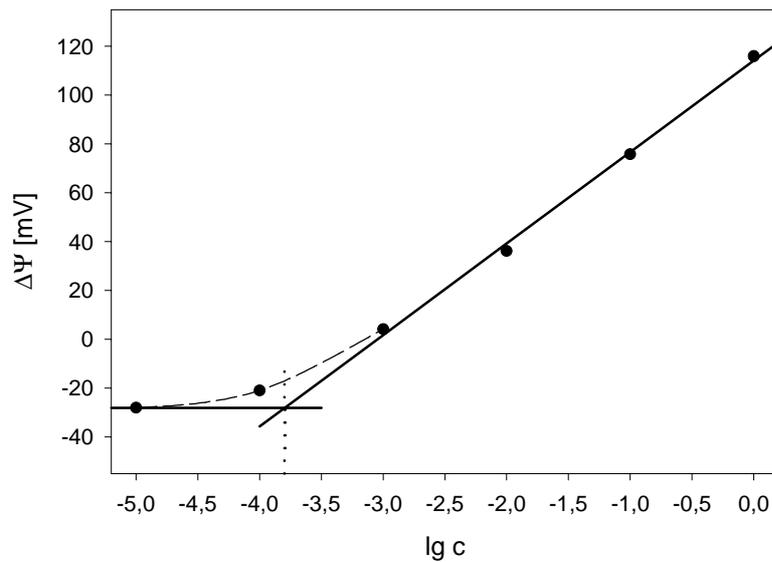


Abbildung 57: Bestimmung des LOD für Bromidionen einer PVC-Membran mit **62** als Ionophor

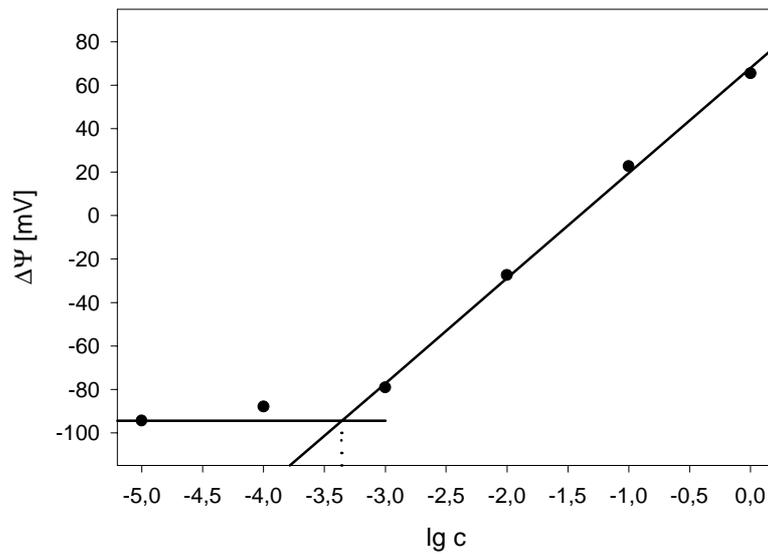


Abbildung 58: Bestimmung des LOD für Nitrationen einer PVC-Membran mit TDAB als Ionophor

Die Methode zur Bestimmung der Selektivitätskoeffizienten  $K_{A/B}$  der Elektroden basiert auf der halb empirischen *Nikolski-Eisenmann-Gleichung*, die sich für zwei einwertige Ionen folgendermaßen darstellen läßt:

$$\Delta\Psi = \sigma \cdot \lg (c_A + K_{A/B} \cdot c_B) \quad \text{Gl. 9}$$

- $\sigma$  Steigung der Elektrodenfunktion
- $c_A$  Konzentration des Meßions (hier Nitrat)
- $c_B$  Konzentration des Störions (hier Chlorid oder Bromid)
- $K_{A/B}$  Selektivitätskoeffizient

Der Selektivitätskoeffizient zeigt den Einfluß des Störions auf das Elektrodenpotential. Je kleiner  $K_{A/B}$  ist, desto geringer ist dieser Einfluß. Für den Fall  $K_{A/B} > 1$  ist der Einfluß des Störions stärker als der des Meßions.

Die Bestimmung des Selektivitätskoeffizienten erfolgt nach der Methode der gemischten Lösungen (FIM = *fixed interference method*).<sup>[8a]</sup> Die Messungen erfolgen mit Lösungen, die Meß- und Störionen enthalten. Es wird die Abhängigkeit des Elektrodenpotentials  $\Delta\Psi$  vom Logarithmus der Meßionen- bei konstanter Störionen-

konzentration gemessen. Bei geringer Meßionenkonzentration wird das Potential durch das Störion bestimmt, so daß sich die *Nikolski-Eisenmann-Gleichung* für  $c_A = 0$  vereinfachen läßt. Analog wird bei hoher Meßionenkonzentration das Potential durch das Meßion bestimmt, so daß für Gleichung 9  $c_B = 0$  gilt. Der Selektivitätskoeffizient  $K_{A/B}$  läßt sich aus dem Schnittpunkt beider linearer Abhängigkeiten bei der Konzentration  $c_K$  berechnen, für den Gleichung 10 gilt:

$$K_{A/B} = c_K / c_B \quad \text{Gl. 10}$$

Die aus Abbildung 59 - 61 und Gleichung 10 ermittelten Selektivitätskoeffizienten sind in Tabelle 15 aufgeführt.

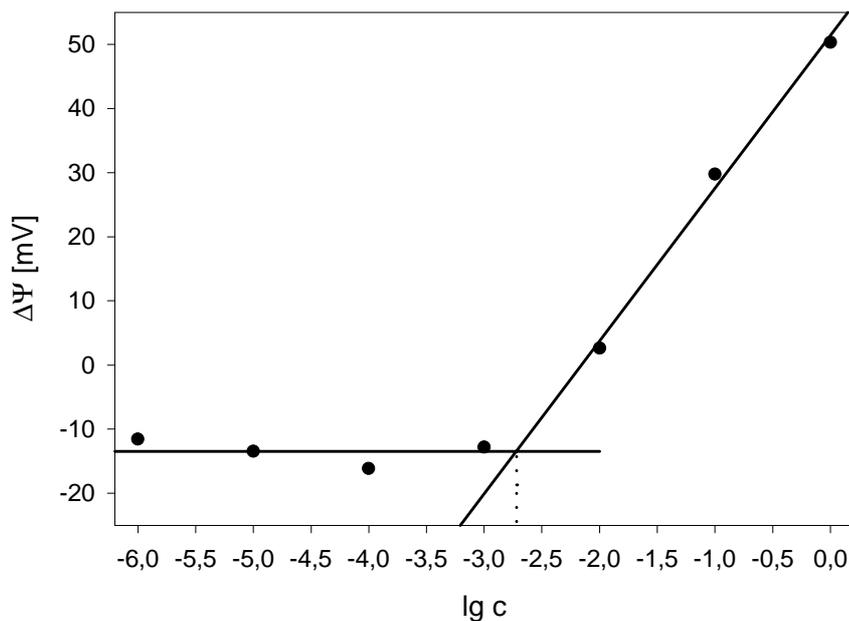


Abbildung 59: Bestimmung von  $K^{\text{pot}}_{\text{NO}_3/\text{Br}}$  einer PVC-Membran mit **62** Ionophor nach der FIM Methode ( $c_{\text{Br}} = 1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )

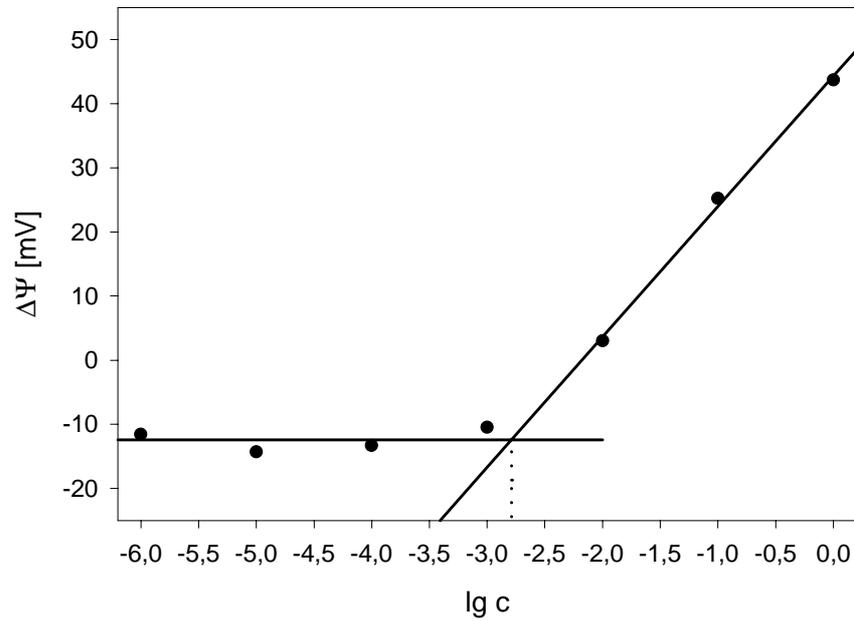


Abbildung 60: Bestimmung von  $K_{\text{NO}_3/\text{Cl}}^{\text{pot}}$  einer PVC-Membran mit **62** als Ionophor nach der FIM Methode ( $c_{\text{Cl}} = 1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )

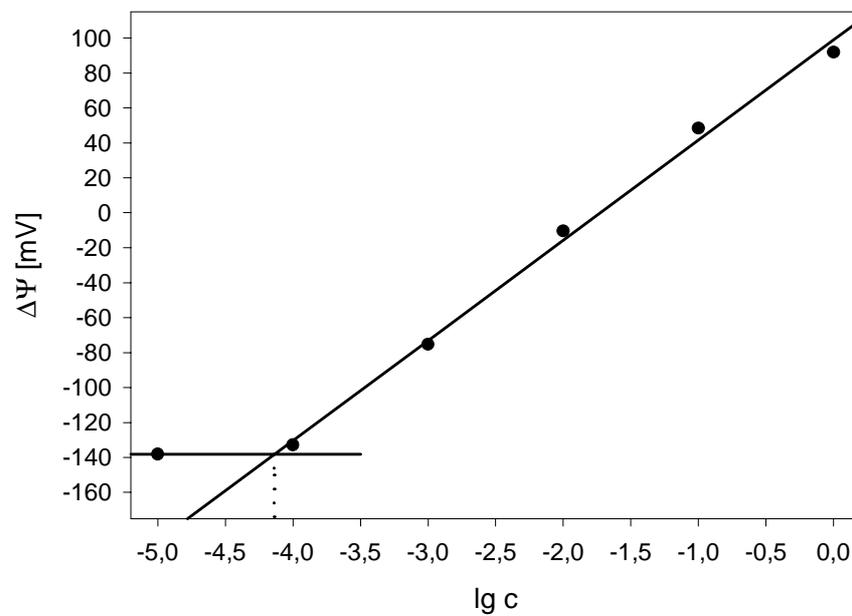


Abbildung 61: Bestimmung von  $K_{\text{NO}_3/\text{Cl}}^{\text{pot}}$  einer PVC-Membran mit TDAB als Ionophor nach der FIM Methode ( $c_{\text{Cl}} = 10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )

Tabelle 15: Selektivitätskoeffizienten  $K^{\text{pot}}$  von Elektroden mit **62** als Ionophor und Vergleich mit ausgewählten ionenselektiven Elektroden aus der Literatur

Membrankomponente	$\lg K^{\text{pot}}_{\text{NO}_3/\text{Br}}$	$\lg K^{\text{pot}}_{\text{NO}_3/\text{Cl}}$	$\text{LOD}_{\text{NO}_3^-}$ [ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ]	$\text{LOD}_{\text{X}^-}$ [ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ]
<b>62</b>	0.2	0.3	250	$\text{Br}^-$ : 150
TDAB	-	-2.2	400	-
Tetraalkylammonium <sup>[24]</sup>	-	-2.5	30	-
Trialkylguanidinium <sup>[27]</sup>	-0.7	-1.7	5	-
Polypyrrol ( $\text{NO}_3$ -Imprinting) <sup>[15]</sup>	-1.1	-1.2	20	-
ETH 9009 <sup>[130a]</sup>	4.2	5.1	-	$\text{Cl}^-$ : 10
<b>70</b> <sup>[131]</sup>	-0.3	-0.7	-	$\text{Cl}^-$ : 6.5

Die untersuchte, ionenselektive Elektrode mit **62** als Ionophor zeigt eindeutig eine geringe Selektivität der Halogenide Bromid und Chlorid verglichen mit dem Nitration. Das Ziel durch eine formselektive Erkennung von Nitrationen mit rationalem Moleküldesign eine entsprechend selektive Elektrode zu erhalten, konnte somit mit dem Ionophor **62** nicht erreicht werden.

Ein durch Nitrat-Imprinting erhaltenes Polypyrrol zeigt hingegen eine formselektive Erkennung von Nitrationen. Die Poren im Polymerfilm sind durch das Imprinting exakt komplementär zum Analyten, so daß auch eine Selektivität gegenüber lipophileren Anionen erreicht wird.<sup>[15]</sup>

Bei Ionophor **62** sind lediglich die Bindungsstellen in der trigonalen Anordnung vorgegeben. Aus den in Kapitel 3.2. bereits für den analogen Ionophor **3** diskutierten Gründen ist jedoch eine Bindung des kugelförmigen Bromidions im Vergleich zum Nitration entropisch begünstigt. Die Beobachtung einer geringeren Bindung von Nitrat gegenüber Bromidionen in einer ionenselektiven Elektrode mit **62** als Ionophor steht sowohl im Einklang mit den Ergebnissen aus  $^1\text{H}$  NMR-Titrations von **3** in  $\text{D}_6$ -DMSO (siehe Kapitel 3.2. in Tabelle 5) als auch mit dem kompetitiven Extraktionsexperiment von **62** (siehe Kapitel 4.2. in Tabelle 10).

Die Selektivitätskoeffizienten von **62** sind jedoch im Vergleich zu der Organoquecksilberverbindung ETH 9009 äußerst gering. Auch der Selektivitätskoeffizient  $\lg K^{\text{pot}}_{\text{Cl}/\text{Br}}$  berechnet sich zu lediglich -0.08, so daß im Rahmen des experimentellen Fehlers von

einer Differenzierung der Anionen Chlorid und Bromid nicht gesprochen werden kann. ETH 9009 zeigt im Vergleich dazu einen Selektivitätskoeffizient von  $\lg K^{\text{pot}}_{\text{Cl/Br}} = -1.3$ . Auffällig ist, daß bei der ionenselektiven Elektrode mit **70** als Ionophor hohe Querempfindlichkeiten zu lipophileren Anionen wie Nitrat bestehen (siehe Tabelle 15). Von einer Selektivität gegenüber Chloridionen wird bei diesem vororientierten Dithioharnstoff **70** jedoch nur gesprochen, da die Querempfindlichkeit zum Nitration im Vergleich zur *Hofmeister*-Serie reduziert ist. Daraus ergibt sich, daß für diese Elektrode eine Probenvorbereitung nötig ist oder sie nur für spezielle analytische Problemstellungen einsetzbar ist. Der hier untersuchte cyclische Thioharnstoff **62** zeigt hingegen eine reale Bevorzugung der beiden Halogenide und damit auch einen deutlichen Bruch der *Hofmeister*-Serie.

## 7. Optische Sensoren basierend auf Emulsionen

### 7.1. Einführung

Neben den potentiometrischen, ionenselektiven Elektroden (siehe Kapitel 6) sind optische Ionensensoren von besonderem praktischen Interesse. Bei ihnen ist keine Störung durch elektrische Felder möglich, so daß die optische Information über große Distanzen transportiert werden kann.<sup>[133]</sup> Ein weiterer, wichtiger Vorteil von optischen Verfahren ist, daß ein sehr empfindlicher Nachweis von Analyten ermöglicht wird.<sup>[8a]</sup>

Eine Möglichkeit für optische Sensoren ist die kovalente Bindung von Luminophoren in der räumlichen Nähe von Koordinationszentren, wobei dies häufig einen großen synthetischen Aufwand erfordert.<sup>[53a, 85b, 134]</sup> Alternativ können Ionen über Chromoionophore detektiert werden, die sich mit dem Liganden für den Analyten in einer Membran befinden.<sup>[8]</sup>

Gängige Sensorsysteme für Anionen, die auf der Koextraktion des Analyten und eines Protons in die Membran beruhen, beinhalten neben dem selektiven Ionophor einen lipophilen pH-Indikator, dessen Ansprechverhalten auf der pH-Wert Änderung beruht. Diese Abhängigkeit vom pH-Wert ist jedoch auch der Nachteil dieser Methode, da Proben mit unbekanntem pH-Wert nicht analysiert werden können.

Ionen können aber auch über die Verwendung polar sensitiver Farbstoffe (PSD = *polar sensitive dye*) detektiert werden.<sup>[135]</sup> Dieser PSD ermöglicht eine vom pH-Wert unabhängige Koextraktion, da hier der kationische PSD statt des Protons koextrahiert wird.<sup>[136]</sup> Die Membran besteht aus dem Ionophor und dem Fluorophor, die durch einen Weichmacher in einem Hydrogel gelöst werden. Es kommt dann zur Ausbildung einer Emulsion des Weichmachers in dem Hydrogel. Der verwendete Farbstoff muß für die Funktionsweise dieser Sensormembran mit großen, spektroskopischen Änderungen auf Unterschiede des Membranpotentials und der Lösungsmittelpolarität reagieren. Das Sensorprinzip der Membran ist in Abbildung 62 schematisch dargestellt.

Ein viel verwendeter PSD, der diese Kriterien erfüllt, ist 4-[4-(Dihexadecylamino)-styryl]-*N*-methyl-pyridinium-iodid (DiA).<sup>[137]</sup> Die Fluoreszenzquantenausbeute von DiA ist stark abhängig von der Polarität des umgebenden Mediums. Sie ist in polaren Lösungsmitteln wesentlich geringer als in unpolaren Lösungsmitteln, bzw. Weichmachern. Die langen Alkylketten des DiA sind dabei unerlässlich für die Funktionsweise des optischen Sensors. Sie sorgen dafür, daß der Fluorophor an der Grenzschicht



möglichst klar durchbrochen werden sollte und keine Querempfindlichkeit zum pH-Wert auftreten sollte.

Als Weichmacher wird 2-Cyanophenyldodecylether (CPDDE) verwendet, da er mit dem Hydrogel Hypan HN80 hydrophobe stabile Emulgare bildet.<sup>[136a]</sup> Der geringe Durchmesser der Tropfen von 1  $\mu\text{m}$  garantiert eine hohe spezifische Oberfläche.

Das verwendete Hydrogel besteht aus einem teilweise hydrolysierten Polyacrylnitril. Es ist sowohl in Wasser unlöslich als auch in den meisten organischen Lösungsmitteln außer DMSO. Für die Präparation der Membran bietet sich daher DMSO als ideales Lösungsmittel an. Aufgrund des hohen Wasseranteils von 80 % im Hydrogel bildet dies die hydrophile Phase der Membran, die dadurch eine exzellente Ionendurchlässigkeit besitzt.<sup>[138]</sup>

Diese Methode der optischen Emulsionsmembranen, die auf PSD beruht, wurde bereits für Kationen<sup>[139]</sup> und Anionen<sup>[136]</sup> etabliert. Ziel der Messungen ist es, den Makrocyclus **3** unter den Versuchsbedingungen einer Hydrogelmembran zu untersuchen. Aufgrund der Bindungsuntersuchungen von **3** bzw. **62** durch  $^1\text{H}$  NMR-Titrations in  $\text{D}_6$ -DMSO (siehe Kapitel 3.2. in Tabelle 5), kompetitive Extraktionsexperimente (siehe Kapitel 4.2. in Tabelle 10) und in einer ionenselektiven PVC-Membran (siehe Kapitel 6.2. in Tabelle 15) erscheinen Versuche zur optischen Detektion von Bromid- und Chloridionen als vielversprechend.

Desweiteren soll die Übertragbarkeit der Meßergebnisse der konkaven Carrier **64**, **65** und **66** bezüglich der Kupfer- und Bleikationenbindung, die in kompetitiven Kotransportexperimenten getestet wurden (siehe Kapitel 5.2. in Tabelle 11), untersucht werden.

## 7.2. Bindungseigenschaften einer optischen Emulsionsmembran für Anionen

Durch Messung der Fluoreszenz bei 605 nm in Abhängigkeit der Analytkonzentration werden die Antwortkurven der optischen Emulsionsmembran erhalten. Die Analytlösungen sind dabei auf konstanten pH-Wert und konstante Ionenstärke eingestellt. Als Analytanionen werden Bromid- und Chloridionen getestet. Es hat sich in Blindversuchen herausgestellt, daß die Bindungseigenschaften für das Nitration nicht sinnvoll untersucht werden können, da aufgrund der positiven Ladung des DiA ein starker

Signalausgang auch bei einer Membran ohne Ionophor beobachtet wird.<sup>[136a]</sup> Die Blindmembran zeigt jedoch keine Signaländerung für Bromid- und Chloridionen.

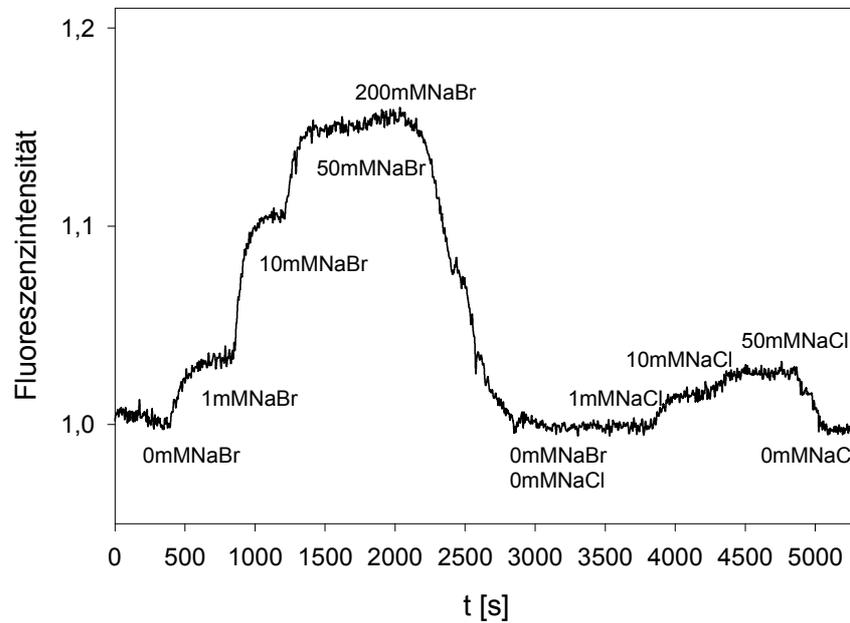


Abbildung 63: Ansprechverhalten der Sensormembran mit **3** als Ionophor

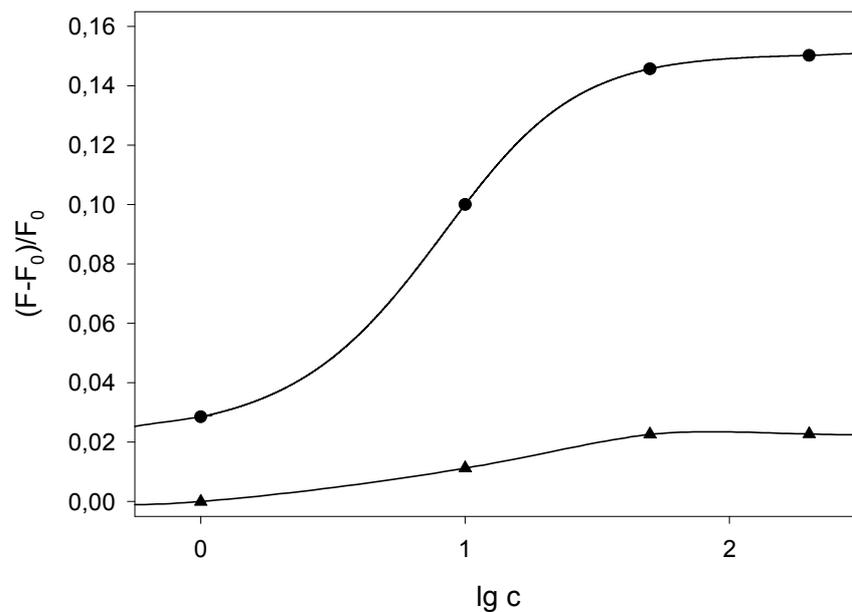


Abbildung 64: Kalibrierte Fluoreszenz der Sensormembran mit **3** als Ionophor in Abhängigkeit der Bromid- (●) und Chloridkonzentration (▲)

Abbildung 63 zeigt die zeitaufgelöste, relative Fluoreszenzintensität in Abhängigkeit von der Konzentration der Analyten Bromid- und Chloridion. Aus dem Graphen geht hervor, daß die Sensormembran sowohl auf Bromid- als auch auf Chloridionen anspricht, wobei für das Bromid- im Vergleich zum Chloridion eine höhere Signalintensität gemessen wird. Außerdem wird beobachtet, daß das Bromidion in einem Konzentrationsbereich von 1 bis 200 mmol·L<sup>-1</sup> detektiert wird, während das Chloridion nur im Konzentrationsbereich von 10 bis 50 mmol·L<sup>-1</sup> nachgewiesen werden kann. Die Reversibilität der Bindung unter diesen Bedingungen wird durch das Umspülen der Membran mit analytfreier Pufferlösung festgestellt, da die relative Fluoreszenzintensität dann auf ihr Ausgangsniveau zurückgeht.

In Abbildung 64 ist die kalibrierte Fluoreszenz in Abhängigkeit von der Analytkonzentration aufgetragen. Aus diesem Graphen läßt sich nach der Methode der getrennten Lösungen (SSM = *seperate solution method*) der Selektivitätskoeffizient  $K_{Br/Cl}$  bestimmen. Dabei werden die Konzentrationen der beiden Analyten bei identischer Fluoreszenzintensität nach Gleichung 10 zueinander in Beziehung gesetzt. Der Selektivitätskoeffizient  $\lg K_{Br/Cl}^{opt}$  läßt sich aus Abbildung 64 auf ungefähr -1.7 bei einer Bromidionenkonzentration von 1 mmol·L<sup>-1</sup> abschätzen. Dies Ergebnis steht nicht im Einklang mit den Untersuchungen der ionenselektiven PVC-Elektrode mit **62** als Ionophor, die eine geringe Bevorzugung von Chloridionen ( $\lg K_{Br/Cl}^{pot} = 0.08$ ) zeigt (siehe Kapitel 6.2. in Tabelle 15).

Die beiden Ionophore **3** und **62** unterscheiden sich lediglich durch die sechs Isopropylgruppen von **62**. Da diese jedoch die Bindungsstellen sterisch nicht blockieren sollten, ist hierdurch ein Einfluß auf die Bindungseigenschaften unwahrscheinlich. Allerdings ist durch die Alkylgruppen ein Effekt auf die Moleküldynamik und die Konformation des Ionophors nicht auszuschließen, so daß dadurch Unterschiede bei der Bindung des Analyten auftreten können.

Die Membranen unterscheiden sich hingegen erheblich. Während bei der ionenselektiven Elektrode der Ionophor in einer PVC-Membran mit *o*-NPOE als Weichmacher gelöst wird, liegt bei der Sensormembran ein Emulgat des Weichmachers CPDDE im Hydrogel mit einem hohen Wasseranteil in der Umgebung des Ionophors vor. Dies zeigt die starke Abhängigkeit der Analytbindung von der jeweiligen Umgebung der Ionophore.

Durch die Kalibrierung des Fluoreszenzsignals in Abbildung 64 ist ein Vergleich mit einer Sensormembran, die  $\{\mu\text{-[4,5-Dimethyl-3,6-di-(octyloxy)-1,2-phenylen]}\}$ -di-(tri-

fluoroacetato-O)-diquecksilber (ETH 9009) als Ionophor enthält, möglich.<sup>[136]</sup> Hierbei läßt sich feststellen, daß der Selektivitätskoeffizient  $K_{Br/Cl}$  im selben Bereich liegt. Allerdings ist das optische Signal, die kalibrierte Fluoreszenzintensität, ungefähr um den Faktor 30 bei **3** als Ionophor geringer. Dies liegt vermutlich an geringeren Wechselwirkungen des Analyten mit dem Ionophor **3** im Vergleich zu ETH 9009.

### **7.3. Bindungseigenschaften eines optischen Sensors basierend auf Emulsionen für Kupferkationen<sup>[140]</sup>**

Die Untersuchung der drei konkaven Carrier **64**, **65** und **66** hat in kompetitiven Kationen-Kotransportexperimenten eine Kupferkationen-Selektivität für **65**, eine Kupfer- und Bleikationen-Selektivität für **64** und eine Übergangsmetallkationen-Selektivität für **66** ergeben (siehe Kapitel 5.3.). Dieses Screening der Bindungseigenschaften soll durch einen Einsatz der Ionophore in einer optischen Emulsionsmembran auf seine praktischen Anwendungsmöglichkeiten getestet werden.

Die Untersuchung auf eine Kupferkationen-Detektion der Membran mit **65** als Ionophor zeigt Abbildung 65. Diese Membran spricht zwar auf Kupferkationen an, arbeitet allerdings irreversibel und ist damit in der Praxis nicht verwendbar. Die Kupferkationen werden vom Ionophor scheinbar so stark gebunden, daß es zu einer Akkumulation des Analyten in der Membran kommt. Ein weiteres Indiz für diese Hypothese ist, daß die Fluoreszenzintensität bei verschiedenen Kupferkationen-Konzentrationen den gleichen Endwert erreicht. Außerdem kann man erkennen, daß diese Akkumulation desto schneller erfolgt, je größer die Analytkonzentration ist.

Die Ionophore **64** und **66** zeigen ebenfalls in einer optischen Emulsionsmembran eine irreversible Bindung von Kupferionen. Wie in Abbildung 66 zu sehen ist, nimmt die Signaländerung aber in der Reihenfolge **65** über **64** zu **66** ab.

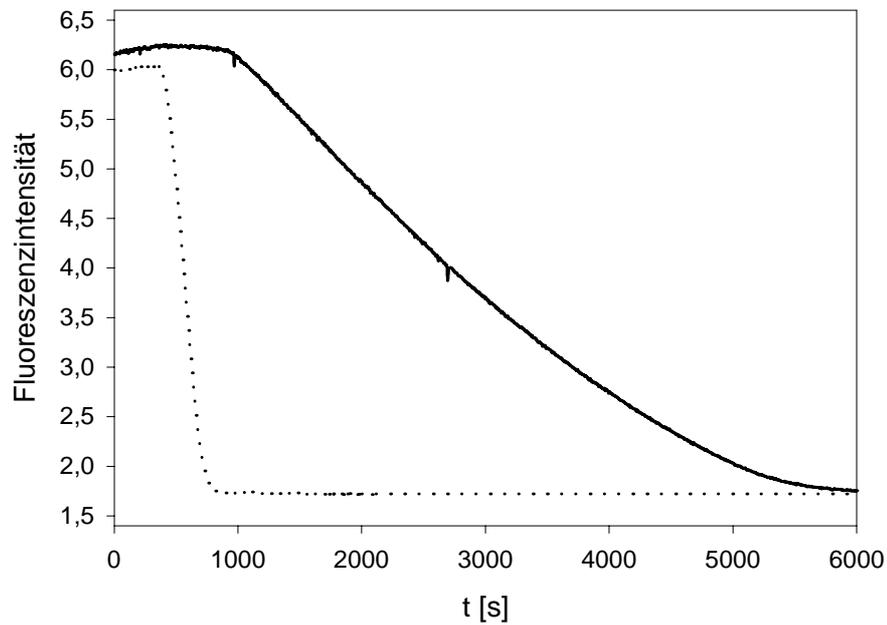


Abbildung 65: Ansprechverhalten der Sensormembran mit **65** als Ionophor bei einer Kupferkationenkonzentration von 0.1 mmol·L<sup>-1</sup> (—) und 1.0 mmol·L<sup>-1</sup> (••)

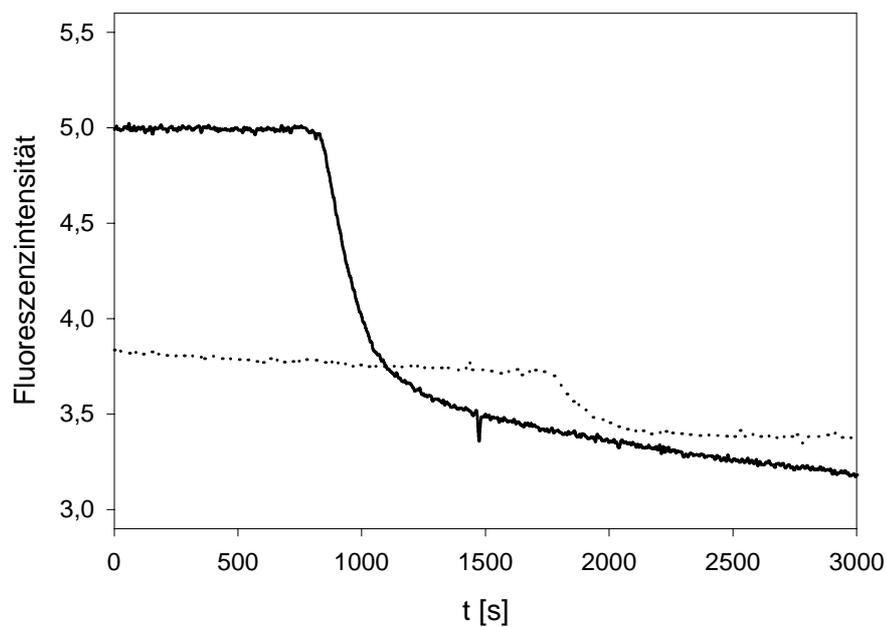


Abbildung 66: Ansprechverhalten der Sensormembran mit **64** (—) und **66** (••) als Ionophor bei einer Kupferkationenkonzentration von 0.5 mmol·L<sup>-1</sup>

Außerdem werden die drei Emulsionsmembranen auf eine mögliche Bleikationen-Detektion untersucht. Es wird jedoch kein Ansprechen der Membranen beobachtet.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die in den kompetitiven Transportexperimenten festgestellte Kupferkationen-Selektivität von **65** gegenüber Bleikationen auch durch optische Sensoren basierend auf Emulsionen nachgewiesen werden kann. Desweiteren wird die geringere Affinität zu Kupferkationen der Carrier **64** und **66** im Vergleich zu **65** bestätigt. Der geringere Transport von Bleikationen kann allerdings durch die Sensormembran nicht nachgewiesen werden.

Der entscheidende Unterschied bei beiden Methoden ist jedoch die Reversibilität der Bindung. Während bei der Polypropylenmembran mit *o*-NPOE als Weichmacher ein Transport der Kationen beobachtet werden kann und somit eine Reversibilität der Bindung vorliegt, werden die Kupferkationen in der Hydrogelmembran akkumuliert. Diese Irreversibilität der Bindung schließt eine Anwendungsmöglichkeit von **65** als Ionophor für Kupferkationen in der Sensormembran basierend auf Emulsionen aus.<sup>[141]</sup>

Die kompetitiven Kotransportexperimente ermöglichen somit ein Screening der Bindungseigenschaften neuer potentieller Carrier, geben aber keinen Aufschluß über die praktische Anwendbarkeit in einer veränderten Umgebung des Ionophors.

## C. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese neuer Ionophore und die Bestimmung ihrer Bindungseigenschaften. Für die Suche nach neuen selektiven Bindungsmotiven wurden dabei zwei Ansätze verfolgt. Diese sind zum einen das rationale Moleküldesign und zum anderen Testverfahren mit effizienten Untersuchungsmethoden.

Im ersten Ansatz wird zunächst über quantenchemische Berechnungen ein Bindungsmotiv für ein bestimmtes Gastion – in diesem Fall das Nitration – berechnet, eine Ionophorstruktur vorgeschlagen und synthetisiert.

Eine trigonal planare Anordnung von drei Thioharnstoffeinheiten erweist sich durch Rechnungen auf DFT-Niveau für die Bindung des Nitrations als geeignet.  $^1\text{H}$  NMR-Titrations verschiedener Diharnstoffderivate mit dem Nitration in  $\text{D}_6$ -DMSO bestätigen die aus den Rechnungen ermittelte Notwendigkeit einer möglichst starren trigonal planaren Fixierung der Bindungsstellen.

Aus DFT-Rechnungen wird der Makrocyclus **3** als eine Möglichkeit zur Fixierung von drei Thioharnstoffeinheiten in dieser Anordnung vorhergesagt. Die Darstellung gelingt in einer vierstufigen Synthesesequenz aus 2-(2-Amino-ethoxy)-ethylamin-dihydrogenchlorid (**9a**) mit einer Gesamtausbeute von 30 %.

Durch  $^1\text{H}$  NMR-Titrations kann für den Makrocyclus **3** in  $\text{D}_6$ -DMSO eine formselektive 1:1 Bindung des Nitrations über eine Auftragung nach *Job* als auch nach *Scatchard* nachgewiesen werden. Die Bindungskonstante beträgt  $K_{11} = 17 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  und gehört damit zu den stärksten bisher beobachteten Assoziationen von Nitrations durch neutrale Ionophore in DMSO.

Kleine Änderungen bei der Flexibilität des Ionophors und der Geometrie des Bindungsmotives, die durch den Makrocyclus **4** und **47** realisiert werden, führen zu einem völligen Verlust der Bindungseigenschaften für das Nitration. Dies unterstreicht die Leistungsfähigkeit der DFT-Rechnungen für die Vorhersage von Ionophorstrukturen.

Allerdings kann bei einem Vergleich der Bindungskonstanten von **3** gegenüber anderen Anionen keine hohe Selektivität für das Nitration in  $\text{D}_6$ -DMSO festgestellt werden. Eine herausragende Stellung nimmt diesbezüglich das Bromidion ein, daß mit einer Bindungskonstanten von  $K_{11} = 400 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  assoziiert wird und somit selektiv gebunden wird. Außerdem kann eine Selektivität von **3** für Bromid- gegenüber Chloridionen in einer Sensormembran basierend auf Emulsionen nachgewiesen werden.

Diese Selektivität für Bromidionen wird durch quantenchemische Berechnungen bestätigt. Sie zeigen, daß die Hohlraumgröße des Ionophors ebenfalls optimal für eine Bindung des Bromidions ist. Allerdings erfolgt durch die Bindung des Nitrations eine stärkere Einschränkung der Ionophorflexibilität. Durch moleküldynamische-Simulationen läßt sich für die Bindung des Nitrations nur eine trigonal planare Konformation des Ionophors berechnen, während für die Bindung des kugelförmigen Bromidions drei Konformationen in angenäherter  $C_2$ -,  $C_3$ - und  $C_5$ -Symmetrie erhalten werden. Aus diesem Grund ist die Bindung von Bromid- gegenüber Nitrationen entropisch begünstigt.

Hervorzuheben ist außerdem, daß Chlorid-, Phosphat- und Sulfationen mit **3** Assoziate höherer Stöchiometrien in  $D_6$ -DMSO ausbilden. So wird gegenüber den Phosphationen ein Wirt-Gast-Assoziat mit einer Stöchiometrie von 2:1 nachgewiesen, während für die Chlorid- und Sulfationen eine 1:2 bzw. 2:3 Stöchiometrie beobachtet wird.

Der zu **3** analoge Makrocyclus **62**, der sich lediglich zur Erhöhung der Hydrophobie durch sechs Isopropylgruppen von **3** unterscheidet, ermöglicht eine Untersuchung der Extraktionseigenschaften. Unter diesen Versuchsbedingungen kann eine Selektivität für Bromid- und Nitrationen gegenüber Fluorid-, Sulfat- und Phosphationen gezeigt werden.

Der Makrocyclus **62** ermöglicht aufgrund seiner Hydrophobie auch eine für praktische Anwendungen besonders interessante Untersuchung in einer ionenselektiven Membran. Hierbei zeigt sich eine geringfügige Selektivität für Bromid- und Chloridionen gegenüber Nitrationen und somit ein deutlicher Bruch der *Hofmeister*-Serie.<sup>[14]</sup>

Ein weiterer Ansatzpunkt für eine effiziente Suche nach neuen selektiven Bindungsmotiven war die Optimierung von Testverfahren für die schnelle Bestimmung von Transportraten und Selektivitätskoeffizienten. In diesem Zusammenhang wurden kompetitive Koextraktions- und Kotransportexperimente für Ionen entwickelt. Diese ermöglichen es, Selektivitäten in direkter Konkurrenz für mehrere Ionen gleichzeitig in einem Experiment zu bestimmen.

Bei kompetitiven Kationen-Kotransportexperimenten erfolgt die Analyse der Zielphase durch ICP-AES. Mit dieser Methode kann sowohl die literaturbekannte Selektivität für Natriumkationen von Calix[4]aren **63**, als auch eine bisher unbekannte Selektivität für Kupferkationen des konkaven Phenanthrolins **65** für einen Kotransport aus einer Mischung von zehn verschiedenen Metallnitraten nachgewiesen werden. Ein praktikabler Einsatz von **65** in einer optischen Emulsionsmembran scheidet jedoch an einer

Akkumulation von Kupferkationen in der Membran, die unter den Versuchsbedingungen durch eine irreversible Bindung zwischen **65** und Kupferkationen hervorgerufen wird.

Bei kompetitiven Koextraktions- und Kotransportexperimenten für Anionen erweist sich die Ionenchromatographie für eine Analyse der wäßrigen Phasen als geeignet. Dadurch ist eine Bestimmung der Transportraten und Selektivitätskoeffizienten gegenüber sieben verschiedenen Natriumsalzen in einem einzigen Konkurrenzexperiment möglich.

Der für Natriumkationen selektive Ionophor **63** wird aufgrund des Kotransportmechanismus auch auf seine Transporteigenschaften unter kompetitiven Bedingungen gegenüber Anionen getestet, wobei aber nur geringfügige Abweichungen von der *Hofmeister*-Serie<sup>[14]</sup> bezüglich der Chlorid-Bromid-Selektivität festgestellt werden können.

Die für das hydrophobe Ammoniumsalz TDAB erwartete Selektivität des Kotransportes entlang der *Hofmeister*-Serie kann über diese Methoden bestätigt werden. Ebenso wird die bereits für MnTPP bekannte Selektivität für Bromid- und Chlorid- gegenüber Nitrationen auch für den in der organischen Synthese als *Jacobsen*-Katalysator bekannten Mangankomplex **52** unter den Konkurrenzbedingungen beobachtet.

Für eine universelle Anwendung der kompetitiven Kotransportexperimente sind jedoch bisweilen die zu geringe Löslichkeit und Membranstabilität in der Polypropylen-*o*-NPOE-Membran einiger potentieller Ionophore problematisch.

Um die Untersuchung von Übergangsmetall-Cyclen-Komplexen auf ihre Anionenbindungseigenschaften mit dieser Methode zu ermöglichen, muß daher zunächst die Synthese eines hydrophoben Cyclenliganden angestrebt werden. Sie gelingt in moderaten Ausbeuten über eine intermediäre, irreversible, vierfache Deprotonierung von Cyclen (**32**) durch *n*-BuLi und anschließender Alkylierung mit langkettigen Bromalkanen. Dieser Syntheseweg stellt eine effiziente Alternative zu der etablierten *N*-Alkylierung mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oder NaOH als Base dar, da diese äußerst lange Reaktionszeiten benötigt und durch die mögliche Bildung von Ammoniumsalzen zu Überalkylierungen führen kann.

Die Darstellung der Übergangsmetallkomplexe von Zink(II)-, Kupfer(II)-, Nickel(II)- und Kobalt(II)perchlorat des hydrophoben Cyclenliganden **41** gelingt nahezu quantitativ mittels Standardmethoden. Eine Untersuchung der Transporteigenschaften durch kompetitive Experimente zeigt jedoch weder signifikante Abweichungen von der

*Hofmeister*-Serie noch drastische Änderungen bezüglich der Anionenselektivität in Abhängigkeit vom Übergangsmetallkation des Komplexes. Hervorzuheben ist dennoch die hohe Membranstabilität der Komplexe des Liganden **41**, die in dieser Hinsicht praktischen Anforderungen genügt.

## D. Experimenteller Teil

### 1. Allgemeines

$^1\text{H}$  NMR: Bruker AM 400 (400 MHz), Bruker AC 250 (250 MHz) und Bruker AC 200 (200 MHz): Alle Spektren wurden in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen und entweder auf Tetramethylsilan ( $\delta = 0.00$  ppm) oder den Restprotonenpeak des Lösungsmittels referenziert.<sup>[70]</sup> Die Signalaufspaltung wird wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multipllett. –  $^{13}\text{C}$  NMR: Bruker AM 400 (100 MHz), AC 250 (62 MHz) und Bruker AC 200 (50 MHz): Die Spektren wurden entweder auf Tetramethylsilan ( $\delta = 0.00$  ppm) oder auf die C-D-Kopplung des jeweiligen Lösungsmittels referenziert.<sup>[70]</sup> Die Multiplizität der  $^{13}\text{C}$ -Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechnik mit einem Pulswinkel von  $135^\circ$  bestimmt und wie folgt angegeben: (+) für  $\text{CH}_3$  oder  $\text{CH}$ , (-) für  $\text{CH}_2$  und ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ) für quartäre C-Atome. – IR: Nicolet DX 320 FT-IR. – MS: Finnigan MAT 8430 (TU Braunschweig) und Finnigan MAT 311 A (Universität Regensburg). Die Ionisation erfolgte mittels Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV), Chemischer Ionisation (CI), Elektrospray-Ionisation (ESI) oder Fast-Atom Bombardment (FAB). – UV: Dioden Array Spektrometer HP 8452. – Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur nach Tottoli der Firma Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Institut für Pharmazie (TU Braunschweig) und Zentrale Analytik der NWF IV (Universität Regensburg). – Röntgenstrukturanalysen: Siemens P4 Diffraktometer mit LT-2 Tieftemperaturaufsatz, STOE STADI-4 Diffraktometer (beide TU Braunschweig) und STOE-IPDS Diffraktometer (Universität Regensburg) jeweils mit  $\text{Mo-K}_\alpha$ -Strahlung. Die Auswertung erfolgte mit den Programmen SHELXL-93,<sup>[142]</sup> SIR97<sup>[143]</sup> und SHELXL-97.<sup>[144]</sup> – Die verwandten Lösungsmittel werden nach den üblichen Labormethoden gereinigt und getrocknet.<sup>[145]</sup> – Säulenchromatographie (SC): Merck Kieselgel (70-230 mesh). – Dünnschichtchromatographie (DC): Machery-Nagel Polygram SIL G/UV254 (0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator auf Kunststoffolie, Detektion mit UV-Licht bei 254 nm, durch Entwickeln in einer Iodkammer oder durch Eintauchen in eines der folgenden Reagenzien<sup>[146]</sup> und anschließendes Entwickeln mittels Heißluftpistole:

Lösung von 100 mg Ninhydrin in 250 ml Ethanol

Lösung von 20 g Ammoniummolybdat und 0.4 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  in 400 ml 10 %iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$

## 2. Darstellung der Verbindungen

Die folgenden Verbindungen werden nach literaturbekannten Vorschriften hergestellt:

**5**,<sup>[33a]</sup> **6**,<sup>[33b]</sup> **7**,<sup>[33c]</sup> **8**,<sup>[33d]</sup> **16**,<sup>[36a]</sup> **28**,<sup>[41]</sup> **35**,<sup>[50]</sup> **51**,<sup>[98]</sup> **52**,<sup>[147]</sup> **53**,<sup>[148]</sup> **54**,<sup>[145b]</sup> **55**,<sup>[52]</sup> **56**,<sup>[52]</sup>  
**57**,<sup>[52]</sup> **58**,<sup>[149]</sup> **59**,<sup>[149]</sup> **60**,<sup>[49]</sup> **61**<sup>[150]</sup> und **63**<sup>[151]</sup>.

**[2-(2-Amino-ethoxy)-ethyl]-carbamatsäure-*tert*-butylester (10a)**:<sup>[30]</sup> Zu einer Suspension von 0.81 g (20.3 mmol) NaOH in 120 mL MeOH werden 2.0 g (11.3 mmol) 2-(2-Amino-ethoxy)-ethylamin-dihydrogenchlorid (**9a**) zugegeben. Die Mischung wird kurz auf 60 - 65 °C erhitzt und dann 0.5 h gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 1.24 g (5.7 mmol) (Boc)<sub>2</sub>O in 40 mL THF tropfenweise innerhalb von 15 Minuten zu der methanolischen Mischung addiert. Nachdem 24 h bei Raumtemperatur gerührt wird, werden alle Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dadurch wird als Rohprodukt ein farbloser, öliges Feststoff erhalten. Dieser wird in destilliertem Wasser aufgelöst und in eine kontinuierliche Extraktionsapparatur, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> enthält, gegeben. Nach 24 h unter Rückfluß in der Extraktionsapparatur wird das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Vakuum entfernt, so daß 1.13 g (97 %) reines **10a** als ein gelbliches Öl isoliert werden. – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.43 (s, 9 H), 2.77 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H), 3.26 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H), 3.54 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H), 3.57 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.5 (+), 40.5 (-), 40.7 (-), 70.1 (-), 72.7 (-), 81.5 (C<sub>quart</sub>), 159.1 (C<sub>quart</sub>).

**1,3-Di-[2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethoxy)-ethyl]-thioharnstoff (11a)**:<sup>[30]</sup> Eine orange Lösung aus 0.15 mL (2.04 mmol) Thiophosgen in 10 mL CHCl<sub>3</sub> wird tropfenweise innerhalb von 0.5 h zu einer Lösung aus 1.25 g (6.12 mmol) **10a** und 0.75 g (6.12 mmol) DMAP in 100 mL CHCl<sub>3</sub> zugegeben. Nach 1 h bei Raumtemperatur wird die gelbe Mischung 16 h unter Rückfluß gerührt. Das CHCl<sub>3</sub> wird anschließend im Vakuum entfernt. SC (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EE 1:1) des Rohproduktes liefert 0.64 g (70 %) **11a** als weißen Feststoff. – Smp.: 100 °C. – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.39 (s, 18 H), 3.25 (m, 4 H), 3.49 (t, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 4 H), 3.57 (t, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 4 H), 3.65 (bs, 4 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.2 (+), 40.0 (-), 44.3 (-), 69.6 (-), 70.2 (-), 79.2 (C<sub>quart</sub>), 155.9 (C<sub>quart</sub>), 182.8 (C<sub>quart</sub>).

**1,3-Di-[2-(2-amino-ethoxy)-ethyl]-thioharnstoff-dihydrochlorid (12a):**<sup>[30]</sup> Eine Lösung von 290 mg (0.64 mmol) **11a** in 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird 15 Minuten gerührt. Dann werden 20 mL einer 2 M Essigsäure und 20 mL einer 1 M HCl zugegeben. Die Lösung wird 3 h stark gerührt. Alle Lösungsmittel werden im Hochvakuum entfernt. Umkristallisation aus MeOH/EE 1:1 ergibt 175 mg (85 %) **12a** als weißen Feststoff. – Smp.: 187 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3429 cm<sup>-1</sup>, 3277, 3010, 2966, 2963, 1560, 1119, 1101. – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>4</sub>-MeOH):  $\delta$  = 3.18 (t, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 4 H), 3.67 (t, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 4 H), 3.74 (t, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 4 H), 3.77 (bs, 4 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>4</sub>-MeOH):  $\delta$  = 40.7 (-), 44.9 (-), 67.6 (-), 70.7 (-), 191.5 (C<sub>quart</sub>).

**1-Isothiocyanato-2-(2-isothiocyanato-ethoxy)-ethan (13a):**<sup>[30]</sup> Zu einer Lösung aus 0.65 g (3.67 mmol) 2-(2-Amino-ethoxy)-ethylamin-dihydrogenchlorid (**9a**) und 0.28 g (6.97 mmol) NaOH in 30 mL MeOH wird 1.0 mL (7.34 mmol) NEt<sub>3</sub> bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 0.5 h wird 1.12 g (14.7 mmol) CS<sub>2</sub> langsam zu der Lösung zugetropft und für 2 h gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und mit 1.4 mL (14.7 mmol) Ethylchloroformiat tropfenweise versetzt. Anschließend wird die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weiter 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird dann dreimal mit 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird danach destilliert. Zunächst wird zur Entfernung relativ leicht flüchtiger Komponenten auf 100 - 130 °C bei einem Vakuum von 40 mbar erhitzt. Die Temperatur wird auf 160 °C bei einem Druck von 1 mbar erhöht, um 0.62 g (85 %, Lit.: 75 %)<sup>[34]</sup> **13a** als farblose Flüssigkeit zu isolieren. – Sdp. 150 °C bei 9 mbar (Lit.: 150 °C bei 1 mmHg)<sup>[34]</sup>. – <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.69 (bs). – <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 45.3 (-), 69.3 (-).

**1,9,17-Trioxa-4,6,12,14,20,22-hexaaza-cyclotetracosan-5,13,21-trithion (3):**<sup>[30]</sup> Eine Lösung aus 74 mg (1.86 mmol) NaOH in 250 mL CH<sub>3</sub>CN wird mit 300 mg (0.93 mmol) **12a** versetzt. Die erhaltene Suspension wird 0.5 h im Ultraschallbad behandelt und es werden 5.0 mL Wasser zugegeben, um eine vollständige Löslichkeit zu erreichen. Anschließend wird die Lösung mit 160 mg (0.93 mmol) **13a** versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird durch SC (Kieselgel, EE/MeOH 4:1) gereinigt, so daß 210 mg (50 %) **3** als weißer Feststoff isoliert werden. – Smp.: 232 °C. – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 3.54$  (bs, 12 H), 3.58 (bs, 12 H), 7.56 (bs, 6 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 44.0$  (-), 68.9 (-), 182.5 (C<sub>quart</sub>). – MS (FAB); m/z (%): 439 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**[2-(2-Amino-ethylsulfanyl)-ethyl]-carbamatsäure-*tert*-butylester (10b)**:<sup>[31]</sup> Eine Mischung aus 5.0 g (17.9 mmol) 2-(2-Amino-ethylsulfanyl)-ethylamin-dihydrobromid (**9b**) und 1.4 g (35.7 mmol) NaOH in 100 mL MeOH wird 0.5 h gerührt. Diese Lösung wird mit 1.55 g (7.14 mmol) (Boc)<sub>2</sub>O in 4 mL CHCl<sub>3</sub> tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h gerührt und bis zur Trockene im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit 50 mL Wasser versetzt und zweimal mit 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingengt. SC (Kieselgel, EE/MeOH 4:1) des Rückstandes liefert 1.02 g (65 %) **10b** als farbloses Öl. – IR (Film) 3355 cm<sup>-1</sup>, 1696. – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.40$  (s, 9 H), 2.63 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 4 H), 2.78 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2 H), 3.23 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2 H), 4.73 (bs, 3 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 30.3$  (+), 33.5 (-), 36.2 (-), 45.3 (-), 83.6 (C<sub>quart</sub>), 160.8 (C<sub>quart</sub>). – MS (FAB); m/z (%): 221 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**1,3-Di-[2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethylsulfanyl)-ethyl]-thioharnstoff (11b)**:<sup>[31]</sup> Zu einer Lösung aus 750 mg (3.2 mmol) **10b** in 40 mL trockenem CHCl<sub>3</sub> und 1.4 g (12.7 mmol) NEt<sub>3</sub> wird tropfenweise 0.7 mL (1.6 mmol) einer 2.5 M CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung von Thiophosgen in 4 mL CHCl<sub>3</sub> bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h gerührt und dann dreimal mit 15 mL einer 4 M Essigsäure, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Nach Trocknung mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Filtrat im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Die Reinigung erfolgt durch SC (Kieselgel, *n*-Hexan/EE 7:3) und führt zu 580 mg (75 %) **11b** als schwach gelben, öligen Feststoff (*n*-Hexan/EE 1:1, R<sub>f</sub> = 0.4). – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3330$  cm<sup>-1</sup>, 1686. – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1.38$  (s, 18 H), 2.59 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 4 H), 2.71 (t, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 4 H), 3.25 (m, 4 H), 3.70 (m, 4 H), 5.10 (bs, 2 H), 7.12 (bs, 2 H). – <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 28.4$  (+), 31.5 (-), 32.5 (-), 40.0 (-), 43.8 (-), 79.7 (C<sub>quart</sub>), 156.3 (C<sub>quart</sub>), 181.7 (C<sub>quart</sub>). – MS (FAB); m/z (%): 483 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**1,3-Di-[2-(2-amino-ethylsulfanyl)-ethyl]-thioharnstoff-dihydrochlorid (12b)**:<sup>[31]</sup> Eine Lösung aus 480 mg (1.0 mmol) **11b** in 15 mL MeOH wird mit 10 mL 4 M HCl-Lösung versetzt. Nach 8 h ist die Reaktion beendet und die Lösung wird im Vakuum bis

zur Trockene eingeengt. Der Rückstand enthält 340 mg (95 %) **12b** als farblosen, öligen Feststoff. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3251 \text{ cm}^{-1}$ , 2966, 2924. –  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_4\text{-MeOH}$ ):  $\delta = 2.82$  (t,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 4 H), 2.91 (t,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 4 H), 3.22 (t,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 4 H), 3.73 (bs, 4 H), 4.89 (bs, 8 H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_4\text{-MeOH}$ ):  $\delta = 29.3$  (-), 30.9 (-), 39.7 (-), 44.3 (-).

**1-Isothiocyano-2-(2-isothiocyano-ethylsulfanyl)-ethan (13b)**:<sup>[31]</sup> Eine Mischung aus 1.0 g (3.5 mmol) Bis-(2-aminoethyl)thioetherdihydrobromid (**9b**) und 300 mg (7.2 mmol) NaOH in 25 mL MeOH wird 1 h gerührt. Diese Lösung wird mit 725 mg (7.2 mmol)  $\text{NEt}_3$  und tropfenweise mit 0.85 mL (14.2 mmol)  $\text{CS}_2$  bei Raumtemperatur versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h gerührt und dann auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird 1.53 g (14.16 mmol) Ethylchloroformiat zugetropft und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung im Vakuum bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser und  $\text{CHCl}_3$  gelöst. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingeengt. Zunächst wird der Rückstand bei 120 - 130 °C und einem Druck von 2 - 3 mbar destilliert, um relativ leicht flüchtige Substanzen zu entfernen. Aus dem tiefbraunen Destillationsrückstand werden möglichst schnell durch SC (Kieselgel, *n*-Hexan/EE 7:3) 550 mg (75 %) **13b** als oranges Öl (*n*-Hexan/EE 7:3,  $R_f = 0.8$ ) isoliert. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2188 \text{ cm}^{-1}$ , 2102. –  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.92$  (t,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 4 H), 3.77 (t,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 4 H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 32.6$  (-), 45.4 (-), 133.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (EI);  $m/z$  (%): 204 (100). – HRMS:  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_3$  (203.9848);  $[\text{M}]^+ = 203.9849 \pm 0.3 \text{ ppm}$ .

**1,9,17-Trithia-4,6,12,14,20,22-hexaaza-cyclotetracosan-5,13,21-trithion (4)**:<sup>[31]</sup> Eine Mischung aus 355 mg (1.0 mmol) **12b** und 90 mg (2.2 mmol) NaOH in 200 mL Dioxan wird mit 4 mL Wasser versetzt und 1 h gerührt. Danach werden 205 mg (1.0 mmol) **13b** in 4 mL Dioxan zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für weitere 12 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung für 4 h auf 70 °C erhitzt. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockene entfernt wurde, wird der Rückstand durch SC (EE/*n*-Hexan 7:3) gereinigt. Es werden 150 mg (30 %) **4** als weißer Feststoff (EE,  $R_f = 0.5$ ) isoliert. – Smp.: 175 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3200 \text{ cm}^{-1}$ , 1558. –  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 2.71$  (t,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 12 H), 3.57 (m, 12 H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 30.1$  (-), 43.4 (-), 181.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (FAB);  $m/z$  (%): 487 (100)

$[M + H]^+$ . –  $C_{15}H_{30}N_6S_6$  (486.80): ber. C 37.03, H 6.22, N 17.28, S 39.46; gef. C 37.04, H 6.14, N 16.75, S 38.72.

**1-Butyl-3-[9-(3-butyl-ureido)-phenazin-1-yl]-harnstoff (17)**: Zu 200 mg (0.95 mmol) 1,9-Diaminophenazin werden 16 h unter Rückfluß in 1.0 mL (8.9 mmol) *n*-Butylisocyanat gerührt. Überschüssiges *n*-Butylisocyanat wird z. T. im Vakuum entfernt. Umkristallisation aus Ethanol liefert 250 mg (65 %) **17** als orangen Feststoff (Toluol/EE 3:2,  $R_f = 0.5$ ). – Smp.: 265 °C (Zersetzung). – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3336\text{ cm}^{-1}$ , 2958, 1651, 1543. – UV/Vis (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 208 nm (4.507), 246 (4.368), 282 (4.829). –  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $D_6$ -DMSO):  $\delta = 0.94$  (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 6 H), 1.41 (m, 4 H), 1.54 (m, 4 H), 3.25 (m, 4 H), 6.81 (t,  $^3J = 5.6$  Hz, 2 H), 7.71 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 2 H), 7.85 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz, 2 H), 8.52 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 2 H), 9.56 (s, 2 H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $D_6$ -DMSO):  $\delta = 13.7$  (+), 19.7 (-), 31.9 (-), 38.9 (-), 112.7 (+), 119.6 (+), 131.7 ( $C_{\text{quart}}$ ), 132.2 (+), 136.4 ( $C_{\text{quart}}$ ), 143.2 ( $C_{\text{quart}}$ ), 154.6 ( $C_{\text{quart}}$ ). – MS (EI);  $m/z$  (%): 408 (12)  $[M]^+$ , 335 (8)  $[M - n\text{-BuNHCO} + H]^+$ , 236 (84)  $[M - n\text{-BuNHCO} - n\text{-BuNH}]^+$ , 210 (100)  $[M - 2\text{-}n\text{-BuNHCO}]^+$ . – HRMS:  $C_{22}H_{28}N_6O_2$  (408.2274);  $[M]^+ = 408.2278 \pm 0.3$  ppm.

**(2-tert-Butyl-phenyl)-(2-methyl-6-nitro-phenyl)-amin (20)**: Zu 500 mg (2.3 mmol) 2-Brom-3-nitro-toluol (**19**), 3.2 g (23 mmol)  $K_2CO_3$  und 150 mg (2.3 mmol) Kupferpulver werden unter Stickstoff mit 3.4 mL (23 mmol) 2-tert-Butyl-anilin (**18**) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h unter Rückfluß gerührt. Durch eine anschließende Vakuumdestillation bis zur Trockene wird **18**, nicht abreagiertes **19** und das als Nebenprodukt entstehende 3-Nitro-toluol entfernt. Der Destillationsrückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel,  $CH_2Cl_2/n$ -Hexan 1:1) gereinigt. 120 mg (20 %) **20** werden als roter Feststoff ( $CH_2Cl_2/n$ -Hexan 1:1,  $R_f = 0.6$ ) isoliert. – Smp.: 58 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2958\text{ cm}^{-1}$ , 1598, 1465, 1261. – UV/Vis ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 258 nm (6.537), 282 (6.306), 364 (6.015). –  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.57$  (s, 9 H), 1.95 (s, 3 H), 6.54 (m, 1 H), 7.00 (m, 3 H), 7.35 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 8.01 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H), 8.82 (bs, 1 H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 20.4$  (+), 30.1 (+), 34.9 ( $C_{\text{quart}}$ ), 120.6 (+), 121.1 (+), 123.3 (+), 124.1 (+), 126.4 (+), 127.1 (+), 132.8 ( $C_{\text{quart}}$ ), 137.6 (+), 139.3 ( $C_{\text{quart}}$ ), 140.0 ( $C_{\text{quart}}$ ), 140.9 ( $C_{\text{quart}}$ ), 141.2 ( $C_{\text{quart}}$ ). – MS (EI);  $m/z$  (%): 284 (81)  $[M]^+$ , 269 (12)  $[M - CH_3]^+$ , 208 (100).

**1-tert-Butyl-9-methyl-phenazin (21)**: Zu 160 mg (7.0 mmol) Natrium gelöst in 15 mL Ethanol wird unter Stickstoff portionsweise 270 mg (7.1 mmol) NaBH<sub>4</sub> hinzugefügt. Nach 15 Minuten wird diese Suspension mit 100 mg (0.35 mmol) **20** versetzt. Die rote Lösung wird 4 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum entfernt, das erhaltene Rohprodukt in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und zweimal mit 2 N HCl gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird ein gelb/oranges Öl erhalten, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Es werden drei Fraktionen erhalten: 1.) 55 mg (60 %) **21** als gelber Feststoff (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> = 0.6). – Smp.: 108 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2950 cm<sup>-1</sup>, 1532, 975, 755. – UV/Vis (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 264 nm (6.146), 355 (5.000), 373 (5.243). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.78 (s, 9 H), 2.95 (s, 3 H), 7.62 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1 H), 7.69 (dd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 8.03 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1 H), 8.08 (dd, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>4</sup>J = 2.8 Hz, 1 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 18.2 (+), 31.0 (+), 36.8 (C<sub>quart</sub>), 126.1 (+), 126.9 (+), 128.1 (+), 128.9 (+), 130.1 (+), 130.2 (+), 138.3 (C<sub>quart</sub>), 140.9 (C<sub>quart</sub>), 141.9 (C<sub>quart</sub>), 142.2 (C<sub>quart</sub>), 143.9 (C<sub>quart</sub>), 148.9 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI); m/z (%): 250 (69) [M]<sup>+</sup>, 235 (100) [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 208 (84). – C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (250.34): ber. C 81.55, H 7.25, N 11.20; gef. C 80.61, H 7.21, N 10.94. – 2.) 10 mg (10 %) **1-tert-Butyl-9-methyl-phenazin-5-ol (22)** als gelber Feststoff (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> = 0.4). – Smp.: 217 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2958 cm<sup>-1</sup>, 1482, 1336, 763. – UV/Vis (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 272 nm (5.342), 330 (4.435), 382 (4.343), 428 (4.374). – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.76 (s, 9 H), 2.92 (s, 3 H), 7.69 (m, 4 H), 8.52 (m, 1 H), 8.62 (dd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1 H). – <sup>13</sup>C NMR (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 18.5 (+), 31.1 (+), 37.1 (C<sub>quart</sub>), 116.7 (+), 117.5 (+), 127.2 (+), 129.9 (+), 130.0 (+), 130.1 (+), 133.9 (C<sub>quart</sub>), 135.4 (C<sub>quart</sub>), 139.3 (C<sub>quart</sub>), 142.8 (C<sub>quart</sub>), 143.7 (C<sub>quart</sub>), 149.8 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI); m/z (%): 266 (29) [M]<sup>+</sup>, 251 (100) [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 235 (26) [M – CH<sub>3</sub> – O]<sup>+</sup>. – 3.) 20 mg (20 %) **N<sup>2</sup>-(2-tert-Butyl-phenyl)-3-methyl-benzol-1,2-diamin (23)** als weißer Feststoff (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> = 0.7). – Smp.: 126 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3379 cm<sup>-1</sup>, 2967, 1606, 1493. – UV/Vis (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 210 nm (6.490), 258 (5.789), 326 (5.662). – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.59 (s, 9 H), 2.19 (s, 3 H), 3.73 (bs, 2 H), 5.21 (bs, 1 H), 6.34 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 1 H), 6.72 (m, 3 H), 7.02 (m, 2 H), 7.36 (dd, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H). – <sup>13</sup>C NMR (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 18.4 (+), 30.0 (+), 34.5 (C<sub>quart</sub>), 113.0 (+), 113.5 (+), 118.5 (+), 120.6 (+), 125.9 (C<sub>quart</sub>), 126.6 (+), 126.8 (+), 127.3 (+), 133.6 (C<sub>quart</sub>), 136.7 (C<sub>quart</sub>), 143.5 (C<sub>quart</sub>), 144.4 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI); m/z (%): 254 (100) [M]<sup>+</sup>, 239 (12) [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 222 (32) [M – CH<sub>3</sub> – NH<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>, 197 (22)

$[M - t\text{Bu}]^+$ . –  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$  (254.18): ber. C 80.26, H 8.72, N 11.02; gef. C 80.00, H 8.60, N 10.95.

**1-tert-Butyl-9-methyl-4,6-dinitro-phenazin (24)**: Eine Lösung von 150 mg (0.60 mmol) **21** in 1.5 mL konzentrierter Schwefelsäure wird unter Eiskühlung mit 0.7 mL rauchender Schwefelsäure und 1.5 mL rauchender Salpetersäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei einer Temperatur von 100 °C gerührt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, wird sie auf Eiswasser gegossen und der entstehende gelbe Niederschlag wird abfiltriert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Toluol). Es werden zwei Fraktionen erhalten: 1.) 75 mg (35 %) **24** als gelber Feststoff (Toluol,  $R_f = 0.4$ ). – Smp.: 163 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2921 \text{ cm}^{-1}$ , 1521, 1344, 806. – UV/Vis ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 254 nm (6.813), 348 (5.942), 364 (6.141). –  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 1.72$  (s, 9 H), 2.94 (s, 3 H), 8.00 (m, 2 H), 8.56 (m, 2 H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (62 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 18.0$  (+), 30.6 (+), 37.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 126.4 (+), 126.7 (+), 127.6 (+), 128.8 (+), 133.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 134.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 139.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 143.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 144.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 145.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 153.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (EI); m/z (%): 340 (100)  $[\text{M}]^+$ , 325 (96)  $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$ , 208 (28)  $[\text{M} - \text{NO}_2 + \text{H}]^+$ . –  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$  (340.34): ber. C 60.00, H 4.74, N 16.46; gef. C 59.81, H 4.96, N 16.20. – 2.) 60 mg (30 %) **9-tert-Butyl-1-methyl-2,6-dinitro-phenazin (25)** als gelber Feststoff (Toluol,  $R_f = 0.7$ ). – Smp.: 224 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2961 \text{ cm}^{-1}$ , 1532, 1357, 806. – UV/Vis ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202 nm (5.747), 252 (5.648), 366 (4.996). –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 1.75$  (s, 9 H), 3.08 (s, 3 H), 8.00 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1 H), 8.26 (dd,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1 H), 8.39 (d,  $^3J = 9.5$  Hz, 1 H), 8.56 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1 H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 13.5$  (+), 30.7 (+), 37.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 126.2 (+), 126.6 (+), 126.7 (+), 128.4 (+), 133.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 135.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 140.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 140.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 142.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 145.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 149.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 153.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (EI); m/z (%): 340 (100)  $[\text{M}]^+$ , 325 (88)  $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$ , 295 (14)  $[\text{M} - \text{NO}_2 + \text{H}]^+$ . – HRMS:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$  (340.1172);  $[\text{M}]^+ = 340.1169 \pm 0.8$  ppm.

**4-tert-Butyl-6-methyl-phenazin-1,9-diamin (26)**: Eine Lösung von 50 mg (0.15 mmol) **24** in 10 mL Essigsäureethylester wird unter Stickstoff mit 30 mg (0.03 mmol) Pd/C (10 %) versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre von 10 bar 16 h gerührt. Der Katalysator wird über Kieselgur abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und der rote Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EE). Es werden

40 mg (97 %) **26** als roter Feststoff (EE;  $R_f = 0.9$ ) erhalten. – Smp.: 59 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3446 \text{ cm}^{-1}$ , 2926, 1625, 1494. – UV/Vis (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 237 nm (4.765), 291 (5.441), 514 (4.145). – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.73$  (s, 9 H), 2.80 (s, 3 H), 4.93 (bs, 4 H), 6.79 (d, <sup>3</sup> $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.82 (d, <sup>3</sup> $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.38 (d, <sup>3</sup> $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.49 (d, <sup>3</sup> $J = 7.8$  Hz, 1 H). – <sup>13</sup>C NMR (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.5$  (+), 31.1 (+), 36.0 (C<sub>quart</sub>), 107.6 (+), 108.0 (+), 126.0 (C<sub>quart</sub>), 127.0 (+), 129.7 (+), 131.7 (C<sub>quart</sub>), 133.1 (C<sub>quart</sub>), 137.0 (C<sub>quart</sub>), 141.3 (C<sub>quart</sub>), 141.5 (C<sub>quart</sub>), 141.9 (C<sub>quart</sub>), 142.4 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI);  $m/z$  (%): 280 (38) [M]<sup>+</sup>, 265 (60) [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 237 (100). – HRMS: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub> (280.1688); [M]<sup>+</sup> = 280.1686 +/- 0.6 ppm.

**1-Butyl-3-[6-*tert*-butyl-9-(3-butyl-ureido)-4-methyl-phenazin-1-yl]-harnstoff (27):**

Eine Lösung von 40 mg (0.14 mmol) 4-*tert*-Butyl-6-methyl-phenazin-1,9-diamin (**26**) in 10 mL Toluol wird mit 0.1 mL (0.90 mmol) *n*-Butylisocyanat und 0.1 mL (1.2 mmol) Pyridin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h unter Rückfluß gerührt und dann im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Toluol/EE 4:1) liefert **27** als orangen Feststoff (Toluol/EE 4:1,  $R_f = 0.3$ ). – Smp.: 147 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3328 \text{ cm}^{-1}$ , 2925, 1646, 1573. – UV/Vis (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 353 nm (6.313), 370 (6.471), 476 (6.601). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 0.93$  (t, <sup>3</sup> $J = 7.3$  Hz, 6 H), 1.38 (m, 4 H), 1.51 (m, 4 H), 1.68 (s, 9 H), 2.75 (s, 3 H), 3.22 (m, 4 H), 6.75 (m, 2 H), 7.68 (m, 2 H), 8.39 (m, 2 H), 9.40 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H). – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.63$  (bs, 6 H), 0.85 (m, 4 H), 1.33 (s, 9 H), 1.68 (s, 3 H), 2.35 (bs, 4 H), 3.17 (bs, 4 H), 6.86 (bs, 3 H), 7.19 (bs, 1 H), 8.04 (bs, 1 H), 8.24 (bs, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 9.48 (bs, 1 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 13.7$  (+), 16.9 (+), 19.6 (-), 30.8 (+), 31.8 (-), 35.7 (C<sub>quart</sub>), 38.8 (-), 112.5 (+), 112.8 (+), 127.2 (C<sub>quart</sub>), 127.7 (+), 130.5 (+), 130.6 (C<sub>quart</sub>), 132.0 (C<sub>quart</sub>), 134.1 (C<sub>quart</sub>), 134.7 (C<sub>quart</sub>), 138.2 (C<sub>quart</sub>), 140.1 (C<sub>quart</sub>), 141.0 (C<sub>quart</sub>), 154.6 (C<sub>quart</sub>), 154.7 (C<sub>quart</sub>). – MS (CI);  $m/z$  (%): 957 (50) [2M + H]<sup>+</sup>, 479 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 335 (24) [M – *n*-BuNH + H]<sup>+</sup>, 380 (41) [M – *n*-BuNHCO + H]<sup>+</sup>. – HRMS: C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (478.3056); [M]<sup>+</sup> = 478.3058 +/- 0.8 ppm.

**1-Butyl-3-{6-[(3-butyl-ureido)-methyl]-pyridin-2-yl-methyl}-harnstoff (29):**

Zu einer Lösung aus 260 mg (2.0 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonitril (**28**) in 10 mL THF wird mit 25 mL 1 M (25 mmol) BH<sub>3</sub>·THF Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Boran wird durch vorsichtige Zugabe von Methanol zerstört und danach wird die Lösung bis zur Trockene eingengt. Der

Rückstand wird aus 30 ml mit HCl-Gas gesättigtem Ethanol umkristallisiert. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Die isolierten 340 mg (1.4 mmol) Diamin werden mit 0.3 mL (3.2 mmol) *n*-Butylisocyanat und 1.0 mL (7.0 mmol) NEt<sub>3</sub> in 30 mL THF 16 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung bis zur Trockene eingengt. Umkristallisation aus Ethanol liefert 170 mg (25 %) **29** als weißen Feststoff (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, *R*<sub>f</sub> = 0.2). – Smp.: 183 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3326 cm<sup>-1</sup>, 2927, 1627, 1459. – UV/Vis (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 264 nm (4.107). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 0.87 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 6 H), 1.27 (m, 4 H), 1.35 (m, 4 H), 3.00 (m, 4 H), 4.26 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, 4 H), 6.09 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, 2 H), 6.38 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, 2 H), 7.10 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.71 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 1 H). – <sup>13</sup>C NMR (62 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 13.7 (+), 19.5 (-), 32.1 (-), 32.1 (-), 44.9 (-), 118.6 (+), 137.1 (+), 158.0 (C<sub>quart</sub>), 159.2 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI); *m/z* (%): 335 (2) [M]<sup>+</sup>, 262 (12) [M – *n*-BuNH – H]<sup>+</sup>, 190 (28) [M – 2·*n*-BuNH – H]<sup>+</sup>, 30 (100). – HRMS: C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (335.2321); [M]<sup>+</sup> = 335.2320 +/- 0.9 ppm.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1) zur Synthese hydrophober Harnstoffe:** Zu 0.5 mmol des jeweiligen Azamakrocyclus gelöst in 20 mL trockenem THF werden 1.2 Äquivalente Heptadecylisocyanat (**35**) pro Aminofunktion zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird das THF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch zweimalige Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.

**1,4,7,10-Tetraaza-cyclododecan-1,4,7-tricarboxylsäure-heptadecylamid (36):** Nach AAV 1 werden 490 mg (95 %) **36** als weißer Feststoff (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1, *R*<sub>f</sub> = 0.2) erhalten. – Smp.: 50 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3380 cm<sup>-1</sup>, 2920, 1629, 1541. – UV/Vis (*n*-Hexan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 194 nm (4.197), 302 (2.326). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.88 (m, 9 H), 1.25 (bs, 84 H), 1.45 (m, 6 H), 2.86 (m, 4 H), 3.15 (m, 6 H), 3.31 (m, 4 H), 3.39 (m, 4 H), 3.63 (m, 4 H), 4.69 (bs, 2 H), 5.01 (m, 1 H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.0 (+), 22.6 (-), 27.0 (-), 29.3 (-), 29.4 (-), 29.6 - 29.7 (-), 30.3 (-), 30.5 (-), 31.9 (-), 40.9 (-), 47.3 (-), 49.1 (-), 49.3 (-), 50.4 (-), 158.3 (C<sub>quart</sub>), 158.7 (C<sub>quart</sub>). – MS (FAB); *m/z* (%): 1017 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 1039 (12) [M + Na]<sup>+</sup>, 1055 (4) [M + K]<sup>+</sup>. – C<sub>62</sub>H<sub>125</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (1016.72): ber. C 73.23, H 12.40, N 9.65; gef. C 72.68, H 12.39, N 9.22.

**1,4,8,11-Tetraaza-cyclotetradecan-1,4,8-tricarboxylsäure-heptadecylamid (37):** Nach AAV 1 werden 420 mg (80 %) **37** als weißer Feststoff (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1, *R*<sub>f</sub> =

0.2) erhalten. – Smp.: 56 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3349 \text{ cm}^{-1}$ , 2919, 1622, 1542. – UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 230 \text{ nm} (2.838)$ , 298 (1.706). –  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (m, 9 H), 1.25 (bs, 84 H), 1.49 (m, 6 H), 1.73 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 2.68 (m, 2 H), 2.86 (m, 2 H), 3.19 (m, 6 H), 3.36 (m, 10 H), 3.45 (m, 2 H), 4.90 (bs, 1 H), 4.97 (bs, 1 H), 5.31 (bs, 1 H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0$  (+), 22.6 (-), 26.9 (-), 27.0 (-), 29.3 (-), 29.4 (-), 29.6 - 29.7 (-), 30.3 (-), 30.4 (-), 31.9 (-), 40.9 (-), 45.5 - 47.5 (-), 51.1 (-), 157.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 158.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (MALDI-TOF);  $m/z$  (%): 1044 (21)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 1066 (100)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 1082 (61)  $[\text{M} + \text{K}]^+$ . –  $\text{C}_{64}\text{H}_{129}\text{N}_7\text{O}_3$  (1044.77): ber. C 73.58, H 12.45, N 9.38; gef. C 73.37, H 12.38, N 9.26.

**1,4,7-Triaza-cyclononan-1,4,7-tricarboxylsäure-heptadecylamid (38)**: Zu 120 mg (0.5 mmol) 1,4,7-Triaza-cyclononan-hydrochlorid (**34**·3HCl) werden 10 ml 1 N NaOH gegeben und 1 h gerührt. Nach Gefriertrocknung wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Diese Lösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand aus 65 mg (0.5 mmol) **34** wird nach AAV 1 umgesetzt. Es werden 260 mg (55 %) **38** als weißer Feststoff ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1,  $R_f = 0.3$ ) erhalten. – Smp.: 52 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3302 \text{ cm}^{-1}$ , 2920, 1636. – UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 230 \text{ nm} (2.899)$ , 276 (2.037), 324 (1.724). –  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (t,  $^3J = 6.5 \text{ Hz}$ , 9 H), 1.25 (bs, 90 H), 1.47 (m, 6 H), 3.08 (m, 6 H), 3.41 (bs, 12 H), 5.64 (bs, 3 H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  (+), 22.7 (-), 27.2 (-), 29.4 (-), 29.5 (-), 29.7 - 29.8 (-), 30.3 (-), 32.0 (-), 41.0 (-), 46.9 (-), 160.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (FAB);  $m/z$  (%): 974 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . –  $\text{C}_{60}\text{H}_{120}\text{N}_6\text{O}_3$  (973.65): ber. C 74.02, H 12.42, N 8.63; gef. C 74.05, H 12.55, N 8.19.

**Octabutyl-calix[4]pyrrol (39)**: Eine Lösung aus 4.8 mL (70 mmol) Pyrrol und 12 mL (70 mmol) 5-Nonanon in 50 mL absolutem Ethanol wird in Gegenwart von 10 mg (0.04 mmol) Camphersulfonsäure 2 h unter Rückfluß gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Rohprodukt mit 5 ml Ethanol gewaschen. 780 mg (5 %) **39** werden als farbloser Feststoff ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f = 0.9$ ) isoliert. – Smp.: 203 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3446 \text{ cm}^{-1}$ , 3107, 2933, 758. – UV/Vis ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 192 \text{ nm} (4.394)$ , 220 (4.328). –  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.80$  (t,  $^3J = 7.1 \text{ Hz}$ , 24 H), 1.00 (bs, 16 H), 1.18 (m, 16 H), 1.63 (bs, 8 H), 1.81 (bs, 8 H), 5.89 (s, 8 H), 6.98 (s, 4 H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0$  (+), 23.2 (-), 26.1 (-), 37.2 (-), 42.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 104.6 (+), 136.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (EI);  $m/z$  (%): 764 (14)  $[\text{M}]^+$ , 707 (100)  $[\text{M} - n\text{-Bu}]^+$ , 325 (39)  $[\text{M} -$

$2\text{-}n\text{-Bu}]^{2+}$ . –  $\text{C}_{52}\text{H}_{84}\text{N}_4$  (765.27): ber. C 81.62, H 11.06, N 7.32; gef. C 81.61, H 11.25, N 7.15.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2) zur Synthese hydrophober Cyclenderivate:** Zu 0.3 g (1.75 mmol) 1,4,7,10-Tetraaza-cyclododecan (Cyclen, **32**) gelöst in 150 mL trockenem THF werden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  6.4 mL (7.7 mmol) einer 1.2 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h unter Stickstoff gerührt, wobei man die Temperatur langsam bis auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  ansteigen läßt. Danach werden 7.0 mmol vom entsprechenden Bromalkan zugegeben, und die Reaktionsmischung wird weitere 2 h bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wird das THF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, und die unlöslichen Lithiumsalze werden abfiltriert. Das Filtrat wird bis zur Trockene eingengt und durch zweimalige Umkristallisation aus Methanol gereinigt.

**1,4,7,10-Tetra-1-*n*-octododecyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan (**40**):** Nach AAV 2 werden 860 mg (40 %) **40** als weißer Feststoff ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1,  $R_f = 0.4$ ) erhalten. – Smp.:  $52\text{ }^\circ\text{C}$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2954\text{ cm}^{-1}$ , 2920, 2849, 1470. – UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 226 nm (3.575), 260 (2.567), 330 (2.552). –  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (t,  $^3J = 6.6$  Hz, 12 H), 1.26 (bs, 120 H), 1.43 (bs, 8 H), 2.48 (m, 8 H), 2.57 (m, 8 H), 2.82 (m, 8 H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  (+), 21.8 (-), 22.7 (-), 27.6 (-), 29.4 (-), 29.7 - 29.8 (-), 29.9 (-), 32.0 (-), 48.9 (-), 53.6 (-). – MS (ESI);  $m/z$  (%): 591.8 (100)  $[\text{M} + 2\cdot\text{H}]^{2+}$ , 1182.6 (16)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . –  $\text{C}_{80}\text{H}_{164}\text{N}_4$  (1182.20): ber. C 81.28, H 13.98, N 4.74; gef. C 80.56, H 14.00, N 5.09.

**1,4,7,10-Tetra-1-*n*-dodecyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan (**41**):** Nach AAV 2 werden 520 mg (35 %) **41** als weißer Feststoff ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1,  $R_f = 0.3$ ) erhalten. – Smp.:  $53\text{ }^\circ\text{C}$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2953\text{ cm}^{-1}$ , 2913, 2844, 1463. – UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 228 nm (3.599), 236 (3.896). –  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (t,  $^3J = 6.6$  Hz, 12 H), 1.26 (bs, 72 H), 1.48 (bs, 8 H), 2.69 (t,  $^3J = 7.7$  Hz, 8 H), 2.90 (s, 16 H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  (+), 22.7 (-), 27.3 (-), 27.7 (-), 29.4 (-), 29.6 - 29.8 (-), 32.0 (-), 52.3 (-), 56.2 (-). – MS (ESI);  $m/z$  (%): 423.6 (82)  $[\text{M} + 2\cdot\text{H}]^{2+}$ , 846.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 1773.2 (0.1)  $[2\cdot\text{M} + 2\cdot\text{H} + \text{Br}]^+$ . –  $\text{C}_{56}\text{H}_{116}\text{N}_4$  (845.56): ber. C 79.55, H 13.83, N 6.63; gef. C 79.31, H 13.81, N 6.16.

**1,4,7,10-Tetra-1-*n*-octyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan (42):** Nach AAV 2 werden 390 mg (35 %) **42** als weißer Feststoff (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1, *R<sub>f</sub>* = 0.3) erhalten. – Smp.: 79 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2957 cm<sup>-1</sup>, 2923, 2851, 1466. – UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 226 nm (3.397), 260 (2.832), 330 (2.765). – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.89 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 12 H), 1.28 (bs, 40 H), 1.48 (bs, 8 H), 2.69 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, 8 H), 2.90 (s, 16 H). – <sup>13</sup>C NMR (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.0 (+), 22.6 (-), 25.0 (-), 27.4 (-), 29.3 (-), 29.5 (-), 31.8 (-), 50.5 (-), 54.4 (-). – MS (ESI); *m/z* (%): 311.4 (33) [M + 2·H]<sup>2+</sup>, 621.7 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 1324.4 (0.5) [2·M + 2·H + Br]<sup>+</sup>.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3) zur Synthese von hydrophoben Übergangsmetall-Cyclen-Komplexen:** Eine Suspension aus 0.1 g (1.2 mmol) **41** in 20 mL Ethanol wird mit 6.0 mmol M(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (M = Zn, Cu, Ni, Co) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h unter Rückfluß gerührt. Das Ethanol wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und das überschüssige unlösliche Metallsalz abfiltriert. Durch anschließendes Einengen des Filtrats bis zur Trockene, wird der hydrophobe Übergangsmetall-Cyclen-Komplex erhalten.

**Zink(II) - 1,4,7,10-tetra-1-*n*-dodecyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan - diperchlorat (43):** 115 mg (90 %) **43** werden nach AVV 3 als weißer Feststoff erhalten. – Smp.: 118 °C – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2925 cm<sup>-1</sup>, 1466, 1087, 628. – UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 224 nm (2.801), 240 (2.942). – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.88 (t, <sup>3</sup>*J* = 6,6 Hz, 12 H), 1.27 (bs, 64 H), 1.31 (bs, 8 H), 1.52 (bs, 8 H), 2.78 (m, 8 H), 2.91 (m, 8 H), 3.07 (m, 8 H). – <sup>13</sup>C NMR (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.1 (+), 22.7 (-), 27.3 (-), 29.4 (-), 29.5 (-), 29.6 - 29.7 (-), 31.9 (-), 48.3 (-), 53.7 (-), 54.7 (-). – MS (ESI); *m/z* (%): 475.1 (100) [K + CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 945.8 (46) [K + Cl]<sup>+</sup>, 967.9 (50) [K + AcO]<sup>+</sup>, 1010.0 (22) [K + ClO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>56</sub>H<sub>116</sub>N<sub>4</sub>ZnCl<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1109.85): ber. C 60.60, H 10.53, N 5.05; gef. C 61.38, H 10.55, N 4.95.

**Kupfer(II)-1,4,7,10-tetra-1-*n*-dodecyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan- diperchlorat (44):** 120 mg (90 %) **44** werden nach AVV 3 als blauer Feststoff erhalten. – Smp.: 112 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2923 cm<sup>-1</sup>, 1466, 1088, 628. – UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 226 nm (3.328), 262 (3.089), 314 (3.335). – MS (ESI); *m/z* (%): 454.2 (37) [K]<sup>2+</sup>, 475.1 (100) [K + CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 1009.0 (11) [K + ClO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>56</sub>H<sub>116</sub>N<sub>4</sub>CuCl<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1108.01): ber. C 60.70, H 10.55, N 5.06; gef. C 60.43, H 10.56, N 4.50.

**Nickel(II) - 1,4,7,10-tetra-1-*n*-dodecyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan- diperchlorat (45):** 120 mg (90 %) **45** werden nach AVV 3 als oranger Feststoff erhalten. – Smp.: 157 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2922 \text{ cm}^{-1}$ , 1470, 1085, 626. – UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 252 nm (3.980), 330 (2.795), 494 (2.249). – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0,88$  (t, <sup>3</sup>*J* = 6,5 Hz, 12 H), 1.26 (bs, 64 H), 1.31 (bs, 8 H), 1.57 (bs, 8 H), 3.07 (bs, 16 H), 3.24 (bs, 8 H). – <sup>13</sup>C NMR (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.1$  (+), 22.7 (-), 27.0 (-), 29.3 (-), 29.4 (-), 29.6 - 29.7 (-), 31.9 (-), 48.3 (-), 53.5 (-). – MS (ESI); *m/z* (%): 423.5 (100) [L + 2·H]<sup>2+</sup>, 451.6 (66) [K]<sup>2+</sup>, 845.9 (4) [L + H]<sup>+</sup>, 946.0 (4) (L + 2·H + ClO<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 1001.9 (6) [K + ClO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>56</sub>H<sub>116</sub>N<sub>4</sub>NiCl<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1103.16): ber. C 61.05, H 10.62, N 5.09; gef. C 61.77, H 10.60, N 5.16.

**Kobalt(II)-1,4,7,10-tetra-1-*n*-dodecyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan - diperchlorat (46):** 110 mg (85 %) **46** werden nach AVV 3 als violetter Feststoff erhalten, wobei sich die Farbe bei Raumtemperatur langsam zu rosa ändert und sich bei 50 °C wieder in die violette Form überführen läßt. – Smp.: 121 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2920 \text{ cm}^{-1}$ , 1472, 1086, 626. – UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 226 nm (3.677), 260 (3.372), 330 (3.277). – MS (ESI); *m/z* (%): 423.6 (100) [L + 2·H]<sup>2+</sup>, 845.9 (5) [L + H]<sup>+</sup>, 938.8 (16) [K + Cl]<sup>+</sup>, 1002.9 (2) [K + ClO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. – C<sub>56</sub>H<sub>116</sub>N<sub>4</sub>CoCl<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1103.40): ber. C 60.99, H 10.61, N 5.08; gef. C 61.81, H 11.13, N 5.22.

### 3. Röntgenstrukturanalysen

**1,6-Dinitrophenazin (16b):**  $C_{12}H_6N_4O_4$ ,  $M = 270.20$ , monoklin, Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a = 5.745(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.302(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 13.149(4) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 101.02(3)^\circ$ ,  $V = 541.4(4) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.657 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu = 0.129 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 276$ ,  $T = 173(2) \text{ K}$ . Ein gelber, prismenförmiger Kristall mit den Maßen von ca.  $0.53 \times 0.38 \times 0.30 \text{ mm}^3$  wurde verwendet, um auf einem STOE-STADI-4 Diffraktometer eine Gesamtzahl von 2636 Reflexen (1249 unabhängige Reflexe,  $R_{\text{int}} = 0.0205$ ) bis  $2\theta_{\text{max}} = 27.5^\circ$  zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)<sup>[143]</sup> und der  $F^2$ -Wert anisotrop für alle nicht-Wasserstoffatome verfeinert (Programm SHELXL-97).<sup>[144]</sup> Die Position der an Kohlenstoff- gebundenen Wasserstoffatome wurde rechnerisch ermittelt. Der endgültige  $wR(F^2)$ -Wert für alle Reflexe beträgt 0.1014 für 91 Parameter;  $R(F) = 0.036$ ,  $S = 0.282$ , max.  $\Delta\rho = -0.334 \text{ e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ .

Tabelle 16: Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] und -winkel [ $^\circ$ ] von **16b**

Bindungslänge [ $\text{\AA}$ ]		Bindungswinkel [ $^\circ$ ]	
O(1)-N(2)	1.2192	O(1)-N(2)-O(2)	124.74
O(2)-N(2)	1.2225	O(1)-N(2)-C(1)	117.79
N(2)-C(1)	1.4678	O(2)-N(2)-C(1)	117.46
N(5)-C(5A)	1.3378	C(5A)-N(5)-C(4A)	116.54
N(5)-C(4A)	1.3398	C(2)-C(1)-C(5A)	122.93
C(1)-C(2)	1.3525	C(2)-C(1)-N(2)	118.46
C(1)-C(5A)	1.4302	C(5A)-C(1)-N(2)	118.61
C(2)-C(3)	1.4241	C(1)-C(2)-C(3)	119.41
C(3)-C(4)	1.3578	C(4)-C(3)-C(2)	120.72
C(4)-C(4A)	1.4250	C(3)-C(4)-C(4A)	120.65
C(4A)-C(5A)	1.4374	N(5)-C(4A)-C(4)	119.06
		N(5)-C(4A)-C(5A)	121.23
		C(4)-C(4A)-C(5A)	119.68
		N(5)-C(5A)-C(1)	121.21
		N(5)-C(5A)-C(4A)	122.22
		C(1)-C(5A)-C(4A)	116.52

**2-Brom-3-nitro-toluol (19):**  $C_7H_6BrN_1O_2$ ,  $M = 216.03$ , triklin, Raumgruppe  $P-1$ ,  $a = 7.486(13) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.613(13) \text{ \AA}$ ,  $c = 7.669(13) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 92.48(2)^\circ$ ,  $V = 386.63(14) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.856 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu = 5.26 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 212$ ,  $T = 173(1) \text{ K}$ . Ein farbloser, nadelförmiger Kristall mit den Maßen von ca.  $0.50 \times 0.16 \times 0.09 \text{ mm}^3$

wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS Diffraktometer eine Gesamtzahl von 6647 Reflexen (1711 unabhängige Reflexe,  $R_{\text{int}} = 0.0396$ ) bis  $2\theta_{\text{max}} = 28.0^\circ$  zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst und der  $F^2$ -Wert anisotrop für alle nicht-Wasserstoffatome verfeinert (Programm SHELXL-93).<sup>[142]</sup> Die Position der an Kohlenstoff- gebundenen Wasserstoffatome wurde rechnerisch ermittelt. Der endgültige  $wR(F^2)$ -Wert für alle Reflexe beträgt 0.0792 für 124 Parameter;  $R(F) = 0.029$ ,  $S = 0.598$ ,  $\text{max. } \Delta\rho = -0.615 \text{ e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ .

Tabelle 17: Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] und -winkel [ $^\circ$ ] von **19**

Bindungslänge [ $\text{\AA}$ ]		Bindungswinkel [ $^\circ$ ]	
Br(1)-C(6)	1.900	O(1)-N(1)-O(2)	124.9
O(1)-N(1)	1.224	O(1)-N(1)-C(5)	117.2
O(2)-N(1)	1.228	O(2)-N(1)-C(5)	117.9
N(1)-C(5)	1.468	C(2)-C(1)-C(6)	117.5
C(1)-C(2)	1.403	C(2)-C(1)-C(7)	120.3
C(1)-C(6)	1.394	C(6)-C(1)-C(7)	122.2
C(1)-C(7)	1.506	C(1)-C(2)-C(3)	122.1
C(2)-C(3)	1.389	C(2)-C(3)-C(4)	119.9
C(3)-C(4)	1.386	C(3)-C(4)-C(5)	118.6
C(4)-C(5)	1.387	N(1)-C(5)-C(4)	116.6
C(5)-C(6)	1.395	N(1)-C(5)-C(6)	121.5
		C(4)-C(5)-C(6)	121.8
		Br(1)-C(6)-C(1)	119.3
		Br(1)-C(6)-C(5)	120.5
		C(1)-C(6)-C(5)	120.1

**1-tert-Butyl-9-methyl-phenazin-5-ol (22):**  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_1$ ,  $M = 266.33$ , monoklin, Raumgruppe P21/a,  $a = 14.078(14) \text{ \AA}$ ,  $b = 14.280(11) \text{ \AA}$ ,  $c = 6.789(13) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90.03(12)^\circ$ ,  $V = 1364.9(2) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1.296 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 568$ ,  $T = 173(1) \text{ K}$ . Ein gelber, flacher Kristall mit den Maßen von ca.  $0.60 \times 0.50 \times 0.14 \text{ mm}^3$  wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS Diffraktometer eine Gesamtzahl von 16166 Reflexen (2574 unabhängige Reflexe,  $R_{\text{int}} = 0.1087$ ) bis  $2\theta_{\text{max}} = 25.8^\circ$  zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst und der  $F^2$ -Wert anisotrop für alle nicht-Wasserstoffatome verfeinert (Programm SHELXL-93).<sup>[142]</sup> Die Position der an Kohlenstoff- gebundenen Wasserstoffatome wurde rechnerisch ermittelt. Der endgültige  $wR(F^2)$ -Wert für alle Reflexe beträgt 0.1130 für 181 Parameter;  $R(F) = 0.039$ ,  $S = 0.222$ ,  $\text{max. } \Delta\rho = -0.205 \text{ e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ .

Tabelle 18: Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von **22**

Bindungslänge [Å]		Bindungswinkel [°]	
O(1)-N(1)	1.284	O(1)-N(1)-C(1)	120.2
N(1)-C(1)	1.382	O(1)-N(1)-C(7)	120.2
N(1)-C(7)	1.373	C(1)-N(1)-C(7)	119.5
N(2)-C(2)	1.338	C(2)-N(2)-C(8)	117.6
N(2)-C(8)	1.346	N(1)-C(1)-C(2)	118.6
C(1)-C(2)	1.429	N(1)-C(1)-C(6)	119.0
C(1)-C(6)	1.403	C(2)-C(1)-C(6)	122.4
C(2)-C(3)	1.449	N(2)-C(2)-C(1)	122.7
C(3)-C(4)	1.366	N(2)-C(2)-C(3)	119.7
C(3)-C(14)	1.538	C(1)-C(2)-C(3)	117.7
C(4)-C(5)	1.411	C(2)-C(3)-C(4)	117.7
C(5)-C(6)	1.357	C(2)-C(3)-C(14)	120.9
C(7)-C(8)	1.421	C(4)-C(3)-C(14)	121.4
C(7)-C(12)	1.409	C(3)-C(4)-C(5)	123.0
C(8)-C(9)	1.433	C(4)-C(5)-C(6)	121.0
C(9)-C(10)	1.366	C(1)-C(6)-C(5)	118.2
C(9)-C(13)	1.498	N(1)-C(7)-C(8)	118.5
C(10)-C(11)	1.414	N(1)-C(7)-C(12)	119.9
C(11)-C(12)	1.348	C(8)-C(7)-C(12)	121.6
C(14)-C(15)	1.531	N(2)-C(8)-C(7)	123.2
C(14)-C(16)	1.532	N(2)-C(8)-C(9)	118.7
C(14)-C(17)	1.535	C(7)-C(8)-C(9)	118.1
		C(8)-C(9)-C(10)	118.4
		C(8)-C(9)-C(13)	118.9
		C(10)-C(9)-C(13)	122.7
		C(9)-C(10)-C(11)	122.1
		C(10)-C(11)-C(12)	121.0
		C(7)-C(12)-C(11)	118.7
		C(3)-C(14)-C(15)	110.2
		C(3)-C(14)-C(16)	110.3
		C(3)-C(14)-C(17)	111.4
		C(15)-C(14)-C(16)	110.3
		C(15)-C(14)-C(17)	107.4
		C(16)-C(14)-C(17)	107.2

**9-tert-Butyl-1-methyl-2,6-dinitro-phenazin (25):**  $C_{17}H_{16}N_4O_4$ ,  $M = 340.34$ , triklin, Raumgruppe P-1,  $a = 9.088(8)$  Å,  $b = 9.163(9)$  Å,  $c = 10.152(10)$  Å,  $\beta = 82.90(11)^\circ$ ,  $V = 786.2(14)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.438$  Mg·m<sup>-3</sup>,  $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073$  Å,  $\mu = 0.11$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 356$ ,  $T = 173(1)$  K. Ein gelber, nadelförmiger Kristall mit den Maßen von ca.  $0.60 \times 0.18 \times 0.11$  mm<sup>3</sup> wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS Diffraktometer eine Gesamtzahl von 6016 Reflexen (3362 unabhängige Reflexe,  $R_{\text{int}} = 0.0377$ ) bis  $2\theta_{\text{max}} = 27.7^\circ$  zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst und der  $F^2$ -Wert anisotrop für alle nicht-Wasserstoffatome verfeinert (Programm SHELXL-93).<sup>[142]</sup> Die Position der an Kohlenstoff- gebundenen Wasserstoffatome wurde rechnerisch ermittelt. Der endgültige

$wR(F^2)$ -Wert für alle Reflexe beträgt 0.1488 für 226 Parameter;  $R(F) = 0.049$ ,  $S = 0.497$ ,  $\max. \Delta\rho = -0.507 \text{ e}\cdot\text{\AA}^{-3}$ .

Tabelle 19: Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] und -winkel [ $^\circ$ ] von **25**

Bindungslänge [ $\text{\AA}$ ]		Bindungswinkel [ $^\circ$ ]	
O(1)-N(1)	1.229	O(1)-N(1)-O(2)	124.0
O(2)-N(1)	1.224	O(1)-N(1)-C(5)	119.1
O(3)-N(4)	1.222	O(2)-N(1)-C(5)	116.9
O(4)-N(4)	1.222	C(1)-N(2)-C(8)	118.4
N(1)-C(5)	1.478	C(2)-N(3)-C(9)	117.0
N(2)-C(1)	1.342	O(3)-N(4)-O(4)	124.7
N(2)-C(8)	1.342	O(3)-N(4)-C(10)	117.8
N(3)-C(2)	1.345	O(4)-N(4)-C(10)	117.5
N(3)-C(9)	1.339	N(2)-C(1)-C(2)	121.4
N(4)-C(10)	1.469	N(2)-C(1)-C(6)	118.2
C(1)-C(2)	1.434	C(2)-C(1)-C(6)	120.5
C(1)-C(6)	1.449	N(3)-C(2)-C(1)	121.1
C(2)-C(3)	1.428	N(3)-C(2)-C(3)	118.8
C(3)-C(4)	1.358	C(1)-C(2)-C(3)	120.2
C(3)-C(4)	1.427	C(2)-C(3)-C(4)	119.3
C(4)-C(5)	1.373	C(3)-C(4)-C(5)	119.8
C(5)-C(6)	1.502	N(1)-C(5)-C(4)	115.0
C(6)-C(7)	1.445	N(1)-C(5)-C(6)	120.1
C(8)-C(9)	1.456	C(4)-C(5)-C(6)	124.9
C(8)-C(13)	1.431	C(1)-C(6)-C(5)	115.4
C(9)-C(10)	1.360	C(1)-C(6)-C(7)	118.9
C(10)-C(11)	1.426	C(5)-C(6)-C(7)	125.7
C(11)-C(12)	1.373	N(2)-C(8)-C(9)	119.5
C(12)-C(13)	1.538	N(2)-C(8)-C(13)	119.7
C(13)-C(14)	1.543	C(9)-C(8)-C(13)	120.7
C(14)-C(15)	1.545	N(3)-C(9)-C(8)	122.5
C(14)-C(16)	1.542	N(3)-C(9)-C(10)	119.7
C(14)-C(17)	1.543	C(8)-C(9)-C(10)	117.7
		N(4)-C(10)-C(9)	119.6
		N(4)-C(10)-C(11)	118.9
		C(9)-C(10)-C(11)	121.6
		C(10)-C(11)-C(12)	119.7
		C(11)-C(12)-C(13)	123.3
		C(8)-C(13)-C(12)	116.9
		C(8)-C(13)-C(14)	121.1
		C(12)-C(13)-C(14)	122.0
		C(13)-C(14)-C(15)	110.3
		C(13)-C(14)-C(16)	110.0
		C(13)-C(14)-C(17)	111.2
		C(15)-C(14)-C(16)	110.7
		C(15)-C(14)-C(17)	107.2
		C(16)-C(14)-C(17)	107.5

#### 4. Durchführung der $^1\text{H}$ NMR-Titration in $\text{D}_6$ -DMSO

Die Titrations werden bei Raumtemperatur mit einer Ionophorkonzentration von  $30 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  bei den Makrocyclen **3**, **4** und **47** bzw. von  $20 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  bei den acyclischen Ionophoren **27**, **29** und **51** durchgeführt. Die Anionen werden in Form ihres Tetrabutylammoniumsalzes aus einer Lösung mit der Konzentration  $0.9 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  zugegeben. Lediglich der Ionophor **17** wird in einer Konzentration von nur  $2.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  vorgelegt, die Stammlösungen der Natrium- bzw. Ammoniumsalze liegen in einer Konzentration von  $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  vor. Die Bindungskonstanten werden durch das Programm HYPNMR 2000 bestimmt.<sup>[81]</sup>

Um eine mögliche Selbstassoziation der Ionophore in  $\text{D}_6$ -DMSO ausschließen zu können, werden Lösungen der Ionophore mit reinem  $\text{D}_6$ -DMSO verdünnt und  $^1\text{H}$  NMR-Spektren aufgenommen. Zusätzlich werden stichprobenartig  $^1\text{H}$  NMR-Titrations mit veränderten Wirkkonzentrationen wiederholt. Die beobachteten Änderungen der chemischen Verschiebungen der Harnstoffprotonen durch die Verdünnung sind im Meßbereich vernachlässigbar klein und eine Konzentrationsabhängigkeit der Bindungskonstanten kann erwartungsgemäß nicht festgestellt werden.

Für den Nachweis einer 1:1 Stöchiometrie durch eine Auftragung nach *Job* werden Lösungen des Ionophors und des Anions in jeweils identischen Konzentrationen von  $30 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  in verschiedenen Verhältnissen gemischt.

## 5. Durchführung der Kompetitiven Experimente

### 5.1. Durchführung der kompetitiven Anionen-Extraktionsexperimente

Die Extraktion erfolgt aus einer wäßrigen Lösung, die sechs Anionen in Form ihres Natriumsalzes enthält. Während NaF, NaCl, NaBr, NaNO<sub>3</sub> und Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O in einer Konzentration von 0.2 mmol·L<sup>-1</sup> vorliegen, werden 0.12 mmol·L<sup>-1</sup> Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O und 0.08 mmol·L<sup>-1</sup> NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O zugegeben. Durch diesen Phosphatpuffer wird ein konstanter, neutraler pH-Wert sichergestellt. Als Lösungsmittel für den jeweiligen Ionophor, der in Konzentrationen zwischen 0.2 mmol·L<sup>-1</sup> und 20 mmol·L<sup>-1</sup> vorliegt, wird Chloroform verwendet.

Es werden jeweils 2 mL der wäßrigen Lösung und der organischen Phase in einem verschließbaren Glasgefäß (Durchmesser 1.7 cm, Höhe 3.0 cm) vereinigt. In dem Gefäß befindet sich ein 12 mm langer Rührkern mit einem Durchmesser von 4.5 mm, der durch einen Magnetrührer (1500 rpm) angetrieben wird. Nach dieser Methode werden für jeden Ionophor bei einer Konzentration Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Blindexperimente (Extraktion ohne Ionophor) werden viermal wiederholt.

Nachdem eine Stunde heftig gerührt wurde, wird nach erfolgter Phasentrennung die wäßrige Phase zur Analyse mittels Ionenchromatographie abgetrennt (siehe Experimenteller Teil in Kapitel 5.7.).

### 5.2. Durchführung von kompetitiven Kationen-Kotransportexperimenten durch eine BLM

Die Ausgangsphase enthält 5 mL einer wäßrigen Lösung aus 10 %iger HNO<sub>3</sub> und einer Mischung aus zehn Metallnitraten (Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, KNO<sub>3</sub>, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NaNO<sub>3</sub>, Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) in einer Konzentration von 0.15 mol·L<sup>-1</sup>.

Die Membranphase besteht aus 30 mL Chloroform, in der der Ionophor in einer Konzentration von 8·10<sup>-4</sup> mol·L<sup>-1</sup> gelöst vorliegt. Die Zielphase hat ein Volumen von 20 mL bestehend aus 10 %iger Salpetersäure.

Um eine Vermischung der beiden wäßrigen Phasen zu verhindern, wird ein Aufbau aus einem Becherglas und einem Rohr aus Quarzglas verwendet, die so fixiert sind, daß die

beiden wäßrigen Phasen nur Kontakt zur organischen Phase besitzen.<sup>[152]</sup> Die Versuche werden bei  $22 (\pm 1) ^\circ\text{C}$  durchgeführt, wobei die organische Phase mit 50 rpm magnetisch gerührt wird.

### 5.3. Apparativer Aufbau der Transportexperimente durch eine SLM

Die Kotransportexperimente werden in einer Apparatur nach *D. N. Reinhoudt*<sup>[114a]</sup> bei einer Temperatur von  $22 (\pm 1) ^\circ\text{C}$  durchgeführt. Zwischen den beiden Halbzellen aus Quarzglas (Innendurchmesser 34 mm; Halbzellenvolumen 21 mL), welche die wäßrigen Phasen enthalten, befindet sich die Membran des SLM-Typs mit einer effektiven Austauschfläche von  $9.08 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2$ . Sie besteht aus einer  $92.5 \pm 17.5 \mu\text{m}$  dicken porösen Polypropylenfolie (Accurel® PP, Porosität 64 %, Akzo Nobel)<sup>[153]</sup>, die der Immobilisierung der eigentlichen Flüssigmembran *o*-Nitrophenyloctylether (*o*-NPOE), in welchem der Carrier gelöst ist, dient. In den beiden Halbzellen befindet sich jeweils ein 12 mm langer Rührkern mit einem Durchmesser von 4.5 mm, der durch einen Magnetrührer (500 rpm) angetrieben wird.

### 5.4. Präparation der SLM Membranen

Von der jeweiligen Carrierverbindung werden 10 mg (bei **64**, **65**, **66**, **67**, **68** und **69** jeweils 2.0 mg) in 300 ml *o*-NPOE gelöst. Die homogene Lösung wird auf einem 4.5 x 4.5 cm großen Stück Polypropylenfolie gleichmäßig aufgetragen. Anschließend wird die so präparierte Membran in einem Exsikkator 16 h unter Vakuum gelagert, um Luft aus den Membranporen zu entfernen und eine möglichst homogene Verteilung der Flüssigmembran auf dem Support zu gewährleisten. Überschüssige organische Phase an der Ober- und Unterseite der Folie wird durch Abspülen mit Reinstwasser entfernt.

### 5.5. Quantitative Bestimmung der transportierten Metallionen durch ICP-AES<sup>[120]</sup>

Zur Konzentrationsbestimmung der Metallnitrate in der Zielphase bei der Durchführung von kompetitiven Experimenten dient die ICP-AES. Als Ausgangsphase wird eine

wäßrige Lösung der Metallnitratre  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  und  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  in jeweils 0.15 molarer Konzentration in 10 %iger Salpetersäure verwendet. Die durch die SLM getrennte Zielphase enthält reine Salpetersäure (10 %). Die Transportexperimente werden zweimal durchgeführt.

Die Konzentrationen in der Zielphase werden über ICP-AES Messungen an einem JY 70 Plus (ISA JOBIN YVON, München) doppelt bestimmt.<sup>[119]</sup>

### 5.6. Quantitative Bestimmung der transportierten Kationen durch Konduktometrie

Bei der Durchführung der Kotransportexperimente mit lediglich einer Kationensorte wird die Konzentration in der Zielphase mittels Konduktometrie bestimmt. Dazu dient ein Taschenkonduktometer LF 340-A der Firma WTW, Weilheim mit einer Reinstwasser Leitfähigkeitsmeßzelle LR 325/01 (Zellkonstante  $C = 0.1 \text{ cm}^{-1}$ ). Da die Versuchsanordnung nicht thermostatisiert ist, wird die gemessene Leitfähigkeit durch eine interne nichtlineare Temperaturkompensation auf die Referenztemperatur  $\vartheta = 25 \text{ °C}$  umgerechnet.

Die Ausgangsphase enthält  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  bzw.  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  in einer Konzentration von  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  und in der Zielphase liegt reines Wasser vor. Die Bestimmung der Leitfähigkeit in der Zielphase erfolgt aus dem Mittelwert von drei unabhängigen Experimenten, die um die Autoprotolyse des Wassers korrigiert werden.

Aufgrund der geringen Konzentrationen in der Akzeptorphase kann für die Bestimmung der Metallionenkonzentrationen näherungsweise die Ionenäquivalentleitfähigkeit ( $\Lambda_0$ ) über Gleichung 11 herangezogen werden, so daß der Ionenfluß  $J$  nach Gleichung 7 berechnet werden kann:

$$c = 10^3 \cdot \kappa / (m \cdot \Lambda_0^{n+} + n \cdot \Lambda_0^{m-}) \quad \text{Gl. 11}$$

Tabelle 20: Ionenäquivalentleitfähigkeiten  $\Lambda_0$  in Wasser bei  $25 \text{ °C}$ .<sup>[3]</sup>

	$\text{Cu}^{2+}$	$\text{Pb}^{2+}$	$\text{NO}_3^-$
$\Lambda_0 [\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}]$	111	130	71.1

### 5.7. Quantitative Bestimmung der transportierten Anionen durch Ionenchromatographie

Die Konzentrationsbestimmung in der Zielphase erfolgt bei den Anionen-Kotransportexperimenten über die Ionenchromatographie. In der Ausgangsphase wird eine wäßrige Lösung der Natriumsalze NaF, NaCl, NaNO<sub>2</sub>, NaBr, NaNO<sub>3</sub> und Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O in einer Konzentration von 0.2 mol·L<sup>-1</sup> vorgelegt. Außerdem sind 0.12 mol·L<sup>-1</sup> Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O und 0.08 mol·L<sup>-1</sup> NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O enthalten, um einen konstanten neutralen pH-Wert zu gewährleisten. Bei der Verwendung von Nitrit in der Ausgangsphase ist zu beachten, daß die Stammlösung frisch hergestellt und die zu analysierenden Proben der Zielphase kühl gelagert werden muß.

Die Zielphase, die aus reinem Wasser besteht, ist durch die SLM von der Ausgangsphase abgetrennt. Die Experimente werden 48 Stunden bei einer Temperatur um 22°C durchgeführt und werden mindestens dreimal wiederholt.

Die Konzentrationen in der Zielphase werden über Ionenchromatographie an einem IC 690 mit einer IC Pumpe 697, Autosampler 698 und Suppressor 753 (Metrohm, Herisau, Schweiz) bestimmt. Die Anionensäule Meteosep Anion Dual 2 (Metrohm, Herisau, Schweiz) enthält als Ionentauscher ein Polymer auf Acrylatbasis. Die externe Kalibrierung erfolgt durch Ionenmischstandards von 1, 3, 5, 7 und 10 mg·L<sup>-1</sup>. Die Detektion wird über Leitfähigkeitsmessungen gewährleistet. Als Eluent werden 336 mg NaHCO<sub>3</sub> und 276 mg Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf 2 L reinem Wasser (Seralpur<sup>®</sup>) verwendet, das eine Grundleitfähigkeit von 12 µS·cm<sup>-1</sup> besitzt. Die Flußrate des Eluenten beträgt 0.8 mL·min<sup>-1</sup>.

## 6. Ionenselektive Elektrode

### 6.1. Präparation der PVC-Membran

In möglichst wenig THF werden 135 mg PVC gelöst. Diese Lösung wird mit 4.0 mg des Ionophors **62** gelöst in 520  $\mu\text{l}$  *o*-NPOE vermischt. Die Mischung wird in eine planare Petrischale aus Glas (Durchmesser 3 cm) gegeben. Nachdem das Lösungsmittel über Nacht abgedampft ist, wird aus dem Polymerfilm (Dicke von 0.12 mm) eine Membran mit einem Durchmesser von 1.7 cm ausgestanzt. Die transparente PVC-Membran wird in 10 mM  $\text{KNO}_3$ -Lösung für mindestens 12 Stunden bei Raumtemperatur konditioniert.

Analog wird die Membran mit Tetradodecylammoniumbromid (TDAB) als Ionophor hergestellt. Es werden 5.0 mg TDAB verwendet, die von Sigma-Aldrich (Deisenhofen, Deutschland) bezogen werden.

### 6.2. Versuchsdurchführung zur Charakterisierung der PVC-Membranen

Die mit bidestilliertem Wasser gespülte PVC - Membran wird zwischen zwei Kammern einer Plastikzelle eingespannt. Der Potentialunterschied  $\Delta\Psi$  durch die Membran wird mit zwei KCl - Elektroden und einem hochohmigen Voltmeter (Orion Research EA-940,  $R_{\text{in}} > 10^{15} \Omega$ ) bestimmt. Eine der beiden Kammern dient dabei als Referenzelektrode und enthält eine 10 mM  $\text{KNO}_3$ -Lösung.

Die Selektivitätskoeffizienten werden bei Raumtemperatur nach der Methode der gemischten Lösungen (FIM) bestimmt, wobei in allen Experimenten Kaliumsalze verwendet werden. Die Merwerte ergeben sich aus den arithmetischen Mittelwerten von drei Meßreihen. Blindexperimente (analoge PVC-Membran ohne Ionophor) haben keinen signifikanten Einfluß auf den Potentialunterschied  $\Delta\Psi$  ergeben.

## 7. Optische Sensoren basierend auf Emulsionen

### 7.1. Präparation der Emulsionsmembranen

Die folgenden Chemikalien werden für die Membranpräparation benötigt. Das Hydrogel (Hypan, Typ HN80) wird von Hymedix International, Inc. (Dayton, NJ, USA) bezogen.<sup>[154]</sup> Der Fluorophor 4-[4-(dihexadecylamino)styryl]-*N*-methylpyridiniumiodid (DiA) ist bei Molecular Probes (Eugene, USA) erhältlich. 2-Cyanophenyldodecylether (CPDDE) wird nach einer literaturbekannten Vorschrift synthetisiert.<sup>[135c]</sup> Als Lösungsmittel wird analytisch reines DMSO von Merck (Darmstadt, Deutschland) verwendet.

Eine Mischung bestehend aus 10 mg Hydrogel, 1.1 mg Ionophor **3**, 500 µg CPDDE als Weichmacher und 13 µg DiA, das als kationischer sensitiver Fluorophor fungiert, wird in 350 µl DMSO gelöst. 150 µl dieser Mischung werden auf eine 125 µm dicke Polyester Oberfläche mit einem Durchmesser von 25 mm (Goodfellow, Cambridge, LS 146585, UK) aufgetragen.

Die Membran wird 12 Stunden in einer wassergesättigten Atmosphäre konditioniert, um eine Emulsion des Weichmachers im Hydrogel zu erzeugen. Nachdem die Membran mit Wasser gewaschen wurde, um zurückgebliebenes DMSO zu entfernen, wird die Membran 12 Stunden in einer analytfreien Pufferlösung konditioniert. Der pH-Wert von 7.1 der Pufferlösung wird durch den Natriumphosphatpuffer konstant gehalten ( $c_{\text{H}_2\text{PO}_4^-} + c_{\text{HPO}_4^{2-}} = 10 \text{ mM}$ ). Eine konstante Ionenstärke ( $I = 200 \text{ mM}$ ) wird durch den Hintergrundelektrolyten Natriumfluorid eingestellt.<sup>[155]</sup>

Die Membranpräparationen für die konkaven Carrier **65**, **64** und **66** erfolgen analog. Allerdings wird hier noch Kaliumtetrakischlorophenylborat (KTCBP) der Firma Fluka (Buchs, Schweiz) zugesetzt, um Querempfindlichkeiten zu Anionen zu reduzieren. Die Mischung enthält in 1.2 ml DMSO 460 mg Hydrogel, 2.7 mg CPDDE, 82 µg des jeweiligen Ionophors, 35 µg DiA und 43 µg KTCBP. Als Pufferlösung zur Konditionierung wird hier der Acetatpuffer bei einem pH-Wert von 5.7 verwendet ( $c_{\text{AcO}^-} + c_{\text{AcOH}} = 25 \text{ mM}$ ).

## 7.2. Meßinstrumente und Versuchsdurchführung

Fluoreszenz und Emissionsspektren sowie die Antwortkurven der Sensormembran werden durch ein Aminco - Bowman Serie 2 Lumineszenz Spektrometer (SLM - Aminco, Rochester, NY 14625, USA) aufgenommen. Das Gerät ist mit einer kontinuierlichen 150 - W Xenon Lampe als Lichtquelle ausgestattet.

Die spektroskopischen Untersuchungen der optischen Membran werden in einer Durchflußzelle durchgeführt, die mit dem Fluorimeter verbunden ist. Die Analytlösungen werden durch eine Minipuls-3 Peristaltik Pumpe (Gilson, Villiers-le-Bel, Frankreich) über Silikonschläuche mit einem Durchmesser von 1mm mit einer Flußrate von  $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  durch die Zelle transportiert.

Das Anregungslicht trifft nach Durchtritt durch eine Glaswand von hinten auf die Membran, die Fluoreszenz wird im Mittel durch diese Glaswand detektiert. Die Messungen erfolgen bei 500 und 605 nm.

## E. Literatur und Anmerkungen

- [1] <sup>[1a]</sup> W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Aufl., Urban & Fischer, München **2001**, 776; – <sup>[1b]</sup> *Roche Lexikon Medizin*, 4. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München **1998**.
- [2] Hunnius, *Pharmazeutisches Wörterbuch*, 6. Aufl., de Gruyter, Berlin **1986**, 711.
- [3] G. Jander, K. F. Jahr, *Maßanalyse*, 15. Aufl., de Gruyter, Berlin **1989**.
- [4] <sup>[4a]</sup> U. Karlson, W. T. Frankenberger, *Anal. Chem.* **1986**, 58, 2704 - 2708; – <sup>[4b]</sup> T. Okada, T. Kuwamoto, *Anal. Chem.* **1983**, 55, 1001 - 1004; – <sup>[4c]</sup> W. R. Jones, P. Jandik, A. L. Heckenberg, *Anal. Chem.* **1988**, 60, 1977 - 1979; für eine Übersicht, siehe: <sup>[4d]</sup> M. Läubli, P. Bruttel, R. Dörig, *Ionenchromatographie*, Methrom-Monographie 50141; – <sup>[4e]</sup> G. Schwedt, *Ionenchromatographie anorganischer Anionen und Kationen in Analytiker Taschenbuch*, Bd. 7, Springer Verlag, Berlin **1988**.
- [5] Für eine Übersicht, siehe: A. Montaser, D. W. Golightly, *Inductively Coupled Plasmas in Analytical Atomic Spectrometry*, 2. Aufl., VCH, Weinheim **1992**.
- [6] Für eine Übersicht, siehe: G. Schwedt, *Photometrische Analysenverfahren*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart **1987**.
- [7] <sup>[7a]</sup> R. C. Hoather, R. F. Rackman, *Analyst* **1959**, 84, 549; – <sup>[7b]</sup> E. Goldman, R. Jacobs, *J. Amer. Water Works Ass.* **1961**, 53, 187; – <sup>[7c]</sup> F. A. J. Armstrong, *Anal. Chem.* **1963**, 35, 1292; – <sup>[7d]</sup> R. Navone, *J. Amer. Water Works Ass.* **1964**, 56, 781.
- [8] Für eine Übersicht, siehe: <sup>[8a]</sup> E. Bakker, P. Bühlmann, E. Pretsch, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3083 - 3132; – <sup>[8b]</sup> P. Bühlmann, E. Pretsch, E. Bakker, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1593 - 1687.
- [9] Für den Aufbau einer kommerziellen ionenselektiven Elektrode, siehe: ASTEC (ASTEC = Agentur für Sensor-Technologie GmbH), *Handion Handbuch* **1999**, <http://home.t-online.de/home/astec>.
- [10] <sup>[10a]</sup> C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017; – <sup>[10b]</sup> C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1053 - 1059; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1021 - 1027.
- [11] Für eine Übersicht über die Entwicklung von Ionophoren für Anionen, siehe: <sup>[11a]</sup> P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 502 - 532; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 486 - 516. – <sup>[11b]</sup> P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 213, 79 - 128; – <sup>[11c]</sup> M. M. G. Antonisse, D. N. Reinhoudt, *Chem. Comm.* **1998**, 443 - 448; – <sup>[11d]</sup> F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1609 - 1646; – <sup>[11e]</sup> A.

- Bianchi, K. Bowman-James, E. Garcia-España, *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, Weinheim **1997**.
- [12] R. D. Shannon, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1976**, 32, 751.
- [13] Zu Untersuchungen über den Lösungsmittleinfluß auf die Bindungskonstante, siehe: [13a] H.-J. Schneider, R. Kramer, S. Simova, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6442 - 6448; – [13b] J. C. Adrian, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 678 - 680.
- [14] F. Hofmeister, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1888**, 24, 247.
- [15] R. S. Hutchins, L. G. Bachas, *Anal. Chem.* **1995**, 67, 1654 - 1660.
- [16] C. Glidewell, *Chem. Br.* **1990**, 26, 137.
- [17] Eisenbrand, Bozler, v. Nicolai, *The Significance of N-Nitrosation of Drugs*, Fischer, Stuttgart **1990**.
- [18] R. Dagan, E. Zahltzstein, R. Gorodischer, *Eur. J. Pediatr.* **1987**, 47, 87 - 89.
- [19] Anlage 4 der Mineral- und Tafelwasserverordnung vom September 1984.
- [20] B. Moss, *Chem. Ind.* **1996**, 407.
- [21] A. Oien, A. R. Selmer-Olsen, *Analyst* **1969**, 94, 888.
- [22] *Datenblatt zum Nitratlabor*, Dr. W. Ingold AG, CH-8902 Urdorf.
- [23] [23a] N. G. Bunton, N. T. Crosby, *Water Treatment Examination* **1969**, 18, 338; – [23b] P. J. Milham, A. S. Awad, R. E. Paull, H. J. Bull, *Analyst* **1970**, 95, 751; – [23c] F. Oehme, *Chemie-Technik* **1975**, 4, 183.
- [24] [24a] D. Wegmann, H. Weiss, D. Ammann, W. E. Morf, E. Pretsch, K. Sugahara, W. Simon, *Mikrochim. Acta* **1984**, III, 1 - 16; – [24b] W. P. R. V. Stauthamer, J. F. J. Engbersen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Sensors and Actuators B*, **1994**, 17, 197 - 201.
- [25] [25a] J. W. Ross, *US Patent* **1969**, 3, 483, 112; *Chem Abstr.* **1970**, 72, 38268t; – [25b] J. E. W. Davies, G. J. Moody, J. D. R. Thomas, *Analyst* **1972**, 97, 87 - 94; – [25c] G. H. Henricksen, A. J. Bloom, R. M. Spanswick, *Plant Physiology* **1990**, 93, 271 - 280.
- [26] Für nitritselektive Vitamin B<sub>12</sub>-Derivate, siehe: R. Stepanek, B. Kräutler, P. Schulthess, B. Lindemann, D. Ammann, W. Simon, *Anal. Chim. Acta* **1986**, 182, 83 - 90.
- [27] R. Hayessen, V. M. Mirsky, K. D. Heckmann, *Sensors and Actuators B* **1996**, 32, 215 - 220.

- [28] [28a] A. P. Bisson, V. M. Lynch, M.-K. C. Monahan, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2435 - 2437; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2340 - 2342; – [28b] K. Niikura, A. P. Bisson, E. V. Anslyn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1111 - 1114.
- [29] Die Berechnungen der Leitstrukturen wurden von Prof. R. Herges, Universität Kiel, durchgeführt.
- [30] Die Synthese des Makrocyclus **3** erfolgte durch Dr. A. Dikmans im Arbeitskreis von Prof. R. Herges, Universität Kiel.
- [31] Die Synthese des Makrocyclus **4** erfolgte durch Dr. U. Jana im Arbeitskreis von Prof. R. Herges, Universität Kiel.
- [32] B. Dietrich, T. Fyles, J.-M. Lehn, L. G. Pease, D. L. Fyles, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1978**, 934 - 936.
- [33] Für die vierstufige Synthese von **9b** aus **5** über **6**, **7** und **8**, siehe: [33a] B. Dietrich, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, R. B. Sessions, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 289 - 299; – [33b] A. E. Martin, T. M. Ford, J. E. Bulkowski, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 412 - 415; – [33c] S. Chandrasekhar, A. McAuley, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 2967 - 2970; – [33d] S. Ohtsuka, M. Kodera, K. Motoda, M. Ohba, H. Okawa, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 2599 - 2604.
- [34] Durch die Versuchsbedingungen in der hier aufgeführten Literaturstelle für die Synthese von **13a** aus **9a** können aufgrund der geringen Löslichkeit der Verbindung **9a** in Chloroform nur geringe Ausbeuten des Diisocyanats **13a** erzielt werden. Durch den Wechsel des Lösungsmittels von Chloroform auf Methanol wird jedoch die angegebene Ausbeute von 75 % mit 85 % für **13a** übertroffen. Eine Übertragung dieser Reaktionsbedingungen für die Synthese des neuen Diisothiocyanat **13b** aus **9b** gelingt in einer Ausbeute von 75 %. Für die genauen Reaktionsbedingungen, siehe: N. G. Lukyanenko, V. V. Limich, S. V. Shcherbakov, T. I. Kirichenko, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1985**, *55*, 1864 - 1866; *Zh. Obshch. Khim* **1985**, *55*, 2100 - 2103.
- [35] Für eine gezielte Synthese von **14**, siehe: N. G. Lukyanenko, T. A. Kirichenko, V. V. Limich, A. V. Bogatskii, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1987**, *23*, 222 - 225; *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1987**, *23*, 263 - 266.

- [36] [36a] P. Huszthy, E. Samu, B. Vermes, G. Mezey-Vándor, M. Nógrádi, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1491 - 1504; – [36b] E. Breitmaier, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2104 - 2108.
- [37] [37a] H. Musser, U. Chakraborty, K. Bailey, S. Sciortino, C. Whyzmuzis, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 62 - 67; – [37b] M. L. Carmellino, G. Pagani, M. Pregolato, M. Terreni, V. Caprioli, F. Zani, *Pestic. Sci.* **1995**, *45*, 227 - 236; – [37c] G. Pagani, M. L. Carmellino, G. Caccialanza, P. Borgna, *Farmaco Ed. Sci.* **1983**, *38*, 128 - 134.
- [38] Die Kupplungen wurden unter Standardbedingungen mit Pd(OAc)<sub>2</sub> als Palladiumquelle und dem Liganden 1,1'-Di(diphenylphosphino)-ferrocen (DPPF) bzw. 2-(Di-*tert*-butylphosphino)-biphenyl (D'BPB) durchgeführt. Für eine Übersicht über den Aufbau aromatischer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen durch Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen von Aminen mit Arylhalogeniden, siehe: [38a] B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125 - 146; – [38b] J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154 - 2177; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2046 - 2067; – [38c] M. Subat, B. König, *Synthesis* **2001**, 1818 - 1825.
- [39] Für einen analogen Aufbau eines Phenazins aus einem Bromnitroaromaten und einem Amin, siehe: A. Römer, H. Scholl, H. Budzikiewicz, H. Korth, G. Pulverer, *Z. Naturforsch.* **1981**, *36b*, 1037 - 1046.
- [40] Die bei der Synthese von **17** durchgeführte Umsetzung in reinem *n*-Butylisocyanat ohne Basenzusatz führt bei der analogen Synthese von **27** unter den Reaktionsbedingungen zu einer weiteren Acylierung der Stickstoffatome der entstehenden Harnstoffe. Der Unterschied liegt vermutlich an der deutlich erhöhten Löslichkeit durch die Alkylgruppen von **27**, so daß diese Verbindung im Unterschied zu **17** nicht ausfällt und somit eine weitere Reaktion mit *n*-Butylisocyanat durch die drastischen Reaktionsbedingungen ermöglicht wird. Für ein Beispiel einer Acylierung von Harnstoffen durch Reaktion mit Isocyanat unter Rückfluß ohne Anwesenheit einer Base, siehe: V. A. Loskutov, V. A. Savelev, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1987**, *23*, 342 - 347; *Zh. Org. Khim.* **1987**, *23*, 383 - 388.
- [41] Für die Synthese des Pyridin-2,6-dicarbonitrils (**28**) über das Pyridin-2,6-dicarbonsäureamid, siehe: [41a] A. T. Baker, P. Singh, V. Vignevich, *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 1041 - 1048; – [41b] B. A. Jones, J. S. Bradshaw, P. R. Brown, J. J. Christensen, R. M. Izatt, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2635 - 2639.

- [42] Für eine analoge Reaktion, siehe: V.-M. Mukkala, C. Sund, M. Kwiatkowski, P. Pasanen, M. Högberg, J. Kankare, H. Takalo, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1621 - 1632.
- [43] Für die Synthese analoger Pyridin-2,6-diharnstoffe, siehe: P. F. Juby, R. B. Babel, G. E. Bocian, N. M. Cladel, J. C. Godfrey, B. A. Hall, T. W. Hudyma, G. M. Luke, J. D. Matiskella, W. F. Minor, T. A. Montzka, R. A. Partyka, R. T. Strandridge, L. C. Cheney, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 491 - 495.
- [44] H.-G. Elias, *Makromoleküle, Bd. 1*, Hüthig & Wepf, Basel **1990**.
- [45] Für ein Beispiel, siehe: D. Schipper, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5672 - 5675.
- [46] Für ein Beispiel, siehe: C. Charlet-Fagnère, W.-Q. Jiang, J.-Y. Laronze, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1685 - 1688.
- [47] Für die Reaktion eines Amides mit Oxalylchlorid, siehe: [47a] A. J. Speziale, L. R. Smith, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1805 - 1812; – [47b] M. J. T. Bornwater, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1912**, *31*, 118 - 141.
- [48] [48a] V. Patinec, J. J. Yaouanc, J. C. Clément, H. Handel, H. des Abbayes, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 79 - 82; – [48b] J.-L. Kraus, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1307 - 1312; – [48c] S. Brandès, C. Gros, F. Denat, P. Pullumbi, R. Guillard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 65 - 73; – [48d] A. Urfer, T. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 23 - 35; – [48e] B. König, M. Pelka, M. Klein, I. Dix, P. G. Jones, J. Lex, *J. Incl. Phenom.* **2000**, *37*, 39 - 57.
- [49] B. König, M. Pelka, M. Subat, I. Dix, P. G. Jones, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1943 - 1949.
- [50] Die Darstellung des Heptadecanisocyanats aus Octadecansäurechlorid wird mit einer Reaktionszeit von 16 Stunden analog zu einer literaturbekannten Reaktionsvorschrift für die Darstellung von 9-Isocyanato-1-nonansäuremethylester durchgeführt. Für die Reaktionsvorschrift, siehe: A. S. Kalgutkar, B. C. Crews, L. J. Marnett, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1692 - 1703.
- [51] Für eine Übersicht über die regioselektive *N*-Funktionalisierung von Tetraazacycloalkanen, siehe: F. Denat, S. Brandès, R. Guillard, *Synlett* **2000**, *5*, 561 - 574.
- [52] In einem ganz anderen System wird auch eine selektive Acylierung von drei der vier möglichen Reaktionsstellen beobachtet. Bei der Addition von *n*-Butylisocyanat an *para-tert*-Butylcalix[4]aren zu dem entsprechenden Carbamat wird jedoch für eine ausreichende Reaktivität dieser Reaktion eine Base benötigt. Die Selektivität

der dreifachen gegenüber einer vierfachen Acylierung hängt von dem als Base verwendeten Alkalimetallcarbonat ab. Für die detaillierten Versuchsergebnisse, siehe: B. König, T. Fricke, I. Dix, P. G. Jones, I. Thondorf, *Liebigs Ann. / Recueil* **1997**, 2315 - 2320.

- [53] <sup>[53a]</sup> H. Miyaji, W. Sato, J. L. Sessler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1847 - 1850; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1777 - 1780; – <sup>[53b]</sup> P. Anzenbach, A. C. Try, H. Miyaji, K. Jursíková, V. M. Lynch, M. Marquez, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10268 - 10272; – <sup>[53c]</sup> P. A. Gale, L. J. Twyman, C. I. Handlin, J. L. Sessler, *Chem. Commun.* **1999**, 1851 - 1852; – <sup>[53d]</sup> P. Anzenbacher, K. Jursíková, V. M. Lynch, P. A. Gale, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11020 - 11021; – <sup>[53e]</sup> J. L. Sessler, P. Anzenbacher, K. Jursíková, H. Miyaji, J. W. Genge, N. A. Tvermoes, W. E. Allen, J. A. Shriver, P. A. Gale, V. Král, *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 2401 - 2408; – <sup>[53f]</sup> P. A. Gale, J. L. Sessler, W. E. Allen, N. A. Tvermoes, V. Lynch, *Chem. Commun.* **1997**, 665 - 666.
- [54] Für eine analoge Synthese mit 4-Heptanon, siehe: J. Jubb, L. Scoles, H. Jenkins, S. Gambarotta, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 767 - 771.
- [55] R. Reichenbach-Klinke, B. König, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, im Druck.
- [56] Für eine Übersicht, siehe: P. V. Bernhardt, G. A. Lawrance, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *104*, 297 - 343.
- [57] M. Kodama, E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 2269 - 2276.
- [58] R. D. Hancock, P. W. Wade, M. P. Ngwenya, A. S. de Sousa, K. V. Damu, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1968.
- [59] V. J. Thöm, G. D. Hosken, R. D. Hancock, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3378 - 3381.
- [60] V. J. Thöm, R. D. Hancock, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 1877 - 1880.
- [61] M. Kodama, E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 327 - 333.
- [62] T. Koike, M. Takamura, E. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8443 - 8449.
- [63] M. Subat, *Persönliche Mitteilung* **2001**.
- [64] J. H. Coates, D. A. Hadi, S. F. Lincoln, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 903 - 909.
- [65] G. R. Hansen, T. E. Burg, *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 305.
- [66] S. Aoki, Y. Honda, E. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10018 - 10026.
- [67] Für eine vierfache Alkylierung von Cylen (**32**), siehe: <sup>[67a]</sup> T. Gyr, H. R. Mäcke, M. Hennig, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2869 - 2871; *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 2786 - 2788; – <sup>[67b]</sup> A. K. W. Stephens, S. F. Lincoln, *J. Chem. Soc. Dalton*

- Trans.* **1993**, 2123 - 2126; – <sup>[67c]</sup> G. de Martino Norante, M. Di Vaira, F. Mani, S. Mazzi, P. Stoppioni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 438 - 439; – <sup>[67d]</sup> M. Di Vaira, F. Mani, P. Stoppioni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 126 - 127.
- <sup>[68]</sup> E. K. Barefield, K. A. Foster, G. M. Freeman, K. D. Hodges, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 4663 - 4668.
- <sup>[69]</sup> Für bereits beschriebene Synthesen von 1,4,7,10-Tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (TMC) durch eine Methylierung von **32** durch eine Mischung aus Ameisensäure und Formaldehyd, siehe: E. K. Barefield, F. Wagner, *Inorg. Chem.* **1973**, 12, 2435.
- <sup>[70]</sup> M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1995**.
- <sup>[71]</sup> M. C. Styka, R. C. Smierciak, E. L. Blinn, R. E. de Simone, J. V. Passariello, *Inorg. Chem.* **1978**, 17, 82 - 86.
- <sup>[72]</sup> G. A. Kalligeros, E. L. Blinn, *Inorg. Chem.* **1972**, 11, 1145 - 1148.
- <sup>[73]</sup> C. M. Sarther, E. L. Blinn, *Inorg. Chem.* **1976**, 15, 3083 - 3087.
- <sup>[74]</sup> Für die Synthese eines Kobalt(III)komplexes mit Cyclen (**32**) als Liganden, siehe: J. P. Collman, P. W. Schneider, *Inorg. Chem.* **1966**, 5, 1380 - 1384.
- <sup>[75]</sup> A. F. Holleman, E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, 100. Aufl., de Gruyter, Berlin **1985**.
- <sup>[76]</sup> J. H. Coates, D. A. Hadi, S. F. Lincoln, H. W. Dodgen, J. P. Hunt, *Inorg. Chem.*, **1981**, 20, 707.
- <sup>[77]</sup> D.-Y. Kong, L.-H. Meng, J. Ding, Y.-Y. Xie, X.-Y. Huang, *Polyhedron* **2000**, 19, 217 - 223.
- <sup>[78]</sup> M. Shionoya, E. Kimura, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6730 - 6737.
- <sup>[79]</sup> H. Tsukube, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 29 - 34.
- <sup>[80]</sup> K. A. Connors, *Binding Constants*, Wiley, New York **1987**.
- <sup>[81]</sup> Die nicht linearen Regressionen der Titrationsdaten wurden mit dem Programm HYPNMR 2000 durchgeführt, daß unter der folgenden Internetadresse erhältlich ist: [http://www.chem.leeds.ac.uk/People/Peter\\_Gans/hypnrmr.htm](http://www.chem.leeds.ac.uk/People/Peter_Gans/hypnrmr.htm). Ich bedanke mich bei Prof. P. Gans für die Zusendung einer kostenlosen Kopie des Programmes. Für Details zu den theoretischen Grundlagen auf denen das Programm basiert, siehe: S. Frassinetti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Biochem.* **1995**, 231, 374 - 382.

- [82] P. Job, *Ann. Chim. (Paris)* **1928**, *113*, 113.
- [83] Für die Zusendung der Verbindung **47** bedanke ich mich bei Prof. M. W. Göbel. Zur Synthese dieses Makrocyclus, siehe: R. Gross, G. Dürner, M. W. Göbel, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 49 - 58.
- [84] R. C. Jagessar, M. Shang, W. R. Scheidt, D. H. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11684 - 11692.
- [85] [85a] K. Choi, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2456 - 2457; – [85b] Für die Untersuchung eines analogen fluoreszenten Chemosensors, siehe: K. Choi, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4030 - 4033; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3912 - 3915.
- [86] [86a] S. Valiyaveetil, J. F. Engbersen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 900 - 901; – [86b] P. D. Beer, Z. Chen, A. J. Goulden, A. Graydon, S. E. Stokes, T. Wear, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1834 - 1836; – [86c] C. Raposo, N. Pérez, M. Almaraz, L. Mussons, M. C. Caballero, J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3255 - 3258; – [86d] H. Ishida, M. Suga, K. Donowaki, K. Ohkubo, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5374 - 5375; – [86e] H. Xie, S. Yie, S. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 2751 - 2754.
- [87] B. H. M. Snellink-Ruël, M. M. G. Antonisse, J. F. J. Engbersen, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 165 - 170.
- [88] Durch die mathematische Operation wird ein chemisch nicht sinnvoller negativer Wert erhalten.
- [89] [89a] H. Dodziuk, A. Ejchart, O. Lukin, M. O. Vysotsky, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1503 - 1507; – [89b] T. Haino, M. Yanase, Y. Fukazawa, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 288 - 290; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 259 - 260; – [89c] U. Berg, M. Gustavsson, N. Åström, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2114 - 2115; – [89d] T. Andersson, G. Westman, O. Wennerström, M. Sundahl, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 1097 - 1101. – [89e] J. S. Manka, D. S. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2440 - 2442.
- [90] [90] S. Mason, T. Clifford, L. Seib, K. Kuczera, K. Bowman-James, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8899 - 8900; Für ein weiteres Beispiel einer Röntgenstrukturanalyse mit gebundenem Nitration, siehe: [90b] L. J. Barbour, G. W. Orr, J. L. Atwood, *Nature* **1998**, *393*, 671 - 673.

- [91] [91a] M. J. Hynes, B. Maubert, V. McKee, R. M. Town, J. Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2853 - 2859; für ein weiteres Beispiel einer 1:2 Bindung von Anionen in wäßriger Lösung durch einen großen protonierten Azamakrocyclus, siehe: [91b] B. Dietrich, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, R. B. Sessions, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1282 - 1283.
- [92] Für weitere Beispiele einer 1:2 Bindung in Lösung, siehe: [92a] M. Takeuchi, T. Shioya, T. M. Swager, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3476 - 3480; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3372 - 3376; – [92b] L. H. Uppadine, M. G. B. Drew, P. D. Beer, *Chem. Comm.* **2001**, 291 - 292.
- [93] [93a] S. Sham, S. Loh, D. Herschlag, *Science* **1996**, *272*, 97; – [93b] M. H. Abraham, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 73.
- [94] Für weitere Beispiele von Selektivitäten bei der Bindung von Halogeniden durch einen makrocyclischen Ionophor, siehe: [94a] A. Szumna, J. Jurczak, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4031 - 4039; – [94b] S. Kubik, R. Goddard, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2722 - 2725; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2648 - 2651; – [94c] J. A. Wisner, P. D. Beer, M. G. B. Drew, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3718 - 3721; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3606 - 3609.
- [95] C. Valério, E. Alonso, J. Ruiz, J.-C. Blais, D. Astruc, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1855 - 1859; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1747 - 1751.
- [96] J. Scheerder, J. F. J. Engbersen, A. Casnati, R. Ungaro, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6448 - 6454.
- [97] D. H. Lee, K. H. Lee, J.-I. Hong, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 5 - 8.
- [98] S. Nishizawa, P. Bühlmann, M. Iwao, Y. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6483 - 6486.
- [99] [99a] P. Bühlmann, S. Nishizawa, K. P. Xiao, Y. Umezawa, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1647 - 1654; – [99b] Y. Tobe, S. Sasaki, M. Mizuno, K. Hirose, K. Naemura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7481 - 7489.
- [100] [100a] S. Sasaki, M. Mizuno, K. Naemura, Y. Tobe, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 275 - 283; – [100b] Y. Tobe, S. Sasaki, M. Mizuno, K. Naemura, *Chem. Lett.* **1998**, 835 - 836.
- [101] F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903 - 5904.

- [102] E. Fan, S. A. van Arman, S. Kincaid, A. D. Hamilton. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 369 - 370.
- [103] [103a] H. Sakamoto, K. Kimura, Y. Koseki, T. Shono, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 1181 - 1185; – [103b] Y. Nakatsuji, H. Kobayashi, M. Okahara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 800 - 801; – [103c] G. W. Gokel, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 425.
- [104] H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester **2000**.
- [105] U. Olsher, H. Feinberg, F. Frolow, G. Shoham, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1195 - 1199.
- [106] [106a] T. Flessner, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 436 - 444; – [106b] L. Deng, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4320 - 4323.
- [107] P. C. Hauser, N. D. Renner, A. P. C. Hong, *Anal. Chim. Acta* **1994**, *295*, 181 - 186.
- [108] Für die Zusendung der Verbindung **62** bedanke ich mich bei Dr. U. Jana aus dem Arbeitskreis von Prof. R. Herges, Universität Kiel.
- [109] R. D. Noble, *Sep. Sci. Technol.* **1987**, *22*, 731 - 743.
- [110] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim **1995**.
- [111] [111a] K. D. Neame, T. G. Richards, *Elementary Kinetics of Membrane Carrier Transport*, Blackwell, Oxford **1972**; – [111b] J.-P. Behr, M. Kirch, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 241; – [111c] T. M. Fyles, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 884; – [111d] J. J. Christensen, J. D. Lamb, P. R. Brown, J. L. Oscarson, R. M. Izatt, *Sep. Sci. Technol.* **1981**, *16*, 1193 - 1215.
- [112] [112a] H. C. Visser, D. N. Reinhoudt, F. de Jong, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *75* - 81; – [112b] R. M. Izatt, G. C. LindH, R. L. Bruening, J. S. Bradshaw, J. D. Lamb, J. J. Christensen, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 1453 - 1460.
- [113] B. König, M. Müller, H. Wichmann, M. Bahadir, *J. Chem. Research (S)*, **1998**, 58 - 59; *J. Chem Research (M)*, **1998**, 401.
- [114] [114a] T. B. Stolwijk, E. J. R. Sudhölter, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7042 - 7047; – [114b] R. M. Izatt, R. L. Bruening, M. L. Bruening, G. C. LindH, J. J. Christensen, *Anal. Chem.* **1989**, *61*, 1140 - 1148; – [114c] E. G. Reichwein-Buitenhuis, H. C. Visser, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3913 - 3921.

- [115] [115a] M. A. McKervey, M.-J. Schwing-Weill, F. Arnaud-Neu, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Hrsg. J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. Macnicol, F. Vögtle, J.-M. Lehn, Vol. 1, Pergamon, Oxford **1996**, 603 - 737; – [115b] S.-K. Chang, I. Cho, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 211 - 214; – [115c] T. Jin, *Chem. Commun.* **1999**, 2491 - 2492.
- [116] Für die Zusendung der Verbindungen **64** und **65** bedanke ich mich bei Prof. U. Lüning. Zur Synthese dieser Ionophore, siehe: U. Lüning, M. Müller, M. Gelbert, K. Peters, H. G. von Schnering, M. Keller, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2297 - 2306.
- [117] Für die Zusendung der Verbindung **66** bedanke ich mich bei Prof. U. Lüning. Zur Synthese dieses Ionophors, siehe: U. Lüning, M. Müller, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 643 - 645.
- [118] Z.Brzózka, *Analyst* **1988**, 113, 891.
- [119] B. König, T. Fricke, U. Lüning, M. Hagen, M. Müller, M. Bahadir, *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 218 - 221.
- [120] Die Analysen der Zielphasen durch die ICP-AES wurden von Dr. M. Müller im Arbeitskreis von Prof. M. Bahadir an der TU Braunschweig durchgeführt.
- [121] K. Ren, *Talanta* **1989**, 36, 767 - 771.
- [122] J. Casabó, L. Escriche, S. Alegret, C. Jaime, C. Pérez-Jiménez, L. Mestres, J. Rius, E. Molins, C. Miravittles, F. Teixidor, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 1893 - 1898.
- [123] S. Kamata, A. Bhale, Y. Fukunaga, H. Murata *Anal. Chem.* **1988**, 60, 2464 - 2467.
- [124] Für den Kotransport von funktionalisierten Uranylsalenen, siehe: L. A. J. Chrisstoffels, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1376 - 1385.
- [125] Für die Zusendung der Kobalt(II)komplexe **67**, **68** und **69** bedanke ich mich bei Prof. R. Herges.
- [126] L. A. R. Pioda, V. Stankova, W. Simon, *Anal. Lett.* **1969**, 2, 665.
- [127] M. Teufel, I. Böhn, K. H. Niessen, *Monatsschr. Kinderheilkd.* **1991**, 139, 442 - 449.
- [128] F. A. M. Baumeister, R. Eife, *Klin. Pädiatr.* **1993**, 205, 432 - 434.
- [129] C. T. Postma, *Neth. J. Med.* **1985**, 28, 307 - 310.
- [130] [130a] M. Rothmaier, W. Simon, *Anal. Chim. Acta* **1993**, 271, 135 - 141; – [130b] M. Rothmaier, U. Schaller, W. E. Morf, E. Pretsch, *Anal. Chim. Acta* **1996**, 327, 17 - 28.
- [131] K. P. Xiao, P. Bühlmann, S. Nishizawa, S. Amemiya, Y. Umezawa, *Anal. Chem.* **1997**, 69, 1038 - 1044.

- [132] S. Nishizawa, P. Bühlmann, K. P. Xiao, Y. Umezawa, *Anal. Chim. Acta* **1998**, 358, 35.
- [133] O. S. Wolfbeis, *Anal. Chem.* **2000**, 72, 81R - 89R.
- [134] [134a] A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, C. McVeigh, M. G. E. Maguire, P. R. S. Maxwell, E. O'Hanlon, *Chem. Commun.* **1996**, 2191; – [134b] P. D. Beer, V. Timoshenko, M. Maestri, P. Passaniti, V. Balzani, *Chem. Commun.* **1999**, 1755 - 1756; – [134c] T. Jin, *Chem. Commun.* **1999**, 2491 - 2492; – [134d] F. Sancenón, A. B. Descalzo, R. Martínez-Máñez, M. A. Miranda, J. Soto, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2710 - 2713; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 2640 - 2643; – [134e] C. Krause, T. Werner, C. Huber, O. S. Wolfbeis, *Fresenius J. Anal. Chem.* **2000**, 367, 426 - 428.
- [135] [135a] Y. Kawabata, T. Kamichika, T. Imasaka, N. Ishibashi, *Anal. Chem.* **1990**, 62, 2054; – [135b] G. J. Mohr, I. Murkovic, F. Lehmann, C. Haider, O. S. Wolfbeis, *Sens. Actuators* **1997**, 39B, 239; – [135c] G. J. Mohr, O. S. Wolfbeis, *Anal. Chim. Acta* **1997**, 337, 201; – [135d] C. Krause, T. Werner, C. Huber, O. S. Wolfbeis, *Anal. Chem.* **1999**, 71, 1544 - 1548.
- [136] [136a] C. Huber, T. Werner, C. Krause, O. S. Wolfbeis, M. J. P. Leiner, *Anal. Chim. Acta* **1999**, 398, 137 - 143; – [136b] C. Huber, T. Werner, C. Krause, O. S. Wolfbeis, *Analyst* **1999**, 124, 1617 - 1622.
- [137] C. Schwarz, P. Thier, *J. Neurosci.* **1995**, 15, 3475.
- [138] V. A. Stoy, *J. Biomater. Appl.* **1989**, 3, 552.
- [139] [139a] C. Krause, T. Werner, O. S. Wolfbeis, *Anal. Sci.* **1998**, 14, 163 - 167; – [139b] C. Krause, T. Werner, C. Huber, O. S. Wolfbeis, *Anal. Chem.* **1999**, 71, 5304 - 5308; – [139c] C. Krause, T. Werner, C. Huber, O. S. Wolfbeis, *Anal. Chem.* **1999**, 71, 1544 - 1548.
- [140] Diese Untersuchungen wurden von N. Naarmann und M. Meier im Rahmen ihres Vertiefungspraktikums bei T. Mayr in der Arbeitsgruppe von Prof. O. S. Wolfbeis an der Universität Regensburg durchgeführt.
- [141] Für einen optischen Sensor für Kupferkationen, siehe: C. Sanchez-Pedreño, J. A. Ortuño, M. I. Albero, M. S. Garcia, J. C. Garcia de las Bayonas, *Fresenius J. Anal. Chem.* **2000**, 366, 811 - 815.
- [142] G. M. Sheldrick, SHELXL93, Programm für Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, **1993**.

- [143] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacobozzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* **1993**, *26*, 343 - 350.
- [144] G. M. Sheldrick, SHELXL97, Programm für Kristallstrukturverfeinerung, Universität Göttingen **1997**.
- [145] [145a] Autorenkollektiv, *Organikum*, 19. Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1993**, 659 - 681; – [145b] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Grundpraktikum*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**.
- [146] Broschüre, *Anfärbereagenzien für die Dünnschicht- und Papierchromatographie*, Merck, Darmstadt **1984**.
- [147] [147a] B. S. Orlek, P. G. Sammes, D. J. Weller, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8179 - 8194; – [147b] J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Y. Gao, Y. Hong, X. Nie, C. M. Zepp, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939 - 1942.
- [148] J. S. Lindsey, S. Prathapan, T. E. Johnson, R. W. Wagner, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8941 - 8968.
- [149] B. König, T. Fricke, K. Gloe, C. Chartroux, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1447 - 1562.
- [150] A. Baeyer, *Ber.* **1886**, *19*, 2184.
- [151] F. Arnaud-Neu, E. M. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. J. Harris, B. Kaitner, A. J. Lough, M. A. McKerverey, E. Marques, B. L. Ruhl, M.-J. Schwing-Weill, E. M. Seward, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8681 - 8691.
- [152] J. D. Lamb, J. J. Christensen, J. L. Oscarson, B. L. Nielsen, B. W. Asay, R. M. Izatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6820 - 6824.
- [153] Die Accurel-Folien wurden freundlicherweise von der Firma Akzo Nobel Faser AG, Membrana, Wuppertal, kostenlos zur Verfügung gestellt.
- [154] Internet Produktinformation, „What is Hypan<sup>®</sup>“, HYMEDIX International, Dayton, New Jersey, <http://www.hymedix.com/hypan-tech.htm>, **1997**.
- [155] D. D. Perrin, B. Dempsey, *Buffers for pH and Metal Ion Control*, Chapman and Hall, Laboratory Manuals, London **1974**.





## **Publikationen**

B. König, T. Fricke, U. Lüning, M. Hagen, M. Müller, M. Bahadir, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 218 - 221.

T. Fricke, Š. Chrápavá, B. König, *Synth. Commun.* **2001**, im Druck.

## **Vorträge**

„*Ion Selective Membrane Transport: New Carrier Molecules and New Methods for Determination of their Selectivities*“ an der RWTH Aachen beim ersten Workshop des Graduiertenkollegs „*Methoden in der Asymmetrischen Synthese*“ (24 - 26.06.1999), Aachen, Deutschland.

„*Ionenselektiver Membrantransport: Neue Carriermoleküle und neue Methoden für die Bestimmung ihrer Selektivität*“ an der TU Braunschweig bei einem Workshop der Deutschen Bundesstiftung Umwelt (03.04.2000), Braunschweig, Deutschland.

## **Posterpräsentationen**

*10<sup>th</sup> International Symposium on Molecular Recognition and Inclusion* (20.06. - 25.06.1998), Warschau, Polen.

*33<sup>rd</sup> International Conference on Coordination Chemistry* (30.08. - 04.09.1998), Florenz, Italien.

*1999 Annual Meeting der Royal Society of Chemistry UK Macrocycles and Supramolecular Chemistry Group* (06.01. - 08.01.1999), Guilford, Großbritannien.

*24<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic Chemistry* (18.07 - 23.07.1999), Barcelona, Spanien.

*27<sup>th</sup> GDCh General Meeting and 37<sup>th</sup> IUPAC-Congress* (14.08. - 19.08.1999), Berlin, Deutschland.



## Lebenslauf

### Tom Fricke

Geburtsdatum: 25.04.1972  
Geburtsort: Hannover  
Nationalität: deutsch / luxemburgisch

## Schulbildung und Zivildienst

August 1978 – Juli 1982 Grundschole Garßen  
August 1982 – Juli 1984 Orientierungsstufe Vorwerk  
August 1984 – Mai 1991 Kaiserin-Auguste-Viktoria-Gymnasium Celle  
29. Mai 1991 Abiturprüfung  
Juli 1991 – September 1992 DPWV Celle im mobilen sozialen Hilfsdienst

## Studium

Oktober 1992 – September 1997 Chemie-Studium an der TU Braunschweig  
30. September 1994 Diplom-Vorprüfung  
Dezember 1996 – September 1997 Diplomarbeit „Synthese, Struktur und Eigenschaften neuer *para-tert*-Butylcalix[n]arene“ im Arbeitskreis von Priv. Doz. Dr. B. König  
22. September 1997 Diplom-Hauptprüfung

## Promotion

Oktober 1997 – September 1999 Beginn der Promotion „Synthese, Struktur und Bindungseigenschaften neuer Ionophore“ am Inst. f. Org. Chem. an der TU Braunschweig im Arbeitskreis von Priv. Doz. Dr. B. König  
Oktober 1999 – Dezember 2001 Fortsetzung der Promotion am Inst. f. Org. Chem. an der Universität Regensburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. B. König  
November 1998 – Oktober 2000 Promotionsstipendium des Großherzogtums Luxemburg  
Januar 2001 – Dezember 2001 Graduiertenförderung des Freistaat Bayern  
20. Dezember 2001 Promotionsprüfung

