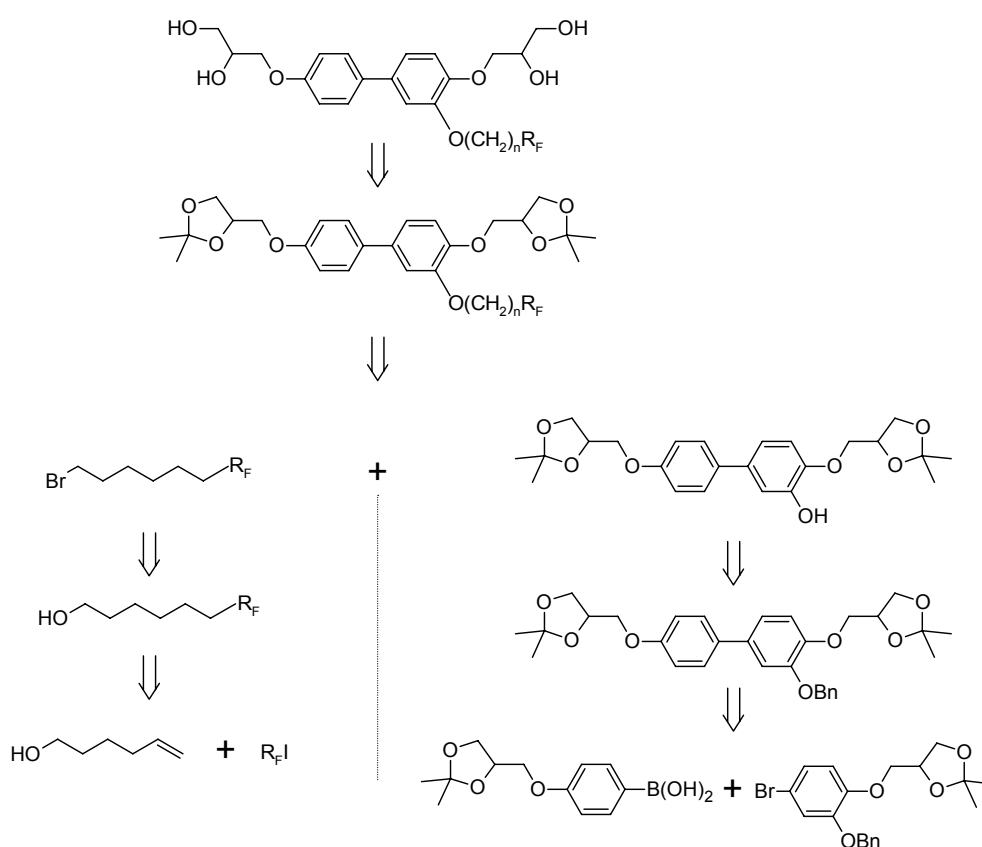


## 2 Synthese

Da sowohl der starre Molekülteil als auch der laterale Substituent systematisch variiert werden sollte, wurde zu Beginn der Arbeit eine konvergente Synthesestrategie entwickelt, welche die Einführung des lateralen Substituenten in einem späten Syntheseschritt ermöglicht. Dies sollte die rasche Synthese einer Vielzahl neuer Verbindungen gewährleisten, und die aus früheren Arbeiten bekannten Schwierigkeiten bezüglich der Löslichkeit und Reaktivität speziell der hochfluorierten Intermediate minimieren. In Schema 2.1 ist exemplarisch die retrosynthetische Analyse für ein Bolaamphiphil mit einem unverzweigten semiperfluorierten Substituenten dargestellt.



**Schema 2.1:** Retrosynthetische Analyse eines lateral substituierten Bolaamphiphils.

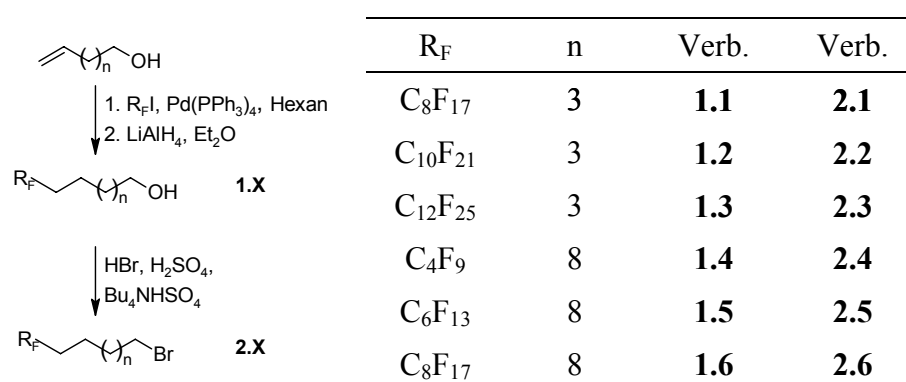
Wie aus dem Schema ersichtlich, erfolgt die Verknüpfung der lateralen Substituenten mit dem starren Molekülteil mittels einer WILLIAMSON-Veretherung der phenolischen Hydroxygruppen des jeweiligen kalamitischen Molekülteils mit Bromiden bzw. Tosylaten der als lateraler Substituent fungierenden Segmente.

Im Folgenden wird zunächst die Synthese der verschiedenen lateralen Substituenten beschrieben, anschließend die Synthese der unterschiedlichen starren Molekülteile und schließlich die Synthese der eigentlichen Zielverbindungen.

## 2.1 Synthese der lateralen Substituenten

### 2.1.1 Synthese der semiperfluorierten $\omega$ -Bromalkane 2.X

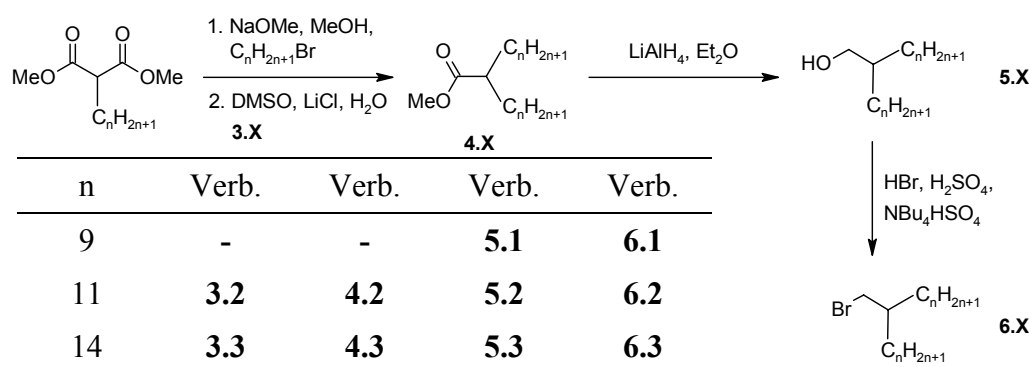
Die Synthese der semiperfluorierten  $\omega$ -Bromalkane gelingt nach der in Schema 2.2 dargestellten Reaktionssequenz ausgehend von kommerziell erhältlichen Perfluoriodalkanen, welche in einer Pd<sup>0</sup>-katalysierten Radikaladdition an Hex-5-en-1-ol bzw. Undec-11-en-1-ol addiert, und durch anschließende Dehalogenierung mit Lithiumaluminiumhydrid zu den semiperfluorierten Alkoholen 1.X umgesetzt werden. Durch Bromierung der Alkohole mit HBr unter Phasentransferbedingungen, sind daraus die gewünschten semiperfluorierten  $\omega$ -Bromalkane 2.X in sehr guten Ausbeuten zugänglich.<sup>[30]</sup>



Schema 2.2: Synthese der semiperfluorierten  $\omega$ -Bromalkane 2.X.

### 2.1.2 Synthese der verzweigten Bromalkane 6.X

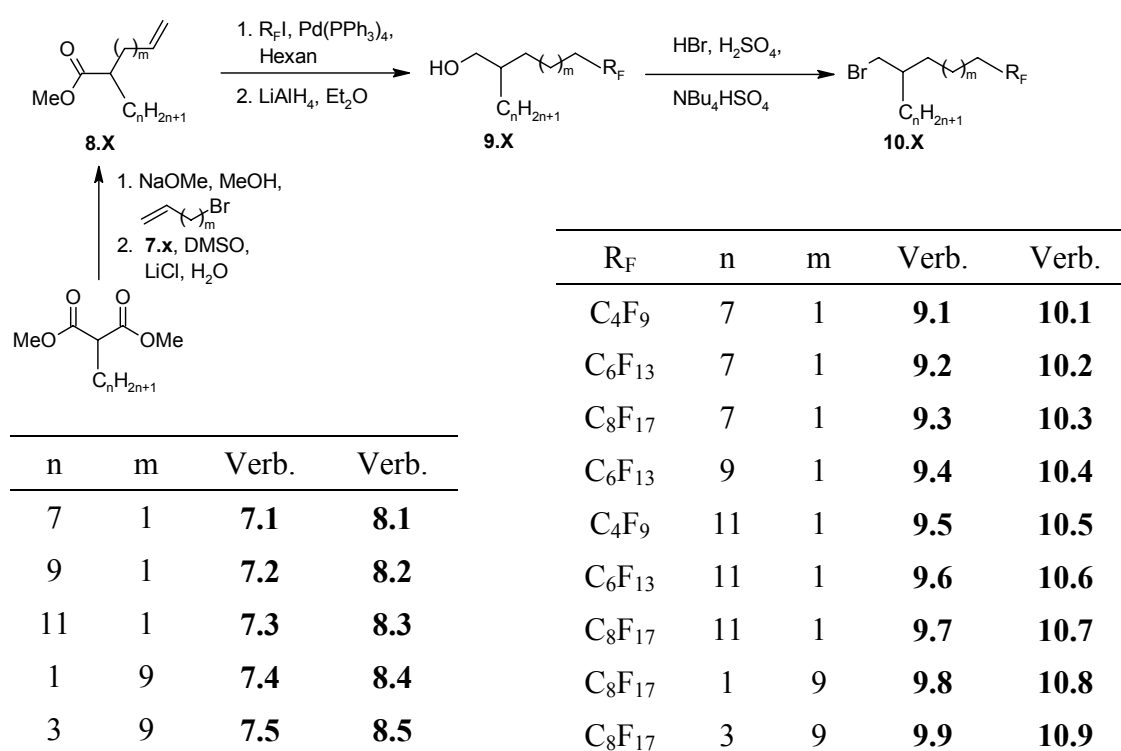
Die Synthese der verzweigten Bromalkane 6.X erfolgte ausgehend von in der Arbeitsgruppe vorhandenen, monoalkylsubstituierten Malonsäuredimethylestern. Im ersten Reaktionsschritt werden diese mit den entsprechenden Bromalkanen alkyliert, wobei man die zu alkylierende Verbindung und das Alkylierungsmittel vorlegt und die Alkoholatlösung langsam zutropft. Die so erhaltenen dialkylierten Malonsäuredimethylester werden anschließend in DMSO in Anwesenheit von LiCl und Wasser decarbalkoxyliert.<sup>[31]</sup> Die Reduktion der verbleibenden Estergruppe mit Lithiumaluminiumhydrid führt zu den verzweigten Alkoholen 5.X, welche mit HBr in die Bromide 6.X überführt werden können.



Schema 2.3: Synthese der verzweigten Bromalkane 6.X.

### 2.1.3 Synthese der alkylsubstituierten semiperfluorierten $\omega$ -Bromalkane 10.X

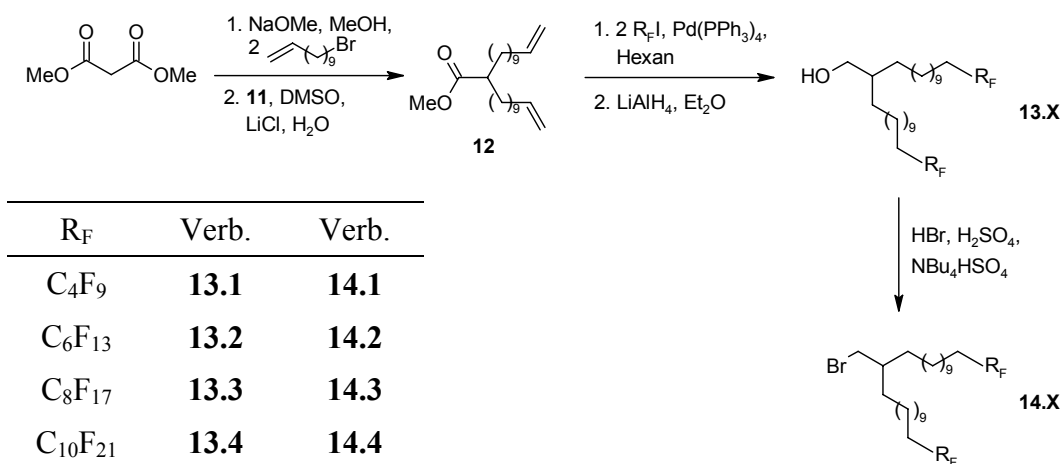
Auch die Synthese der alkylsubstituierten semiperfluorierten  $\omega$ -Bromalkane **10.X** erfolgte ausgehend von monoalkylsubstituierten Malonsäuredimethylestern. Zunächst wird mit Allylbromid bzw. 11-Bromundec-1-en und Natriummethanolat als Base alkyliert. Die darauf folgende Decarbalkoxylierung in DMSO liefert die entsprechenden alkylsubstituierten Alkensäureester **8.X**, an welche anschließend die Perfluoriodalkane radikalisch addiert werden. Im darauf folgenden Reduktionsschritt wird sowohl die bei der Addition eingeführte Iodgruppe entfernt, als auch die Estergruppe in eine Hydroxygruppe überführt. Durch Bromierung der erhaltenen Alkohole **9.X** gelangt man zu den alkylsubstituierten semiperfluorierten  $\omega$ -Bromalkanen **10.X**.



**Schema 2.4:** Synthese der alkylsubstituierten semiperfluorierten  $\omega$ -Bromalkane **10.X**.

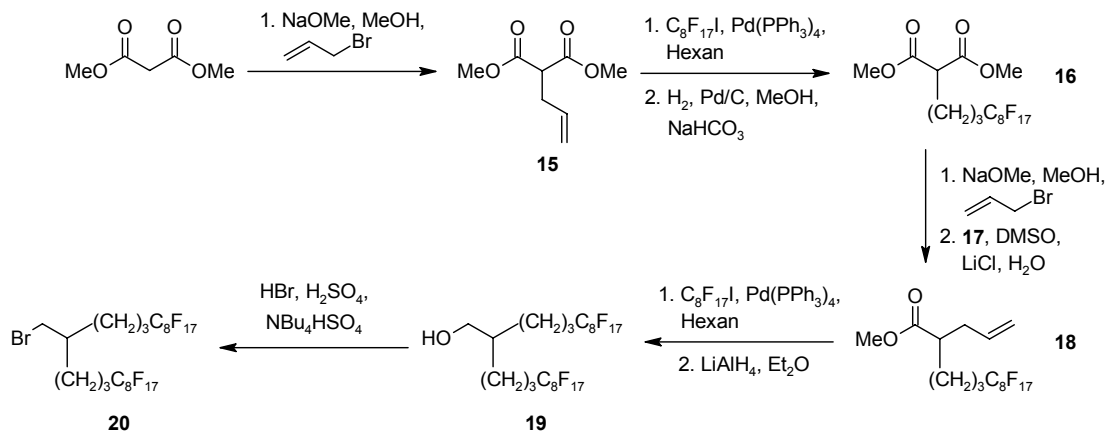
### 2.1.4 Synthese der verzweigten semiperfluorierten Bromalkane **14.X** und **20**

In ähnlicher Weise zu den oben beschriebenen Synthesen sind die verzweigten semiperfluorierten Bromalkane **14.X** zugänglich. Als Ausgangsstoff dient hierbei Malonsäuredimethylester, welcher durch doppelte Alkylierung mit 1-Bromundec-10-en und anschließender Decarbalkoxylierung in 2-(Undec-10-en-1-yl)tridec-12-ensäuremethylester **12** umgewandelt wird. Nach Pd<sup>0</sup>-katalysierter Radikaladdition der Perfluoriodalkane an die Doppelbindungen und Reduktion werden die Alkohole **13.X** mit HBr in die entsprechenden Bromide **14.X** überführt.



**Schema 2.5:** Synthese der verzweigten semiperfluorierten Bromalkane **14.X**.

Das verzweigte semiperfluorierte Bromalkan **20** (Schema 2.6) ist auf diese Weise nicht darstellbar, da es bei der Radikaladdition, wie NMR-spektroskopisch nachzuweisen war, zur Bildung eines fünfgliedrigen Ringes kommt. Ursache hierfür ist eine schnell verlaufende intramolekulare radikalische Zyklisierung des intermediär gebildeten ungesättigten Radikals. Diese Konkurrenzreaktion verläuft schneller als die Addition der zweiten Perfluoriodalkangruppe, weil die Bildung eines fünfgliedrigen Ringes möglich ist. Wir wählten daher einen alternativen Syntheseweg, um zu Verbindung **20** zu gelangen.



**Schema 2.6:** Syntheseweg zum verzweigten semiperfluorierten Bromalkan **20**.

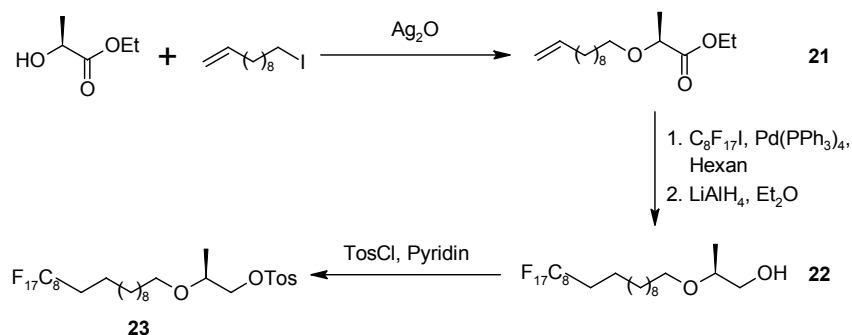
Ausgehend von Malonsäuredimethylester wird durch Alkylierung mit Allylbromid Allylmalonsäuredimethylester **15** synthetisiert. Nach Radikaladdition von 1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-Heptadecafluor-8-iodoctan an die Doppelbindung wird die eingeführte Iodgruppe durch Hydrogenolyse an Palladium/Aktivkohle entfernt.<sup>[32]</sup> Die Reaktivität wird dabei durch die Zugabe einer Base erhöht. Unter diesen Bedingungen sind die im Molekül vorhandenen Estergruppen stabil. Eine zweite Alkylierung der monosubstituierten  $\beta$ -Dicarbonylverbindung **16** mit Allylbromid liefert den entsprechenden disubstituierten Malonsäuredimethylester, welcher im System DMSO/LiCl/H<sub>2</sub>O decarboxyliert wird. Die anschließende radikalische Addition des Perfluoriodalkans an die

Doppelbindung und Reduktion der Ester- und Iodgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid führt zum verzweigten semiperfluorierten Alkohol **19**, der mit HBr in das Bromid **20** überführt werden kann.

### 2.1.5 Synthese der chiralen Substituenten **23**, **25** und **26**

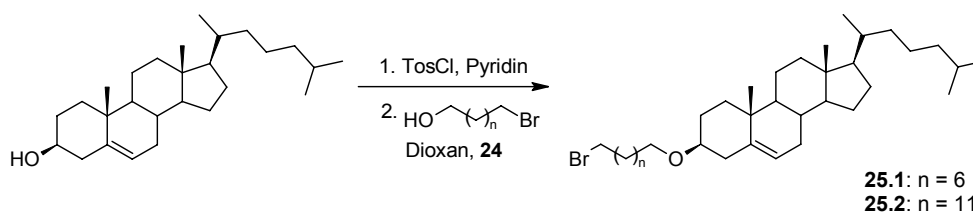
Das chirale semiperfluorierte Tosylat **23** kann in enantiomerenangereicherter Form nach dem in Schema 2.7 dargestellten Reaktionsweg synthetisiert werden. Als Ausgangsstoff dient in enantiomerenreiner Form kommerziell erhältlicher (2*S*)-2-Hydroxypropansäureethylester, der zunächst in Gegenwart von Silber(I)-oxid mit 11-Iodundec-1-en *O*-alkyliert wird.<sup>[33]</sup> Durch Pd<sup>0</sup>-katalysierte radikalische Addition von 1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-Heptadecafluor-8-iodooctan und nachfolgender Reduktion gelangt man zu dem semiperfluorierten Alkohol **22**, welcher im darauf folgenden Reaktionsschritt durch Umsetzung mit 4-Methylbenzolsulfonsäurechlorid in Pyridin in das entsprechende Tosylat **23** überführt wird.

In analoger Weise kann das racemische Tosylat *rac*-**23** synthetisiert werden. Hier dient die kommerziell ebenfalls erhältliche racemische Mischung von 2-Hydroxypropansäuremethylester als Ausgangsstoff.



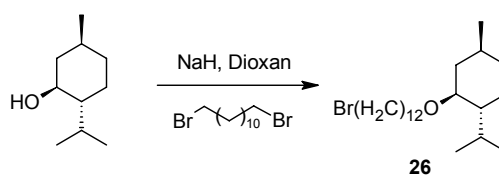
**Schema 2.7:** Synthese des chiralen verzweigten semiperfluorierten Tosylates **23**.

Die cholesterolhaltigen Substituenten wurden nach dem in Schema 2.8 dargestellten Syntheseweg synthetisiert. Erster Schritt ist die Darstellung von Cholest-5-en-3 $\beta$ -tosylat **24** aus Cholest-5-en-3 $\beta$ -ol und 4-Methylbenzolsulfonylchlorid in Pyridin.<sup>[34]</sup> Durch einfache Umsetzung des Tosylats mit einem Überschuss von 11-Bromundecan-1-ol bzw. 6-Bromhexan-1-ol in Dioxan sind daraus die gewünschten  $\omega$ -Brom-1-(cholest-5-en-3 $\beta$ -oxy)alkane **25.X** zugänglich.<sup>[35]</sup> Ermöglicht wird diese Reaktion durch eine Nachbargruppenbeteiligung der Doppelbindung an der nucleophilen Substitution und die damit verbundene intermediäre Bildung eines durch Delokalisierung stabilisierten Carbeniumions.<sup>[36]</sup>



**Schema 2.8:** Synthese der  $\omega$ -Brom-1-(cholest-5-en-3 $\beta$ -oxy)alkane **25.X**.

Die Menthylgruppe als chiraler Substituent ist über die Reaktion von Menthol mit NaH und einem Überschuss von 1,12-Dibromdodecan in Dioxan zugänglich. Nach mehrtägigem Rühren unter Rückfluss kann (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(12-Bromdodecyloxy)-1-isopropyl-4-methyl-cyclohexan **26** isoliert und durch Chromatographie gereinigt werden.



**Schema 2.9:** Synthese von (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(12-Bromdodecyloxy)-1-isopropyl-4-methyl-cyclohexan **26**.

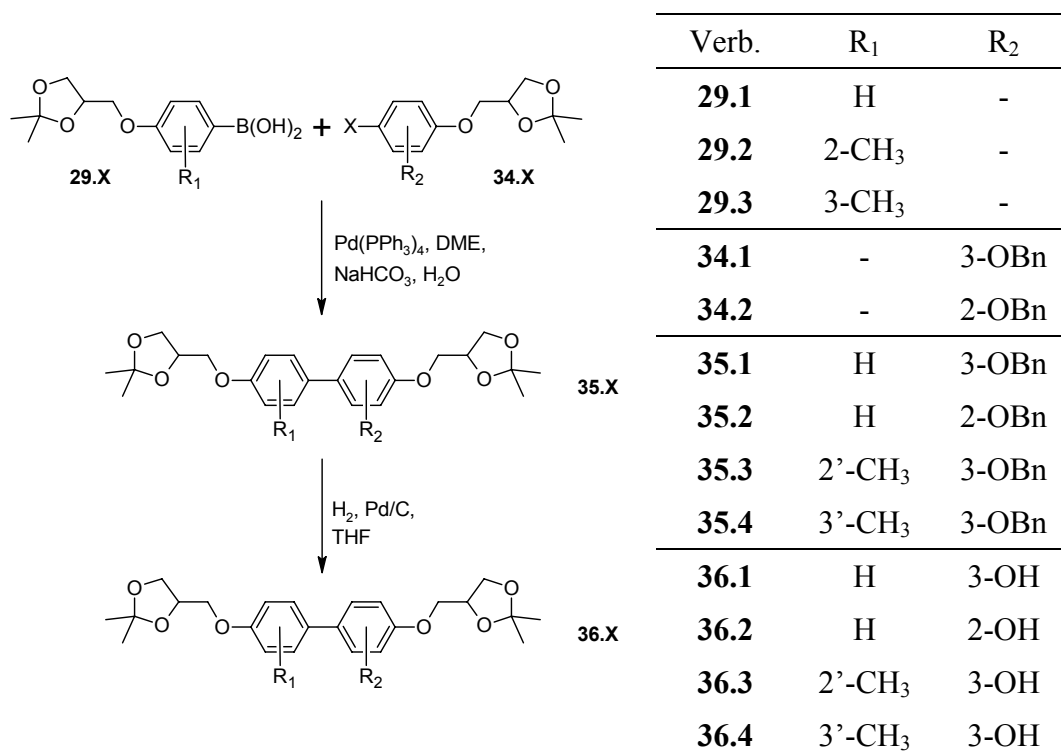
## 2.2 Synthese der kalamitischen Strukturelemente

### 2.2.1 Synthese der Biphenylolderivate **36.X**

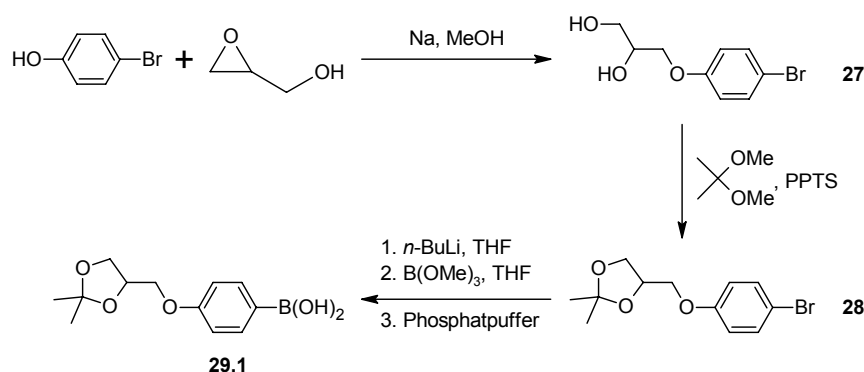
Schlüsselschritt zur Darstellung der Biphenyllderivate ist eine Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) katalysierte SUZUKI-Kreuzkupplungsreaktion der Boronsäuren **29.X** mit den Halogenarenen **34.X** im System 1,2-Dimethoxyethan/Natriumhydrogencarbonat (Schema 2.10).<sup>[37]</sup> Als Halogenarene wurden vorwiegend Iodide verwendet, zur Synthese des 4,4'-Bis(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)biphenyl-3-ol **35.1** wurde aber auch das entsprechende Bromid eingesetzt, da dessen Synthese und die Kupplungsreaktion selbst bessere Ausbeuten lieferte. Im letzten Reaktionsschritt wird die Benzyl-Schutzgruppe hydrogenolytisch unter Wasserstoffüberdruck bei 40 °C an Palladium/Aktivkohle in THF oder Essigsäureethylester entfernt.<sup>[38]</sup> Dabei kann es zur teilweisen Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppen kommen, welche aber durch Rühren in 2,2-Dimethoxypropan in Anwesenheit von Pyridinium-4-methylbenzolsulfonat leicht wieder eingeführt werden können.<sup>[39]</sup>

Die Boronsäuren **29.2** und **29.3** standen in der Arbeitsgruppe zur Verfügung. Die Boronsäure **29.1** kann ausgehend von 4-Bromphenol synthetisiert werden (Schema 2.11). Zunächst wird durch Reaktion mit Natriummethanolat das entsprechende Phenolat erzeugt, welches in einer nucleophilen Ringöffnungsreaktion mit 2,3-Epoxypropan-1-ol zu 3-(4-Bromphenoxy)propan-1,2-diol reagiert **27**.<sup>[40]</sup> Die so erzeugte Diolstruktur wird anschließend mit 2,3-Dimethoxypropan in Anwesenheit katalytischer Mengen Pyridinium-4-methylbenzolsulfonats in das Acetonid **28** überführt und daraus durch Halogen-Metall-Austausch mit *n*-Butyllithium, Umsetzung mit Trimethylborat und saure Hydrolyse die

gewünschte 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)benzolboronsäure **29.1** synthetisiert. Die besondere Struktur der Boronsäure macht es erforderlich, bei deren Synthese von den Standardbedingungen abzuweichen.<sup>[28]</sup> So wird die Reaktion mit *n*-Butyllithium bei  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  durchgeführt, um eine Lithiierung in *ortho*-Position zum Sauerstoffsubstituenten zu unterbinden. Die Hydrolyse des Boronsäureesters wird mit einer Pufferlösung bei einem pH-Wert von 5 durchgeführt, um eine Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppen zu verhindern.

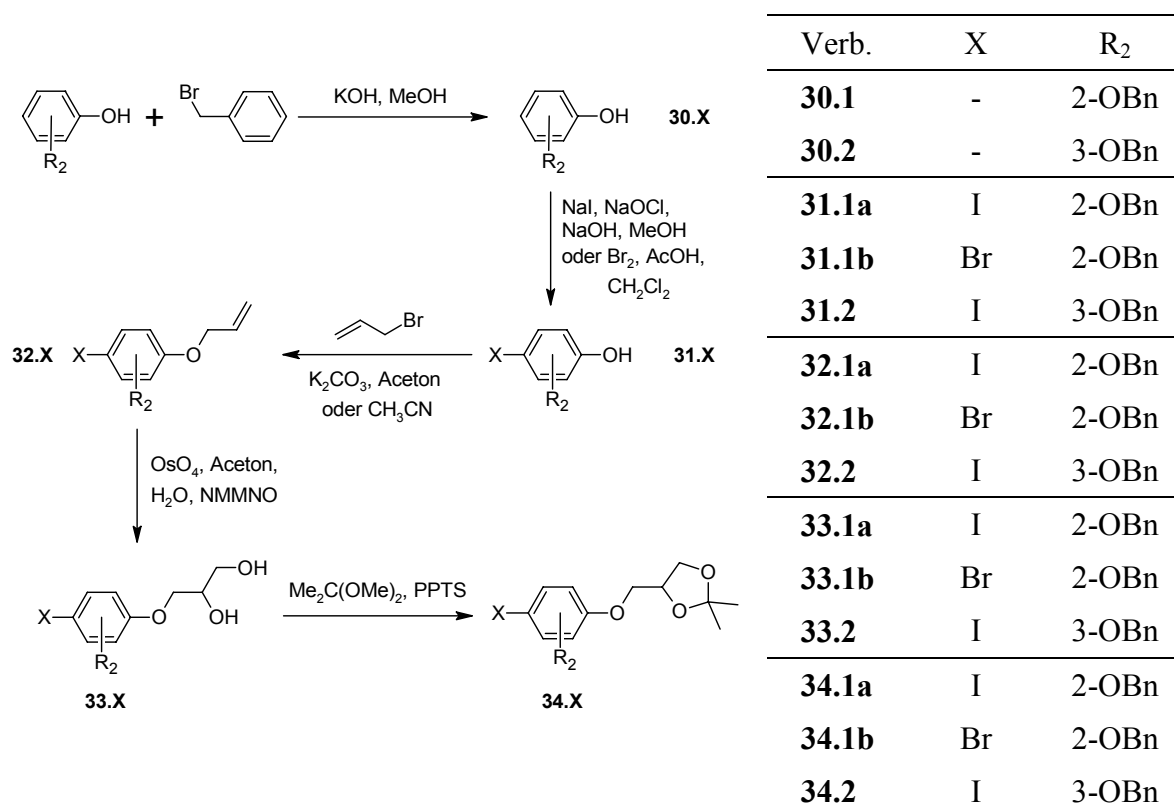


**Schema 2.10:** Synthese der Biphenylolderivate **36.X**.



**Schema 2.11:** Synthese der Boronsäure **29.1**.

Die Synthese der in den Kupplungsreaktionen verwendeten Halogenarene **34.X** ist in Schema 2.12 dargestellt. Zunächst wird eine der Hydroxygruppen von 1,2-Hydroxybenzol bzw. 1,3-Hydroxybenzol als Benzylether-Gruppe geschützt. Am effektivsten erwies sich hierbei die Verwendung von äquimolaren Mengen an Kaliumhydroxid und Benzylchlorid in Methanol. Die daraus resultierende Reaktionsgemische, welche neben den Zielverbindungen dibenzylierte Produkte und die Ausgangsstoffe enthalten, können durch Extraktion und Destillation (Verb. **30.1**) oder Umkristallisation (Verb. **30.2**) leicht getrennt werden. Anschließend werden die Phenole **30** selektiv in *para*-Position zur freien Hydroxygruppe halogeniert. 3-(Benzyloxy)phenol **30.2** kann nach der Methode von EDGAR und FALLING in wässriger methanolischer Lösung mit NaI/NaOCl/NaOH in das entsprechende Iodid **31.2** überführt werden.<sup>[41]</sup> 2-(Benzyloxy)phenol **30.1** kann sowohl nach eben beschriebener Methode in das Iodid **31.1a** überführt werden, als auch durch Reaktion mit Brom in Essigsäure/Dichlormethan selektiv zu **31.1b** bromiert werden.<sup>[42]</sup> Letzteres liefert nach unseren Erfahrungen die besseren Ausbeuten und ist chromatographisch leichter zu reinigen. Im nächsten Reaktionsschritt werden die Phenole **31.X** durch WILLIAMSON-Veretherung mit Allylbromid in die Allylether **32.X** überführt, welche dann durch die Methode von VANRHEENEN mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid in Gegenwart von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMMNO) als Reoxidans in Aceton/Wasser dihydroxyliert werden.<sup>[43]</sup> Die Reaktion der Diole **33.X** mit 2,3-Dimethoxypropan in Anwesenheit von Pyridinium-4-methylbenzolsulfonat liefert die gewünschten substituierten Halogenarene **34.X**.

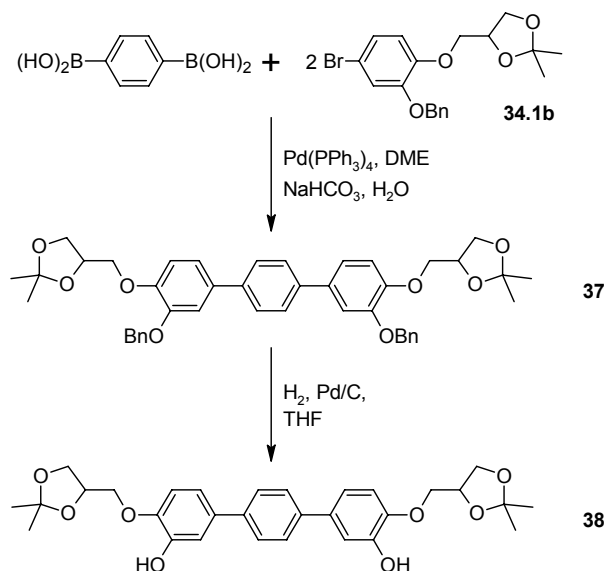


Schema 2.12: Synthese der Halogenarene **34.X**.



### 2.2.2 Synthese von 4,4''-Bis(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-1,1':4',1''-terphenyl-3,3''-diol **38**

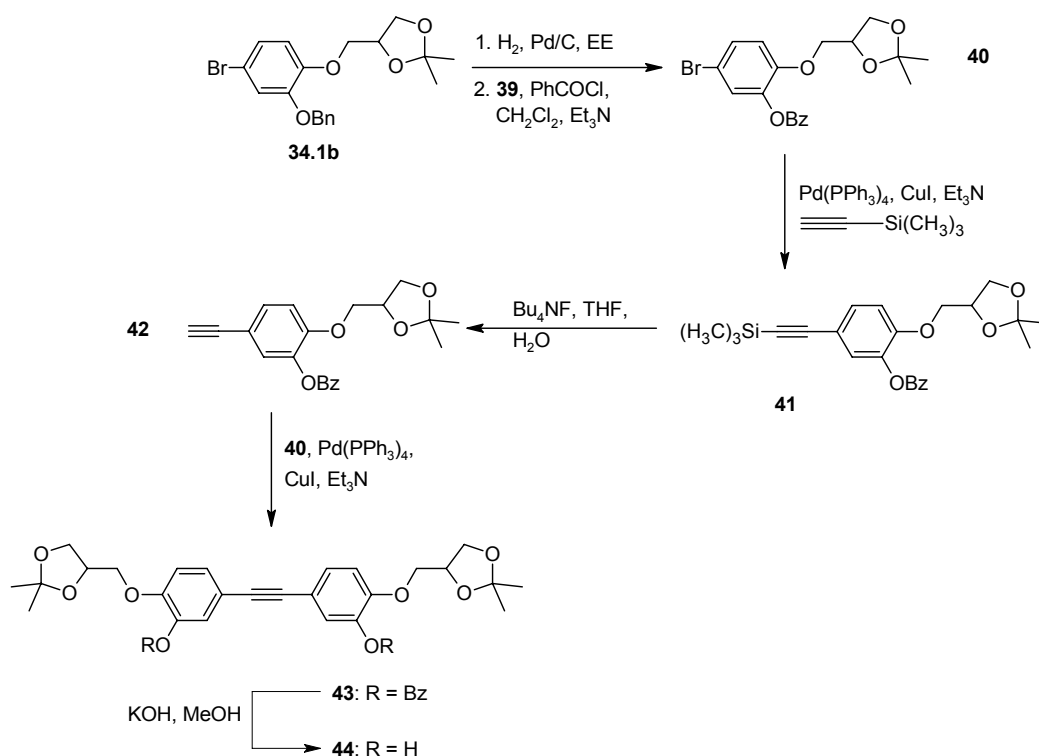
Schlüsselschritt zur Synthese des Terphenylderivates ist ebenfalls eine SUZUKI-Reaktion. Durch Kupplung von 1,4-Benzoldiboronsäure mit zwei Äquivalenten 4-[2-(Benzyloxy)-4-bromphenoxy]methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan **34.1b** ist daraus die benzylgeschützte Verbindung **37** zugänglich, welche durch Hydrogenolyse in das Diol **38** überführt werden kann.



**Schema 2.13:** Synthese von 4,4''-Bis(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-1,1':4',1''-terphenyl-3,3''-diol.

### 2.2.3 Synthese von 3,3'-Ethin-1,2-diylbis[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)phenol] **44**

Das Tolanderivat **44** ist durch die in Schema 2.14 abgebildete Reaktionssequenz ausgehend von 4-[2-(Benzyloxy)-4-bromphenoxy]methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan **34.1b** darstellbar, welches zunächst umgeschützt wird. Die Benzylschutzgruppe wird hydrogenolytisch abgespalten und das erhaltene Phenol **39** nach Standardbedingungen mit Benzoylchlorid in Dichlormethan in Anwesenheit von Triethylamin in das Benzoat **40** überführt. Anschließend wird diese Verbindung in einer SONOGASHIRA-Kupplungsreaktion<sup>[44]</sup> mit (Trimethylsilyl)ethin zum 2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(trimethylsilyl-ethinyl)phenylbenzoat **41** umgesetzt. Durchgeführt wird die Reaktion mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Kupfer(I)-iodid als Katalysatoren in Triethylamin, das gleichzeitig als Base und Lösungsmittel fungiert.<sup>[45]</sup> Nach Abspaltung der Trimethylsilyl-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF/Wasser<sup>[46]</sup> kann die zweite Kupplungsreaktion mit **40** erfolgen. Das erhaltene Bisbenzoat **43** kann anschließend mit KOH in Methanol zum gewünschten Diol **44** umgesetzt werden.



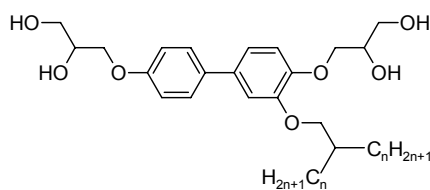
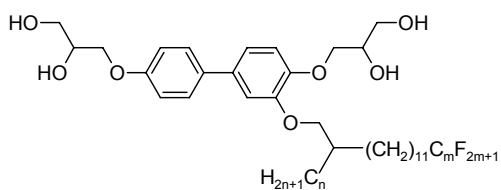
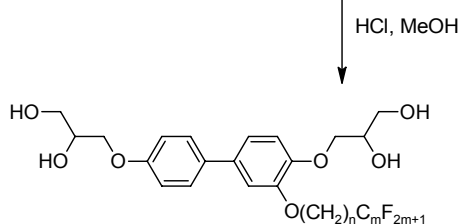
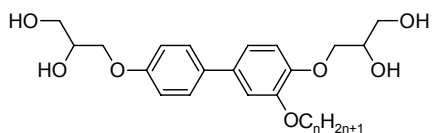
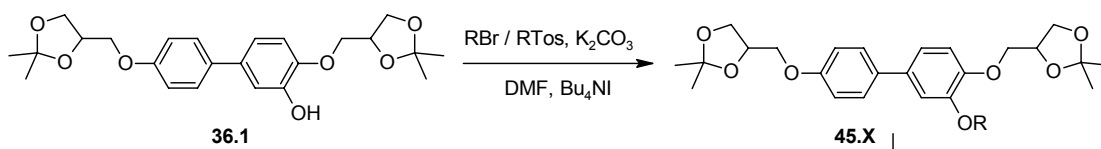
**Schema 2.14:** Synthese von 3,3'-Ethin-1,2-diylbis[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)phenol] **44**.

## 2.3 Synthese der Zielverbindungen

Die Synthese der Zielverbindungen erfolgte überwiegend durch WILLIAMSON-Veretherung der freien phenolischen Hydroxygruppen der als kalamitische Strukturelemente vorgesehenen Verbindungen **36**, **38** und **44** mit den zuvor synthetisierten oder kommerziell erhältlichen Bromiden oder Tosylaten (Kapitel 2.1). Im letzten Reaktionsschritt werden die Isopropyliden-Schutzgruppen durch saure Hydrolyse entfernt. Da es sich dabei immer um die gleiche Reaktionssequenz handelt, wird diese hier nur einmal gezeigt und im Folgenden lediglich die erhaltenen Zielverbindungen präsentiert.

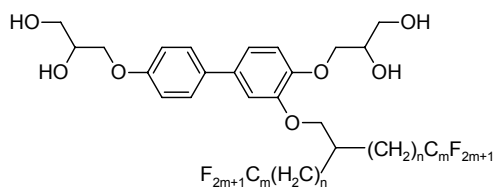
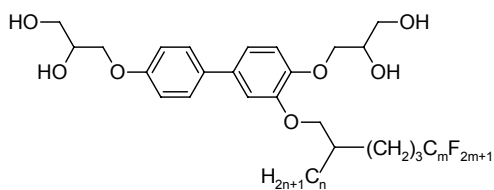
### 2.3.1 Synthese der lateral substituierten bolaamphiphilen Biphenylderivate

Das Biphenyl-3-olderivat **36.1** wurde mit kommerziell erhältlichen und den synthetisierten Bromiden **2**, **6**, **10**, **14**, **20**, **25**, **26** bzw. dem Tosylaten **23** zur Reaktion gebracht. Die Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppen erfolgte mit 10%iger HCl in Methanol (Schema 2.15).



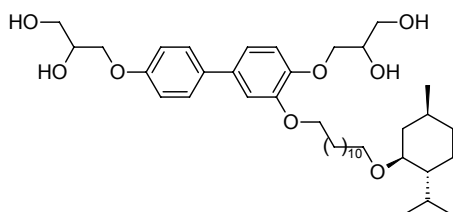
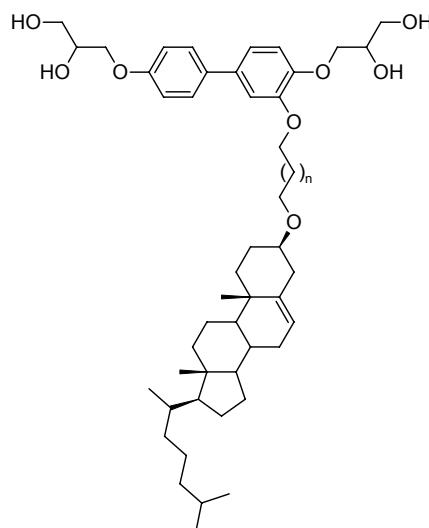
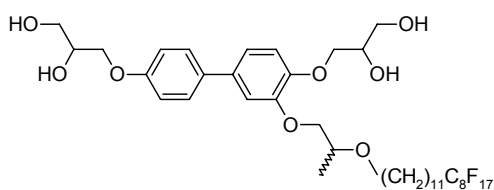
**n/m:**  $n/m = 1/8, 3/8$

**D/n:**  $n = 9, 11, 14$



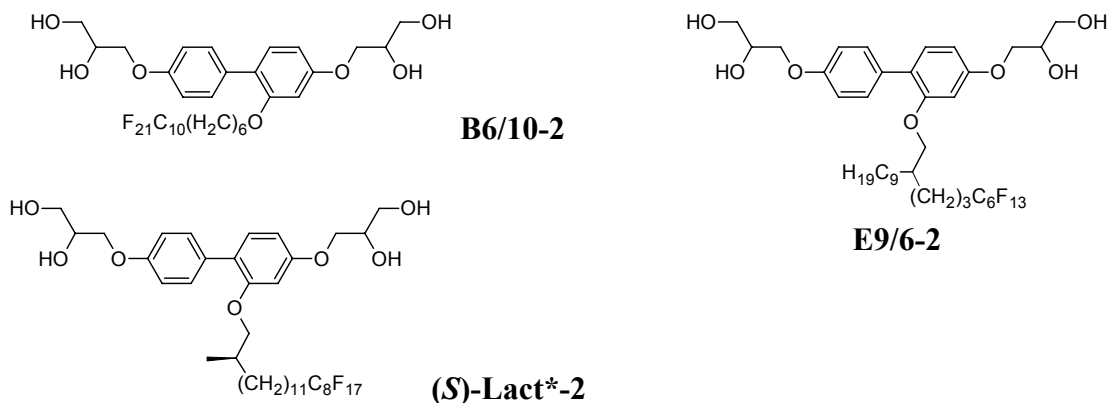
**En/m:**  $n/m = 7/4, 7/6, 7/8, 9/6, 11/4, 11/6, 11/8$

**Fn/m:**  $n/m = 3/8, 11/4, 11/6, 11/8, 11/10$



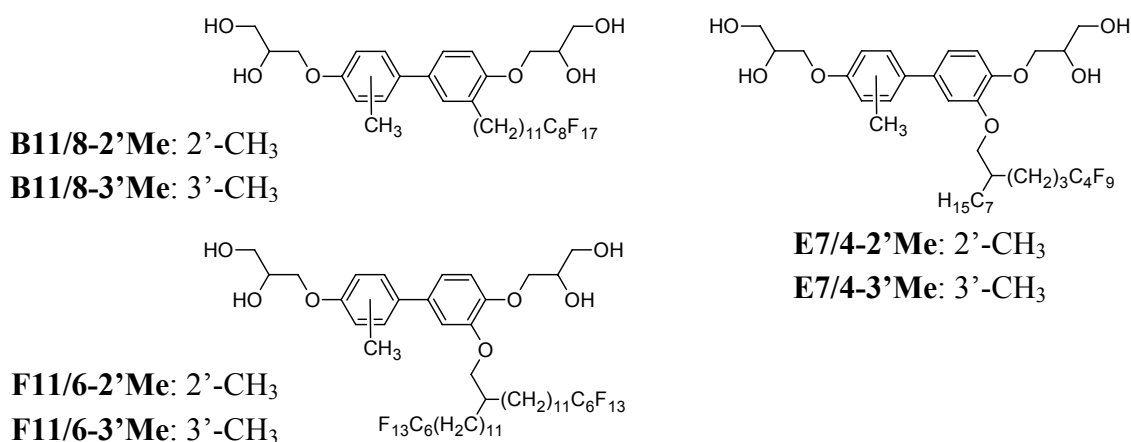
**Schema 2.15:** Synthese der lateral substituierten bolaamphiphilen Biphenylderivate.

Das Biphenyl-2-olderivat **36.2** mit veränderter Position der Hydroxygruppe wurde analog dazu mit den Bromiden **2.2**, **10.4** und dem Tosylat **23** zu den Acetoniden **46.x** und weiter zu den in Schema 2.16 dargestellten Verbindungen umgesetzt.



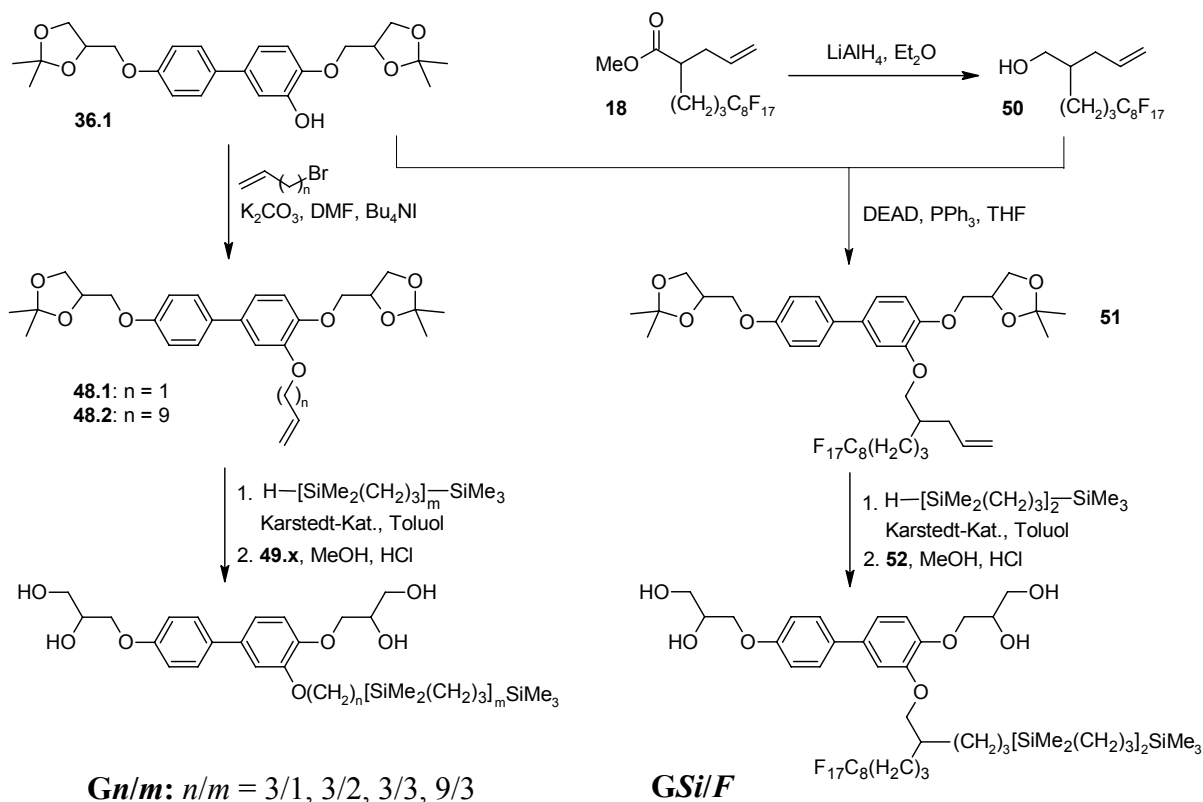
**Schema 2.16:** Synthese der in 2-Position substituierten bolaamphiphilen Biphenylderivate.

Die in 2'- bzw. 3'-Position methylosubstituierten Biphenyl-3-olderivate **36.3** und **36.4** wurden mit den Bromiden **2.6**, **10.1** und **14.2** zu den Acetoniden **47.x** und weiter zu den in Schema 2.17 gezeigten Verbindungen umgesetzt.



**Schema 2.17:** Synthese der disubstituierten bolaamphiphilen Biphenylderivate.

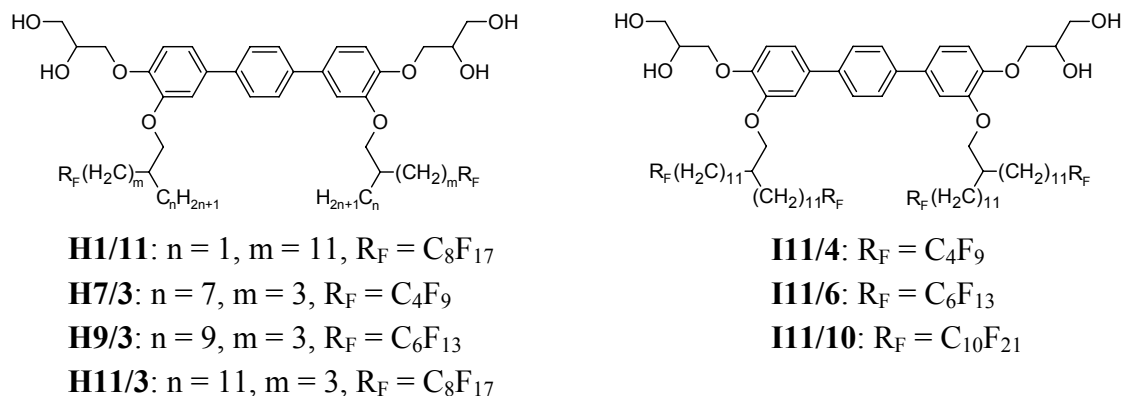
Zur Synthese der carbosilanhaltigen Bolaamphiphile **Gn/m**, abgebildet in Schema 2.18, wurde das Phenol **36.1** mit Allylbromid oder 11-Bronundec-1-en zu den entsprechenden Alkenen **48** umgesetzt und anschließend mit 1,1,5,5,9,9,13,13-Octamethyl-1,5,9,13-tetrasilatetradecan hydroxyliert.<sup>[47]</sup> Der letzte Reaktionsschritt beinhaltet wiederum die saure Hydrolyse der Isopropyliden-Schutzgruppen. Die Verbindung **GSi/F**, welche ein Silan- und Perfluorsegment enthält ist durch MITSUNOBU-Veretherung des Phenols **36.1** mit 2-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-Heptadecafluorundecyl)-pent-4-en-1-ol **50**,<sup>[48]</sup> anschließender Hydroxylierung mit 1,1,5,5,9,9-Hexamethyl-1,5,9-trisiladecan und Entfernung der Isopropyliden-Schutzgruppen darstellbar. Zum Alkohol **50** gelangt man durch Reduktion des entsprechenden Esters **18** mit Lithiumaluminiumhydrid.



**Schema 2.18:** Synthese der carbosilanhaltigen bolaamphiphilen Biphenylderivate **Gn/m** und **GSi/F**.

### 2.3.2 Synthese der lateral substituierten bolaamphiphilen Terphenylderivate

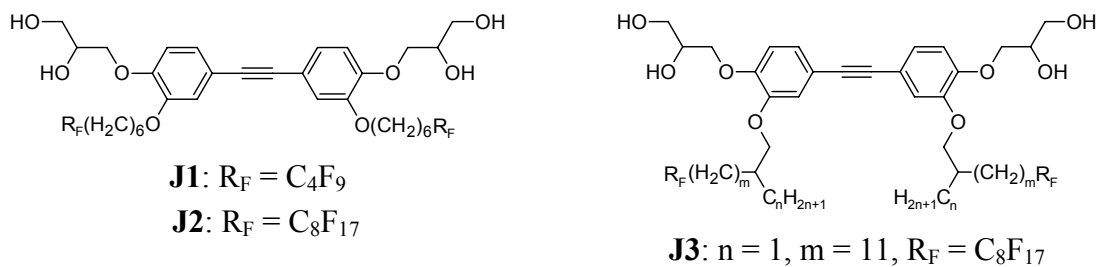
Die lateral substituierten bolaamphiphilen Terphenylderivate sind durch doppelte WILLIAMSON-Veretherung von 4,4''-Bis(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-1,1':4',1''-terphenyl-3,3''-diol **38** mit den entsprechenden Bromiden zu den Acetoniden **53** und anschließender Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppen zugänglich. Umgesetzt wurden die Bromide **2.1**, **10.1**, **10.4**, **10.7**, **10.8**, **14.1**, **14.2** und **14.4** zu den in Schema 2.19 gezeigten Verbindungen.



**Schema 2.19:** Synthese der lateral substituierten bolaamphiphilen Terphenylderivate **Hn/m** und **In/m**.

### 2.3.3 Synthese der lateral substituierten bolaamphiphilen Tolanderivate

Das Acetylderivat 3,3'-Ethin-1,2-diylbis[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-phenol] **40** wurde durch Veretherung mit 10-Brom-1,1,1,2,2,3,3,4,4-nonafluordecan und den Bromiden **2.1** und **8.8** in die Acetonide **54** überführt, welche anschließend durch saure Hydrolyse im System PPTS/Methanol/Wasser zu den entsprechenden Tetraolen **J** umgesetzt wurden (Schema 2.20).



**Schema 2.20:** Synthese der lateral substituierten bolaamphiphilen Tolanderivate **J**.