

**TRIS(BIPYRIDYL)POLY-*N*-OXID-KRYPTATE –
FUNKTIONELLE UND ULTRASTABILE KOMPLEXE**

DISSERTATION

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
M. Sc. Markus Frederik Konstantin Trautnitz
aus Dorsten

Tübingen

2020

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:	26.02.2021
Stellvertretender Dekan:	Prof. Dr. József Fortágh
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Seitz
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hermann A. Mayer

Die vorliegende Arbeit wurde zwischen März 2017 und Dezember 2020 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Michael Seitz am Institut für Anorganische Chemie der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt. Großzügige finanzielle Förderung wurde mir durch die Carl-Zeiss-Stiftung gewährt.

Teile dieser Arbeit wurden in den unten aufgeführten Artikeln veröffentlicht und im Rahmen von Vorträgen oder Posterpräsentationen auf nationalen und internationalen Konferenzen präsentiert.

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Michael Seitz danke ich für die Möglichkeit, die Doktorarbeit in seiner Gruppe anzufertigen, für zahllose wertvolle Hinweise und Diskussionen, für das mir entgegengebrachte Vertrauen und für Unterstützung in allen Lebenslagen.

Für eine herzliche, kollegiale Arbeitsatmosphäre und schöne gemeinsame Feiern danke ich allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern der Arbeitsgruppen Kunz und Seitz.

Ich danke den NMR-Abteilungen der Anorganischen und Organischen Chemie, der Massenspektrometrie-Abteilung, den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Chemikalienversorgung und des CZI sowie Wolfgang Bock für Elementaranalytik. Weiterhin danke ich Dr. Hartmut Schubert für die Vermessung zahlreicher Kristalle. Ein besonderer Dank gilt Cornelia Halder für Hilfe bei unzähligen Bestellungen und Sonderwünschen.

Bei Dr. Wolfgang Leis bedanke ich mich herzlich für zahlreiche Tipps, praktische Hilfestellungen und unzählige Diskussionen über alle erdenklichen Themen.

Ich danke meinen Eltern für stetige Förderung und das Einfordern von Anstrengungsbereitschaft, ohne die sich meine Talente nicht in der Form hätten entfalten können.

Meinem Bruder Martin danke ich von tiefstem Herzen für ausführliche Gespräche, tatkräftige Unterstützung bei allen Schwierigkeiten und viele großartige gemeinsame Erlebnisse.

Ich bedanke mich von ganzem Herzen bei Chris für eine erfüllende Freundschaft, die seit den frühesten Kindertagen jede Hürde genommen und jede Distanz überdauert hat.

Für eine besondere Freundschaft von unserem ersten Tag in der Universität an danke ich Caro.

Tilmann, Matthias und Fabio danke ich für die langjährige Freundschaft, die legendären gemeinsamen Abende unterwegs und auf der Couch und die hitzigen Debatten.

Für das Heranführen an den Radsport und schöne gemeinsame Ausfahrten danke ich Tobi und Jens.

Meinen Mitbewohnerinnen Alisa und Rebecca danke ich für tolle gemeinsame Erlebnisse, Unterstützung in schwierigen Zeiten und ein angenehmes Zusammenleben.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Caro, Elisabeth, Martin, Tobi, Wolfi und meinem Vater.

Ich danke der Carl-Zeiss-Stiftung herzlich für die finanzielle Förderung, die mir zuteilwurde.

“But it remains the case that you know what is wrong with a lot more confidence than you know what is right.”

Nassim Nicholas Taleb in
“The Black Swan: The Impact of the Highly Improbable” (2007)

Inhaltsverzeichnis

0. Vorwort.....	1
1. Einleitung	3
1.1 Koordinationsverbindungen.....	3
1.2 Makrobicyclische Liganden.....	4
1.3 Tris(2,2'-bipyridin)-Kryptanden	9
1.4 Lanthanoide, Ln ³⁺ -Ionen und ihre Photophysik	11
1.5 Bestimmung von τ_{rad}	18
2. Zielsetzung.....	21
3. Ergebnisse und Diskussion.....	25
3.1 Intrinsische Lumineszenz-Lebensdauer in Europium- und Neodym- Kryptatkomplexen (Publikation 1).....	25
3.2 Unerwartete Entdeckung eines sehr stabilen Calcium-Kryptatkomplexes (Publikation 2 und unveröffentlichte Ergebnisse).....	31
3.3 Na ⁺ ⊂[bpyO ₂ .bpyO ₂ .bpyO ₂] – ein vollständig N-oxidierter Tris(2,2'-bipyridin)-Kryptat (Unveröffentlichte Ergebnisse)	55
4. Zusammenfassung und Ausblick	81
5. Experimentalteil / Experimental Section	87
5.1 General	87
5.2 NMR spectroscopy	87
5.3 Mass spectrometry	88
5.4 Elemental analysis	88
5.5 HPLC	88
5.6 Quantitative HPLC analysis.....	90
5.7 pK _A value determination of 6-Na	90
5.8 Circular Dichroism spectra.....	90
5.9 DFT calculations.....	90
5.10 Racemisation experiments	91
5.11 Competition experiments between 4-Na and A ₆	91
5.12 Synthetic procedures.....	98
5.12.1 Bipyridine units	98
5.12.2 Cryptate complexes.....	111
5.12.3 Spherand A ₆	131
5.12.4 Formation of doubly protonated cryptand [¹⁵ N ₂]- 7	137
6. Literaturverzeichnis	139

Abkürzungsverzeichnis

COSY	correlation spectroscopy
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI	Elektrospray-Ionisation
FWHM	full width at half maximum, Breite eines Signals bei halber Höhe
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	high-performance liquid chromatography
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
ICP	inductively coupled plasma
ISC	intersystem crossing
LMCT	ligand-to-metal charge transfer
MD	magnetischer Dipol
MS	Massenspektrometrie
NIR	Nah-Infrarot
NMR	Kernmagnetresonanzspektroskopie (<i>engl.</i> nuclear magnetic resonance)
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
OES	optische Emissionsspektrometrie
OLED	organische Leuchtdiode (<i>engl.</i> organic light-emitting diode)
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
ppm	parts per million
RP	reversed-phase
TFA	Trifluoressigsäure (<i>engl.</i> trifluoroacetic acid)
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett
Vis	sichtbares Licht (<i>engl.</i> visible)

Kurzzusammenfassung

In dieser Arbeit wurden diverse Aspekte der Koordinationschemie und Photophysik von Tris(2,2'-bipyridin)kryptat-Komplexen mit verschiedenen Anzahlen von *N*-Oxiden untersucht.

Dabei lag ein besonderer Fokus auf den Auswirkungen, die verschiedene Anzahlen von *N*-Oxiden in Lanthanoid-Kryptaten auf die Lumineszenz-Eigenschaften des zentralen Metallions haben. Es konnte unter anderem das zuvor bereits für Yb³⁺ bekannte Phänomen der Lumineszenz-Beschleunigung, ausgedrückt durch eine Reduktion der intrinsischen Lebensdauer τ_{rad} , auch für Nd³⁺ und Eu³⁺ beobachtet und quantifiziert werden.

Bei den Arbeiten zu diesem Thema wurde durch Zufall ein Calcium-Kryptat mit herausragender Stabilität entdeckt und isoliert, der aus eingeschleppten Ca²⁺-Verunreinigungen entstanden war. Die Herkunft der Ca²⁺-Ionen, die Bedingungen, unter denen sich der Calcium-Kryptat bildet und die Stabilität des Komplexes gegenüber anderen Liganden mit sehr hoher Affinität für Ca²⁺ wurden systematisch untersucht. Es wurde gezeigt, dass der entsprechende Natrium-Kryptat im Verlaufe der Säulenchromatographie signifikante Mengen Natrium- und Calciumsalze aus der stationären Phase (Kieselgel) herauswäscht, die bei einer anschließenden Umsetzung zum Ca²⁺-Kryptat reagieren. Bei gleichzeitiger Umsetzung des Na⁺-Kryptats mit Ln³⁺- und Ca²⁺-Ionen wird Ca²⁺ stark bevorzugt komplexiert und der gebildete Komplex zeigt keinerlei Metallaustausch mit Ln³⁺-Ionen. Sogar großen Überschüssen des besten bekannten Ca²⁺-Komplexbildners DOTA⁴⁻ hält der Komplex bei 100 °C über Tage stand, ohne Anzeichen von Ca²⁺-Freisetzung aus dem Kryptat zu zeigen.

Weitere Studien zu einem anderen besonders inerten Komplex eines sonst sehr dynamischen Metalls folgten. Im Na⁺⊂[bpyO₂.bpyO₂.bpyO₂]-Komplex sind alle Pyridin-Stickstoff-Atome des Kryptanden oxidiert, wodurch sich ein außerordentlich starres Ligandengerüst mit einer hervorragend abgeschirmten Kavität ergibt. Der Na⁺-Komplex zeigt eine ungewöhnliche Protonierung des Brückenkopf-Stickstoffs, bei welcher das Proton sich wahrscheinlich ebenfalls im Inneren der Kavität befindet. Weder bei Protonierung des Komplexes noch bei Konkurrenz mit einem Sphäranden, einem Komplexbildner mit sehr hoher Na⁺-Affinität und -Selektivität, wird Na⁺ aus dem Komplex freigesetzt. Unter extrem sauren Bedingungen kann der Kryptand zweimal protoniert werden, wobei das Metall-Ion vermutlich aus dem Komplex ausgestoßen wird.

Abstract

In this work, various aspects of the coordination chemistry and photophysics of cryptate complexes of tris(2,2'-bipyridyl)-based cryptands with varying numbers of *N*-oxides were investigated.

The influence of the number of *N*-oxides on the luminescence properties of lanthanoid cryptates was studied in great detail. The phenomenon of luminescence acceleration by the addition of *N*-oxides, which had been previously reported for Yb³⁺ and is realized by a decrease in radiative lifetime τ_{rad} , was observed and quantified for Nd³⁺ and Eu³⁺.

During these investigations, an extraordinarily stable calcium cryptate was discovered by chance which had formed unintendedly during the syntheses from a Ca²⁺ contamination. Systematic investigations were conducted regarding the origin of the Ca²⁺ ions, the conditions under which the complex is formed, and the stability of the complex against other complex forming agents with high affinity for Ca²⁺. It was demonstrated that the respective sodium cryptate washes out considerable amounts of sodium and calcium salts of the stationary phase (silica) during the column chromatography step which subsequently react with the sodium cryptate to form the calcium complex. Upon simultaneous, controlled reaction of the sodium cryptate with Ln³⁺ and Ca²⁺ ions, calcium complexation is heavily favored, and the calcium complex shows no sign of metal exchange with Ln³⁺ ions once it is formed. The calcium cryptate withstands high excesses of DOTA⁴⁻, the best known complexing agent for Ca²⁺, at 100 °C for several days without showing any sign of calcium liberation from the cryptate.

Furthermore, another exceptionally stable complex of a metal usually featuring fast ligand exchange dynamics, was investigated. The complex Na⁺⊂[bpyO₂.bpyO₂.bpyO₂] features only fully *N*-oxidized 2,2'-bipyridine moieties which leads to an extraordinary rigidity of the ligand scaffold and an extremely well-shielded cavity. The sodium complex shows an unusual protonation at the bridgehead nitrogen with the proton presumably located towards the inside of the cavity. Neither upon protonation of the complex nor upon challenge with a spherand, a Na⁺ complexing agent, any sign of sodium liberation from the cryptate can be observed. Under extremely acidic conditions, a second protonation of the cryptand can be realised, presumably with concomitant release of the Na⁺ ion.

Publikationsliste

a) Akzeptierte Publikationen

Publikation 1: M. F. K. Trautnitz, C. Doffek, M. Seitz

Radiative Lifetime, Non-Radiative Relaxation, and Sensitization Efficiency in Luminescent Europium and Neodymium Cryptates – The Roles of 2,2'-Bipyridine-*N,N*-Dioxide and Deuteration
ChemPhysChem **2019**, *20*, 2179-2186.

Publikation 2: M. F. K. Trautnitz, T. Haas, H. Schubert, M. Seitz

Unexpected Discovery of Calcium Cryptates with Exceptional Stability
Chem. Comm. **2020**, *56*, 9874-9877.

Eigenanteil an den Publikationen

Publikation 1: Alle im Artikel beschriebenen Synthesen und Reinigungsschritte wurden von mir durchgeführt. Die photophysikalischen Messungen und deren Auswertung wurden von mir vorgenommen. Die verwendeten deuterierten Synthese-Bausteine wurden von C. Doffek synthetisiert.

Publikation 2: Alle im Artikel beschriebenen Synthesen und Konkurrenzexperimente wurden von mir durchgeführt. Einkristalle für die Röntgendiffraktometrie wurden von mir erhalten, die Aufnahme der Daten erfolgte durch H. Schubert, die Strukturlösung und -verfeinerung durch M. Seitz.

Beiträge anderer Personen

In Kapitel 3.3 werden zur Einordnung der von mir erzielten Ergebnisse auch Arbeiten meines Kollegen Tobias Haas einbezogen. An dieser Stelle wird explizit auf seine voraussichtlich 2021 erscheinende Dissertation verwiesen. Die von ihm durchgeführten Untersuchungen sind:

- Erstmalige Synthese des Komplexes **4-Na** über die in Abb. 26 gezeigte Route und erstmalige Reinigung via HPLC,
- Entwicklung einer säulenchromatographischen Reinigung über Al_2O_3 ,
- NMR-spektroskopische Beobachtung der Protonierung von **4-Na** zu **6-Na**,
- Ermittlung des pK_s -Wertes des Säure/Base-Paares **6-Na** / **4-Na**.
- NMR-spektroskopische Beobachtung von **6-Na** über längere Zeiträume, um eine eventuelle Migration des Ammonium-Protons zu beobachten und Deprotonierungsexperimente an diesen Lösungen von **6-Na**

Im gleichen Kapitel werden bei Diskussionen zur Struktur von **6-Na** DFT-Geometrieberechnungen und mithilfe dieser Strukturen berechnete Kopplungskonstanten herangezogen. Alle DFT-Rechnungen wurden von Dr. Wolfgang Leis durchgeführt.

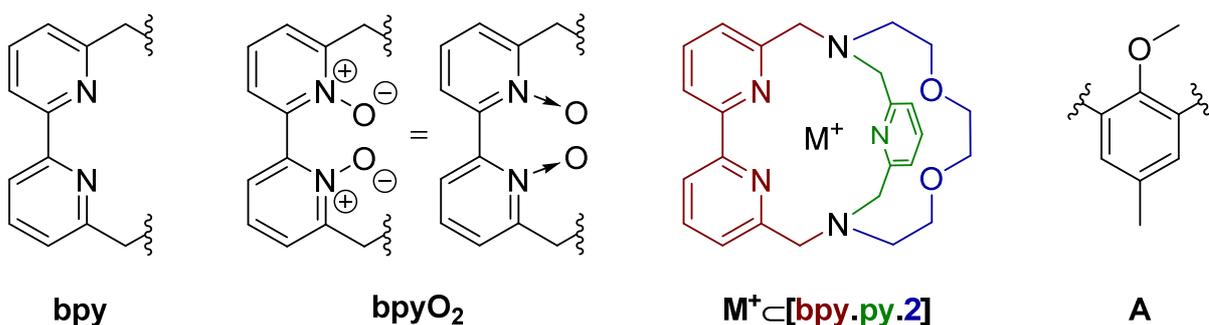
0. Vorwort

In dieser Arbeit werden einige Schreibweisen und Abkürzungen für chemische Strukturelemente verwendet, die zum Teil auch in der Literatur etabliert sind. Diese sollen an dieser Stelle kurz eingeführt werden.

Die Abkürzung „bpy“ steht für das Fragment 6,6'-Dimethyl-2,2'-bipyridin, das stets über die exocyclischen Kohlenstoff-Atome an andere Strukturen gebunden ist. Alle nachgestellten Gruppen (z.B. bpyBr₂) sind an diesen pseudobenzylischen Positionen angebracht. Die Abkürzung „bpyO₂“ bezeichnet das *N,N'*-Dioxid des bpy-Fragments. In der gesamten Arbeit wird eine dative Schreibweise für die N-O-Bindung der *N*-Oxide gewählt. Der Autor ist sich des Konfliktpotentials dieser Schreibweise bewusst und wählt diese Schreibweise, um einem Verlust der Übersichtlichkeit durch eine beträchtliche Anzahl an Formalladungen vorzubeugen.

Die Strukturen von Kryptanden werden abgekürzt durch eine eckige Klammer, in der nacheinander und durch Punkte voneinander getrennt die Abkürzungen für die chemischen Untereinheiten der drei verbrückenden Einheiten stehen. Wird nur eine Zahl verwendet, ist dies die Abkürzung für Ethylenglykol-Einheiten mit der entsprechenden Anzahl an Sauerstoff-Atomen. Ist der Kryptand-Bezeichnung ein Metallion mit dem Teilmengen-Symbol (\subset) vorangestellt, befindet sich dieses Metallion in der Kavität des Kryptanden.

Die Abkürzung „A“ in chemischen Strukturen steht für die 4-Methylanisol-Einheit. Eventuelle Bindungen zu anderen Strukturen erfolgen über die 2- und 6-Position.



1. Einleitung

1.1 Koordinationsverbindungen

Die Koordinationschemie ist eines der größten und wichtigsten Teilgebiete der Chemie. Sie befasst sich mit den Wechselwirkungen von Metallen oder Metallionen mit den diese umgebenden Strukturen, den Liganden. Koordinationsverbindungen (Komplexe) kommen in zahlreichen Formen in der Natur vor und spielen wichtige Rollen in einigen Bereichen des täglichen Lebens. Abb. 1 zeigt eine Auswahl von Beispielen, bei denen natürliche oder synthetische Koordinationsverbindungen zentrale Funktionen erfüllen oder wesentliche Fortschritte ermöglicht haben.

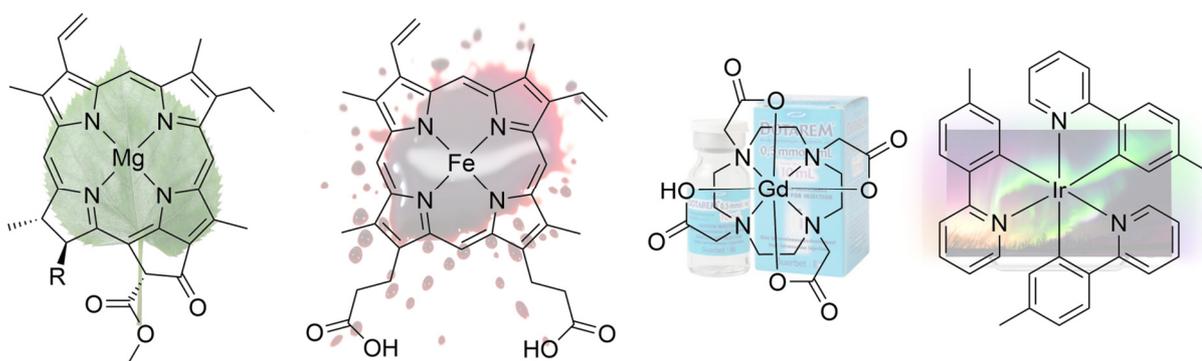


Abb. 1: Beispiele für wichtige Koordinationsverbindungen aus Natur und Technik, v.l.n.r.: Chlorophyll a, eine zentrale Struktur im Lichtsammelkomplex von Photosynthese betreibenden Pflanzen und Bakterien^[1]; Häm b, der Komplex der als Teil des Hämoglobins Sauerstoff-Aufnahme und -Transport in Menschen und Säugetieren bewerkstelligt^[2]; Gd(DOTA)/Dotarem[®], eines der meistverwendeten Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie^[3]; Ir(mppy)₃, ein Komplex, der als Grünlicht-Emitter in OLED-Displays zum Einsatz kommt.^[4]

Die Zielsetzung in der Komplexchemie besteht meistens darin, neue Komplexe zu synthetisieren, in denen eine oder mehrere Eigenschaften des Metalls oder Metallions in einer definierten, steuerbaren Weise gegenüber denen des freien Metallions oder des unkomplexierten Metalls verbessert sind. Je nach Metall und Zielsetzung wird dabei der Fokus auf andere Charakteristika gelegt. Zu den wichtigsten Eigenschaften, die sich über gezieltes Komplexdesign optimieren lassen, zählen unter anderem optische, magnetische oder kernresonanzspektroskopische Eigenschaften und katalytische Aktivität.^[5-12] Darüber hinaus kommt der Komplexierung von Metallen auch beim gezielten Transport an einen bestimmten Ort in biologischen Systemen

oder im Hinblick auf die Verhinderung anderer unerwünschter Reaktionen (z.B. bei Schwermetallvergiftungen) eine wichtige Rolle zu.^[13,14]

1.2 Makrobicyclische Liganden

Eng mit den letzten beiden Thematiken verknüpft ist die Entwicklung von Liganden, die mit einer Vielzahl von Metallionen kinetisch und/oder thermodynamisch sehr stabile Komplexe bilden, die aggressiven Bedingungen (wässriges Medium, saure Bedingungen, Hitze) standhalten. Dies ist insbesondere für solche Metallionen eine Herausforderung, die keine oder eine geringe Stabilisierung durch Ligandenfeld-Effekte erfahren und deren Komplexbildung somit vollständig durch elektrostatische und sterische Einflüsse bestimmt ist. Die Historie dieser Ligandenklassen ist untrennbar mit dem Nobelpreis für Chemie 1987 verknüpft, der Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn und Charles J. Pedersen „für die Entwicklung und Anwendung von Molekülen mit strukturspezifischen Interaktionen hoher Selektivität“ verliehen wurde.^[15]

Pedersen entwickelte die Kronenether (Abb. 2), zyklische Polyether variabler Größe, die mit Alkali-, Erdalkali-, Übergangsmetall- und Lanthanoidionen sehr stabile Komplexe bilden.^[16] Darauf aufbauend befasste sich Lehn vor allem mit Kryptanden, die als Erweiterung der Kronenether in die dritte Dimension aufgefasst werden können.^[17-19] Cram entwickelte die Spheranden, die im Hinblick auf ihre Koordinationsgeometrien große Ähnlichkeiten zu den Kronenethern aufweisen und weitere Liganden, die die Charakteristika mehrerer Ligandenklassen in sich vereinen.^[20-23] Abb. 2 zeigt eine Auswahl aus der Vielfalt an Liganden, die durch diese drei Wissenschaftler untersucht wurden.

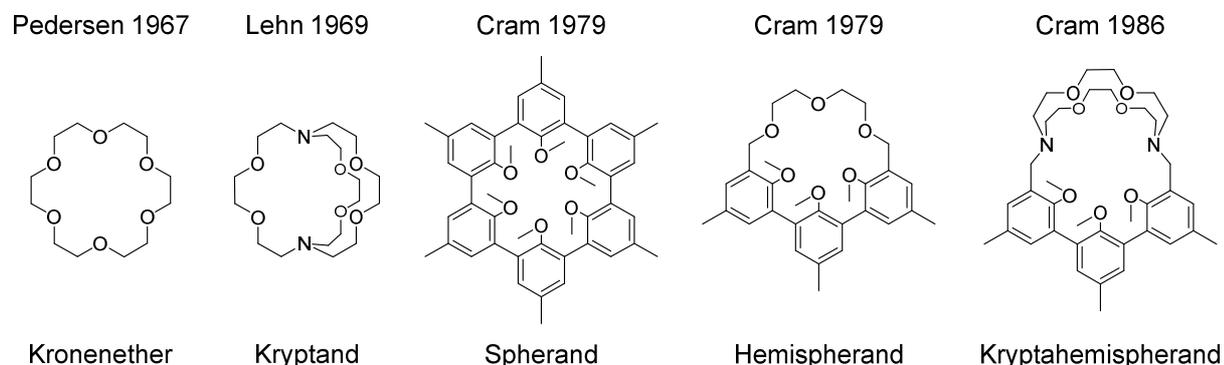
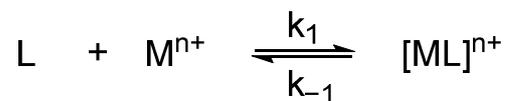


Abb. 2: Beispiele für Liganden, die außergewöhnlich stabile Komplexe bilden.

Alle in Abb. 2 gezeigten Liganden sind Neutralliganden und besitzen daher die erwähnte Ausnahmestellung als besonders gute Komplexbildner insbesondere für

einfach positiv geladene Ionen. Mit steigender Ladung des Metallions werden polyanionische Liganden zunehmend wichtiger, da konformative und sterische Einflüsse gegenüber den elektrostatischen Wechselwirkungen an Bedeutung verlieren. Die Entwicklung der in Abb. 2 gezeigten Ligandensysteme erfolgte unter Ausnutzung einiger allgemeingültiger Prinzipien, die insbesondere für Metallionen mit niedriger Ladung und ohne Ligandenfeldstabilisierung bedeutend sind. In dieser Arbeit wird bei Diskussionen über Komplexstabilitäten die thermodynamische Komplexbildungskonstante K_f als Gleichgewichtskonstante der Komplexbildungsreaktion gemäß folgender Reaktionsgleichung verwendet:



$$K_f = \frac{c([ML]^{n+})}{c(L) \cdot c(M^{n+})} = \frac{k_1}{k_{-1}} \quad (\text{Gl. 1})$$

Für Reaktionen mit mehr als einem Liganden ist K_f als Gleichgewichtskonstante über alle Komplexbildungsgleichgewichte zu verstehen, wobei der Zusammenhang zu den Geschwindigkeitskonstanten dann nicht mehr in der oben beschriebenen Form gilt. Wie aus den obigen Gleichungen ersichtlich wird, ist die Komplexbildungskonstante einerseits durch die Aktivitäten (hier angenähert als Konzentrationen) der Reaktanden und andererseits durch die Geschwindigkeitskonstanten der Komplexbildungs- und Dekomplexierungsreaktion bestimmt. Um das Gleichgewicht zugunsten des erwünschten Komplexes zu verschieben, können also entweder thermodynamische oder kinetische Faktoren ins Auge gefasst werden. Ersteres bedeutet vor allem, die Tendenz zum Vorhandensein freier Ionen zu reduzieren und den Energiegewinn durch Komplexbildung zu maximieren. Letzteres zielt darauf ab, die Dekomplexierungsreaktion kinetisch zu hindern, indem beispielsweise das Metallion sterisch abgeschirmt wird, um den räumlichen Zugang von Konkurrenzliganden zu erschweren. In der Literatur wird zum Teil zwischen „kinetisch stabilisiert“ (die Dekomplexierungsreaktion läuft nicht ab, da die Aktivierungsbarriere nicht überwunden werden kann) und „thermodynamisch stabilisiert“ (die Dekomplexierungsreaktion ist kinetisch möglich, läuft aber im Gleichgewicht nur zu sehr geringem Maße ab) unterschieden. Wie aus Gl. 1 hervorgeht, sind die Gleichgewichtslage (ausgedrückt durch K_f) und die Geschwindigkeit der Rückreaktion (ausgedrückt durch k_{-1}) direkt miteinander verknüpft, sodass beide Kategorien als unterschiedliche Ausprägungen des gleichen Phänomens aufgefasst werden können.

Wollte man diese Kategorisierung dennoch verwenden, ist zu beachten, dass die Einordnung eines Komplexes in eine der beiden Kategorien wesentlich von den gewählten Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösemittel, Druck) abhängt.

Abb. 3 zeigt Beispiele von Komplexen aus der Literatur, die die Auswirkungen verschiedener Effekte auf die Komplexbildungskonstante K_f verdeutlichen.

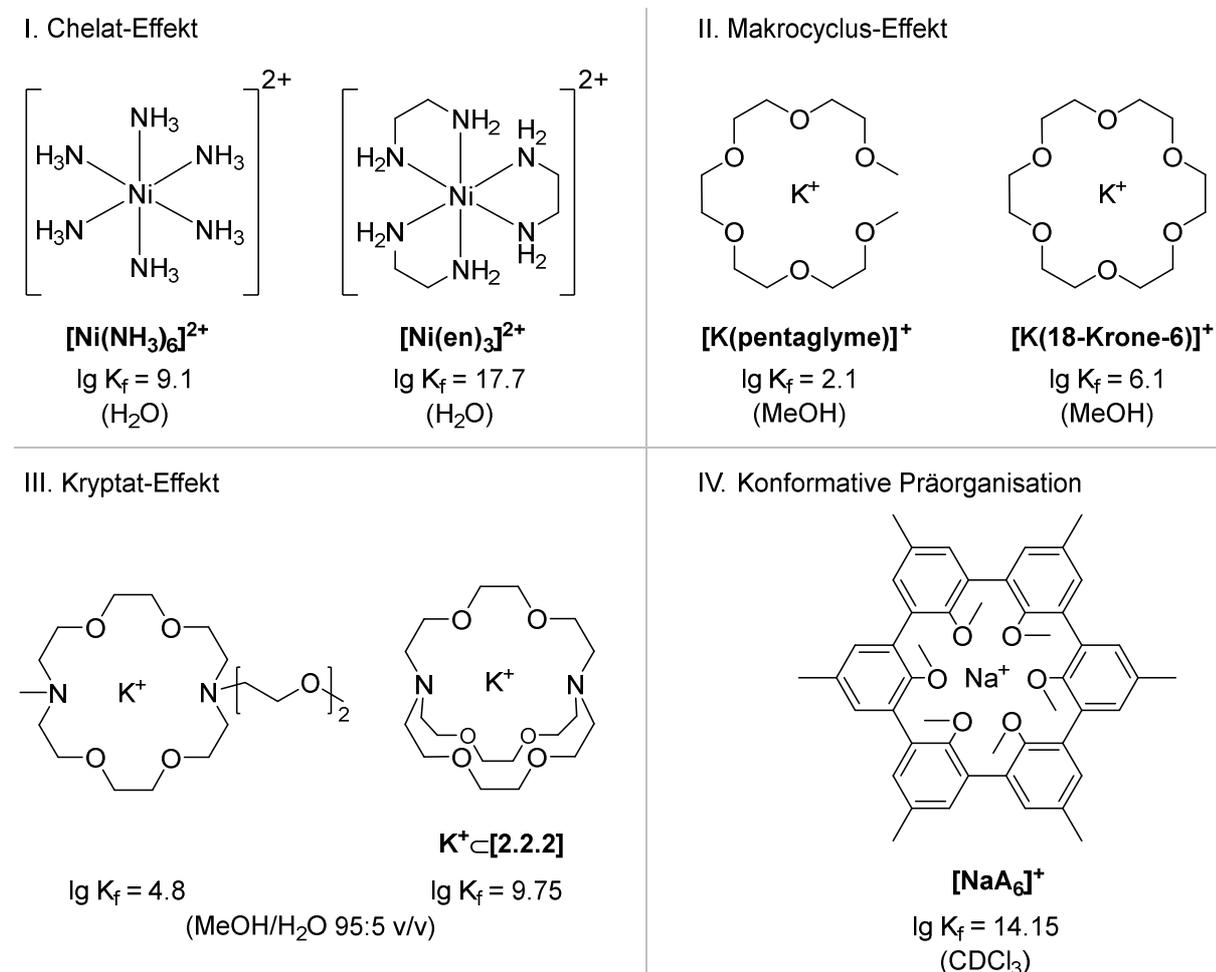


Abb. 3: Effekte, die zur Bildung von stabilen Komplexen beitragen. K_f für die Beispiele in I. in $L^6 \cdot mol^{-6}$ (links) und $L^3 \cdot mol^{-3}$ (rechts), alle anderen Werte in $L \cdot mol^{-1}$.^[24–27]

Der Chelat-Effekt (I.) beschreibt die Beobachtung, dass die Komplexe mehrzähliger Liganden höhere Komplexbildungskonstanten aufweisen als vergleichbare Komplexe einzähliger Liganden. Der Hauptgrund für diese Beobachtung ist, dass im Zuge der Komplexbildung für mehrzählige Liganden die Translationsfreiheitsgrade von weniger Molekülen eingeschränkt werden als dies für einzählige Liganden der Fall ist. Dies führt dazu, dass die Komplexbildung mit polydentaten Liganden eine positivere Reaktionsentropie aufweist und somit thermodynamisch begünstigt ist.

Der Makrocyclus-Effekt (II.) wird beim Vergleich von cyclischen Liganden mit acyclischen Liganden gleicher Zähigkeit und Größe beobachtet. Dabei bildet der cyclische Ligand um Größenordnungen stabilere Komplexe. Die Anzahl der Teilchen ist in beiden Fällen gleich, sodass es keinen Einfluss der Translationsentropie gibt. Der Unterschied ist hauptsächlich dadurch bedingt, dass der cyclische Ligand bereits in der gespannteren, cyclischen Form vorliegt, die für die Koordination notwendig ist. Im acyclischen Liganden wird im Zuge der Komplexierung Spannung aufgebaut, sodass der Energiegewinn bei der Komplexierung für den cyclischen Liganden größer ausfällt. Der cyclische Ligand ist strukturell „präorganisiert“ für die Komplexierung. Zusätzlich spielen Solvatationseffekte und repulsive Dipol-Dipol-Wechselwirkungen im Cyclus, die bei der Komplexierung verringert werden, eine Rolle.^[24]

Ein verwandter Effekt ist der Kryptat-Effekt (III., auch Makrobicyclus-Effekt genannt). Dieser beschreibt einen ähnlichen Sachverhalt beim Vergleich zwischen einem cyclischen und einem bicyclischen Liganden. Die Stärke des Kryptat-Effekts ist in hohem Maße von den Größen der Kavität und des Ions abhängig. In Fällen, wo das Kation zu groß für die Kavität des Makrobicyclus ist, kann dies dazu führen, dass sich die Reihenfolge der Stabilität umkehrt und der monocyclische Ligand aufgrund größerer Flexibilität die stabileren Komplexe bildet.

Obwohl die Anzahl und der Abstand der koordinierenden Atome sowie die Einbettung in ein bicyclisches System im [2.2.2]-Kryptand bereits nah am Idealzustand sind, besitzen die vielen konformativen Freiheitsgrade der (CH₂CH₂O)-Einheiten einen entscheidenden Nachteil. Sie führen dazu, dass sich der freie Ligand zur Verringerung von Spannungsenergien und repulsiven Dipol-Dipol-Wechselwirkungen in eine Konformation begeben kann, die sich deutlich von der für die Koordination benötigten unterscheidet.^[24] Hier manifestiert sich erneut das Problem, dass zur Koordination eines Ions eine strukturelle Umorganisation notwendig ist. Dies drückt sich in einem geringeren Energiegewinn bei der Komplexierung und damit einer kleineren Komplexbildungskonstante aus. Ein für die Koordination nahezu ideal präorganisierter Ligand ist der in Abb. 3 unter IV. gezeigte Spherand A₆.^[20] Das Ligandengerüst ist aus starren Aryl-Einheiten aufgebaut, die aufgrund des sterischen Anspruchs der Methoxy-Gruppen allerdings nicht coplanar ausgerichtet sind. In der energetisch günstigsten Konformation des Liganden sind die Methoxy-Gruppen alternierend zu unterschiedlichen Seiten der Makrocyclus-Ebene orientiert. Von den Sauerstoff-Atomen wird ein fast perfekter O₆-Oktaeder aufgespannt, der durch die auf den Ecken sitzenden CH₃-Gruppen zudem gegenüber einem Angriff von konkurrierenden

Liganden abgeschirmt ist. Darüber hinaus wird die elektrostatische Abstoßung der freien Elektronenpaare der Sauerstoff-Atome im Inneren des Cyclus durch die Koordination eines Metallions reduziert, was die Komplexbildung weiter begünstigt. Diese Strukturmerkmale erklären gut, dass der gezeigte Spherand den stabilsten beschriebenen Li^+ -Komplex und einen der stabilsten Na^+ -Komplexe bildet.^[27]

Mit einem hohen Grad an Präorganisation des Liganden geht stets auch eine Begrenzung der Vielfalt an komplexierbaren Metallionen einher, da in Abwesenheit von konformativ flexiblen Strukturelementen sich die präorganisierte Kavität nur für Metallionen innerhalb eines sehr engen Größen- und Ladungsdichte-Bereichs eignet. Eindrucksvoll zeigt sich dies beim Vergleich des [2.2.2]-Kryptanden mit dem prototypischen Spheranden A_6 . Der [2.2.2]-Kryptand bildet mit fast allen Metallionen des Periodensystems Komplexe, während der diskutierte Spherand ausschließlich Li^+ und Na^+ komplexiert.^[28–30] Es ist wichtig zu betonen, dass je nach Hintergrund eines Autors/einer Autorin die beiden gegenläufigen Charakteristika „hohe Selektivität“ und „breite Anwendbarkeit“ eines Liganden jeweils sowohl als Vorteil als auch als Nachteil interpretiert werden können.

1.3 Tris(2,2'-bipyridin)-Kryptanden

Als Weiterentwicklung der Kryptanden mit Oligoethylenglycol-Einheiten wurden von Lehn diverse Kryptanden mit Heteroaryl- und Heterobiaryl-Einheiten synthetisiert. Diese Entwicklungen zielten darauf ab, die Fähigkeit der Kryptanden zur Komplexierung von Kationen in der Kavität mit der Photoaktivität von Hetero(bi)aryl-Einheiten zu kombinieren. Des Weiteren war zu erwarten, dass sich durch den Austausch von dynamischen und konformativ flexiblen Ethylenglycol-Einheiten gegen starre, planare Aryl-Einheiten interessante Veränderungen der chemischen Eigenschaften ergeben. Abb. 4 zeigt eine Auswahl der von Lehn entwickelten Kryptanden mit Hetero(bi)aryl-Strukturelementen.^[31–33]

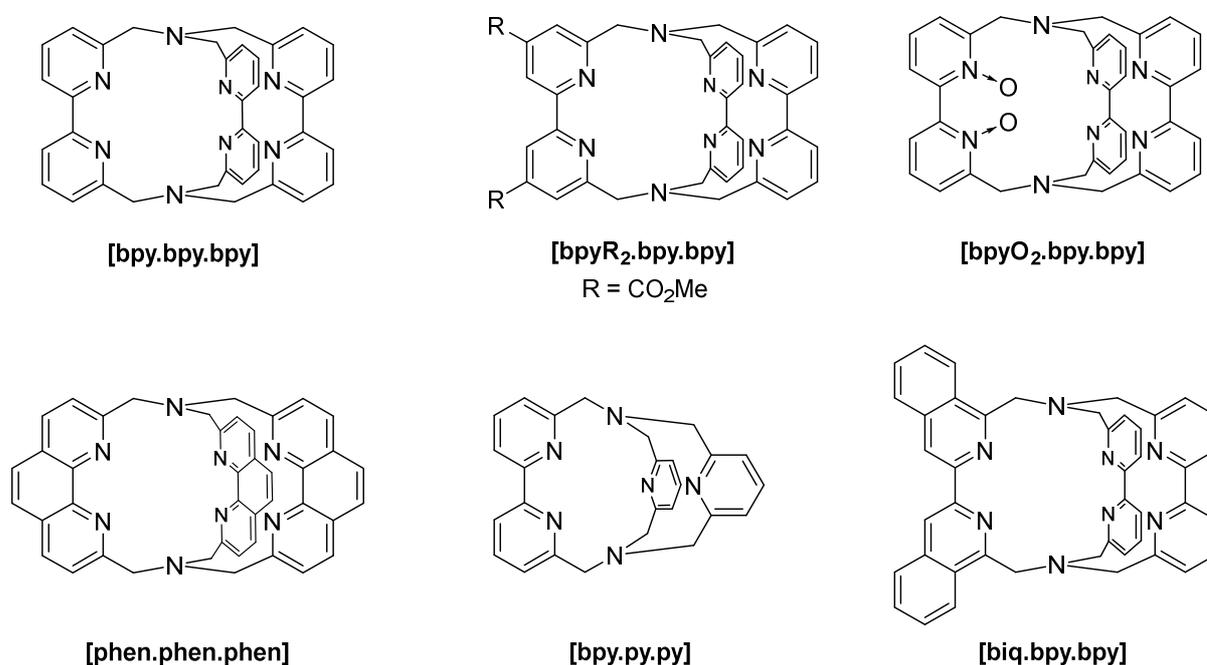


Abb. 4: Auswahl von Kryptanden mit Hetero(bi)aryl-Einheiten, die in der Literatur beschrieben sind.^[31–33]

Über Variationen der verbrückenden Einheiten lassen sich Parameter wie die Größe der Kavität, die konformativen Freiheitsgrade und die photophysikalischen Eigenschaften gezielt verändern. Lehn führte photophysikalische Untersuchungen mit Ln³⁺-Komplexen von einigen der in Abb. 4 gezeigten Kryptanden durch und zeigte, dass diese Liganden lumineszente Komplexe mit Ln³⁺-Ionen bilden.^[34–36] Die für diese Arbeit wichtigste von Lehn untersuchte Struktureinheit ist das in [bpyO₂.bpy.bpy] vorhandene N,N'-Dioxid. Im Vergleich zu dem eng verwandten nicht oxidierten Kryptanden [bpy.bpy.bpy] ergeben sich durch die Oxidation große Unterschiede. Die wichtigste strukturelle Konsequenz ist, dass die Aryl-Untereinheiten aufgrund der

gegenseitigen Repulsion der Sauerstoff-Atome nicht mehr coplanar ausgerichtet sind. Dadurch ergeben sich andere Koordinationsgeometrien der oxidierten Liganden im Vergleich zu den nicht oxidierten Varianten. Die Natur der Donor-Atome wird ebenfalls signifikant verändert. Anstatt eines schwach negativ polarisierten Stickstoff-Donors liegt ein stark negativ polarisierter Sauerstoff-Donor vor. In Kryptanden herrscht aufgrund der konformativen Einschränkungen des Makrobicyclus keine freie Drehbarkeit um die C-C-Bindung, die die beiden Aryl-Untereinheiten verknüpft. Dies führt dazu, dass die Komplexe der *N*-oxidierten Liganden axial chiral sind. Eine genauere Betrachtung dieser Tatsache erfolgt in Kapitel 3.2.

Die *N*-Oxidation hat ebenfalls weitreichende Konsequenzen für die photophysikalischen Eigenschaften der Komplexe. Durch die fehlende Coplanarität sind die π -Systeme der Aryl-Einheiten nicht mehr zueinander konjugiert, was zu einer Verschiebung der Anregungswellenlänge führen kann.^[37] Des Weiteren unterscheiden sich Pyridin und Pyridin-*N*-Oxid deutlich hinsichtlich Symmetrie und Intensität der energetisch niedrigsten elektronischen Übergänge, die für die Lumineszenz der Komplexe von zentraler Bedeutung sind (s.u.).^[38–40]

1.4 Lanthanoide, Ln^{3+} -Ionen und ihre Photophysik

Die Lanthanoide („dem Lanthan ähnliche“) sind Lanthan und die 14 folgenden Elemente von Cer bis Lutetium. Alle Lanthanoide besitzen eine starke Tendenz zur Bildung dreiwertiger Kationen mit den Elektronenkonfigurationen $[\text{Xe}]4f^n$ mit $n = 0$ (für La^{3+}) bis $n = 14$ (für Lu^{3+}). Sofern sich für das entsprechende Ion besonders günstige Elektronenkonfigurationen wie $[\text{Xe}]4f^7$ oder $[\text{Xe}]4f^{14}$ ergeben, sind auch die Oxidationsstufen +II und +IV von Bedeutung. Die Ln^{3+} -Ionen besitzen hinsichtlich ihrer elektronischen Struktur eine Sonderstellung im Periodensystem der Elemente, da die energetisch höchsten besetzten Orbitale nicht die Orbitale mit der größten räumlichen Ausdehnung sind. Die 4f-Orbitale, die entlang der Reihe sukzessive gefüllt werden, besitzen in Ln^{3+} -Ionen eine geringere räumliche Ausdehnung (Abb. 5) als die bereits gefüllten 5s- und 5p-Orbitale.

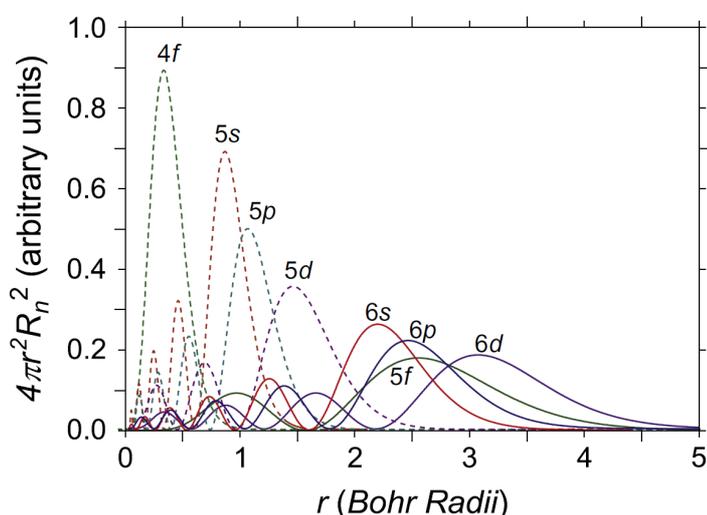


Abb. 5: Radialteil verschiedener Wellenfunktionen von Ln^{3+} -Ionen, übernommen von Moreno-Pineda *et al.* mit Erlaubnis von Elsevier.^[41]

Dieser Umstand hat zur Folge, dass die 4f-Elektronen aufgrund der räumlichen Abschirmung durch die Elektronen in den voll besetzten 5s- und 5p-Orbitalen nicht für kovalente Wechselwirkungen zur Verfügung stehen. Dies wiederum führt dazu, dass die chemischen Eigenschaften der Lanthanoide sehr ähnlich sind. Als Folge der Abwesenheit von signifikanten kovalenten Beiträgen ist die Koordinationschemie der Ln^{3+} -Ionen durch elektrostatische Wechselwirkungen bestimmt. Unterschiede zwischen den Koordinationseigenschaften der Ln^{3+} -Ionen resultieren hauptsächlich aus der Abnahme des Ionenradius mit steigender Ordnungszahl (Lanthanoidenkontraktion).

Die elektronische Struktur hat ebenfalls weitreichende Konsequenzen für die photophysikalischen Eigenschaften dieser Ionen. Die sehr schwache Ausprägung von kovalenten Wechselwirkungen zwischen den 4f-Elektronen des Metallions und den Liganden bewirkt, dass die Struktur des Komplexes nur geringfügig von der Konfiguration der f-Elektronen beeinflusst wird. Wird Ln^{3+} durch einen f-f-Übergang in einen angeregten Zustand versetzt, ändert sich dadurch die Bindungssituation des Komplexes kaum und es findet keine nennenswerte Reorganisation nach der Anregung statt. Dies hat zur Folge, dass die Emissionslinien der Ln^{3+} -Ionen sehr schmal sind und einen geringen Stokes-Shift zeigen. Des Weiteren ist die energetische Lage der metallzentrierten Zustände dadurch nahezu unabhängig von der Ligandenumgebung. Es existieren für jedes Ln^{3+} -Ion spezifische Emissionslinien. Da eine Mischung der metallzentrierten 4f-Orbitale mit ligandenzentrierten Orbitalen nur in geringem Maß stattfindet, entsprechen die elektronischen Übergänge der Ln^{3+} -Ionen nahezu reinen f-f-Übergängen. Diese sind vom Paritätsverbot ($\Delta l \neq 0$) betroffen und verletzen zum Teil die Spin-Auswahlregel ($\Delta S = 0$), sodass die Übergangswahrscheinlichkeiten der f-f-Übergänge sehr niedrig sind. Diese geringen Absorptions- und Emissionswahrscheinlichkeiten manifestieren sich in sehr niedrigen Extinktionskoeffizienten ($\epsilon \approx 0.1 - 10 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) und langen Lumineszenzlebensdauern ($\tau_{\text{obs}} \approx \mu\text{s} - \text{ms}$, s.u.).^[5]

Für viele Anwendungen sind lange Lumineszenz-Lebensdauern von Vorteil, da die meisten Hintergrund-Signale von kurzlebigen Spezies stammen und so über zeitverzögerte Detektion ein exzellentes Signal/Rausch-Verhältnis erzielt werden kann.^[42] Um trotz der niedrigen Absorptionskoeffizienten eine effiziente Anregung von Ln^{3+} -Ionen zu bewerkstelligen, hat sich die Ausnutzung des *Antennen-Effekts* bewährt. Dabei wird ein Strukturelement mit einem großen Extinktionskoeffizienten als Lichtsammel-Einheit verwendet, die mit möglichst hoher Effizienz die Strahlungsenergie aufnimmt und auf das Ln^{3+} -Ion transferiert. Abb. 6 zeigt eine schematische Darstellung des Prozesses.

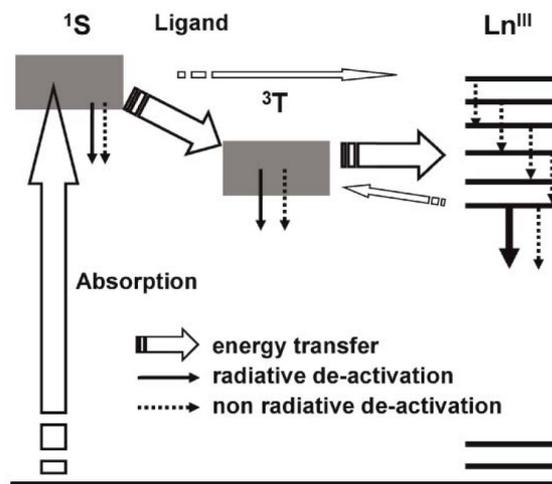


Abb. 6: Schematische Darstellung des Antenneneffekts, übernommen von Bünzli und Piguet mit Erlaubnis der Royal Society of Chemistry.^[42]

Als Antennen-Strukturen werden hauptsächlich organische π -Systeme verwendet, die entweder gleichzeitig als koordinierende Einheit fungieren oder an eine koordinierende Einheit angebracht werden. Die Extinktionskoeffizienten typischer Antennen-Einheiten sind mit $\epsilon \approx 10^4 - 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ um einige Größenordnungen höher als die der freien Ln³⁺-Ionen.^[43]

Durch die Bestrahlung des Komplexes mit Licht geeigneter Wellenlänge kann der Ligand in den elektronisch angeregten S₁-Zustand überführt werden. Aus diesem Zustand kann bereits Energietransfer auf einen Zustand passender Energie des Ln³⁺-Ions erfolgen. Aufgrund der geringen Lebensdauer des S₁-Zustandes im ns-Bereich und der Tatsache, dass der Energietransfer auf das Ln³⁺-Ion meist ein spinverbotener Prozess ist, ist dieser Weg in der Mehrzahl der Fälle nur von untergeordneter Bedeutung.^[5] Über Intersystem Crossing (ISC) aus dem S₁-Zustand kann der T₁-Zustand des Liganden populiert werden. Durch den ausgeprägten Schweratom-Effekt des Lanthanoidions wird die effiziente Besetzung des T₁-Zustandes begünstigt. Dieser ist durch die lange Lebensdauer im μs -Bereich ideal dazu geeignet, die Energieübertragung auf das Ln³⁺-Ion bei gleichzeitiger Rückkehr in den S₀-Zustand zu bewerkstelligen. Ist die Anregung des Ln³⁺-Ions erfolgt, emittiert dieses Licht oder relaxiert über strahlungslose Prozesse in den Grundzustand. Aus Abb. 6 geht hervor, dass die energetische Lage der angeregten Ligandenzustände, insbesondere die des Triplett-Niveaus, von großer Bedeutung für die photophysikalischen Eigenschaften des Komplexes ist. Die Lage der Niveaus entscheidet darüber, mit welchen Ln³⁺-Ionen lumineszente Komplexe gebildet werden können und hat einen Einfluss darauf, wie effizient die Energietransfer-Prozesse ablaufen. Um einen thermisch aktivierten

Rücktransfer der Energie vom Ln^{3+} -Ion auf den Liganden zu unterdrücken, sollte der T_1 -Zustand des Liganden energetisch höher liegen als das emittierende Niveau bzw. andere metallzentrierte Niveaus, die zur Population des emittierenden Niveaus führen. Je nach Lanthanoidion und Temperatur haben sich Energiedifferenzen von einigen 100 cm^{-1} bis ca. 2500 cm^{-1} als optimal herausgestellt.^[44]

Zum Vergleich der photophysikalischen Eigenschaften verschiedener Komplexe haben sich bestimmte Kenngrößen etabliert.

- Die Gesamtquantenausbeute $\Phi_{\text{Ln}}^{\text{L}}$ beschreibt die Effizienz über alle Prozesse, die für die Lumineszenz eines Komplexes über den Antennen-Effekt wichtig sind. Sie gibt an, welcher Anteil der anfangs absorbierten Strahlung zur Strahlungsaussendung des Ln^{3+} -Ions führt.
- Die Lumineszenz-Lebensdauer τ_{obs} gibt Aufschluss über das zeitliche Abklingen der Lumineszenz. τ_{obs} ist die Zeit, nach der die Lumineszenzintensität auf $1/e \approx 36.8\%$ des Anfangswertes abgefallen ist. Der Kehrwert der Lebensdauer ist die Summe aus den Ratenkonstanten der Strahlungsaussendung (k_r) und der strahlungslosen Deaktivierung (k_{nr}).

$$\frac{1}{\tau_{\text{obs}}} = k_r + k_{\text{nr}} \quad (\text{Gl. 2})$$

- Die intrinsische Lebensdauer (auch radiative Lebensdauer) τ_{rad} ist die Lebensdauer, die man beobachten würde, wenn es keine strahlungslose Deaktivierung gäbe. Sie ist der Kehrwert der Rate der Strahlungsaussendung k_r .

$$\frac{1}{\tau_{\text{rad}}} = k_r \quad (\text{Gl. 3})$$

An dieser Stelle sei angemerkt, dass eine intrinsische Lebensdauer sich stets auf ein emittierendes Niveau einer emittierenden Spezies bezieht.

- Die intrinsische Quantenausbeute $\Phi_{\text{Ln}}^{\text{Ln}}$ beschreibt die Effizienz, mit der das Ln^{3+} -Ion Strahlung aussendet. Sie ist der Quotient aus τ_{obs} und τ_{rad} .

$$\Phi_{\text{Ln}}^{\text{Ln}} = \frac{\tau_{\text{obs}}}{\tau_{\text{rad}}} = \frac{k_r}{k_r + k_{\text{nr}}} \quad (\text{Gl. 4})$$

- Die Anregungseffizienz η_{sens} ist ein Maß für die Effizienz der ligandenseitigen Prozesse und des Energietransfers auf das Ln^{3+} -Ion. Sie gibt an, welcher Anteil der anfangs absorbierten Strahlung zur Anregung eines Ln^{3+} -Ions führt.

$$\Phi_{\text{Ln}}^{\text{L}} = \eta_{\text{sens}} \cdot \Phi_{\text{Ln}}^{\text{Ln}} \quad (\text{Gl. 5})$$

- Die dimensionslose Größe q gibt Aufschluss darüber, wieviele Lösemittel-Moleküle sich in der ersten Koordinationssphäre eines Ln^{3+} -Komplexes befinden. Die zugrundeliegenden Gleichungen sind empirisch hergeleitet worden und unterscheiden sich je nach Lanthanoidion und verwendeter Datenbasis. In dieser Arbeit wird die folgende von Parker *et al.* für Eu^{3+} -Komplexe eingeführte Formel verwendet.^[45]

$$q = 1.05 \cdot \left[\frac{1}{\tau_{\text{obs}}(\text{H}_2\text{O})} - \frac{1}{\tau_{\text{obs}}(\text{D}_2\text{O})} - 0.25 \right] \quad (\text{Gl. 6})$$

Wie aus den obigen Gleichungen ersichtlich wird, gibt es mehrere Strategien, um die Gesamtquantenausbeute von Lanthanoid-Komplexen zu verbessern. Es kann der Fokus auf die Verbesserung der Anregungseffizienz (η_{sens}) oder auf die metallzentrierten Prozesse ($\Phi_{\text{Ln}}^{\text{Ln}}$) gelegt werden. Die (nicht) beobachtete Lumineszenz des Ln^{3+} -Ions ist das Resultat der Konkurrenz von Strahlungsaussendung und nichtstrahlender Relaxation. Um diese Konkurrenz zugunsten der erwünschten Lumineszenz zu beeinflussen, muss das Verhältnis von k_r zu k_{nr} vergrößert werden. Dies wird entweder dadurch erreicht, dass die Lumineszenz beschleunigt wird (größeres k_r , kleineres τ_{rad}) oder dass die strahlungslose Deaktivierung verlangsamt wird (kleineres k_{nr} , größeres τ_{obs}). Die meisten in der Literatur beschriebenen Studien befassen sich mit der Verlangsamung der strahlungslosen Prozesse.^[46] Dies ist dadurch bedingt, dass die k_{nr} beeinflussenden Faktoren gut verstanden sind und eine Optimierung in dieser Hinsicht leichter zu realisieren ist. Die nichtstrahlende Relaxation wird in molekularen Ln^{3+} -Komplexen hauptsächlich durch den Energietransfer auf Obertöne von hochenergetischen X-H-Oszillatoren ($X = \text{C}, \text{N}, \text{O}$) in der Nähe des Lanthanoidions verursacht. Dieser Prozess wird auch als „multiphonon quenching“ bezeichnet. Ein Austausch dieser Oszillatoren gegen solche niedrigerer Energie durch Halogenierung oder Deuterierung der entsprechenden Positionen ist die naheliegende Lösung und wurde vielfach umgesetzt, um die Quantenausbeute von Komplexen zu verbessern.^[46]

Die gezielte Beschleunigung der Strahlungsaussendung ist weit weniger gut verstanden. Es liegt nahe, dass die intrinsische Lebensdauer τ_{rad} damit verknüpft ist, wie strikt gültig das Paritätsverbot für die jeweiligen f-f-Übergänge ist. Ein weniger streng gültiges Paritätsverbot führt zu einer größeren Relaxationsrate k_r und einer kleineren intrinsischen Lebensdauer τ_{rad} . Eine Lockerung des Paritätsverbots ließe sich mit größeren kovalenten Bindungsanteilen erreichen, da so Orbitale anderer Parität beigemischt werden können. Bisher ist jedoch unklar, welche chemischen

Eigenschaften eines Liganden dazu führen, dass der kovalente Anteil der Wechselwirkungen im entsprechenden Lanthanoid-Komplex vergrößert ist. Es wurde eine Korrelation mit der Größe des nephelauxetischen Effekts des Liganden vorgeschlagen.^[47] Dieser Effekt kann mit der Fähigkeit des Liganden, kovalente Bindungen auszubilden, in Verbindung gebracht werden. Die Datenbasis dieser Studie war sehr klein und es zeigte sich keine signifikante Korrelation, sodass die Verbindung des nephelauxetischen Effekts mit τ_{rad} zu diesem Zeitpunkt uneindeutig ist. Die meisten in der Literatur vorhandenen Studien zur Veränderung von τ_{rad} sind empirischer Natur.^[47] Eliseeva *et al.* konnten in einer Veröffentlichung zeigen, dass beim Austausch von zwei Wasser-Molekülen gegen ein 2,2'-Bipyridin-*N,N'*-dioxid die intrinsische Lebensdauer um 25 % verringert wird (Abb. 7).^[48]

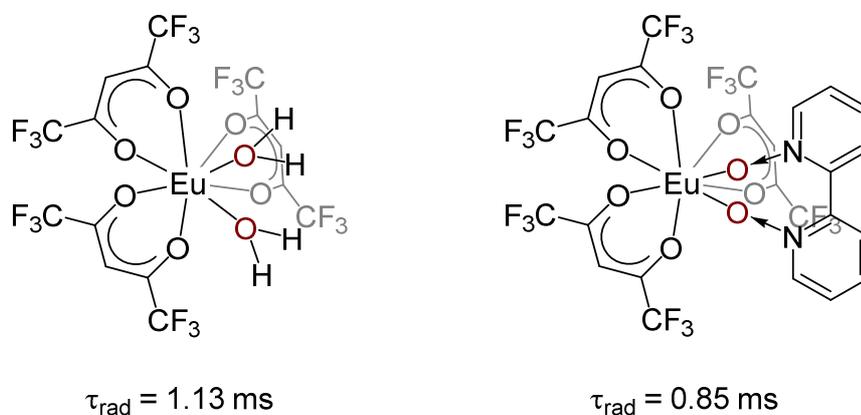


Abb. 7: Europium-Komplexe $[\text{Eu}(\text{hfa})_3(\text{H}_2\text{O})_2]$ und $[\text{Eu}(\text{hfa})_3(\text{bpyO}_2)]$ (hfa = 1,1,1,5,5,5-Hexafluoroacetylacetonat), die von Eliseeva *et al.* untersucht wurden. Die angegebenen intrinsischen Lebensdauern wurden an Festkörper-Proben ermittelt.

Dieses Resultat legte nahe, dass Pyridin-*N*-Oxid-Donoren zu einer Aufweichung des Paritätsverbots beitragen und damit zur gezielten Beschleunigung der Lumineszenz in Ln^{3+} -Komplexen genutzt werden könnten. Die in Abb. 4 (s. S. 9) gezeigten Tris(2,2'-bipyridin)-Kryptanden boten sich für die systematische Untersuchung des Einflusses von Pyridin-*N*-Oxiden auf die Lumineszenz-Eigenschaften von Ln^{3+} -Ionen an, da Komplexe ähnlicher Struktur mit verschiedenen Anzahlen von *N*-Oxiden realisierbar erschienen. Es war bereits bekannt, dass die Kryptanden $[\text{bpy}.\text{bpy}.\text{bpy}]$ und $[\text{bpyO}_2.\text{bpy}.\text{bpy}]$ mit Ln^{3+} -Ionen Komplexe bilden und dass bei den Eu^{3+} -Komplexen der beiden Liganden durch die Einführung der zwei *N*-Oxide τ_{rad} signifikant verkürzt wird.^[34–36]

Abb. 8 zeigt die Reihe der Tris(2,2'-bipyridin)-Kryptanden, in denen sukzessive die 2,2'-Bipyridin-Einheiten durch das entsprechende *N,N'*-Dioxid ersetzt werden. Mit den

Komplexen dieser Liganden und ihren Eigenschaften wird sich diese Arbeit hauptsächlich befassen.

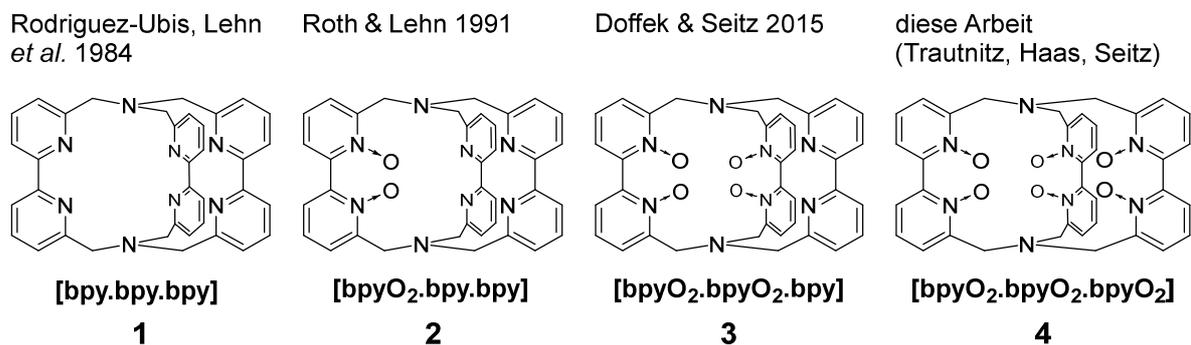


Abb. 8: Reihe der Kryptanden [bpy.bpy.bpy] (**1**) bis [bpyO₂.bpyO₂.bpyO₂] (**4**) mit steigender Anzahl an 2,2'-Bipyridin-*N,N'*-dioxid-Einheiten.

Die erste Synthese von Komplexen des Kryptanden **3** mit vier *N*-Oxiden wurde von Doffek *et al.* durchgeführt.^[49] In der Veröffentlichung wurden die Komplexe **2-Yb**, **3-Yb** und deren perdeuterierte Derivate [**D₃₀**]-**2-Yb** und [**D₃₀**]-**3-Yb** im Hinblick auf ihre photophysikalischen Eigenschaften untersucht. Auch dort zeigte sich, dass eine höhere Anzahl an *N*-Oxiden zu einer Verringerung von τ_{rad} führt, die im Zusammenspiel mit anderen Einflüssen eine deutliche Erhöhung der Gesamtquantenausbeuten der Komplexe zur Folge hat.

1.5 Bestimmung von τ_{rad}

Die intrinsische Lebensdauer lässt sich nicht direkt messen, da jede gemessene Lebensdauer das Resultat diverser, gleichzeitig ablaufender Relaxationsprozesse des angeregten Zustandes ist. Nur einer dieser Prozesse ist die Strahlungsaussendung, auf die sich τ_{rad} bezieht. Es gibt dennoch zwei Wege, die intrinsische Lebensdauer von Ln^{3+} -Komplexen aus direkt messbaren Daten zu ermitteln.

Die erste Variante nutzt das Vorhandensein von magnetischen Dipol-Übergängen (MD-Übergängen) aus. Diese sind elektronische Übergänge von Ln^{3+} -Ionen, deren Übergangsraten unabhängig vom elektrischen Feldvektor und somit unabhängig von der chemischen Umgebung des Ln^{3+} -Ions mit einer konstanten Rate relaxieren. Dieser Übergang kann sozusagen als „interner Standard“ verwendet werden, mit dessen Hilfe man aus einem Steady-State-Emissionsspektrum gemäß Gl. 7 die intrinsische Lebensdauer des emittierenden Zustandes bestimmen kann. Diese Vorgehensweise kann nur angewendet werden, wenn alle im Emissionsspektrum beobachteten Übergänge den gleichen Ausgangszustand besitzen.^[50]

$$\frac{1}{\tau_{\text{rad}}} = k_r = A_{\text{MD},0} \cdot n^3 \cdot \frac{I_{\text{tot}}}{I_{\text{MD}}} \quad (\text{Gl. 7})$$

$A_{\text{MD},0}$: Übergangsrate des MD-Übergangs im Vakuum in s^{-1} , n : Brechungsindex, $I_{\text{tot/MD}}$: integrierte Emissionsintensität aller beobachteten Übergänge (I_{tot}) bzw. des MD-Übergangs (I_{MD}).

$A_{\text{MD},0}$ ist eine Konstante und beträgt 14.65 s^{-1} .^[50] Beispiele für nutzbare MD-Übergänge sind der ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_1$ -Übergang in Eu^{3+} oder der ${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_5$ -Übergang von Tb^{3+} . Sofern das Ln^{3+} -Ion keinen MD-Übergang geeigneter Wellenlänge besitzt, kann τ_{rad} auch aus den Absorptionsspektren der f-f-Übergänge berechnet werden. Die Extinktionskoeffizienten charakterisieren den umgekehrten Prozess zur Emission aus dem angeregten Niveau und sind somit im gleichen Maße schwächer oder stärker paritätsverboten. Ein größerer Extinktionskoeffizient entspricht einem weniger streng verbotenen Übergang und damit einem größeren Wert von k_r und einer geringeren intrinsischen Lebensdauer τ_{rad} . Diese Methode kann angewendet werden, wenn sowohl die Absorption aus dem Grundzustand des Ln^{3+} -Ions ins emittierende Niveau als auch die Emission in den Grundzustand beobachtbar sind. Aus dem Integral der Absorptionsbande kann nach Gl. 8 $k_{r,1}$, die Ratenkonstante für den strahlenden Übergang aus dem emittierenden Niveau in den Grundzustand, berechnet werden.^[50]

$$k_{r,1} = 2303 \cdot \frac{8\pi c n \cdot \tilde{\nu}_m^2}{N_A} \cdot \frac{(2J_l+1)}{(2J_u+1)} \cdot \int \varepsilon(\tilde{\nu}) d\tilde{\nu} \quad \text{mit } \tilde{\nu}_m = \frac{\int \tilde{\nu} \cdot \varepsilon(\tilde{\nu}) d\tilde{\nu}}{\int \varepsilon(\tilde{\nu}) d\tilde{\nu}} \quad (\text{Gl. 8})$$

c : Lichtgeschwindigkeit in $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$, n : Brechungsindex, $\tilde{\nu}$: Wellenzahl in cm^{-1} , N_A : Avogadro-Konstante, J_l/u : Entartung des Grundzustands („l“ für „lower“) und des angeregten Zustands („u“ für „upper“), $\tilde{\nu}_m$: Wellenzahl des Schwerpunkts des Übergangs in cm^{-1} .

Die intrinsische Lebensdauer des emittierenden Niveaus ist der Kehrwert der Summe über die Ratenkonstanten der einzelnen Übergänge.

$$\frac{1}{\tau_{\text{rad}}} = k_r = \sum_i k_{r,i} \quad (\text{Gl. 9})$$

Die Ratenkonstanten aller Übergänge können mit $k_{r,1}$ und der sogenannten „branching ratio“ β_i der Übergänge berechnet werden (Gl. 10). β_i gibt an, welcher Anteil der Ln^{3+} -Ionen im emittierenden Niveau in den jeweiligen Endzustand relaxiert. Die Summe der β_i -Werte muss dementsprechend eins sein.

$$k_{r,i} = k_{r,1} \cdot \frac{\beta_i}{\beta_1} \quad (\text{Gl. 10})$$

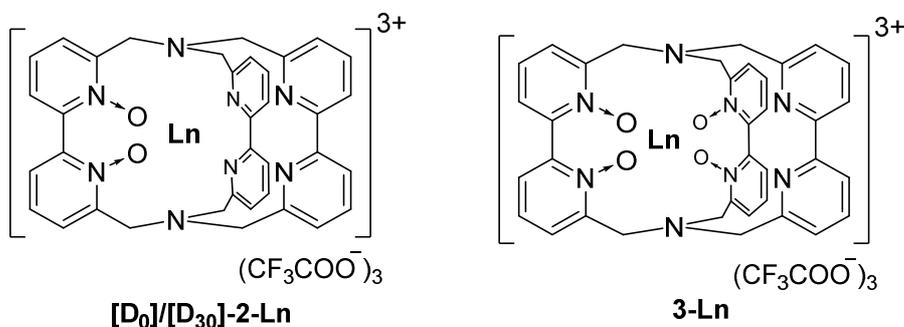
β_i wird aus dem Emissionsspektrum ermittelt, indem die integrierte Emissionsintensität einer Bande durch die integrierte Emissionsintensität aller beobachteten Banden aus dem emittierenden Niveau dividiert wird.

$$\beta_i = \frac{I_i}{I_{\text{tot}}} \quad (\text{Gl. 11})$$

2. Zielsetzung

Ausgehend von den interessanten Ergebnissen für die Komplexe **2-Yb**, **3-Yb** und ihre perdeuterierten Derivate bestand das Ziel darin, ähnliche photophysikalische Untersuchungen mit weiteren Lanthanoidionen durchzuführen. Es wurden Eu^{3+} und Nd^{3+} gewählt, da für diese beiden Ionen die Bestimmung von τ_{rad} aus experimentell zugänglichen Daten möglich ist. Eu^{3+} besitzt einen gut zu beobachtenden MD-Übergang und für Nd^{3+} liegt die zur beobachteten Emission umgekehrte Absorption aus dem Grundzustand in das emittierende Niveau in einem gut zu beobachtenden Wellenlängenbereich. Die Ziele dieses Projekts waren:

- Synthese und HPLC-Reinigung der Komplexe **2-Ln** und **3-Ln** (Ln = Nd, Eu) sowie des perdeuterierten Derivats **[D₃₀]-2-Eu**,

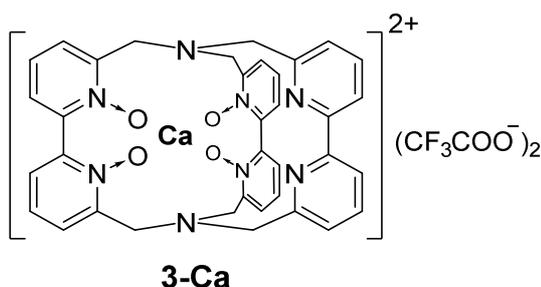


- Messung der photophysikalischen Parameter $\Phi_{\text{Ln}}^{\text{L}}$, τ_{obs} und Ermittlung von τ_{rad} sowie der daraus abgeleiteten Parameter $\Phi_{\text{Ln}}^{\text{Ln}}$ und η_{sens} .

Die Ergebnisse dieses Themas werden in Kapitel 3.1 behandelt.

Bei den Versuchen zur Darstellung der Komplexe **3-Ln** trat an mehreren Stellen eine unerwartete, bis zu dem Zeitpunkt unbekannte Verunreinigung auf. Diese wurde als Konkurrenz zu den gewünschten Komplexen gebildet und verringerte dadurch deren Ausbeuten. Die vorrangigen Ziele waren zunächst:

- Klärung der Identität der Verunreinigung
- Verständnis der Bedingungen, die zur Bildung der Verunreinigung führen



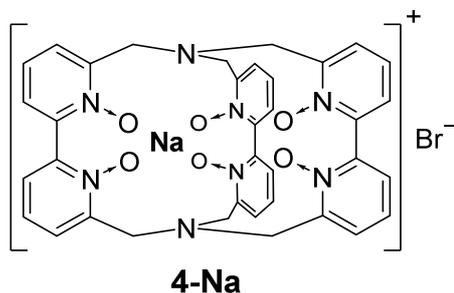
Nachdem die Verunreinigung als **3-Ca** identifiziert wurde, befassten sich die weiteren Experimente mit der Herkunft der Ca^{2+} -Ionen, der Selektivität zugunsten von **3-Ca** und der Stabilität von **3-Ca**.

Die Ziele lassen sich wie folgt ausdrücken:

- Systematische Überprüfung aller denkbaren Quellen von Ca^{2+} -Ionen,
- Durchführung von Konkurrenzexperimenten zur Bildung von **3-Ca** in Anwesenheit anderer Metallionen,
- Durchführung von Konkurrenzexperimenten zwischen **3-Ca** und anderen Ca^{2+} -Chelatoren,
- Racematspaltung von **3-Ca** und Experimente zur Bewertung der Konfigurationsstabilität.

Alle im Zusammenhang mit **3-Ca** erzielten Ergebnisse werden in Kapitel 3.2 (ab S. 31) beschrieben.

Bei der Klärung der Identität der oben erwähnten Verunreinigung bestand zwischenzeitlich die Hypothese, dass es sich um den Komplex **4-Na** handelt, der sich aus **3-Na** über *N*-Oxid-Austausch gebildet hat.



Die Ziele in diesem Teilgebiet lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Gezielte Darstellung von **4-Na** über einen anderen Syntheseweg,
- Optimierung der Synthese von **4-Na**,
- Durchführung von Konkurrenzexperimenten mit anderen Na⁺-Chelatoren,
- Synthese weiterer Metallkomplexe des Kryptanden **4**.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Intrinsische Lumineszenz-Lebensdauer in Europium- und Neodym-Kryptatkomplexen (Publikation 1)

Für die avisierten photophysikalischen Untersuchungen wurden die neuen Lanthanoidkryptate **2-Ln** und **3-Ln** (Ln = Nd, Eu) analog zu bekannten Vorschriften für andere Komplexe der Kryptanden **2** und **3** synthetisiert (Abb. 9).

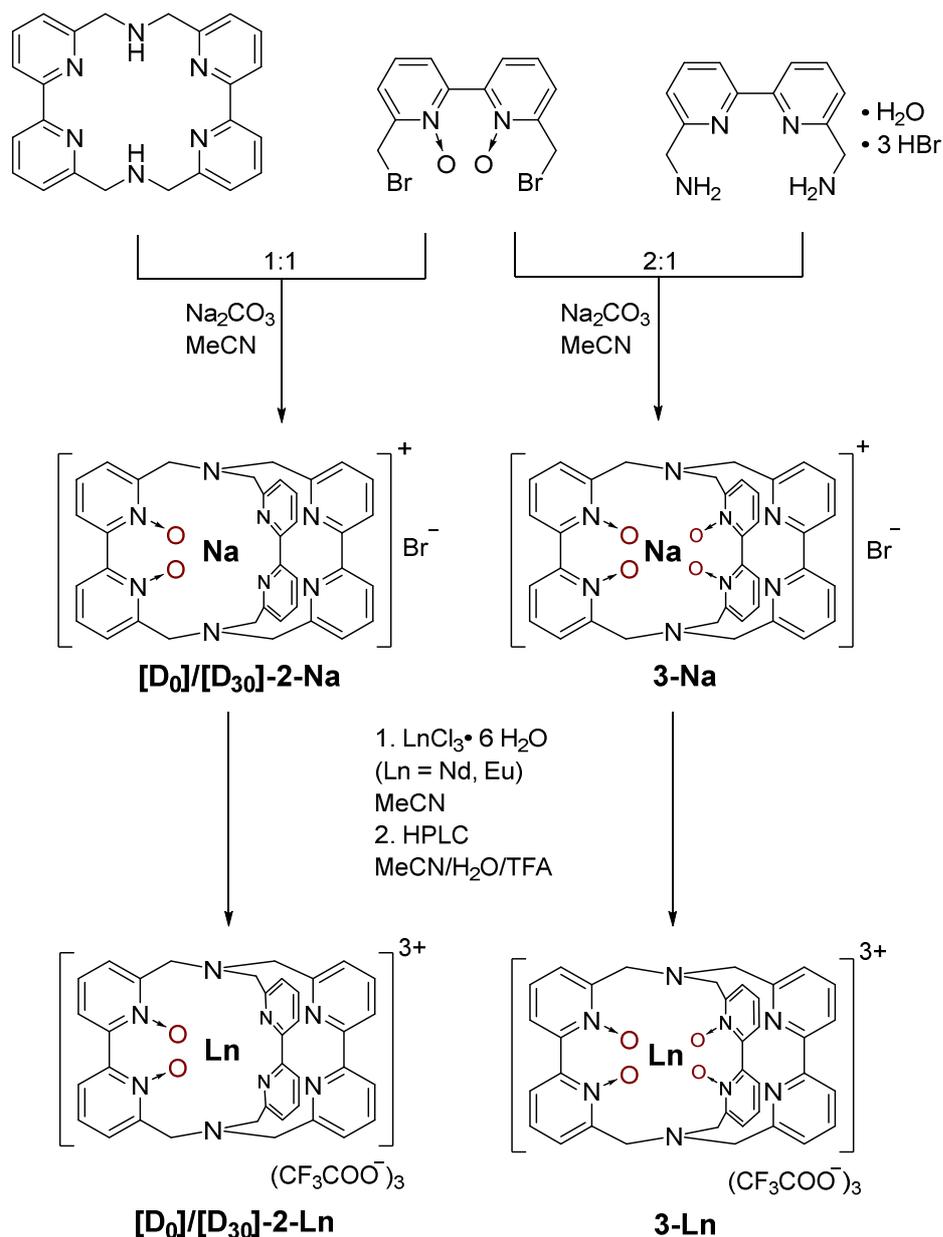


Abb. 9: Durchgeführte Synthesen der Verbindungen **2-Ln** und **3-Ln** (Ln = Nd, Eu; für **[D₃₀]-2** ausschließlich Ln = Eu), N-Oxide zur Hervorhebung rot dargestellt, verändert übernommen von Trautnitz *et al.*^[51]

Die zu **2-Eu**, **[D₃₀]-2-Eu** und **3-Eu** führenden Synthesen wurden bereits in der der Promotion vorangegangenen Masterarbeit durchgeführt.^[52] Jedoch konnten dort aufgrund von Problemen bei der HPLC-Reinigung die Verbindungen nur in geringen Ausbeuten und ungenügender Reinheit erhalten werden. Ähnliches gilt für die photophysikalischen Untersuchungen. Erste Messungen erfolgten auch hier bereits im Vorfeld. Diese waren jedoch aufgrund der oben beschriebenen Schwierigkeiten von geringer Qualität und sind daher nicht in die Publikation eingeflossen.

In Abb. 10 sind die Steady-State-Emissionsspektren der Verbindungen **2-Eu**, **3-Eu**, **2-Nd** und **3-Nd** dargestellt.

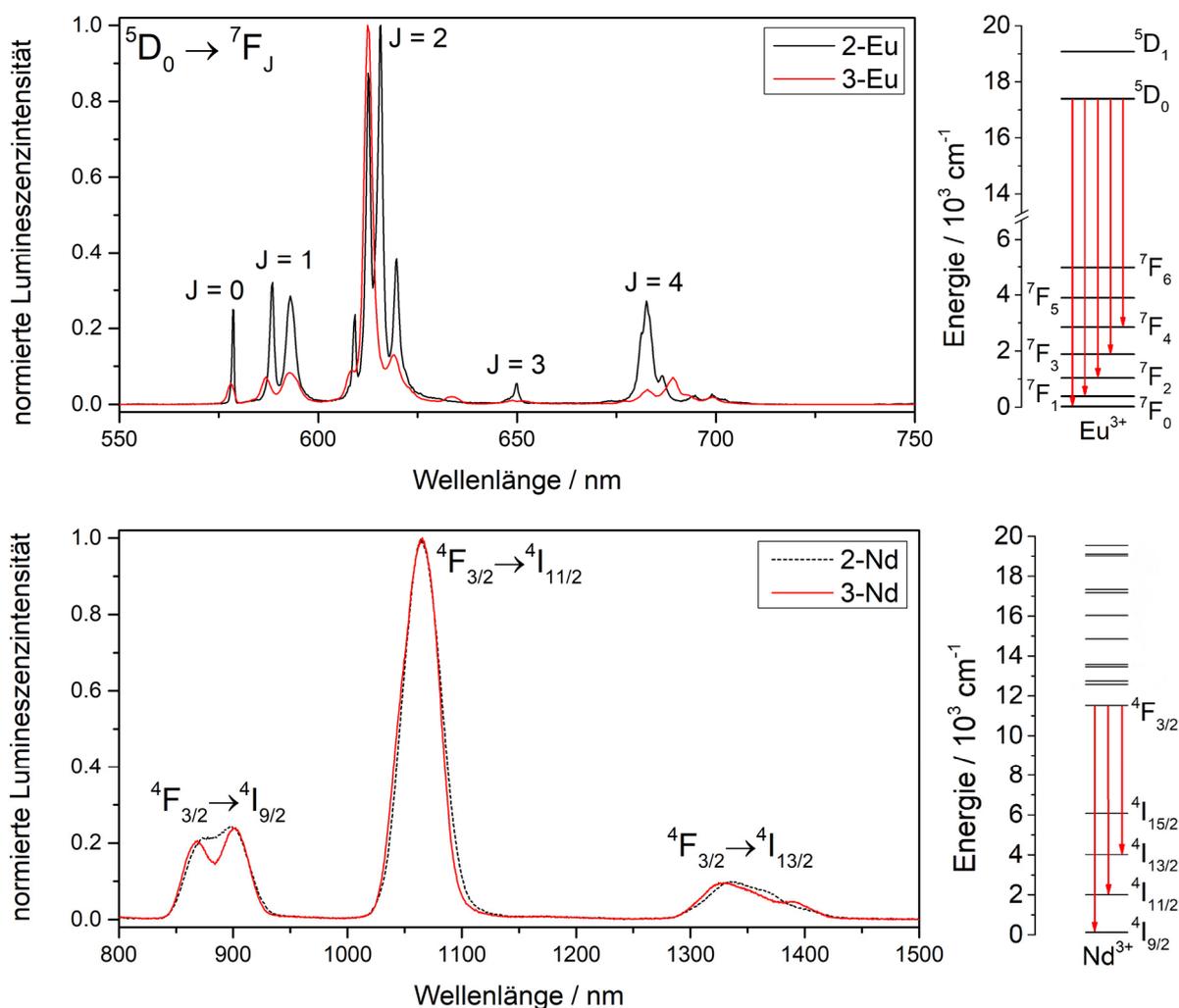


Abb. 10: Steady-State-Lumineszenzspektren der Komplexe **2-Eu** und **3-Eu** (oben, D₂O, $\lambda_{\text{exc}} = 317$ nm) sowie **2-Nd** und **3-Nd** (unten, CD₃OD, $\lambda_{\text{exc}} = 320$ nm) mit Zuordnung der einzelnen Übergänge anhand der jeweiligen Energieniveau-Diagramme, verändert übernommen von Trautnitz *et al.*^[51]

Alle Spektren sind konsistent mit jeweils einer emittierenden Spezies in Lösung. Spektren der jeweils gleichen Metalle zeigen hinsichtlich der Anzahl und Lage der Ligandenfeld-Unterniveaus große Ähnlichkeiten. Für **3-Eu** ist aufgrund des kleineren relativen Anteils der ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$ -Bande an der integrierten Emissionsintensität bereits bei bloßer Betrachtung der Spektren die Verkürzung von τ_{rad} im Vergleich zu **2-Eu** erkennbar. Für die Nd^{3+} -Komplexe ist aufgrund des fehlenden MD-Übergangs kein solcher Trend erkennbar. Hier kann aber eine ähnliche Beobachtung im Absorptionsspektrum gemacht werden.

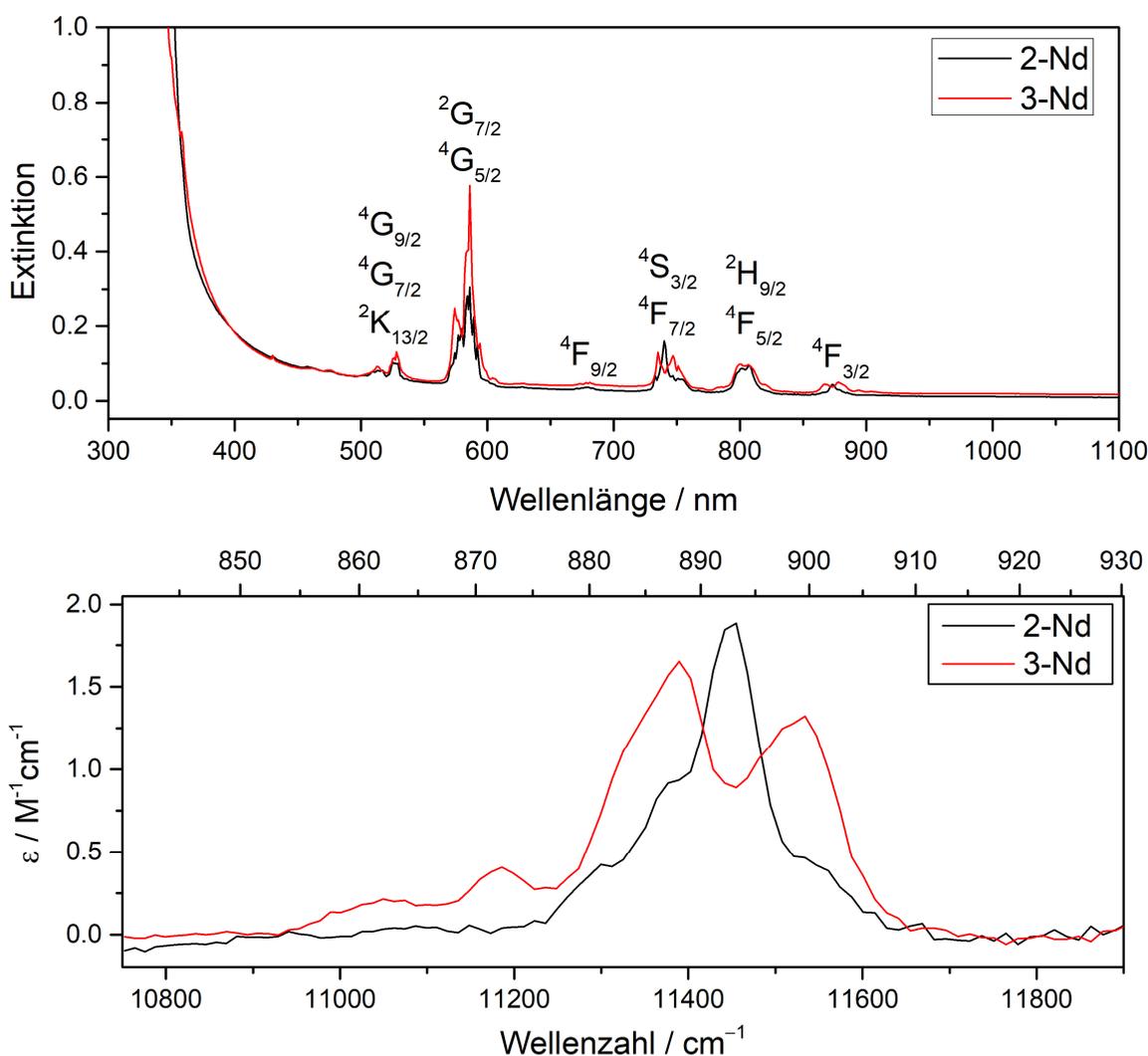


Abb. 11: Oben: UV/Vis/NIR-Absorptionsspektren der metallzentrierten Übergänge von **2-Nd** (schwarz, $c = 2.95 \text{ mM}$) und **3-Nd** (rot, $c = 3.36 \text{ mM}$) (CD_3OD , Weglänge $d = 5 \text{ cm}$) mit Angabe der Endniveaus der jeweiligen Absorptionsbanden, Ausgangsniveau ist stets der ${}^4I_{9/2}$ -Grundzustand. Unten: vergrößerte Ansicht der ${}^4F_{3/2} \leftarrow {}^4I_{9/2}$ -Absorptionsbande, die zur Berechnung von τ_{rad} ausgewertet wurde, verändert übernommen von Trautnitz *et al.*^[51]

In Abb. 11 sind die UV/Vis/NIR-Absorptionsspektren der Neodym-Kryptate **2-Nd** und **3-Nd** abgebildet. Zur Berechnung von τ_{rad} ist ausschließlich die Absorptionsbande des Übergangs vom Grundzustand ($^4I_{9/2}$) in das emittierende Niveau ($^4F_{3/2}$) um 870 nm von Interesse. Dieser Übergang ist genau der umgekehrte Prozess zur beobachteten Emission. Aus der Fläche unter der Absorptionsbande können somit Aussagen über die Gültigkeit des Paritätsverbots des Übergangs und damit die Größe von τ_{rad} getroffen werden. Hier fällt wiederum bereits bei der Betrachtung der Banden auf, dass für **3-Nd** die Fläche unter der Bande im Vergleich zu **2-Nd** deutlich größer ist, was gleichbedeutend mit einer kleineren intrinsischen Lebensdauer τ_{rad} („weniger verbotener Übergang“) ist.

Nach Berechnung der intrinsischen Lebensdauern gemäß Gl. 7–11 und unter Zuhilfenahme der beobachteten Lebensdauern τ_{obs} können alle in der Einleitung eingeführten photophysikalischen Kenngrößen berechnet werden. In den Tabellen 1 und 2 sind die so ermittelten Werte für die Eu^{3+} - und Nd^{3+} -Komplexe zusammenfassend dargestellt.

Tab. 1: Gemessene und berechnete photophysikalische Kenngrößen der Komplexe **2-Eu** und **3-Eu** in D_2O .

Verbindung	τ_{rad} [ms]	$\tau_{\text{obs}}(\text{D}_2\text{O}) /$ $\tau_{\text{obs}}(\text{H}_2\text{O})$ [ms]	$q_{\text{H}_2\text{O}}$	$\Phi_{\text{Eu}}^{\text{Eu}}$ [%]	$\Phi_{\text{Eu}}^{\text{L}}$ [%]	η_{sens} [%]
2-Eu	5.3	1.61 / 0.54	1.2	30	7.6	25
[D₃₀]-2-Eu	5.0	2.33 / 0.62	1.1	47	11	23
3-Eu	3.6	1.00 / 0.43	1.3	28	4.2	15

Tab. 2: Gemessene und berechnete photophysikalische Kenngrößen der Komplexe **2-Nd** und **3-Nd** in CD_3OD .

Verbindung	τ_{rad} [ms]	τ_{obs} [μs]	$\Phi_{\text{Nd}}^{\text{Nd}}$ [%]	$\Phi_{\text{Nd}}^{\text{L}}$ [%]	η_{sens} [%]
2-Nd	0.49	0.71	0.14	0.10	66
3-Nd	0.31	0.99	0.33	0.15	47

Für beide untersuchten Lanthanoide wird für die Komplexe **3-Ln** eine im Vergleich zu **2-Ln** signifikant verkürzte intrinsische Lebensdauer τ_{rad} ermittelt. Es ergeben sich relative Verkürzungen von 32 % (Eu) und 37 % (Nd). Bei den beobachteten Lumineszenz-Lebensdauern τ_{obs} zeigen sich signifikante Unterschiede. Während für **3-Eu** eine im Vergleich zu **2-Eu** deutlich verkürzte Lebensdauer gefunden wird, ist für **2-Nd** und **3-Nd** das Gegenteil der Fall. Diese gegenläufigen Trends spiegeln sich auch in den intrinsischen Quantenausbeuten $\Phi_{\text{Ln}}^{\text{Ln}}$ wider. Für **2-Eu** und **3-Eu** sind diese nahezu identisch, wobei die Abnahme von τ_{rad} durch eine gleich große Abnahme von τ_{obs} kompensiert wird. Dies bedeutet, dass die nichtstrahlenden Relaxationsprozesse in **3-Eu** im Vergleich zu **2-Eu** in ähnlichem Maße beschleunigt wurden wie die strahlende Relaxation. Die intrinsische Quantenausbeute von **3-Nd** dagegen ist um 0.19 Prozentpunkte höher als die von **2-Nd**, was einer relativen Zunahme von 135 % entspricht.

Die Anregungseffizienzen η_{sens} zeigen für beide Lanthanoide einen ähnlichen Trend und verringern sich von **2-Ln** zu **3-Ln**. Die Abnahmen um 40 % (Eu) und 29 % (Nd) sind ähnlich zu dem für die Komplexe **2-Yb** und **3-Yb** gefundenen Rückgang um 33 %.^[49] Im Falle von Eu^{3+} bildet die Abnahme der Anregungseffizienz nahezu identisch die Verringerung der Gesamtquantenausbeuten $\Phi_{\text{Eu}}^{\text{L}}$ ab, da die intrinsische Quantenausbeute fast unverändert ist. Von **2-Eu** zu **3-Eu** verringert sich die Gesamtquantenausbeute um 45 %. Bei den Nd^{3+} -Komplexen ist die Zunahme der intrinsischen Quantenausbeute stärker ausgeprägt als die Abnahme von η_{sens} , sodass die Gesamtquantenausbeute $\Phi_{\text{Nd}}^{\text{L}}$ von **3-Nd** um 50 % höher ist als jene von **2-Nd**.

Der Vergleich der Daten der Nd^{3+} - und Eu^{3+} -Komplexe mit den publizierten Daten der verwandten Yb^{3+} -Komplexe führt zu einigen interessanten Erkenntnissen und ermöglicht Überlegungen zu den Ursachen der beobachteten Veränderungen. Die Verringerung der Anregungseffizienzen zeigt sich für alle untersuchten Komplexe in ähnlicher Ausprägung. Dies lässt sich am besten dadurch erklären, dass ein ligandenzentrierter Prozess in **3** zu einer geringeren Anregungseffizienz führt als in **2**. Plausible Ursachen wären ein verringerter Singulett-Triplett-Abstand, der vermehrten Energierücktransfer ($T_1 \rightarrow S_1$) als Konkurrenz zum erwünschten Energietransfer auf das Ln^{3+} -Ion ermöglicht oder Intraligand-CT-Prozesse, wie sie für einige pyridin- und pyridin-*N*-oxidbasierte Liganden vermutet werden.^[5]

Für die NIR-emittierenden Lanthanoidionen Nd^{3+} und Yb^{3+} erhöht sich $\Phi_{\text{Ln}}^{\text{Ln}}$ signifikant von **2-Ln** zu **3-Ln**. Für Eu^{3+} dagegen wird eine Abnahme beobachtet. Dieser Befund kann durch diverse Ursachen hervorgerufen werden, zwischen denen auf Basis der vorliegenden Daten nicht unterschieden werden kann. Aufgrund der Ähnlichkeit der Werte der Nd^{3+} - und Yb^{3+} -Komplexe liegt jedoch nahe, dass diese Tatsache mit der energetischen Lage der emittierenden Niveaus zusammenhängt. Diese liegen für Nd^{3+} (${}^4\text{F}_{3/2}$ mit $E_{\text{rel}} \approx 11500 \text{ cm}^{-1}$) und Yb^{3+} (${}^2\text{F}_{5/2}$ mit $E_{\text{rel}} \approx 10300 \text{ cm}^{-1}$) in einem ähnlichen Bereich, während jenes von Eu^{3+} (${}^5\text{D}_0$ mit $E_{\text{rel}} \approx 17200 \text{ cm}^{-1}$) deutlich höher liegt.^[53–55] Sowohl für Eu^{3+} als auch für Yb^{3+} ist eine Beteiligung von LMCT-Zuständen an Relaxationsprozessen denkbar, da durch die formale Reduktion jeweils energetisch begünstigte Elektronenkonfigurationen ($[\text{Xe}]4\text{f}^7$ für Eu^{2+} , $[\text{Xe}]4\text{f}^{14}$ für Yb^{2+}) gebildet werden. Dies gilt insbesondere für den im Vergleich zu **2** noch elektronenreicheren Kryptanden **3**. Aufgrund der großen Ähnlichkeit der Werte für **3-Yb** und **3-Nd** ist es unwahrscheinlich, dass die Lumineszenz von **3-Yb** signifikant durch einen LMCT-Zustand gequenchet wird. Eine mögliche Erklärung für die gefundenen Unterschiede hinsichtlich $\Phi_{\text{Ln}}^{\text{Ln}}$ wäre, dass es in **3-Eu** einen LMCT-Zustand gibt, der energetisch niedriger als der emittierende ${}^5\text{D}_0$ -Zustand liegt und diesen signifikant depopuliert, sodass eine im Vergleich zu **2-Eu** niedrigere intrinsische Quantenausbeute resultiert. Da die Existenz eines ähnlichen Zustands auch für **3-Yb** plausibel wäre, aber für diesen Komplex keine beschleunigte strahlungslose Relaxation im Vergleich zu **2-Yb** beobachtet wird, müsste dieser in **3-Yb** deutlich höher als der emittierende ${}^2\text{F}_{5/2}$ -Zustand liegen und nicht vom Liganden-Triplett-niveau aus populiert werden können.

Durch den vollständigen H/D-Austausch von **2-Eu** zu **[D₃₀]-2-Eu** kann die strahlungslose Relaxation deutlich vermindert werden, was sich generell in verbesserten Effizienzen der metallzentrierten Prozesse ausdrückt. Erwartungsgemäß sind η_{sens} und τ_{rad} im Rahmen der Unsicherheiten unbeeinflusst von der Deuterierung. Die Rate der strahlungslosen Relaxation ($k_{\text{nr}} = (\tau_{\text{obs}})^{-1} - (\tau_{\text{rad}})^{-1}$) nimmt von **2-Eu** zu **[D₃₀]-2-Eu** um $\Delta k_{\text{nr}} = 192 \text{ s}^{-1}$ ab, was einer durchschnittlichen Verringerung pro Proton von etwa $\Delta k_{\text{nr}} / n_{\text{H}} \approx 6 \text{ s}^{-1}$ entspricht. Diese liegt genau im üblicherweise beobachteten Bereich von 2 s^{-1} bis 10 s^{-1} pro ausgetauschtem Proton.^[46] Aufgrund der insgesamt niedrigen Rate für strahlungslose Deaktivierung von **2-Eu** ($k_{\text{nr}} = 432 \text{ s}^{-1}$) fällt die Verringerung auf $k_{\text{nr}} = 240 \text{ s}^{-1}$ in **[D₃₀]-2-Eu** allerdings stärker ins Gewicht als bei vergleichbaren Verbindungen und bewirkt insgesamt Steigerungen von τ_{obs} , $\Phi_{\text{Eu}}^{\text{Eu}}$ und $\Phi_{\text{Eu}}^{\text{L}}$ um jeweils etwa 45 %.

3.2 Unerwartete Entdeckung eines sehr stabilen Calcium-Kryptatkomplexes (Publikation 2 und unveröffentlichte Ergebnisse)

Bei den Arbeiten zu den in Abschnitt 3.1 beschriebenen Lanthanoid-Komplexen **3-Ln** trat bei der Umsetzung des Natrium-Kryptats **3-Na** mit dem entsprechenden LnCl_3 -Hexahydrat reproduzierbar ein unerwartetes Nebenprodukt auf. Beobachtet wurde dies zuerst bei der chromatographischen Reinigung von **3-Eu** via RP-HPLC. In Abb. 12 ist das Chromatogramm der präparativen Trennung einer Reaktion zu **3-Eu** gezeigt.

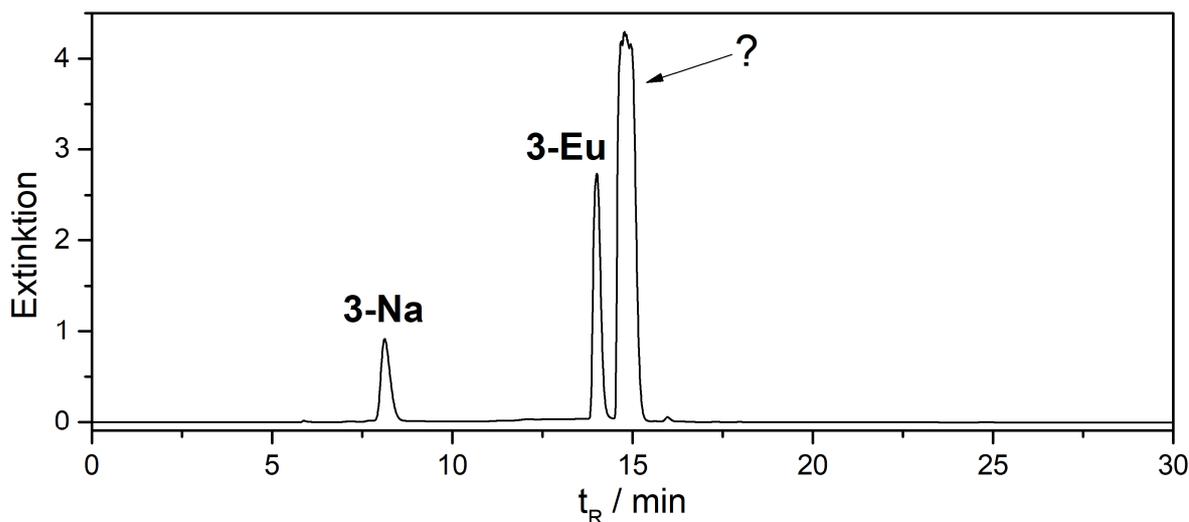


Abb. 12: Chromatogramm der präparativen RP-HPLC-Trennung (LiChrospher® RP-18e, $\text{H}_2\text{O} + 1\% \text{TFA/MeCN}$) einer Umsetzung von **3-Na** mit $\text{EuCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ in MeCN. UV-Detektion mit $\lambda = 300 \text{ nm}$, weitere Details siehe Experimentalteil, verändert übernommen von Trautnitz *et al.*^[56]

Neben den erwarteten Peaks des Eduktes **3-Na** und der Zielverbindung **3-Eu** ist bei $t_R \approx 15 \text{ min}$ ein drittes Signal bemerkenswerter Intensität vorhanden, das zunächst nicht zugeordnet werden konnte. Es sei angemerkt, dass der verwendete UV-Detektor nur Extinktionen bis $E \approx 4$ zuverlässig messen kann und somit die unbekannte Verbindung aufgrund des weniger hoch erscheinenden Signals im Chromatogramm sogar unterrepräsentiert ist. Selbst unter Berücksichtigung möglicher Unterschiede hinsichtlich der Extinktionskoeffizienten der drei Verbindungen wird klar, dass die unbekannte Verunreinigung in Bezug auf erhaltene Stoffmengen bei weitem das Hauptprodukt dieser Reaktion ist. Die isolierten Ausbeuten der jeweiligen Zielverbindungen **3-Ln** lagen stets zwischen 5% und 8% während die unbekannte Verbindung (variabel von Reaktion zu Reaktion und je nach angenommener Zusammensetzung, genauere Diskussion s.u.) in etwa 60% bis 80% Ausbeute isoliert wurde. Die Verunreinigung zeigt ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 13) einer

diamagnetischen Verbindung mit klar definierten geminalen $^2J_{\text{HH}}$ -Kopplungen der CH_2 -Protonen, wie es typisch für starre, C_2 -symmetrische Kryptate des Liganden **3** ist. Das $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum (Abb. 13) und alle gängigen 2D-NMR-Experimente ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY; $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC; $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC) sind ebenfalls im Einklang mit einem Kryptatkomplex mit der Punktgruppe C_2 .

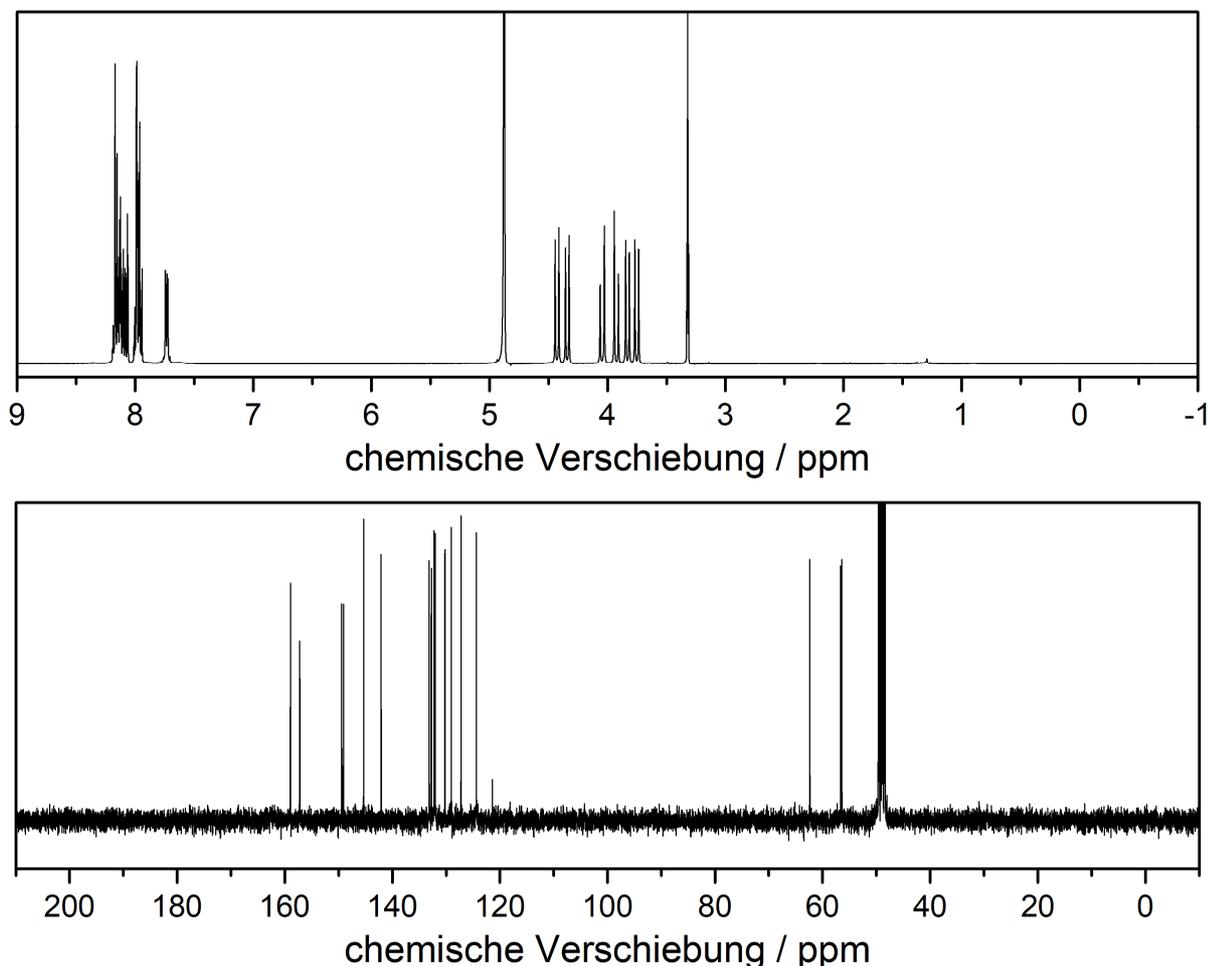


Abb. 13: ^1H - (oben, 400.1 MHz, CD_3OD) und $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren (unten, 100.6 MHz, CD_3OD) von der unbekanntem Verbindung aus der Umsetzung von **3-Na** mit $\text{LnCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ in MeCN .

Erhitzt man **3-Na** ohne Zugabe eines Lanthanoid-Salzes in Acetonitril, bildet sich die unbekanntem Verbindung ebenfalls. Je nach verwendeter Charge schwankt der Umsatz von **3-Na** zur unbekanntem Verbindung zwischen 25 % und 100 %. Auch die Mengen von Edukt und Produkt nach Beendigung der Reaktion variierten je nach verwendeter Charge von **3-Na**. Wird **3-Na** dagegen in Methanol oder ohne Lösemittel erhitzt, findet keine Reaktion statt. Wird **3-Na** in Methanol mit $\text{EuCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ zur Reaktion gebracht, bildet sich nur die unbekanntem Verunreinigung ohne parallele Bildung von **3-Eu**. Die Präsenz von Sauerstoff oder Luftfeuchtigkeit hat keinerlei Einfluss auf die Reaktion.

Bringt man die unbekannte Verunreinigung mit $\text{LnCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ in siedendem Acetonitril zur Reaktion, wird keinerlei Umsetzung beobachtet.

Erst nachdem von der unbekanntenen Verbindung erfolgreich Einkristalle erhalten und mittels Röntgendiffraktometrie vermessen werden konnten, wurde diese als Ca^{2+} -Komplex des Liganden **3** identifiziert. In Abb. 14 ist die Molekülstruktur von **3-Ca** gezeigt.

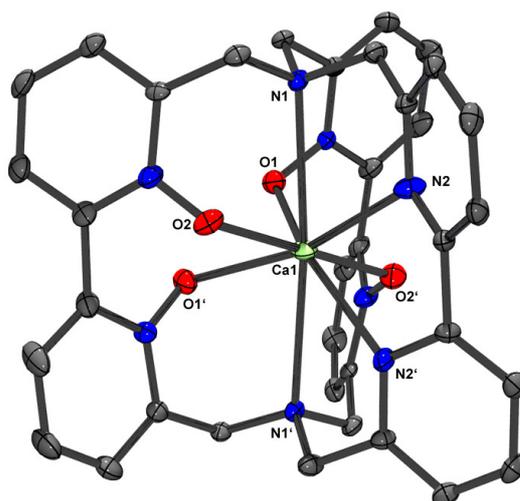


Abb. 14: ORTEP-Darstellung der Molekülstruktur von **3-Ca**(CF_3COO^-)₂, Ellipsoidwahrscheinlichkeit 50%. Trifluoracetat-Gegenionen und Wasserstoff-Atome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen, Details siehe Anhang, übernommen von Trautnitz *et al.*^[56]

Es handelt sich bei **3-Ca** um einen Komplex der Punktgruppe C_2 mit einem achtfach koordinierten Ca^{2+} -Ion. Strukturell zeigen sich keine ungewöhnlichen Merkmale. Die Ca-O-Abstände (2.31 Å und 2.38 Å) befinden sich im üblichen Bereich der beschriebenen Bindungslängen für ähnliche Komplexe (2.29–2.49 Å für $\text{Ca-O}_{\text{Pyridin-N-Oxid}}$).^[57–59] Der Ca- $\text{N}_{\text{Pyridin}}$ -Abstand liegt mit 2.70 Å nur knapp im Bereich der publizierten Abstände (2.46–2.70 Å) für Systeme mit Ca- $\text{N}_{\text{Bipyridin/Terpyridin}}$ -Koordination.^[60–65] Der Ca- N_{Amin} -Abstand ist mit 2.83 Å größer als in vergleichbaren Komplexen, wobei dort Abstände von 2.62–2.72 Å gefunden werden.^[66–68] Nur in einem Ca^{2+} -Komplex mit einem sterisch besonders anspruchsvollen Liganden ist der Ca- N_{Amin} -Abstand mit 2.87 Å größer als in **3-Ca**.^[69] Eine plausible Erklärung für den erhöhten Ca- N_{Amin} -Abstand ist die gegenüber den Vergleichskomplexen mit aliphatischen Liganden verringerte konformative Flexibilität von **3-Ca**.

Alle oben beschriebenen Beobachtungen hinsichtlich Bildung und fehlender Reaktivität lassen sich ideal durch die Bildung dieses Calcium-Komplexes erklären. Da das Material jedoch nie bewusst in Kontakt mit Calcium-Ionen gebracht wurde, stellte sich umgehend die Frage, auf welchem Wege das Material mit nahezu stöchiometrischen Mengen Ca^{2+} -Ionen kontaminiert worden sein könnte. Die verwendeten Glasgeräte wurden durch analoge Reaktionen in Kunststoffgefäßen als Calcium-Quelle ausgeschlossen. Es wurden Lösemittel verschiedener Hersteller, Reinheitsgrade und Chargen verwendet, wobei sich keinerlei Unterschiede zeigten.

Zuvor wurde bereits bei den analogen Komplexen **3-K** und **3-Ag** die Beobachtung gemacht, dass nach der Säulenchromatographie stets ausschließlich (bei der Chromatographie von **3-K**) oder hauptsächlich (bei der Chromatographie von **3-Ag**) der Komplex **3-Na** isoliert wurde. Nach der Reaktion und vor der Säulenchromatographie waren allerdings die gewünschten Produktkomplexe **3-K** und **3-Ag** laut NMR- und Massenspektren jeweils enthalten gewesen. Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass bei Kryptatkomplexen mit zwei 2,2'-Bipyridin-*N,N'*-dioxid-Einheiten das Zentralion durch Natrium verdrängt wird, sofern es sich nicht bereits um **3-Na** handelte. Zeitgleich beobachtete ein Kollege bei einem strukturell sehr eng verwandten Komplex, dass bei Kristallisationsversuchen stets signifikante Mengen NaBr kristallisierten. Es findet also während der Säulenchromatographie nicht nur ein Metallaustausch des komplexierten Ions gegen Na^+ statt sondern es werden auch freie Na^+ -Ionen (mit einem unbekanntem Gegenion) eluiert, die letztendlich in den isolierten Fraktionen gefunden werden. Somit wies alles darauf hin, dass in gängigem Kieselgel erhebliche Mengen mobilisierbarer Na^+ -Ionen vorhanden sind, welche bei der Chromatographie von Komplexen des Kryptanden **3** eluiert werden und für Reaktionen zur Verfügung stehen.

Diese Hypothese und die davon abgeleitete, dass womöglich auch größere Mengen Ca^{2+} -Ionen aus der stationären Phase ausgespült werden, werden durch das Technische Datenblatt eines Produktes mit großer Ähnlichkeit zum verwendeten Kieselgel gestützt. Abb. 15 zeigt die Metallgehalte der Metalle mit den größten Gewichtsanteilen in Kieselgel 60 von Merck. Für das verwendete Material der Firma Macherey-Nagel (Details siehe Experimententeil) waren diese Informationen nicht verfügbar.

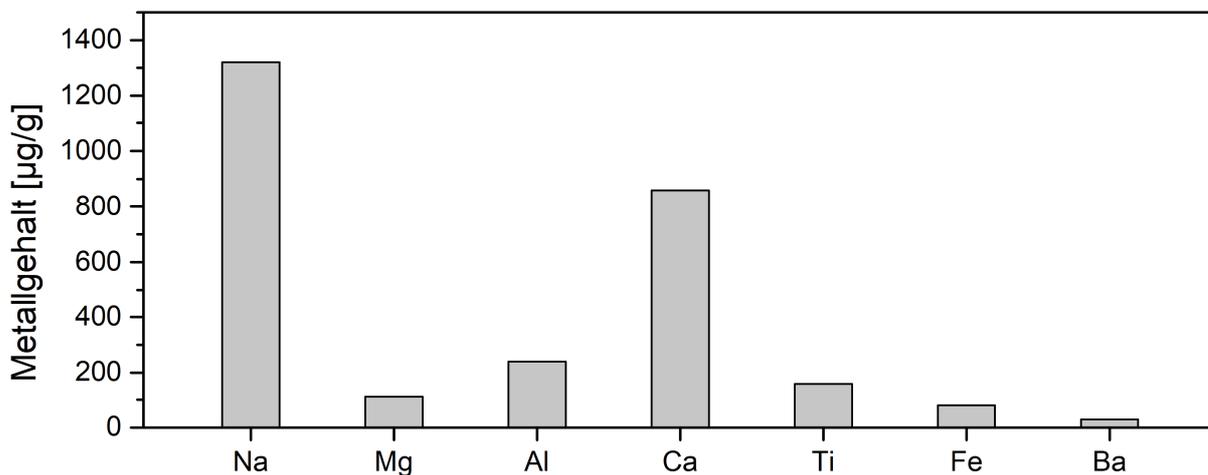


Abb. 15: Metallgehalte ausgewählter Metalle in Silica Gel 60 (0.040–0.063 mm) mit der Item-Nummer 1.09385 von Merck, Auszug aus dem Technischen Datenblatt des Produktes, gemessen mittels ICP-MS.

Die beiden Metalle mit den höchsten Gewichtsanteilen im Kieselgel, Natrium und Calcium, sind gleichzeitig diejenigen, die nach der Säulenchromatographie unerwartet in Erscheinung traten. Vor allem das Auftreten dieser Metalle bei den Reaktionen, in denen keines der Metalle absichtlich hinzugesetzt wurde, lässt eine Freisetzung aus dem Kieselgel sehr wahrscheinlich erscheinen.

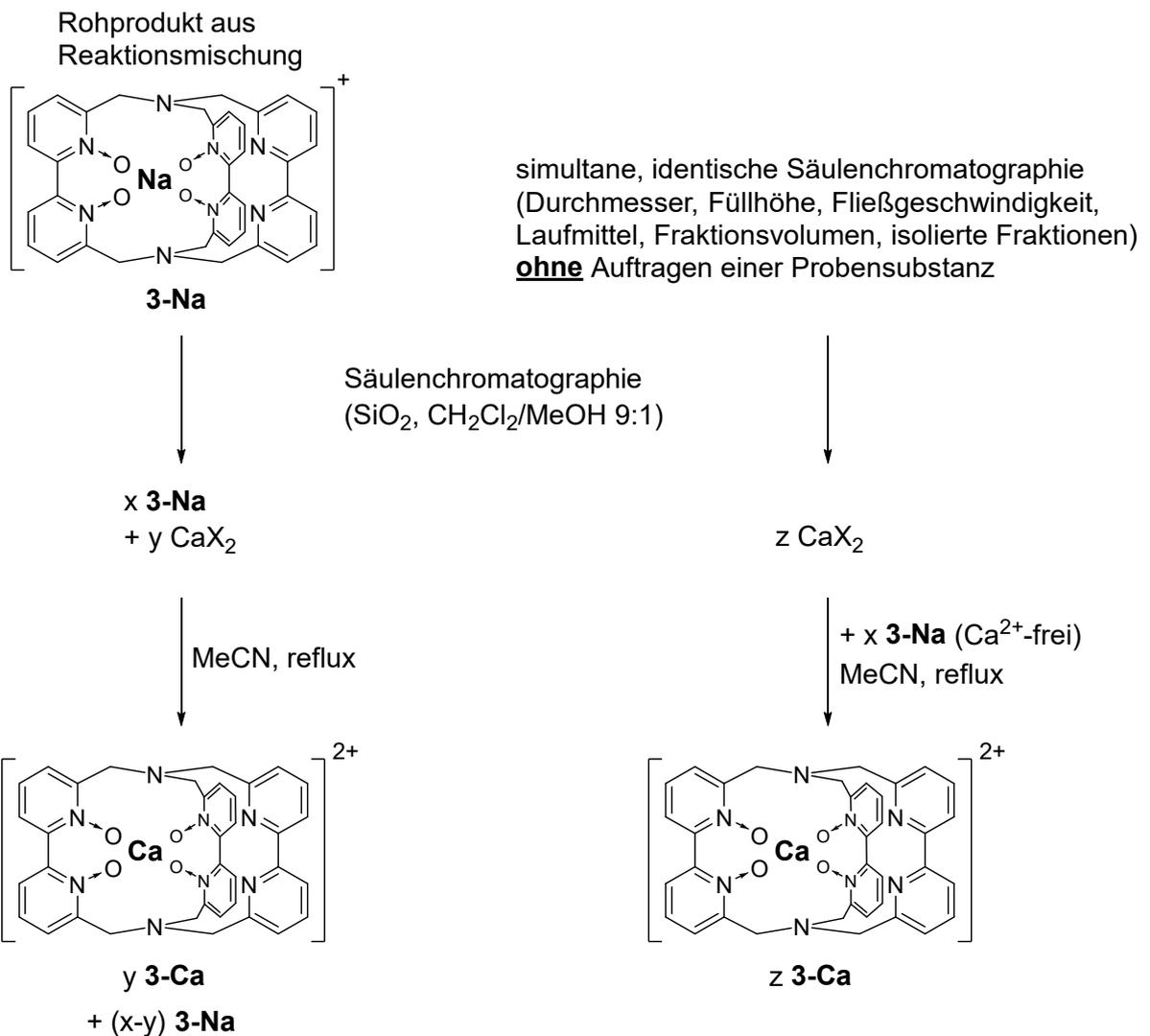
Obwohl ein Calcium-Gehalt von weniger als 1 % zunächst gering erscheinen mag, fällt dieser bei den großen Mengen an Kieselgel doch sehr deutlich ins Gewicht. In einer typischen Säulenchromatographie mit 25 g Kieselgel sind beispielsweise 21.5 mg Calcium ($\cong 0.54$ mmol Ca) enthalten. Nimmt man an, dass **3-Na** das enthaltene Calcium vollständig aus dem Material wäscht, wäre dies ausreichend Ca^{2+} , um fast 400 mg **3-Na** zu **3-Ca** umzusetzen. Diese einfache Abschätzung zeigt, dass selbst bei unvollständiger Elution der enthaltenen Metallsalze bei weitem genug Ca^{2+} -Ionen in das Material gelangen, um signifikante Mengen des Komplexes **3-Ca** zu generieren.

Der Ca-Anteil im nach der Säulenchromatographie von **3-Na** isolierten Material schwankt von Experiment zu Experiment. Aus ICP-OES-Messungen und der Quantifizierung der zu **3-Ca** umgesetzten Menge ergaben sich Gehalte zwischen 0.7 % und 1.1 %. Eine Quantifizierung des Na-Gehaltes war aufgrund der Allgegenwärtigkeit von Na nicht möglich. Es ist wahrscheinlich, dass diverse Parameter der Säulenchromatographie (Laufmittel, Menge an Kieselgel im Verhältnis zur Probenmenge, Fließgeschwindigkeit) den Na- und Ca-Gehalt im isolierten Material beeinflussen. Zusätzlich erschwert die Unkenntnis der Gegenionen der Na^+ - und Ca^{2+} -

Ionen aus dem Kieselgel Aussagen über Stoffmengenanteile der enthaltenen Spezies.

Alle beschriebenen Problematiken im Hinblick auf mobile Na^+ - und Ca^{2+} -Ionen ließen sich durch einen Wechsel der stationären Phase beseitigen. Wird **3-Na** über Aluminiumoxid (neutral, Aktivität I) chromatographiert und das Material anschließend ohne Zugabe eines Lanthanoid-Salzes in Acetonitril erhitzt, findet keinerlei Reaktion statt.^[56] Die Umsetzung von **3-K** während der Chromatographie zu **3-Na** tritt bei Aluminiumoxid als stationärer Phase nur in äußerst geringem Maße auf.

Da bei der Säulenchromatographie von **3-Na** mit sehr polarem Laufmittel (Dichlormethan/Methanol 9:1, teilweise als Gradient 9:1 → 4:1) gearbeitet wurde, wurde auch in Erwägung gezogen, dass unter diesen Bedingungen mobile Ionen ohne die Beteiligung von **3-Na** aus dem Material ausgewaschen werden. Zur Unterscheidung zwischen einer „passiven“ Elution durch das verwendete Laufmittel und einer „aktiven“ Elution durch **3-Na** wurde das in Abb. 16 skizzierte Experiment durchgeführt.



Fragestellung: Wird ohne **3-Na** genau so viel Ca²⁺ bei der LC ausgewaschen und zu **3-Ca** umgesetzt wie mit **3-Na**, oder: ist $y = z$?

Abb. 16: Darstellung des durchgeführten Experiments zur Klärung des Mechanismus, durch den Ca²⁺-Ionen aus Kieselgel ausgewaschen werden.

Dabei wurde eine definierte Menge des Produktgemisches der zu **3-Na** führenden Reaktion wie üblich über Kieselgel chromatographiert wohl wissend, dass danach ebenfalls Na⁺- und Ca²⁺-Salze unbekannter Zusammensetzung und Menge im Material enthalten sein würden. Simultan wurde eine „Blindchromatographie“ ohne Probensubstanz durchgeführt, die in allen relevanten Parametern vergleichbar zu der Säulenchromatographie von **3-Na** war. Sollte es sich um eine Elution durch das Laufmittel unabhängig von der Präsenz von **3-Na** handeln, müssten in beiden Proben ähnliche Mengen Calcium enthalten sein. Die Auswertung der enthaltenen Calcium-

Menge erfolgte durch anschließendes Erhitzen des Materials (im Fall der Blindsäule nach Zugabe von **3-Na**), wobei erfahrungsgemäß die Umsetzung zu **3-Ca** eintritt. Damit in beiden anschließenden Reaktionen die gleiche Menge an **3-Na** für eine eventuelle Reaktion zur Verfügung steht, wurde nach dem Erhitzen des Materials aus der SiO₂-Chromatographie eine NMR-spektroskopische Quantifizierung der enthaltenen Mengen von **3-Na** und **3-Ca** durchgeführt. Anschließend wurde die Stoffmenge **3-Na** (über Al₂O₃ chromatographiert) zum Eluat der Blindsäule gegeben, die der Summe der ermittelten Stoffmengen von **3-Na** und **3-Ca** nach der Umsetzung entspricht.

Nach der üblichen Chromatographie über Kieselgel ergaben sich 35 mg eines farblosen Feststoffes, der laut Quantifizierung lediglich zu 65 % (\pm 22.8 mg) aus **3-Na** bestand. Im ¹H-NMR-Spektrum waren allerdings keinerlei Verunreinigungen zu sehen, weswegen davon ausgegangen wurde, dass anorganische Salze und womöglich Wasser die restlichen 35 % in der Substanz ausmachen. Aus den identischen Fraktionen der Blindsäule wurde 1.0 mg farbloser Feststoff isoliert. Dieser wurde mit 22.8 mg **3-Na** (frei von Na⁺- und Ca²⁺-Salzen, über Al₂O₃ chromatographiert) versetzt und beide Stoffgemische wurden unter identischen Bedingungen in Acetonitril erhitzt (Details siehe Experimententeil). Die NMR-Spektren der so erhaltenen Produktmischungen zeigten erhebliche Unterschiede. Im ersten Fall des über SiO₂ chromatographierten Materials zeigte sich eine etwa 2:1-Mischung von **3-Na** und **3-Ca**, was einem Umsatz von 32 % des anfänglich vorhandenen **3-Na** zu **3-Ca** entspricht. Das mit **3-Na** versetzte Eluat der Blindsäule zeigte nach der Reaktion keinerlei Anzeichen für das Vorhandensein von **3-Ca** und es konnte ausschließlich das zugesetzte **3-Na** gefunden werden. Dieses Experiment deutet darauf hin, dass die Verbindung **3-Na** aktiv Ca²⁺-Ionen aus Kieselgel herauslösen und aus dem Material heraustransportieren kann. Auf der Basis der durchgeführten Experimente lässt sich diese Aussage nicht zwingend auf Na⁺-Ionen übertragen. Durch das stets beobachtete gleichzeitige Auftreten der Verunreinigungen beider Ionen und die große Massendifferenz zwischen dem Eluat der Blindsäule und den anorganischen Bestandteilen des Silica-Eluats von **3-Na** erscheint dies zumindest sehr plausibel. Die Klärung der genauen, strukturellen Ursache für diese bemerkenswerte Eigenschaft von **3-Na** ist von großem Interesse. Aufgrund der obigen Ergebnisse ist es naheliegend, eine Koordination der mobilisierten Na⁺- und Ca²⁺-Ionen anzunehmen, die letztendlich eine Elution mit dem Kryptat **3-Na** zur Folge hat. Die Erfahrungen mit anderen Kryptanden ähnlicher Struktur helfen dabei, die Koordinationsmöglichkeiten

einzugrenzen. Für **2-Na** wurde beispielsweise keine Kontamination mit Na^+ oder Ca^{2+} beobachtet. **2-Ag** kann ohne unerwünschten Metallaustausch über Kieselgel chromatographiert werden.

Aufschluss über die mögliche strukturelle Ursache gibt eine vergleichende Betrachtung von Komplexen der Liganden **1 – 3** (Abb. 17).

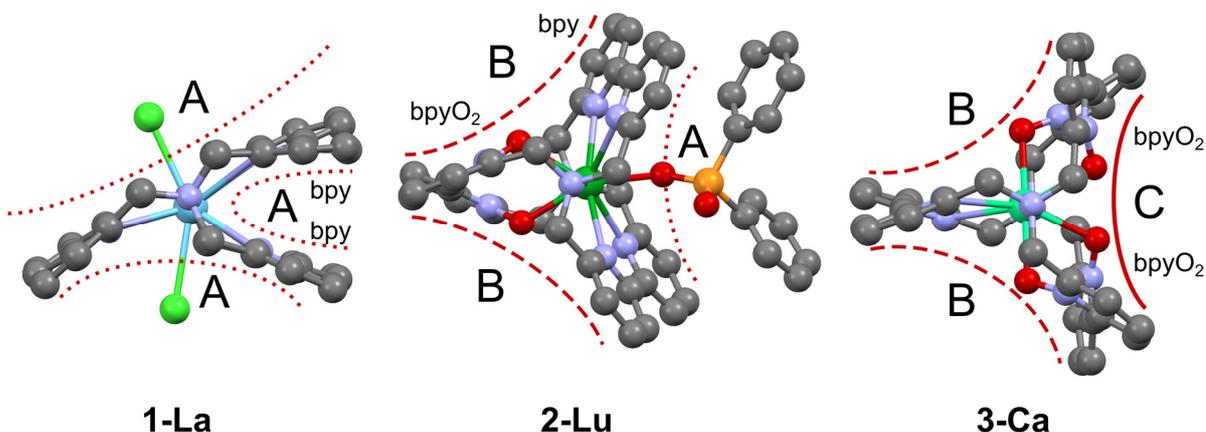


Abb. 17: Vergleich von Ausschnitten aus den Molekülstrukturen von **1-La**(Cl⁻)₃^[70], **2-Lu**(PPh₂O₂⁻)(PF₆⁻)₂ und **3-Ca**(CF₃COO⁻)₂.^[56] Wasserstoff-Atome, Anionen außerhalb der ersten Koordinationssphäre und Lösemittel-Moleküle sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht gezeigt. Die Struktur des Komplexes **2-Lu** ist nicht publiziert und wird hier ausschließlich zu Visualisierungszwecken abgebildet.

Zur Vereinfachung werden folgende Begriffe eingeführt:

- A-Fläche: konkave Oberfläche zwischen zwei bpy-Einheiten,
- B-Fläche: konkave Oberfläche zwischen einer bpy- und einer bpyO₂-Einheit,
- C-Fläche: konkave Oberfläche zwischen zwei bpyO₂-Einheiten.

Im Liganden **1** sind drei A-Flächen vorhanden. Die 2,2'-Bipyridin-Einheiten sind nahezu planar. Dies bewirkt eine unvollständige Abschirmung des koordinierten Metallions, was eine Koordination von weiteren externen Liganden zur Folge hat, hier zwei Cl⁻-Ionen. Durch diese zusätzlichen Liganden und durch intra- sowie intermolekulare π - π -Wechselwirkungen zwischen den Heteroaryl-Einheiten weicht die dargestellte Festkörper-Struktur deutlich von der in Lösung vorhandenen scheinbar D₃-symmetrischen Struktur ab. Eine periphere Koordination eines weiteren Kations ist hier schwer vorstellbar, da die freien Elektronenpaare aller koordinierenden Atome des Kryptanden in das Innere der Kavität gerichtet sind. Des Weiteren ist die Reaktivität des Komplexes offensichtlich elektrophiler Natur, da zwei weitere Anionen koordiniert werden.

Ersetzt man ein 2,2'-Bipyridin durch ein 2,2'-Bipyridin-*N,N'*-dioxid (Kryptand **2**), hat dies weitreichende strukturelle Konsequenzen. Die Symmetrie des Systems verringert sich durch das Wegfallen der C₃-Drehachse, die entlang der Achse N_{Amin}-Metall-N_{Amin'} verläuft. Aufgrund des sterischen Anspruchs der Sauerstoff-Atome sind die beiden Pyridin-*N*-Oxid-Untereinheiten nicht coplanar, sondern weisen einen NC₂C₂N'-Torsionswinkel von 50–60° auf. Durch das partielle Herausdrehen der Sauerstoff-Atome aus dem Inneren der Kavität wird die räumliche Abschirmung des in der Kavität koordinierten Ions verbessert. Die drei konkaven Flächen sind nicht mehr äquivalent, es existieren zwei B-Flächen und eine A-Fläche. Letztere ist der sterisch am wenigsten gehinderte und elektrophilste Teil des Komplexes. Daher findet die Koordination des externen, anionischen Liganden (hier Ph₂PO₂⁻) an den Kryptaten von **2** auch immer an der A-Fläche statt.^[71,72] Eine periphere Koordination eines weiteren Kations ist hier durchaus denkbar durch die teils nach außen gerichtete Elektronendichte der Sauerstoff-Atome. Bisher gibt es aber keine experimentellen Befunde, die eine solche Hypothese stützen.

Wird ein weiteres 2,2'-Bipyridin-*N,N'*-dioxid eingebracht (Kryptand **3**), hat dies ähnliche Konsequenzen wie beim Übergang von **1** zu **2**. Die Symmetrie wird nicht weiter verringert, die Struktur der konkaven Flächen ändert sich jedoch erneut. Es sind zwei B-Flächen und eine C-Fläche vorhanden. Die Koordination eines anionischen Liganden an Komplexe von **3** konnte bisher nicht beobachtet werden, was mit der deutlich erhöhten räumlichen Abschirmung des Zentralions in Zusammenhang gebracht werden kann. Die C-Fläche stellt das einzige Strukturmerkmal dar, welches in **1** und **2** nicht auftritt. Daher ist es sehr wahrscheinlich, dass das Vorhandensein der C-Fläche in **3** eng mit der beobachteten Mobilisierung von Metallionen verbunden ist. Die Koordination externer Kationen an die beiden elektronenreichen Sauerstoff-Atome auf der C-Fläche wäre eine plausible Erklärung für die Mobilisierung der im Kieselgel enthaltenen Na⁺- und Ca²⁺-Ionen während der Chromatographie. Aufgrund der räumlichen Gegebenheiten ist durchaus auch die Bildung eines 2:1-Komplexes von **3-Na** und Na⁺ bzw. Ca²⁺ denkbar. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema sollten sich auf die Beobachtung der vermuteten peripheren Koordination von Metallionen an **3-Na** oder andere Komplexe von **3** konzentrieren.

Nachdem sowohl die Identität der Verunreinigung und die Herkunft der Ca²⁺-Ionen geklärt waren, wurde für weitere Untersuchungen **3-Ca** über eine gezielte Synthese hergestellt. Die Reaktion von **3-Na** (über Al₂O₃ chromatographiert) mit Ca(OTf)₂ in Acetonitril liefert in guten Ausbeuten (69 %) den Komplex **3-Ca**(OTf)₂, der wiederum

nach Säulenchromatographie über Al_2O_3 erhalten werden konnte. **3-Ca**(TfO⁻)₂ verhält sich erwartungsgemäß nahezu identisch wie **3-Ca**(CF₃COO⁻)₂ im Hinblick auf spektroskopische Eigenschaften, Molekülstruktur und Reaktivität. **3-Ca**(TfO⁻)₂ kristallisiert ebenfalls in der monoklinen Raumgruppe C2/c (Raumgruppe Nr. 15) mit sehr ähnlichen Zellparametern wie **3-Ca**(CF₃COO⁻)₂ (Vergleich der Strukturen siehe Anhang). Bei den Bindungslängen und -winkeln sowie den Torsionswinkeln zeigen sich ebenfalls nur geringe Unterschiede.

Aufgrund der ungewöhnlichen Entdeckungsgeschichte von **3-Ca** war naheliegend, dass es sich bei **3-Ca** um einen besonders stabilen Ca^{2+} -Komplex handelt. Während der Reaktionen von **3-Na** mit $\text{LnCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ herrschte stets ein großer Überschuss sowohl von Ln^{3+} als auch von Na^+ gegenüber Ca^{2+} . Dennoch war **3-Ca** stets das Hauptprodukt der Reaktion und nur minimale Mengen **3-Na** und **3-Ln** wurden isoliert. Abb. 18 gibt eine Übersicht über die denkbaren Metallaustausch-Reaktionen.

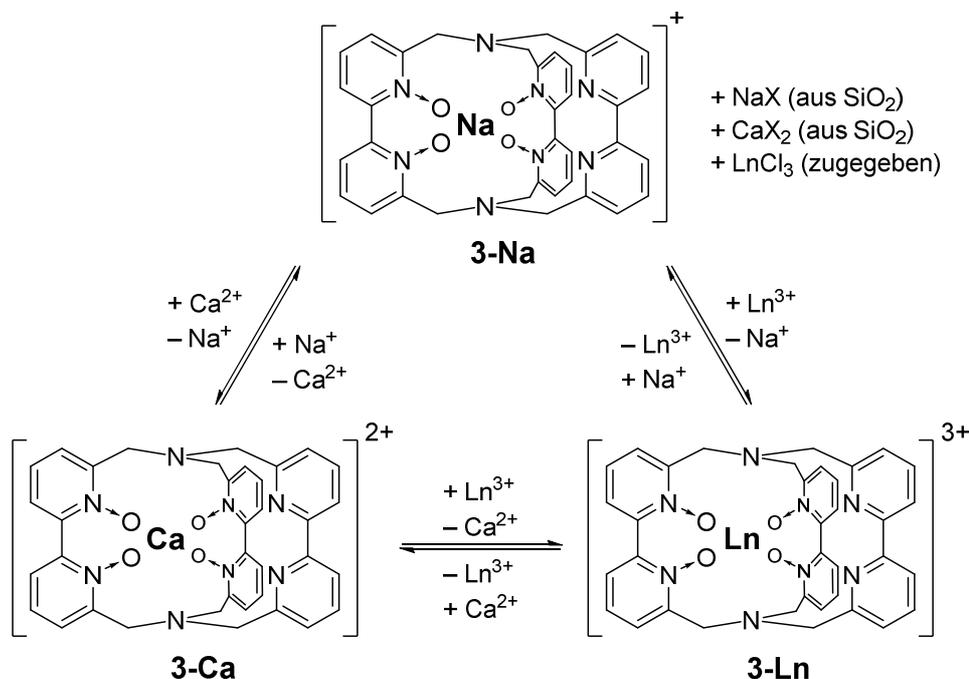


Abb. 18: Schematische Übersicht der theoretisch möglichen Metallaustausch-Reaktionen bei der Umsetzung von **3-Na** mit $\text{LnCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$. Selbsttausch-Reaktionen ohne Nettoumsatz ($\mathbf{3-Na} + \text{*Na}^+ \rightarrow \mathbf{3-Na} + \text{Na}^+$) sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht gezeigt.

Prinzipiell ist also eine Vielzahl an Metallaustausch-Reaktionen möglich, deren Reaktionsgeschwindigkeiten und/oder Gleichgewichtslagen dergestalt sein müssen, dass sich insgesamt eine starke Präferenz zur Bildung von **3-Ca** ergibt.

Über den mechanistischen Ablauf von Metallaustausch-Reaktionen in Kryptaten gibt es bisher keine detaillierten Studien. Es ist jedoch klar, dass die Reaktion mindestens aus den folgenden drei Schritten bestehen muss:

- 1) Annäherung des solvatisierten Metallions an den Na^+ -Kryptat,
- 2) Koordination des eintretenden Ions an zugängliche Teile in der Peripherie des Kryptanden und damit verbunden Freisetzung von Teilen der Solvathülle, beginnende Verdrängung und Solvation des Na^+ -Ions

- 3) Austritt und vollständige Solvatation des Na^+ -Ions, vollständiger Übergang des eintretenden Ions in die Kavität des Kryptanden mit Freisetzung der restlichen Solvensmoleküle.

Grundsätzlich ist auch ein umgekehrt ablaufender Mechanismus denkbar, bei dem zunächst das komplexierte Metallion freigesetzt wird und sich erst dann ein anderes Metallion der Kavität annähert und in diese eintritt. Da die intermediäre Bildung eines metallfreien Kryptanden sowohl kinetisch als auch thermodynamisch sehr ungünstig ist, wird dieser mögliche Mechanismus als wenig plausibel eingestuft.

Es ist plausibel anzunehmen, dass mit steigender Lewis-Azidität des Metallions das Abstreifen der Solvathülle mit einem größeren Energieaufwand, gleichzeitig aber die (teilweise) Komplexierung mit einem größeren Energiegewinn verbunden ist.^[29,30] Letzterer Effekt wird für alle Komplexe von Metallionen beobachtet, bei denen Ligandenfeld-Effekte keine (Alkali- und Erdalkalimetallionen) oder eine sehr geringe Rolle (dreiwertige Lanthanoidionen) spielen. Dies ist auch der Grund, warum sich aus Na^+ -Kryptaten in sehr guten Ausbeuten Kryptatkomplexe höher geladener Ionen herstellen lassen. Ausgedrückt in kinetischen und thermodynamischen Parametern, lässt sich die Erwartung wie folgt formulieren: je Lewis-saurer das eintretende Metallion, desto langsamer die Metallaustausch-Reaktion und desto größer die thermodynamische Stabilität des neu gebildeten Komplexes. Dies gilt allerdings aufgrund der starren Natur des Kryptanden und der damit einhergehenden begrenzten geometrischen Flexibilität nur mit der Einschränkung, dass das eintretende Ion im passenden Größenbereich für den jeweiligen Kryptanden und nicht deutlich größer oder kleiner sein darf. Für besonders kleine Metallionen (z.B. Be^{2+} , Al^{3+}) wäre also wieder mit einer Abnahme der thermodynamischen Stabilität zu rechnen, während zu große Ionen nicht vollständig in die Kavität eintreten können und wahrscheinlich peripher koordiniert werden.

Die stets gefundene hohe Selektivität für **3-Ca** als Hauptprodukt der Reaktion lässt sich in drei Grenzfällen betrachten.

- 1) **3-Ca** ist thermodynamisches und kinetisches Produkt.
- 2) **3-Ca** ist thermodynamisches Produkt.
- 3) **3-Ca** ist kinetisches Produkt.

Um dem Ursprung dieser hohen Selektivität weiter auf den Grund zu gehen, wurden Metallaustausch-Experimente mit **3-Na**, **3-Ca** und weiteren Metallkomplexen von **3**

durchgeführt. Alle zu dieser Thematik durchgeführten Experimente wurden mit **3-Na** durchgeführt, welches über Al_2O_3 chromatographiert wurde und nicht mit unerwünschten Metallsalzen kontaminiert war. Als Metallsalze wurden stets die Triflate der jeweiligen Metalle eingesetzt. In Abb. 19 sind die durchgeführten Reaktionen in Übersicht dargestellt. Die Angaben unter den Kryptatkomplexen stellen keine isolierten Ausbeuten der Komplexe dar, sondern geben aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ermittelte relative Produktverteilungen wieder.

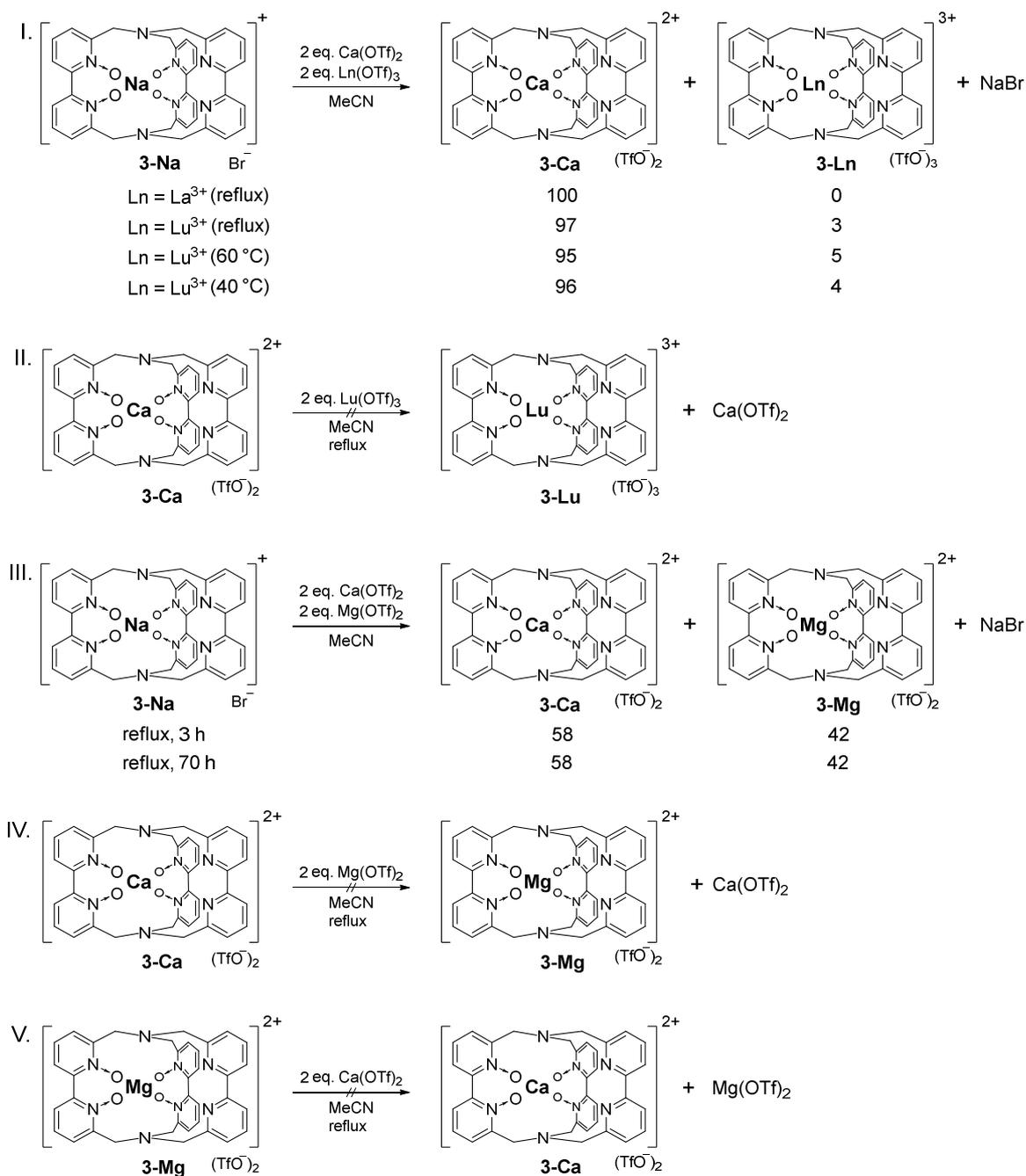


Abb. 19: Durchgeführte Metallaustausch-Experimente zum besseren Verständnis der außerordentlich hohen Selektivität zugunsten **3-Ca**, Details zur genauen Durchführung sind im Experimentalteil zu finden.

Zunächst wurde die lange unbewusst vorhandene Konkurrenz zwischen Ca^{2+} und Ln^{3+} untersucht (Experiment I). Dazu wurde **3-Na** mit jeweils zwei Äquivalenten $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ und $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ in Acetonitril umgesetzt. Um Lanthanoide mit verschiedenen Lewis-Aziditäten zu vergleichen, wurde die Reaktion mit La^{3+} und Lu^{3+} durchgeführt. Bei der Konkurrenzreaktion mit $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ und $\text{La}(\text{OTf})_3$ bildet sich ausschließlich **3-Ca**. Mit $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ dagegen wird wenig **3-Lu** gebildet, aber auch hier entsteht **3-Ca** überwiegend. Das Produktverhältnis **3-Ca/3-Lu** zeigt keinen signifikanten Trend in Abhängigkeit von der Temperatur. Wird **3-Ca** nur mit $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ unter ansonsten gleichen Bedingungen zur Reaktion gebracht, wird **3-Lu** nicht beobachtet (Experiment II). Führt man ein Konkurrenzexperiment mit Mg^{2+} und Ca^{2+} durch (Experiment III), zeigt sich nur eine schwache Selektivität zugunsten der schwächeren Lewis-Säure Ca^{2+} . Versucht man, **3-Ca** in **3-Mg** umzuwandeln, findet keine Reaktion statt (Experiment IV). Das umgekehrte Experiment ausgehend von **3-Mg** liefert das gleiche Resultat (Experiment V).

Vernachlässigt man Löslichkeitseffekte der Triflatsalze als Triebkraft der Reaktionen, deutet Experiment I darauf hin, dass unter den untersuchten Reaktionsbedingungen die Produktbildung nicht kinetisch kontrolliert abläuft. Eine thermodynamisch kontrollierte Produktbildung würde bedeuten, dass die möglichen Produkte unter den Reaktionsbedingungen miteinander im Gleichgewicht stehen und alle kinetischen Barrieren überwunden werden können. In Experiment II gibt es aber keine Hinweise auf die Bildung von **3-Lu** aus **3-Ca**. Außerdem wurde bei Experiment I die Beobachtung gemacht, dass diese Reaktion schneller abläuft als die Umsetzung von **3-Na** mit ausschließlich $\text{Ca}(\text{OTf})_2$. Im letzteren Fall war das Erhitzen der Reaktionslösung unter Rückfluss für mehrere Stunden notwendig, um vollständigen Umsatz von **3-Na** zu erzielen. Unter Anwesenheit von $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ dagegen war bereits nach einer Minute bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ laut DC-Kontrolle keinerlei **3-Na** mehr zu erkennen. Die Konzentrationen der Reaktanden waren in den Experimenten jeweils gleich und die durch die zusätzlichen Ionen verdoppelte Ionenstärke vermag vermutlich derartige Unterschiede in den Reaktionsgeschwindigkeiten nicht zu erklären. Eine ähnliche Beobachtung wurde bereits vorher bei Experimenten zur Bildung von **3-Ca** gemacht. Erhitzte man **3-Na** (über SiO_2 chromatographiert, inkl. der Verunreinigungen) in siedendem Methanol, wurde keine Umsetzung zu **3-Ca** beobachtet. Gab man allerdings $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{ H}_2\text{O}$ hinzu und erhitzte die Mischung erneut, wurde vollständiger Umsatz zu **3-Ca** beobachtet. Diese Ergebnisse lassen eine erhebliche Beschleunigung der Reaktion zu **3-Ca** durch die Anwesenheit von Ln^{3+} -Ionen vermuten.

Die Experimente III–V lassen sich auf mehrere Weisen zu einem schlüssigen Gesamtbild zusammenfügen. Unstrittig ist, dass sich unter diesen Bedingungen zwischen **3-Ca** und **3-Mg** (Experiment IV und V) kein Gleichgewicht einstellt, da beide Komplexe eine hohe kinetische Stabilität besitzen. Die Übertragbarkeit auf Experiment III ist aufgrund der fehlenden Anwesenheit von Na^+ streng genommen nicht vollständig gegeben und hängt davon ab, ob die Rückreaktionen von **3-Ca** bzw. **3-Mg** zu **3-Na** ablaufen. Laufen beide Rückreaktionen ab, stehen **3-Ca** und **3-Mg** über **3-Na** miteinander im Gleichgewicht und das beobachtete Produktverhältnis ist thermodynamisch kontrolliert. Sofern die Rückreaktionen nicht ablaufen, wäre die Produktverteilung das Resultat kinetischer Kontrolle. Ähnlich zu den Experimenten IV und V müsste bei den Rückreaktionen in Experiment III die Verdrängung eines zweifach positiv geladenen Metallions aus dem Kryptand **3** erfolgen. Da diese Reaktion in den Experimenten IV und V nicht abläuft, ist es wenig plausibel anzunehmen, dass eine sehr ähnliche Reaktion in Experiment III stattfindet. Die wahrscheinlichere Hypothese ist, dass die Bildung der Komplexe **3-Ca** und **3-Mg** in Experiment III kinetisch kontrolliert verläuft und sich auch bei längerer Reaktionsdauer keine thermodynamisch kontrollierte Produktverteilung einstellt. Im Gegensatz zu Experiment I wird bei gleichzeitiger Umsetzung mit Ca^{2+} und Mg^{2+} keine Beschleunigung der Reaktion beobachtet.

Die schwach ($\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$) bzw. sehr stark ($\text{Ca}^{2+}/\text{Ln}^{3+}$) ausgeprägte Selektivität zugunsten des weniger Lewis-sauren Metallions bei der Konkurrenz zweier Metallionen lässt sich vermutlich auf die schnellere Desolvatation des weniger Lewis-sauren Ions und damit schnellere Reaktion zum Produktkomplex zurückführen. Die Tatsache, dass innerhalb der Lanthanoidionen nur die stärkere Lewis-Säure (Lu^{3+}) mit Ca^{2+} konkurrieren kann, ist nicht intuitiv verständlich. Es liegt aber nahe, dass dieser Trend mit der signifikanten Beschleunigung der Reaktion und einem möglichen, damit verbundenen Wechsel des Reaktionsmechanismus zu tun hat.

Die Experimente I und II legen nahe, dass die Konkurrenzreaktion I durch eine unbekannte Komponente katalysiert abläuft und **3-Ca** entweder thermodynamisch oder thermodynamisch und kinetisch das bevorzugte Produkt ist. Die Experimente III–V lassen nicht vermuten, dass die Reaktion in Experiment III katalysiert wird. Hier scheint die Bildung von **3-Ca** entweder als kinetisch oder als kinetisch und thermodynamisch bevorzugtes Produkt wahrscheinlich. Über die relativen thermodynamischen Stabilitäten von **3-Mg**, **3-Ca**, **3-La** und **3-Lu** kann auf der Basis dieser Daten in Ermangelung sicherer thermodynamischer Kontrolle keine Aussage

gemacht werden. Abschließend gelingt es nicht, die bevorzugte Bildung von **3-Ca** zweifelsfrei in einen der drei oben erwähnten Grenzfälle einzuordnen. Es erscheint jedoch plausibel anzunehmen, dass die Bildung von **3-Ca** mindestens kinetisch, vermutlich sogar kinetisch und thermodynamisch bevorzugt ist gegenüber der Bildung der jeweils anderen möglichen Komplexe von **3**.

Kryptatkomplexe sind aufgrund der helikalen Anordnung der koordinierenden Atome, die sich bei der Koordination ausbildet, chiral. In den meisten Fällen sind die Strukturen dynamisch, sodass die Enantiomere sich schnell ineinander umwandeln und keine Chance besteht, die reinen Enantiomere zu isolieren. Ist jedoch mindestens eine Bipyridin-*N,N'*-dioxid-Einheit vorhanden, ist die helikale Chiralität des gesamten Kryptatkomplexes mit der axialen Chiralität der *N,N'*-Dioxid-Einheit verknüpft. Da die Inversion der axialen Chiralität mit der Überwindung einer hohen Aktivierungsbarriere verbunden ist, kann man so enantiomerenreine Kryptatkomplexe mit hohen Stabilitäten gegenüber Racemisierung und Dekomplexierung darstellen. Bisher wurde dies für die entsprechenden Lanthanoid-Komplexe des Kryptanden **2** und eines eng verwandten Kryptanden mit einer Biscarbolin-Einheit gezeigt.^[73–75]

Im Kontext der hier behandelten Thematiken bietet die Verfügbarkeit enantiomerenreiner (oder mindestens enantiomerenangereicherter) Komplexe eine zusätzliche Möglichkeit zur Untersuchung der Komplexbildungsreaktion. Aus eventuellen zeitlichen Veränderungen der Enantiomerenreinheit in einem Experiment könnten Aussagen über die Kinetik und den stereochemischen Ablauf der Reaktion abgeleitet werden.

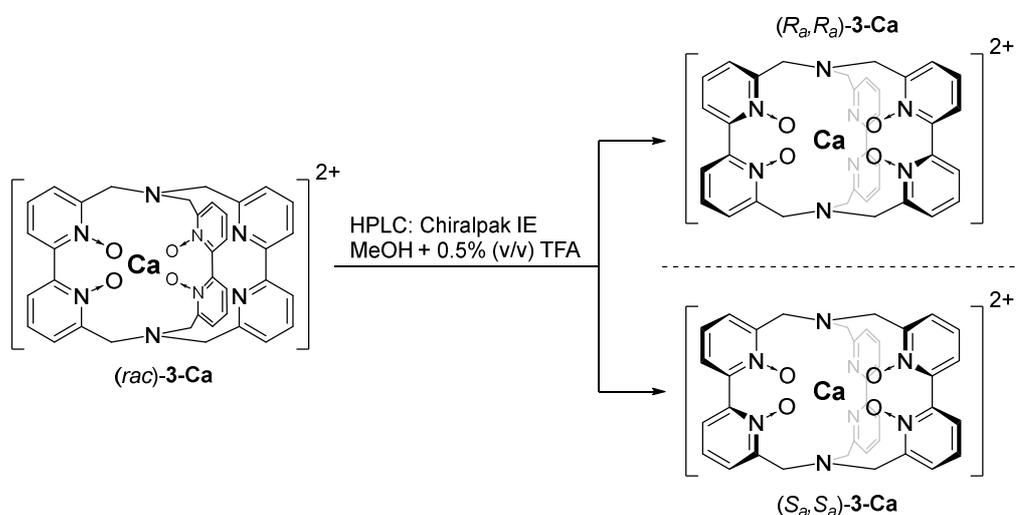


Abb. 20: Racematspaltung von **3-Ca** mittels HPLC über eine enantiomerenreine, polysaccharidbasierte stationäre Phase.

Abb. 20 zeigt die mittels HPLC durchgeführte Racematspaltung von **3-Ca**, dem ersten Kryptatkomplex eines zweiwertigen Metalls, der in enantiomerenreiner Form erhalten werden konnte. Im Folgenden wird das früher eluierte Enantiomer mit **3-Ca-ent1** und das später eluierte Enantiomer mit **3-Ca-ent2** bezeichnet.

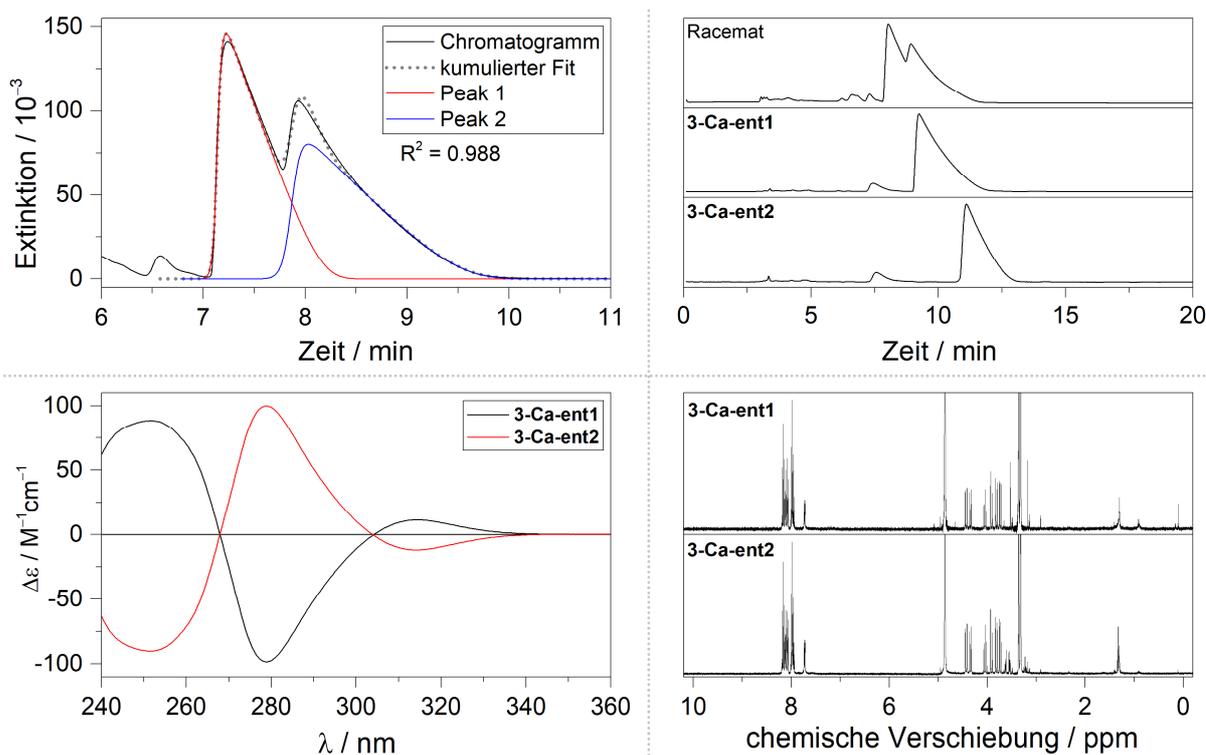


Abb. 21: oben links: Chromatogramm der Racematspaltung mittels semipräparativer HPLC mit Peakfit (Details siehe Kapitel 5.6); oben rechts: analytische Chromatogramme des racemischen Ausgangsmaterials und der isolierten reinen Enantiomere; unten links: Circulardichroismus-Spektren ($d = 1 \text{ mm}$) von **3-Ca-ent1** (schwarz, $c = 0.59 \text{ mM}$) und **3-Ca-ent2** (rot, $c = 0.44 \text{ mM}$) in Methanol; unten rechts: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (400 MHz , CD_3OD) von **3-Ca-ent1** (oben) und **3-Ca-ent2** (unten).

Abb. 21 zeigt eine Übersicht der Analysen, die im Kontext der Racematspaltung durchgeführt wurden. Wird **3-Ca** über eine Chiralpak IE-Säule chromatographiert, sind zwei unvollständig getrennte Peaks mit ausgeprägtem Tailing zu sehen. Die einzelnen Peaks lassen sich mithilfe eines Fittings gut approximieren und weisen annähernd identische Flächeninhalte auf (Details siehe Anhang), wie es für Enantiomere in einer racemischen Mischung zu erwarten ist. Trotz der unzureichenden Trennschärfe lassen sich die beiden Spezies trennen und können in reiner Form erhalten werden. Die CD-Spektren der beiden isolierten Stoffe sind exakt spiegelbildlich, darüber hinaus zeigen sie identische $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. In ihrer Gesamtheit zeigen diese Ergebnisse, dass es sich bei den isolierten Verbindungen um die reinen Enantiomere von **3-Ca** handelt.

Im Kryptand **3** liegen zwei axial chirale Bipyridin- N,N' -dioxid-Einheiten vor, deren Konfigurationen sich gegenseitig bedingen, da die jeweiligen Molekülteile durch nichtkovalente Wechselwirkungen miteinander interagieren. Im Gegensatz zu Komplexen des Kryptanden **2** sind hier die Ringe innerhalb der Bipyridin-Einheit nicht

coplanar angeordnet. Durch die Sauerstoff-Atome auf beiden Seiten wird der Torsionswinkel $N_{py}-C-C-N_{py}$ deutlich vergrößert und beträgt 27° (**3-Ca**(TfO⁻)₂) bzw. 37° (**3-Ca**(CF₃COO⁻)₂). Die (*R_a*, *S_a*)/(*S_a*, *R_a*)-Strukturen sind zwar theoretisch denkbar, aber ließen sich nur mit einer erheblichen Verzerrung des Ligandengerüsts realisieren. Darüber hinaus wären diese Stereoisomere *meso*-Verbindungen und damit achiral. Da eine Konfigurationsumkehr in **3-Ca** nur mit der simultanen Inversion von zwei sterisch stark gehinderten axial chiralen Einheiten realisiert werden kann, lässt sich eine hohe Inversionsbarriere vermuten. Die Realisierbarkeit der Racematspaltung ist ein erstes Indiz, dass diese Vermutung zutrifft. Zur weiteren Untersuchung der Komplexbildungsreaktion wurden die in Abb. 22 gezeigten Experimente durchgeführt. Aufgrund des hohen experimentellen Aufwandes zur Gewinnung enantiomerenreinen Materials wurden die Experimente mit Proben mit einem Enantiomerenüberschuss von 95 % durchgeführt.

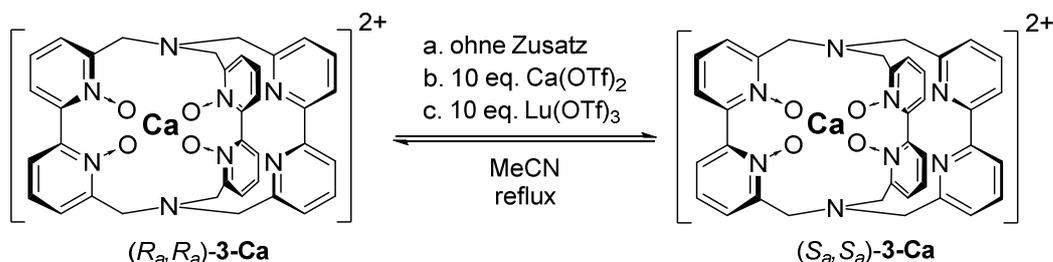


Abb. 22: Studien zur Racemisierung von **3-Ca** unter den Bedingungen der Komplexbildungsreaktion.

Erhitzt man **3-Ca-ent1** (ee \approx 95 % , absolute Konfiguration nicht bekannt) ohne Zugabe externer Metallsalze in Acetonitril, findet keine Racemisierung statt. Das Verhältnis der Enantiomere ist nach 19 Tagen in siedendem Acetonitril unverändert.

Wiederholt man das Experiment in Anwesenheit von 10 Äquivalenten Ca(OTf)₂, um die Möglichkeit einer Racemisierung über einen Selbstaustausch-Mechanismus zu überprüfen, wird ebenfalls keine Veränderung des Enantiomerenüberschusses festgestellt.

Bei der Diskussion der obigen Konkurrenzexperimente (s. S. 44 ff.) wurde zur Erklärung der drastischen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit eine katalytische Aktivität von Ln³⁺-Ionen diskutiert. Dabei wurde die Möglichkeit einer gleichzeitigen, intermediären Koordination von Ca²⁺ und Ln³⁺ in der Peripherie des Kryptanden in Betracht bezogen. Obwohl bereits bekannt war, dass sich zwischen **3-Ca** und **3-Lu** unter diesen Bedingungen kein Gleichgewicht einzustellen scheint, wurde trotzdem die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass durch die Anwesenheit von Lu³⁺ eine

Racemisierung erleichtert wird. Dazu wurde **3-Ca-ent1** (95 % ee) mit 10 Äquivalenten Lu(OTf)₃ zur Reaktion gebracht. Auch unter diesen Bedingungen wird auf der untersuchten Zeitskala (19 Tage) keine Veränderung des Enantiomerenüberschusses beobachtet.

Die durchgeführten Experimente liefern weitere Indizien für die herausragende Stabilität von **3-Ca** und zeigen, dass **3-Ca** äußerst konfigurationsstabil ist. Aus der fehlenden Veränderung der Enantiomerenreinheit kann allerdings nicht zwangsläufig geschlossen werden, dass die Selbstaustausch-Reaktion des Komplexes unter diesen Bedingungen nicht abläuft. Aufgrund der stereochemischen Gegebenheiten wäre es durchaus plausibel, dass die Komplexierung eines freien Ca²⁺-Ions und die Dekomplexierung des koordinierten Ca²⁺-Ions konzertiert ablaufen und keine Zwischenstufe mit einem leeren Kryptanden existiert. Dadurch wären zu jedem Zeitpunkt der Austauschreaktion die *N*-Oxide an ein Ca²⁺-Ion gebunden und die Racemisierungsbarriere wäre nie klein genug, um Racemisierung zu beobachten. Die Selbstaustausch-Reaktion liefere dann zwar ab, würde jedoch nicht zu einer Veränderung der Enantiomerenverhältnisse führen, da sie vollständig unter Erhalt der stereochemischen Information im Molekül abliefe.

Zur Bewertung der thermodynamischen Stabilität und der kinetischen Labilität bietet sich neben der Konkurrenz des Komplexes **3-Ca** gegenüber anderen Metallionen auch die Konkurrenz gegenüber anderen Komplexbildnern mit sehr hohen Affinitäten für Ca^{2+} an. Die stabilsten bekannten mononuklearen Ca^{2+} -Komplexe bilden vielzählige Polyaminocarboxylat-Liganden. Einige Vertreter dieser Ligandenklasse mit den zugehörigen Komplexbildungskonstanten K_f der entsprechenden Ca^{2+} -Komplexe sind in Abb. 23 gezeigt.^[76,77]

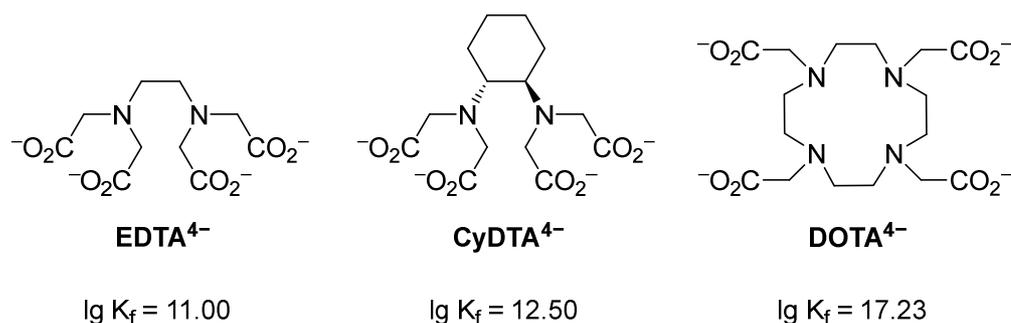


Abb. 23: Strukturen und Komplexbildungskonstanten einiger Chelatoren, die sehr stabile Ca^{2+} -Komplexe bilden. K_f in $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$ in wässriger Lösung bei 298 K.

Die pK_s -Werte der konjugierten Säuren der gezeigten Liganden sind teilweise sehr hoch (z.B. für DOTA: $\text{pK}_{s,4} = 11.36$ ^[76]), sodass die abgebildeten, vollständig deprotonierten Formen nur in stark basischen Lösungen vorliegen. Den im Folgenden beschriebenen Konkurrenzexperimenten liegt die in Abb. 24 dargestellte Gleichgewichtsreaktion zugrunde.

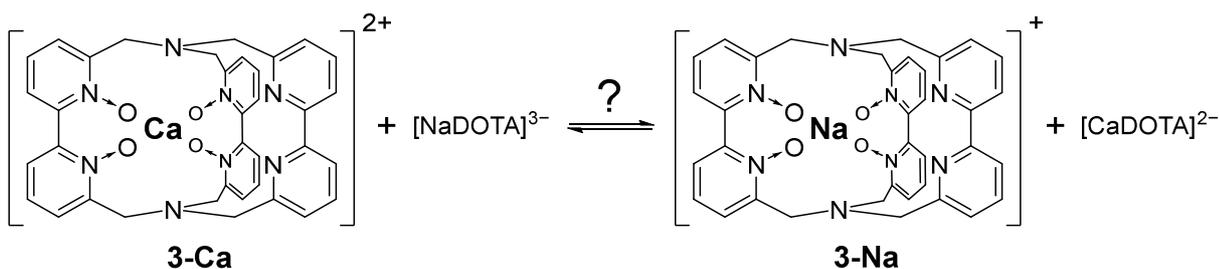


Abb. 24: Untersuchte Gleichgewichtsreaktion zur weiteren Bewertung der Stabilität von **3-Ca**. Alle Experimente wurden in D_2O ($\text{pD} \approx 14$) durchgeführt, Details zur Durchführung siehe Anhang.^[56]

An dieser Stelle sei angemerkt, dass selbst in wässrigen Lösungen vermutlich nie der freie Ligand DOTA^{4-} vorliegt, sondern stets Komplexe mit dem Gegenion der Base, die zur Einstellung des pH-Wertes eingesetzt wurde. Für dieses Experiment wäre es sicher günstiger, eine Base zu verwenden, deren Kation nicht in den Kryptand **3**

hineinpasst, sodass die Wechselwirkung dieses Kations die Gleichgewichtslage nicht relevant beeinflusst. Denkbar wären hier zum Beispiel Me_4N^+ oder Cs^+ . Die Experimente wurden dennoch mit Na^+ als Gegenion durchgeführt, da das umgekehrte Konkurrenzexperiment auch durchgeführt werden sollte (s.u.) und der leere Kryptand **3**, der bei der Verwendung von Cs^+ oder Me_4N^+ das Reaktionsprodukt gewesen wäre, bisher nicht erfolgreich dargestellt werden konnte.

Zunächst wurde **3-Ca** mit einer äquimolaren Menge von DOTA in stark alkalischer Lösung zur Reaktion gebracht. Nachdem sich nach einem Tag bei Raumtemperatur und weiteren drei Tagen bei 37 °C keinerlei Anzeichen für eine Reaktion zeigten und aus den vorhergegangenen Experimenten bereits bekannt war, dass **3-Ca** kinetisch sehr inert ist, wurde die Reaktionsmischung auf 100 °C geheizt. Auch hier zeigte sich nach vier Tagen Reaktionsdauer keinerlei Ca^{2+} -Transfer aus **3-Ca** zu DOTA. Wiederholt man dieses Experiment mit einem großen Überschuss von DOTA (bis zu 77 Äquivalente) gegenüber **3-Ca**, zeigt sich weiterhin keine Reaktion. Um die Reaktivität der Reaktionslösung im Hinblick auf die Komplexbildung von freien Ca^{2+} -Ionen zu belegen, wurde am Ende jedes Austauschexperimentes eine Lösung von $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ in D_2O zugegeben und die Lösung erneut NMR-spektroskopisch vermessen. Es zeigte sich die sofortige Bildung von $[\text{CaDOTA}]^{2-}$, bei weiterer Ca^{2+} -Zugabe erfolgte die Ausfällung von $\text{Ca}[\text{CaDOTA}]$ und/oder $\text{Ca}(\text{OD})_2$.

Führt man das umgekehrte Experiment durch und setzt **3-Na** mit $\text{Na}_2[\text{CaDOTA}]^{[78]}$ unter den identischen Bedingungen um, zeigt sich in den NMR-Spektren kein Anzeichen für die Bildung von **3-Ca**. Nach 16 h bei 100 °C bildet sich jedoch ein amorpher Niederschlag in der Probenlösung. Dies deutet darauf hin, dass die womöglich vorhandenen, sehr kleinen Mengen freier Ca^{2+} -Ionen sofort als $\text{Ca}(\text{OD})_2$ aus der Lösung entfernt werden und somit für einen möglichen Eintritt in den Kryptanden nicht zur Verfügung stehen. Bei diesen hohen pD-Werten kann Ca^{2+} also vermutlich nicht lange genug in Lösung gehalten werden, um zu **3-Ca** zu reagieren. Daher wurde das Experiment unter annähernd neutralen Bedingungen bei pD = 8.0 wiederholt. Hier gilt aufgrund der teilweisen Protonierung des Liganden die oben genannte Komplexbildungskonstante für $[\text{CaDOTA}]^{2-}$ nicht mehr, sodass in keinem Fall quantitative Aussagen getroffen werden könnten. Es zeigen sich nach zehn Tagen bei 100 °C erste Anzeichen für die Bildung von **3-Ca** im NMR-Spektrum und im HPLC-Chromatogramm. Es kann allerdings auf Basis dieser Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, dass die Bildung von **3-Ca** durch Spuren von unkomplexiertem Ca^{2+} aus der Synthese von $\text{Na}_2[\text{CaDOTA}]$ bedingt ist. Sowohl bei

dieser Herkunft als auch bei langsamer Freisetzung aus dem $[\text{CaDOTA}]^{2-}$ -Komplex wären die Ca^{2+} -Konzentrationen sehr gering. Weiterhin ist die Reaktion von **3-Na** zu **3-Ca** in D_2O selbst bei einem Überschuss von Ca^{2+} langsam (50 % Umsatz nach etwa fünf Tagen bei $100\text{ }^\circ\text{C}$), sodass die Reaktionsgeschwindigkeit bei derart geringen Ca^{2+} -Konzentrationen in jedem Fall extrem klein wäre. Eine Unterscheidung bezüglich der Herkunft der Ca^{2+} -Ionen könnte getroffen werden, wenn in einem zukünftigen Experiment die Umsetzung nennenswerter Mengen des $[\text{CaDOTA}]^{2-}$ -Komplexes zurück zum freien DOTA^{4-} bzw. zum entsprechenden $[\text{NaDOTA}]^{3-}$ -Komplex beobachtet würde.

Trotz aller Hemmnisse zeigen diese Ergebnisse erneut, dass **3-Ca** ein sehr inerte Ca^{2+} -Komplex ist. Es besteht auch hier die Problematik, dass sich bei den Austausch-Experimenten vermutlich kein chemisches Gleichgewicht einstellt, sodass keine Aussagen über die thermodynamische Stabilität von **3-Ca** getroffen werden können.

3.3 $\text{Na}^+\text{C}[\text{bpyO}_2\cdot\text{bpyO}_2\cdot\text{bpyO}_2]$ – ein vollständig *N*-oxidierter Tris(2,2'-bipyridin)-Kryptat (Unveröffentlichte Ergebnisse)

In diesem Kapitel werden an mehreren Stellen nicht von mir erzielte Ergebnisse gezeigt. Dies ist nötig, um die von mir erzielten Ergebnisse adäquat in einen Kontext einzuordnen. Ohne die Einbeziehung dieser Ergebnisse wäre das Zustandekommen der Ergebnisse unklar und lückenhaft. Es wird an dieser Stelle noch einmal ausdrücklich auf die Erklärung zu Beiträgen anderer Personen am Anfang dieser Arbeit verwiesen.

Im Zuge der Arbeiten am Thema des vorigen Abschnitts bestand zwischenzeitlich die Hypothese, dass es sich bei der unbekanntenen Verunreinigung um einen Na^+ -Kryptat handelt, der sich hinsichtlich Anzahl und/oder Anordnung der *N*-Oxide vom Edukt **3-Na** unterscheidet. Dabei wurde unter anderen der an den Pyridinen vollständig *N*-oxidierte Kryptat **4-Na** (Abb. 25) in Betracht gezogen.

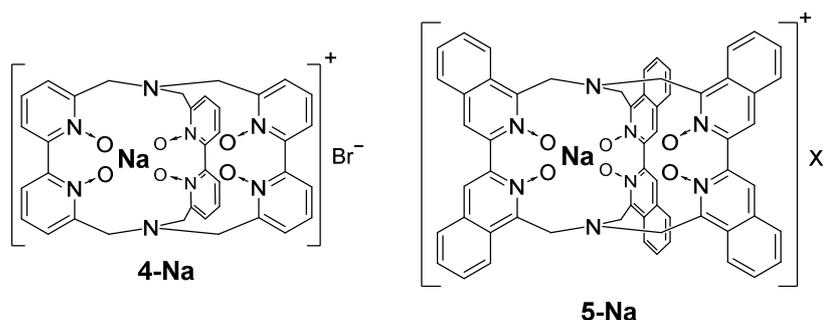


Abb. 25: Strukturen des Kryptats **4-Na** und des publizierten, strukturell eng verwandten Komplexes **5-Na**.

In der Literatur ist der strukturell eng verwandte Komplex **5-Na** mit drei 3,3'-Biisochinolin-*N,N'*-dioxid-Einheiten bereits beschrieben worden.^[79] Die dort berichtete Synthese verläuft über die Reaktion von *in situ* aus NH_4HCO_3 gebildetem NH_3 und 1,1'-Bis(bromomethyl)-3,3'-biisochinolin-*N,N'*-dioxid im Verhältnis 2:3 in Gegenwart von Na^+ als Templat-Ion. In den entsprechenden Publikationen sind die Identität und Reinheit von **5-Na** nicht eindeutig belegt und die von den Autoren durchgeführte Analytik ist knapp beschrieben, weswegen diese Ergebnisse anfangs in Zweifel gezogen wurden. Ein Versuch zur Synthese von **4-Na** nach dieser Route wurde zwar durchgeführt, zunächst jedoch als erfolglos bewertet. Daraufhin wurde von meinem Kollegen Tobias Haas eine Synthese von **4-Na** entwickelt, die ähnlich wie die Synthese von **3-Na** (Abb. 9) über eine 2:1-Reaktion von bpyBr_2O_2 und dem passenden Diamin, in diesem Fall $\text{bpyO}_2(\text{NH}_2)_2$, verläuft.^[80] Da bpyO_2Br_2 literaturbekannt ist und

in guten Ausbeuten dargestellt werden kann, bestand die Herausforderung darin, das Diamin $\text{bpyO}_2(\text{NH}_2)_2$ (oder eine geschützte Variante davon) herzustellen. Abb. 26 stellt schematisch die von Tobias Haas durchgeführten Synthesen dar, die zur erstmaligen Darstellung und Isolierung von **4-Na** führten.

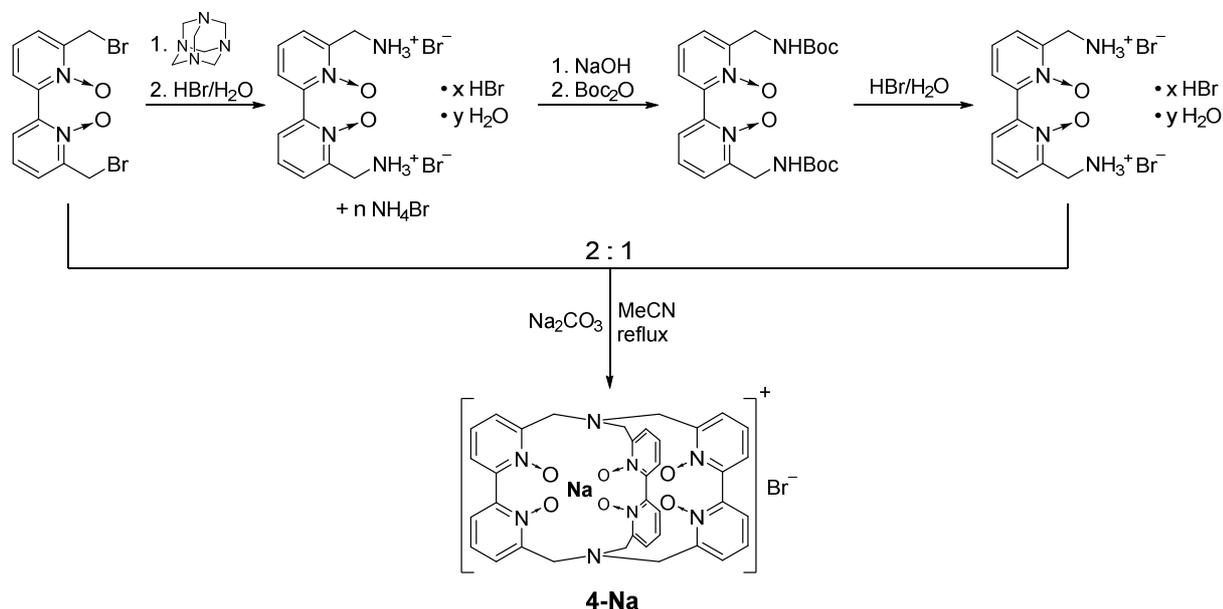


Abb. 26: Erstmalige Synthese des am Pyridin vollständig *N*-oxidierten Kryptats **4-Na**. Alle in dieser Abbildung gezeigten Synthesen wurden von Tobias Haas durchgeführt und sind in dieser Arbeit lediglich zur Einordnung der von mir erzielten Ergebnisse dargestellt.

Das von Tobias Haas in der Synthese von **4-Na** eingesetzte protonierte Diamin lag bereits nach der Aminierung mit Urotropin vor, musste jedoch noch von NH_4Br getrennt werden, welches in der Makrobicyclisierungsreaktion zur Bildung von diversen Nebenprodukten geführt hätte. Zu diesem Zweck wurden die Boc-Schutzgruppen eingeführt, die eine chromatographische Reinigung über Silica ermöglichen. Aufgrund der vielen Reaktionsschritte, die für die Herstellung des Diamins nötig waren und der geringen Löslichkeit des Ausgangsmaterials bpyO_2Br_2 ist die Herstellung größerer Mengen des Boc-geschützten Diamins $\text{bpyO}_2(\text{NHBoc})_2$ auf diesem Weg ungünstig. Darüber hinaus traten Probleme bei der Reproduzierbarkeit der Synthesen auf.

Um diese Probleme bei der Darstellung von **4-Na** zu beseitigen, wurden von mir diverse Versuche unternommen, eine effizientere Synthese einer geeigneten Diamin-Vorstufe zu entwickeln. Die Verwendung der Boc-Schutzgruppe wurde beibehalten, da diese unter anderem den Vorteil besitzt, dass das leicht deprotonierbare Imid Boc_2NH günstig kommerziell verfügbar ist und so Aminierung und Boc-Schutzung über eine einzige nucleophile Substitution durchgeführt werden können. Bei allen anderen

gängigen Carbamat-Schutzgruppen für Amine erfolgt die Einführung in der Regel über elektrophile Reagenzien wie die entsprechenden Anhydride oder Säurechloride, sodass zunächst das primäre Amin dargestellt werden muss, was bereits problematisch sein kann.

Um den synthetischen Zugang zu **4-Na** zu erleichtern, wurden ausgehend von verschiedenen 2,2'-Bipyridin-Vorstufen die in Abb. 27 dargestellten Reaktionen durchgeführt.

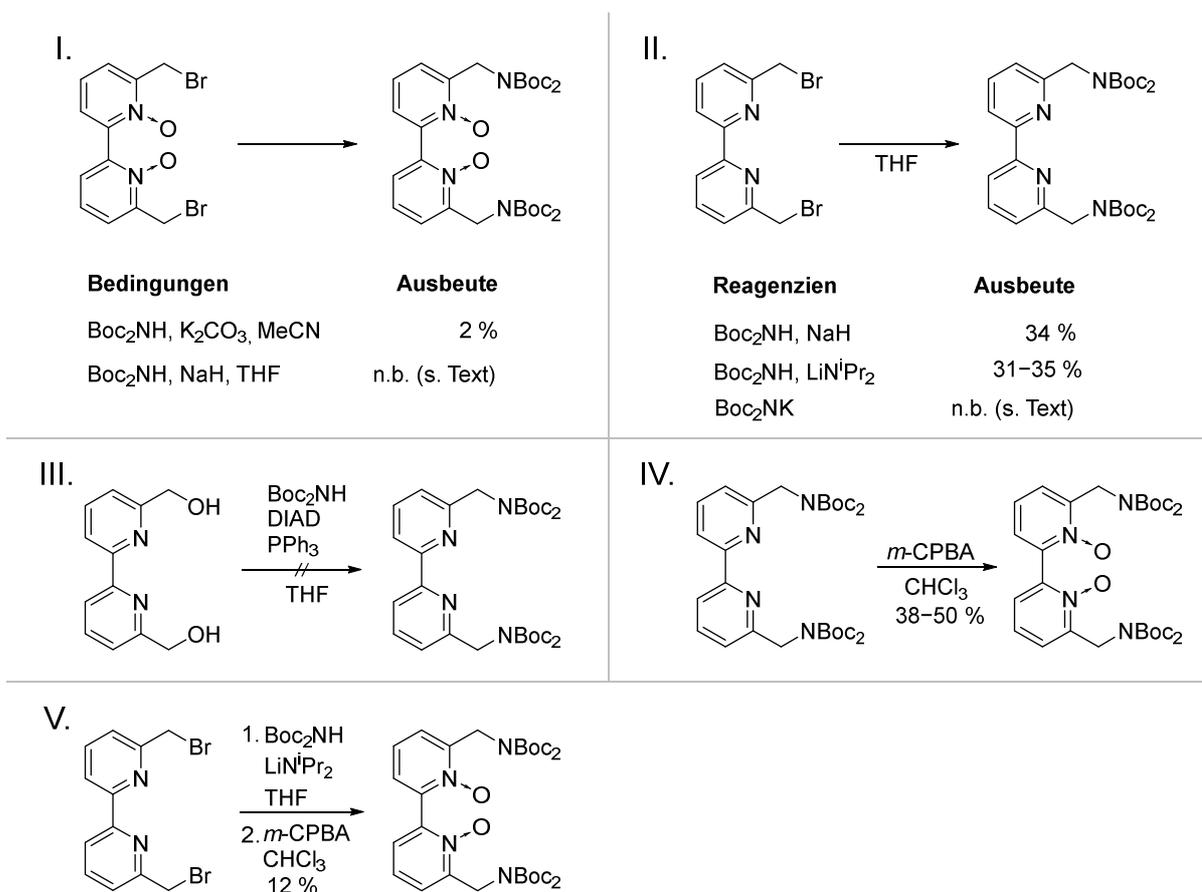


Abb. 27: Reaktionen zur Darstellung des Bausteins $\text{bpyO}_2(\text{NBoc}_2)_2$ für die Synthese von **4-Na** (n.b.: nicht bestimmbar).

Zunächst wurde die naheliegende Reaktion des gut verfügbaren bpyO_2Br_2 mit Boc_2NH in Anwesenheit einer Base (Reaktion I) untersucht. Die Einführung einer NBoc_2 -Gruppe unter diesen Bedingungen ist literaturbekannt und führte mit ähnlichen Substraten in guten Ausbeuten zu den jeweiligen Produkten.^[81–88] Beide Reaktionen lieferten das gewünschte Produkt nur in geringen Mengen. Bei der Reaktion mit K_2CO_3 in Acetonitril wurde $\text{bpyO}_2(\text{NBoc}_2)_2$ in 2 % Ausbeute erhalten. Für die Reaktion mit NaH in THF kann keine Ausbeute angegeben werden, da das Produkt nie rein erhalten wurde (Details siehe Experimentalteil). Aufgrund der praktischen Erfahrungen bei der

Durchführung der Synthesen ist die wahrscheinlichste Ursache für die niedrigen Ausbeuten die sehr geringe Löslichkeit des eingesetzten Dibromids in allen gängigen, mit dieser Reaktion kompatiblen Lösungsmitteln.

Verwendet man das gut lösliche, nicht oxidierte Dibromid bpyBr_2 als Ausgangsverbindung (Reaktion II in Abb. 27) und führt die Reaktion in THF durch, lassen sich moderate Ausbeuten erzielen. Die Ausbeute ist unabhängig von der verwendeten Base. Bezüglich der Handhabung bietet der Einsatz einer LiNiPr_2 -Lösung leichte Vorteile gegenüber NaH . Für beide Reaktionen liegt aufgrund der Beobachtungen im Hinblick auf Reinheit und Masse der isolierten Substanzen vor und nach der chromatographischen Reinigung die Vermutung nahe, dass ein signifikanter Anteil des hergestellten Produkts während der Chromatographie verloren geht. Laut Dünnschicht-Chromatogrammen und NMR-Spektren des Reaktionsproduktes vor der Chromatographie war das geschützte Diamin stets die hauptsächlich vorliegende Spezies. Als Verunreinigungen wurden geringe Mengen des Edukts Boc_2NH und der einfach substituierten Verbindung $\text{bpyO}_2\text{Br}(\text{NBoc}_2)$ gefunden.

Wird die Deprotonierung des Imids nicht *in situ* durchgeführt, sondern separat hergestelltes Boc_2NK eingesetzt, zeigt sich hinsichtlich des Reaktionsverlaufs kein signifikanter Unterschied.^[89] Eine Ausbeute kann für diese Reaktion aufgrund von Komplikationen bei der chromatographischen Reinigung (siehe Experimentaltteil) nicht angegeben werden. Bei dieser Reaktion wurden ebenfalls Indizien ähnlich zu den oben beschriebenen gefunden, die es wahrscheinlich erscheinen lassen, dass ein signifikanter Teil des Produkts während der Chromatographie verloren geht. Eine ähnliche Beobachtung wurde bereits bei dem hier als Edukt verwendeten Dibromid (bpyBr_2) gemacht. Auch hier konnte nach der Säulenchromatographie nur ein kleiner Teil des dargestellten Produkts isoliert werden. Für zukünftige Optimierungen sollten daher auch Veränderungen an diesem finalen Reinigungsschritt in Erwägung gezogen werden.

Eine attraktive Reaktion zur Aminierung mithilfe von geschützten Amin-Vorstufen ist die Mitsunobu-Reaktion.^[90–92] Bei dieser Reaktion wird unter formaler Wasserabspaltung eine C-X-Bindung zwischen einem Alkohol und einer aziden X-H-Verbindung geknüpft. Abb. 28 zeigt eine allgemeine formulierte Mitsunobu-Reaktion.

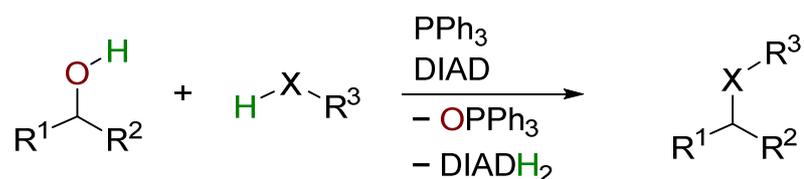


Abb. 28: Schematische Darstellung der Mitsunobu-Reaktion.

Als Pronucleophile HXR^3 kommen alle Verbindungen in Frage, die azide genug sind, um vom intermediär gebildeten Zwitterion aus DIAD (Diisopropylazodicarboxylat) und PPh_3 deprotoniert zu werden. Typische Beispiele sind Carbonsäuren, Phenole, Sulfonamide oder Imide.

Damit eignet sich die Mitsunobu-Reaktion gut für das vorliegende Problem der Darstellung von $\text{bpy}(\text{NBoc}_2)_2$, indem man das Imid Boc_2NH und das Diol $\text{bpy}(\text{OH})_2$ miteinander umsetzt (Reaktion III in Abb. 27). Das benötigte Diol $\text{bpy}(\text{OH})_2$ war aus einem anderen Projekt des Arbeitskreises noch in größeren Mengen vorhanden. Diol, Boc_2NH und PPh_3 wurden unter Ar gemeinsam vorgelegt und in THF gelöst. Zu dieser Lösung wurde DIAD langsam hinzugegeben. Die Darstellung von $\text{bpy}(\text{NBoc}_2)_2$ gelang nicht. Es konnte nur eine geringe Menge des einfachen Substitutionsprodukts $\text{bpy}(\text{OH})\text{NBoc}_2$ isoliert werden. Es wurden große Mengen Boc_2NH nach der Reaktion erhalten, wobei das Triphenylphosphan vollständig zu Triphenylphosphanoxid umgesetzt wurde. Dies legt den Schluss nahe, dass das Diol zu einer anderen Verbindung als dem gewünschten Produkt $\text{bpy}(\text{NBoc}_2)_2$ umgesetzt wurde. Eine mögliche Ursache könnte die Reaktionsführung gewesen sein. Bei langsamem Zutropfen von DIAD in eine Lösung von Diol, Boc_2NH und PPh_3 ist damit zu rechnen, dass das zwitterionische DIAD- PPh_3 -Addukt und das deprotonierte Imid Boc_2N^- als konkurrierende Nucleophile gleichzeitig vorliegen. Aufgrund des hohen sterischen Anspruchs von Boc_2N^- ist es möglich, dass das aus dem Alkohol und PPh_3 gebildete Phosphoniumsalz mit Boc_2N^- langsamer zum gewünschten Produkt reagiert als es mit dem Zwitterion zum unerwünschten Produkt reagiert. Abb. 29 illustriert die vermutete Problematik. Berücksichtigt man darüber hinaus, dass diese sterisch gehinderte Reaktion zweimal ablaufen muss, um zum gewünschten Produkt zu führen, erscheint dies als Erklärung für die erfolglose Synthese plausibel.

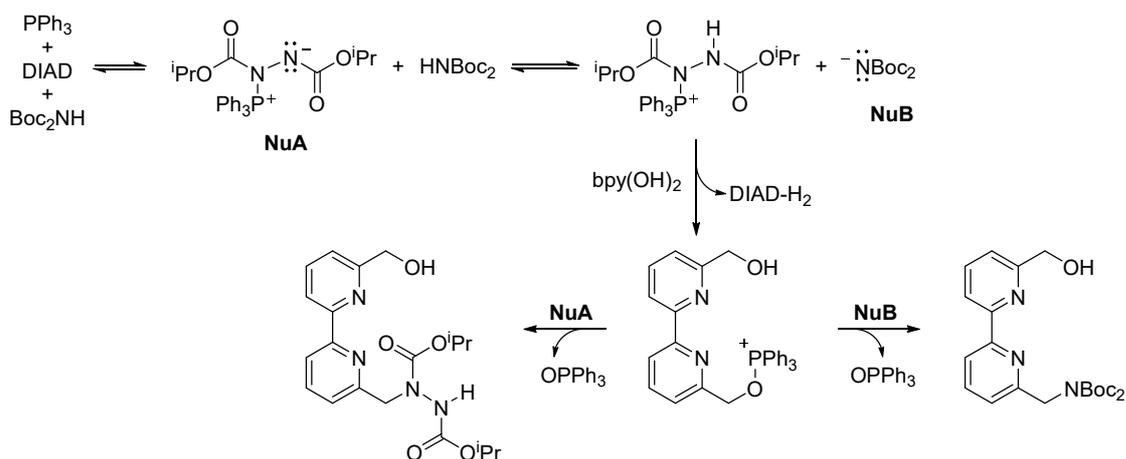


Abb. 29: Konkurrenz der beiden verfügbaren Nucleophile **NuA** und **NuB** als vermutete Ursache für die erfolglose Synthese.

Die beschriebene Problematik ließe sich womöglich umgehen, indem man Boc_2NH , PPh_3 und DIAD in Lösung vorlegt, sodass sich das vorgelagerte Gleichgewicht zur Bildung des zwitterionischen Addukts und das Protolysegleichgewicht einstellen können. Bei langsamer Zugabe des Diols zu dieser Lösung wären dann günstige Bedingungen für die Bildung des gewünschten Produkts vorhanden. Die Möglichkeit, dass die pK_s -Werte von **NuA** und **NuB** zu ähnlich sind, um eine Verschiebung des Protolysegleichgewichts hin zum gewünschten **NuB** zu erreichen, kann außer Acht gelassen werden, da einige Mitsunobu-Reaktionen mit Boc_2NH und Substraten ähnlicher Struktur bekannt sind und mit guten Ausbeuten ablaufen.^[93–95] Womöglich ist in den Literaturbeispielen die Produktbildung aufgrund der relativen Reaktionsraten mit den beiden vorhandenen Nucleophilen eher begünstigt als dies hier der Fall ist.

Die Oxidation von $\text{bpy(NBoc}_2)_2$ mit *m*-CPBA (Reaktion IV in Abb. 27) zur Zielverbindung $\text{bpyO}_2(\text{NBoc}_2)$ gelang in moderaten Ausbeuten von 38–50%. Weder bei 0 °C noch bei Raumtemperatur wurde signifikanter Umsatz des Edukts beobachtet. Die Reaktion führt nur in siedendem CHCl_3 zu guten Ergebnissen. Die isolierte Ausbeute ist dadurch limitiert, dass mit steigender Reaktionstemperatur und -dauer die Oxidation vollständiger wird, gleichzeitig aber auch die säureinduzierte Abspaltung der Schutzgruppen an Bedeutung gewinnt. Das beste Resultat wurde bei einer Heizperiode von 75 Minuten unter Rückfluss erzielt. Bei niedrigeren Temperaturen ist die Reaktionsrate zu gering und es bleibt viel nicht umgesetztes Edukt zurück. Längere Reaktionszeiten unter Rückfluss führen zu geringeren Ausbeuten. Es wird kein Edukt mehr isoliert und es zeigen sich Indizien für partiell entschützte Spezies. Stärker oxidierend wirkende Peroxosäuren wie beispielsweise Trifluorperoxoessigsäure wurden aufgrund der größeren Säurestärke nicht untersucht. Ein alternatives starkes

Oxidationsmittel, welches keine Protonen freisetzt und sich deshalb besonders gut für diese Reaktion eignen könnte, ist Dimethyldioxiran.

Um die vermutete Verringerung der Ausbeute von $\text{bpy}(\text{NBoc}_2)_2$ durch die Säulenchromatographie zu umgehen, wurden Aminierung und Oxidation ohne chromatographische Reinigung nach der ersten Stufe durchgeführt (Reaktion V in Abb. 27). Die dabei isolierte Ausbeute war mit 13 % deutlich geringer als das Produkt aus den jeweils besten Einzelergebnissen der Stufen (17.5 %). Die Oxidation verlief bei der Variante ohne chromatographische Aufreinigung von $\text{bpy}(\text{NBoc}_2)_2$ allerdings deutlich anders als bei den vorigen Experimenten. Trotz größerem Überschuss an *m*-CPBA lief die Produktbildung laut DC-Kontrollen deutlich langsamer ab. Dies führte dazu, dass die Reaktion insgesamt über 21 Stunden unter Rückfluss geheizt wurde und somit davon ausgegangen werden kann, dass ein erheblicher Anteil des Produkts (partiell) entschützt wurde und damit verloren gegangen ist.

Die anschließende Entschützung des Diamins mit wässriger HBr-Lösung und die sofortige Umsetzung zum Kryptat **4-Na** (Abb. 30) gelangen problemlos. Mit 53 % liegt die Ausbeute im üblicherweise beschriebenen Bereich für Makrobicyclisierungen dieser Art (30 – 67 %).^[32,33,96]

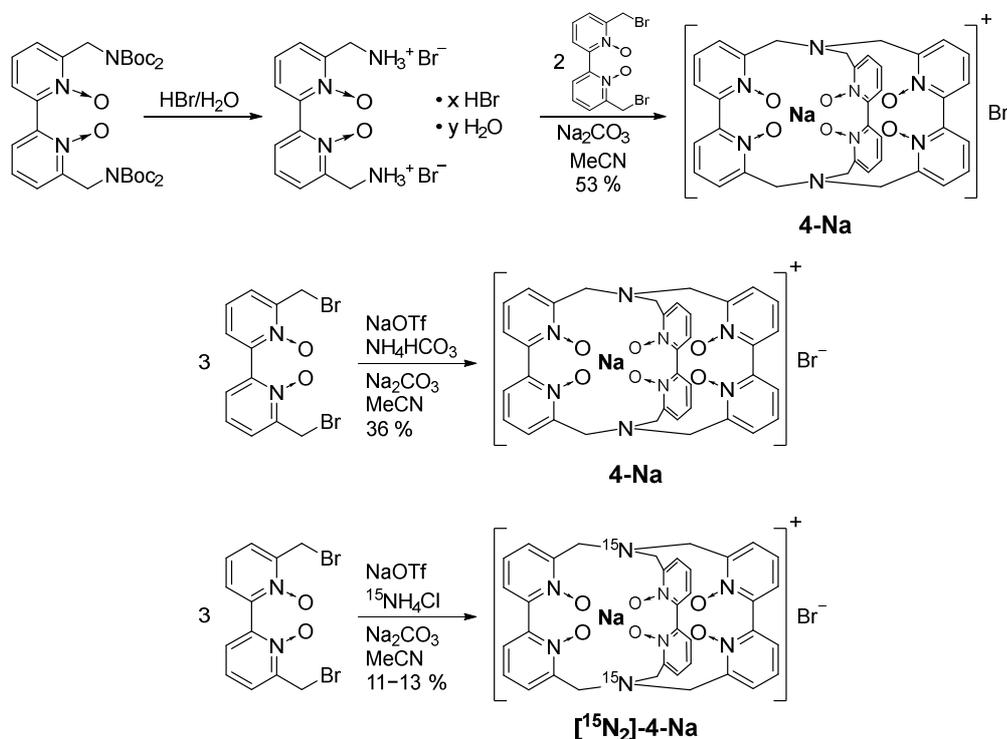


Abb. 30: Synthese von **4-Na** aus dem geschützten Diamin $\text{bpyO}_2(\text{NBoc}_2)_2$ und Synthese von **4-Na** und $[\text{^{15}\text{N}_2]\text{-4-Na}}$ aus drei Äquivalenten bpyO_2Br_2 .

Die oben bereits erwähnte Reaktion von drei Äquivalenten des entsprechenden Dibromids in Gegenwart einer NH_3 -Quelle war zu dem Zeitpunkt der Durchführung als erfolglos bewertet worden, da davon ausgegangen wurde, dass es sich bei der in Kapitel 3.2 diskutierten unbekanntem Verunreinigung um **4-Na** oder einen anderen, strukturell eng verwandten Na^+ -Kryptat handelt. Es wurde lediglich ein HPLC-Chromatogramm vom erhaltenen Reaktionsprodukt aufgenommen. Da dieses keinen Peak bei der für die unbekanntem Verunreinigung zu erwartenden Retentionszeit (s. Abb. 12 in Kapitel 3.2) zeigte, wurde das Material verworfen und die Reaktion als erfolglos bewertet. Nachdem dieser Irrtum ausgeräumt war, wurde die Reaktion erneut durchgeführt und gelang problemlos mit einer Ausbeute von 36 % (Abb. 30). Dieser Reaktionsweg eignet sich darüber hinaus hervorragend zur ^{15}N -Markierung der Brückenkopf-Stickstoff-Atome, da kommerziell verfügbares $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ eingesetzt werden kann und keine aufwändige Synthese von isotopenmarkierten Bausteinen durchgeführt werden muss. Die Ausbeute verschlechtert sich mit $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ als $^{15}\text{NH}_3$ -Quelle jedoch deutlich auf 11–13 %. Dies ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass sich NH_4HCO_3 bei den Reaktionsbedingungen zügig in NH_3 und H_2CO_3 zersetzt, während $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ sich erst über $300\text{ }^\circ\text{C}$ zersetzt und hier durch Reaktion mit dem wenig löslichen Na_2CO_3 deprotoniert werden muss, um $^{15}\text{NH}_3$ freizusetzen.

Hinsichtlich des synthetischen Aufwandes und der Ausbeute an **4-Na** bezogen auf das gemeinsame Edukt bpyBr_2 ist die 3:2-Reaktion von bpyO_2Br_2 und NH_3 der Sequenz aus Aminierung, Oxidation, Entschützung und Makrobicyclisierung überlegen. Die Erschließung der Route zu den geschützten Diaminen $\text{bpyO}(\text{NBoc})_2$ und $\text{bpyO}_2(\text{NBoc})_2$ ermöglicht den synthetischen Zugang zu Derivaten von **4-Na**, die nicht aus drei identischen bpyO_2 -Einheiten aufgebaut sind. Diese Möglichkeit könnte im Hinblick auf funktionalisierte Analoga von **4-Na** von Interesse sein. Darüber hinaus könnten mit den neuen Diaminen Kryptate mit bisher nicht realisierbaren *N*-Oxid-Verteilungsmustern (z.B. $\text{M}^{n+}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}.\text{bpyO}]$) synthetisiert werden, was im Hinblick auf photophysikalische Untersuchungen ähnlich denen in Kapitel 3 beschriebenen von großem Interesse wäre.

Aus den Ergebnissen des vorigen Kapitels war bekannt, dass Kryptanden mit zwei bpyO_2 -Einheiten in der Lage sind, Komplexe mit sehr hoher kinetischer und/oder thermodynamischer Stabilität zu bilden. Der Komplex **4-Na** ist der erste bekannte Komplex des aus drei bpyO_2 -Einheiten aufgebauten Kryptanden **4**. Der Kryptand **4** bildet das letzte Glied in der Reihe der Tris(2,2'-bipyridyl)-Kryptanden mit keiner, einer, zwei und drei bpyO_2 -Einheiten (Abb. 8 auf Seite 17). Alle bisher beschriebenen

Ergebnisse zeigen, dass mindestens die kinetische, wahrscheinlich auch die thermodynamische Stabilität der Metallkomplexe mit der Anzahl der bpyO₂-Einheiten zunimmt. Dies ist auch intuitiv verständlich, da eine bpyO₂-Einheit mit gegeneinander verdrehten Pyridin-Ringen das Zentralion effektiver abschirmen kann als eine annähernd planare bpy-Einheit und somit die Energiebarriere zur Freisetzung des Ions erheblich erhöht wird (kinetische Stabilisierung). Gleichzeitig nimmt mit zunehmender Anzahl an bpyO₂-Einheiten die Größe der Kavität ab, was im Hinblick auf die Bandbreite der komplexierbaren Metalle von Bedeutung sein kann. Ist mehr als eine bpyO₂-Einheit vorhanden, greifen die bpyO₂-Einheiten ineinander, sodass die Bewegungen der einzelnen Einheiten miteinander gekoppelt sind. Darüber hinaus sind Pyridin-*N*-Oxide stärker negativ polarisierte Donor-Atome als Pyridin-Stickstoff-Atome, sodass womöglich die thermodynamische Komplexstabilität im Vergleich zu den nicht oxidierten Analoga ebenfalls erhöht ist. Daher lag die Vermutung nahe, dass es sich bei **4-Na** um einen Na⁺-Komplex mit großer thermodynamischer und/oder kinetischer Stabilität handelt. Abb. 31 gibt einen Überblick über Liganden, die mit Na⁺ sehr stabile Komplexe bilden und zeigt deren Komplexbildungskonstanten K_f.^[20,23,97]

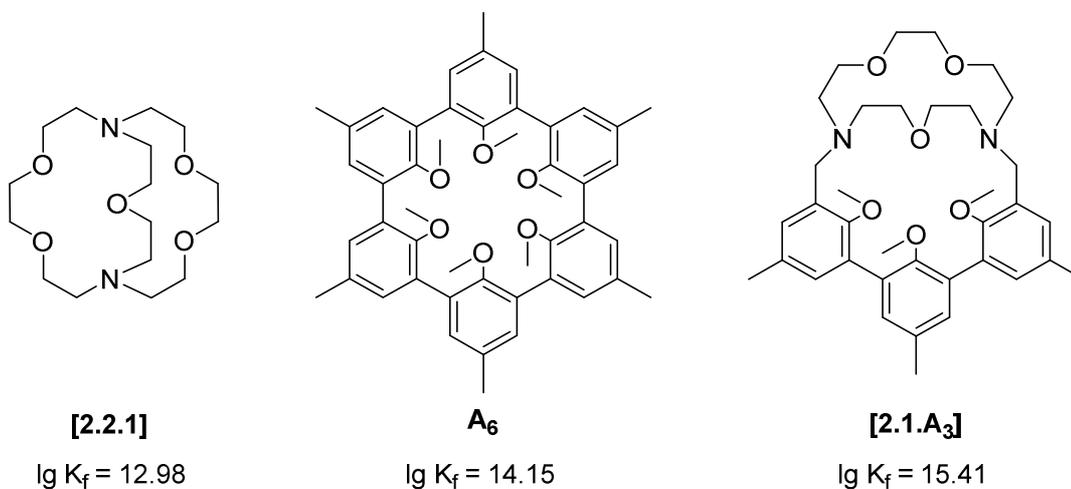


Abb. 31: Ausgewählte Chelatoren mit einer hohen Affinität und Selektivität für Na⁺, [2.1.A₃] bildet den stabilsten bekannten Na⁺-Komplex. K_f in L • mol⁻¹ in mit D₂O gestättigtem CDCl₃ bei 298 K. ^[20,23,97]

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, sind die hohen Komplexstabilitäten der gezeigten Liganden durch wesentliche strukturelle Merkmale bedingt. Beispielsweise ist die hohe Stabilität von Na⁺⊂[2.2.1] vor allem auf den Makrocyclus-Effekt und den Kryptat-Effekt zurückzuführen. Bei der Koordination eines Ions in [2.2.1] erfolgt allerdings eine erhebliche Umorganisation des Liganden, was einen zusätzlichen

energetischen Aufwand bei der Koordination bedeutet und so die Komplexbildungskonstante senkt.

Im prototypischen Spheranden A_6 entfällt durch die konformative Präorganisation nicht nur der Energieaufwand zur Reorganisation, sondern es wird durch die repulsiven Wechselwirkungen der freien Elektronenpaare eine zusätzliche Tendenz zur Komplexierung geschaffen. Darüber hinaus ist das Zentralion des Komplexes durch die Methoxy-Gruppen zu beiden Seiten der Spheranden-Ebene sterisch abgeschirmt, was eine Wechselwirkung mit externen Liganden verhindert. Der Kryptat-Effekt wird in diesem monocyclischen Liganden allerdings nicht ausgenutzt.

Der Kryptahemispherand [2.1.A₃] ist ein Hybrid aus beiden zuvor erwähnten Systemen. Der Kryptat-Effekt wird ausgenutzt und es sind durch die starre A_3 -Einheit und die flexiblen (CH₂CH₂O)-Einheiten gleichzeitig konformativ präorganisierte und flexible Untereinheiten vorhanden. Die Tatsache, dass [2.1.A₃] einen stabileren Na⁺-Komplex bildet als A_6 , ist im Hinblick auf die Ausführungen über (fehlende) Präorganisation nicht intuitiv verständlich. Die plausibelste Erklärung für diesen Befund ist, dass die Größe der Kavität in [2.1.A₃] sich näher an der idealen Größe für Na⁺ befindet, wie dies auch von Cram und Ho vermutet wird.^[98]

Ligand **4** lässt sich in ähnlicher Weise als Mischung von Kryptand- und Spherand-Elementen auffassen. Es werden Makrocyclus- und Kryptat-Effekt genutzt. Die ineinandergreifenden bpyO₂-Einheiten gewährleisten eine Präorganisation des Liganden für die Komplexierung und die nach außen gerichteten freien Elektronenpaare der Sauerstoff-Donoren bewirken eine effektive Abschirmung des Zentralions. Darüber hinaus sind die *N*-Oxide in **4** aufgrund der signifikanten negativen Partialladung stärkere Donoren als die Ether-Sauerstoff-Atome der *p*-Methylanisol-Einheiten. Da es sich bei **4** um einen Kryptanden handelt, dessen drei Untereinheiten wie im Spheranden A_6 aus gegeneinander verdrehten und konformativ fixierten Aryl-Einheiten bestehen, wird der Name Spherakryptand für diese Ligandenklasse vorgeschlagen.

Zur Einordnung der kinetischen und thermodynamischen Stabilität von **4-Na** wurden Konkurrenzexperimente mit dem Spherand **A₆** durchgeführt. Für derartige Experimente ist es von Bedeutung, dass die Aufnahme des Metallions durch den Konkurrenzliganden nicht kinetisch gehindert ist und alle Beobachtungen somit auf die Eigenschaften des zu untersuchenden Komplexes (hier **4-Na**) zurückgeführt werden können. Diese Voraussetzung ist für **A₆** erfüllt. Die Aufnahme von Na⁺-Ionen erfolgt bei Raumtemperatur extrem schnell und ohne eine nennenswerte kinetische Barriere.^[27] Die folgende Abbildung zeigt das mehrfach in leicht abgewandelten Varianten durchgeführte Konkurrenzexperiment.

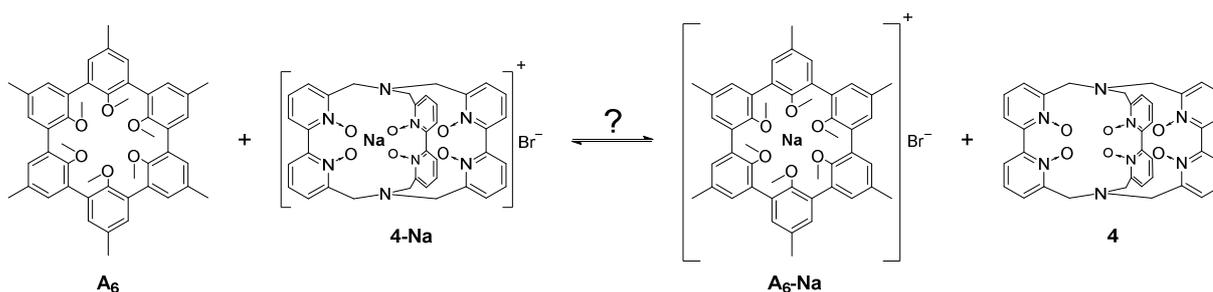


Abb. 32: Konkurrenzexperiment zur Untersuchung der Stabilität von **4-Na**.

Um eine maximale Vergleichbarkeit mit den von Cram *et al.* ermittelten thermodynamischen und kinetischen Daten zu ermöglichen, wurde das Experiment zunächst in D₂O-gesättigtem CDCl₃ durchgeführt. Des Weiteren wurden Versuche in anderen Lösemitteln (Methanol, Acetonitril, Aceton) unternommen, wobei alle an der sehr geringen Löslichkeit von **A₆** scheiterten. Neben CDCl₃ konnte nur in Tetrachlorethan-d₂ (TCE-d₂) eine Lösung akzeptabler Konzentration von **A₆** hergestellt werden, was die Möglichkeit bot, die Konkurrenzreaktion bei höheren Temperaturen ohne größere Druckentwicklung durchzuführen. Die problematische Löslichkeit verhinderte die Durchführung des Experimentes mit deutlichen Überschüssen einer der Komponenten. Zur quantitativen Verfolgung der Reaktion mittels NMR-Spektroskopie wurden die Reaktionen in einer Standardlösung von 1,3,5-Trimethoxybenzol (TMB) in dem entsprechend präparierten Lösemittel durchgeführt. **4-Na** ist in polaren Lösemitteln (Wasser, Methanol, Acetonitril, Aceton) sehr gut löslich. In chlorierten Kohlenwasserstoffen ist die Löslichkeit geringer, aber ausreichend. Es wurde beobachtet, dass das Lösen von **4-Na** in CDCl₃ ein kinetisch gehinderter Prozess ist, der durch die Zugabe geringer Mengen CD₃OD (4% v/v) beschleunigt werden kann. Die Qualität der Spektren wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Eine ähnliche Maßnahme (Zugabe von 2% DMSO-d₆) war auch von Cram *et al.* zur Überwindung von Löslichkeitsproblemen durchgeführt worden.^[27]

Es zeigten sich nach jeweils knapp 4 Tagen in CDCl₃ bei 60 °C keinerlei Anzeichen für eine Gleichgewichtseinstellung und die Konzentration des freien Spheranden blieb unverändert. Die Konzentration von **4-Na** blieb stets eine Weile (etwa 24 h) konstant und nahm dann abrupt ab, wobei gleichzeitig das Auftreten eines farblosen Feststoffs in der Probe beobachtet wurde. Nach den Heizperioden wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in CD₃OD, einem Lösemittel in dem sich **4-Na** gut löst, aufgenommen. Die vorhandene Menge an **4-Na** war unverändert zu der anfangs eingesetzten. Die Abnahme der in Lösung vorhandenen Menge an **4-Na** war also durch die Ausfällung von **4-Na** bedingt. Wiederholt man das Experiment bei 75 °C und 100 °C in TCE-d₂, lassen sich ebenfalls keine Anzeichen für Na⁺-Austausch beobachten. Das Ausfallen von **4-Na** tritt in TCE-d₂ nicht auf, wobei die Löslichkeit von A₆ allerdings wie bereits erwähnt problematisch ist. Die geringen gelösten Mengen des Spheranden reagierten zwar im Verlauf der Experimente sukzessive mit Na⁺, wobei aber eine gleichzeitige, gleich große Abnahme der Konzentration von **4-Na** ausblieb. Daher ist es plausibel davon auszugehen, dass die beobachtete Bildung der Aufnahme von Na⁺-Spuren aus den NMR-Röhrchen geschuldet ist. Die Kontamination mit Na⁺-Ionen durch die verwendeten Lösemittel ist wenig plausibel, da bei bereits gelösten Na⁺-Ionen mit einer sehr schnellen Komplexbildung zu rechnen ist. Um diese Kontamination für die folgenden Experimente auszuschließen, wurde eine Reinigungsroutine entwickelt (Details siehe Experimententeil). Die Experimente bei 75 °C und 100 °C wurden jeweils nur für 8 h geheizt, da danach der freie Spherand vollständig mit den Na⁺-Kontaminationen zu [NaA₆]⁺ umgesetzt worden war und eine Fortführung des Experiments keinen Erkenntnisgewinn mehr erbracht hätte. Wird das Konkurrenzexperiment in TCE-d₂ bei 125 °C durchgeführt, nehmen die Konzentrationen von **4-Na** und A₆ stetig ab und die Konzentration von [NaA₆]⁺ steigt zunächst an, um danach wieder abzunehmen. Nach knapp 3,5 Tagen bei 125 °C ist keine der drei Spezies mehr vorhanden. Bei dieser Temperatur findet die Zersetzung der Liganden und Komplexe statt, wobei die Geschwindigkeit der Zersetzung für **4-Na** größer ist als für A₆ und [NaA₆]⁺. Dadurch wird auch der anfängliche Anstieg der Konzentration von [NaA₆]⁺ erklärt. Aus zersetztem **4-Na** wird Na⁺ freigesetzt, was von noch vorhandenem A₆ sofort aufgenommen wird. In den frühen Phasen des Experiments wird mehr [NaA₆]⁺ nachgebildet, als sich zersetzt, sodass in Summe

zunächst ein Anstieg der Konzentration beobachtet wird, der sich im weiteren Verlauf in eine Abnahme umkehrt.

Die durchgeführten Experimente zeigen, dass **4-Na** ein Komplex mit sehr hoher kinetischer Stabilität ist, der in Gegenwart eines der besten bekannten Liganden für Na^+ nicht dekomplexiert wird. Die Stabilität des Komplexes ist bei den untersuchten Bedingungen nur durch die Zersetzung des Ligandengerüsts bei hohen Temperaturen limitiert. Es zeigt sich wie bei den Untersuchungen von **3-Ca** (Kapitel 3.2) die Schwierigkeit, dass aufgrund der fehlenden Gleichgewichtseinstellung keine Aussage über die thermodynamische Stabilität getroffen werden kann. Für mögliche Anwendungen der hohen beobachteten Stabilität gegenüber Dissoziation ist deren Ursache jedoch von untergeordneter Bedeutung.

Im Zuge der ersten Reinigung von **4-Na** mittels RP-HPLC wurde durch meinen Kollegen Tobias Haas die Beobachtung gemacht, dass **4-Na** am Brückenkopf-Stickstoff reversibel zum Komplex **6-Na** protoniert werden kann. Da Überlegungen zur Struktur von **6-Na** folgen, wird an dieser Stelle dessen Struktur noch nicht gezeigt. Abb. 33 zeigt die ^1H -NMR-Spektren von **6-Na** und $^{15}\text{N}_2$ -**6-Na**.

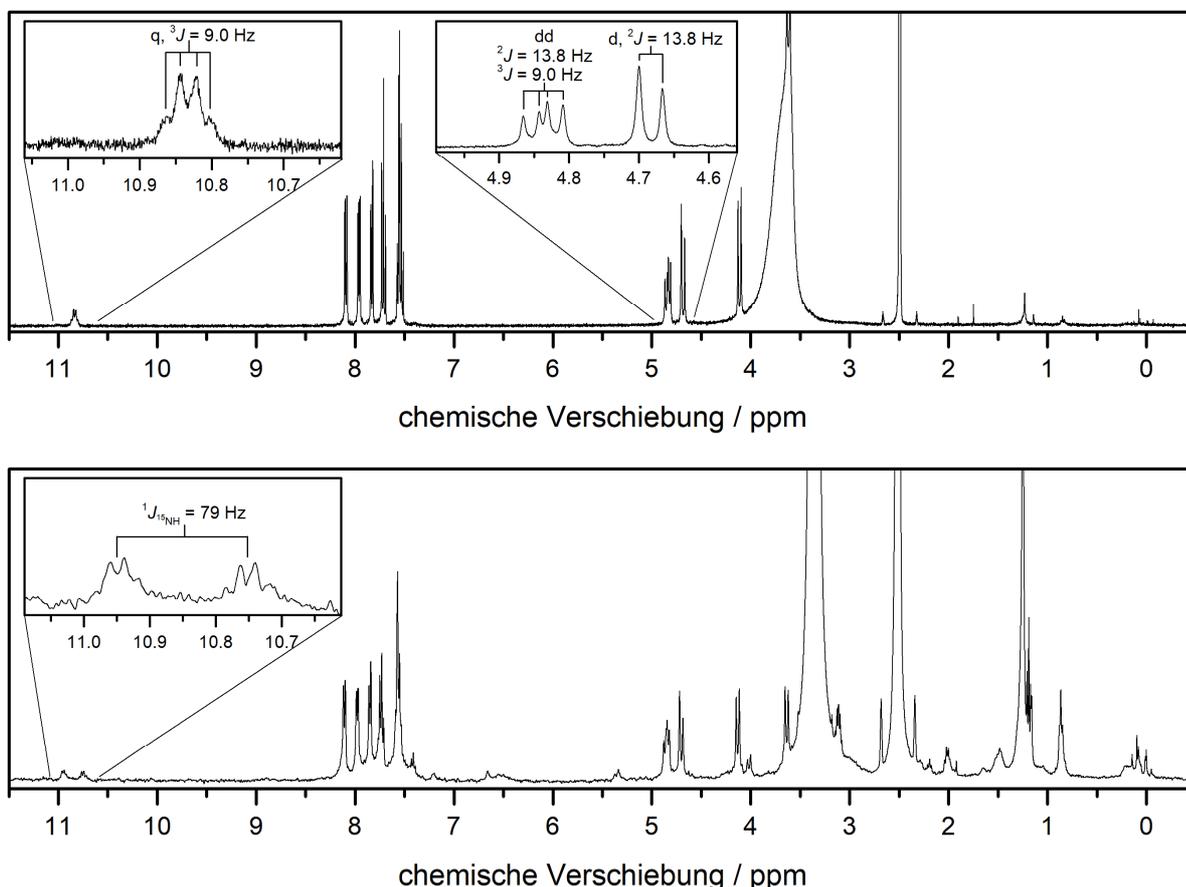


Abb. 33: ^1H -NMR-Spektren (400 MHz, DMSO- d_6) von **6-Na** (oben) und $^{15}\text{N}_2$ -**6-Na** (unten), erzeugt durch Versetzen von **4-Na** bzw. $^{15}\text{N}_2$ -**4-Na** mit Trifluoressigsäure. Vergrößerte Ausschnitte zeigen die $^1\text{H},^1\text{H}$ - und $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -Kopplungen des Protons am Brückenkopf-Stickstoff. Spektrenaufnahme und Probenvorbereitung erfolgten durch Tobias Haas.

Im Folgenden wird aus Gründen der Leserlichkeit zwischen der Reaktion mit einem Proton (H^+) und der mit einem Deuteron (D^+) nicht unterschieden und es werden stets die Begriffe für die protonierten Formen verwendet.

Die Symmetrie des Komplexes verringert sich durch die Protonierung, da die C_2 -Drehachsen senkrecht zur C_3 -Drehachse (entlang der Verbindungslinie der Brückenköpfe) wegfallen. Die Punktgruppe des Moleküls in Lösung ändert sich von D_3 zu C_3 . Es wird nur für eines der beiden methylenischen Protonen auf der protonierten Seite des Kryptats eine Kopplung zum Ammonium-Proton beobachtet. Eine detaillierte

Diskussion dieser Beobachtung erfolgt später (s. S. 73). In aprotischen Lösemitteln (DMSO-d₆, Aceton-d₆, CD₃CN) lässt sich das Ammonium-Proton bei $\delta = 10.84$ ppm (in DMSO-d₆) direkt beobachten und tritt durch die Kopplung zu drei äquivalenten Protonen als Quartett in Erscheinung (Abb. 33). Darüber hinaus wird bei Verwendung von [¹⁵N₂]-**4-Na** die ¹H-¹⁵N-Kopplung zum Brückenkopf-Stickstoff beobachtet. Diese liegt mit $^1J = 79$ Hz im Bereich typischer Werte für Ammonium-Ionen und nah an dem Wert für das NH₄⁺-Ion von $^1J = 73.0$ Hz.^[99]

Zur Bestimmung des pK_S-Wertes von **4-Na** wurden Proben von **4-Na** in Puffern (20 mM H₂PO₄⁻/HPO₄²⁻ in D₂O) verschiedener pH-Werte gelöst und die relativen Mengen von **4-Na** und **6-Na** wurden mittels Integration der ¹H-NMR-Spektren bestimmt. Abb. 34 zeigt die Ergebnisse der pK_S-Wert-Bestimmung.

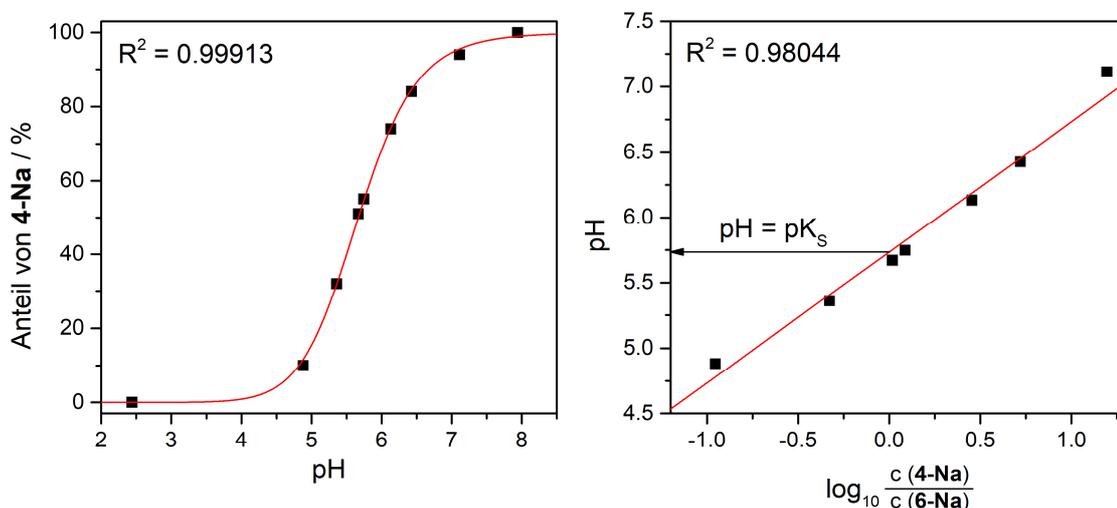


Abb. 34: Aufgenommene Messpunkte (schwarze Quadrate) und gefittete Kurven (rote Linien) zur pK_S-Wert-Bestimmung von **4-Na** in linearer Darstellung (links) und logarithmischer Darstellung gemäß der Puffergleichung (rechts). Der ermittelte pK_S-Wert ist der Ordinatenabschnitt der linearen Regression im rechten Diagramm. Die Probenvorbereitung, Aufnahme und Auswertung der Spektren wurden von Tobias Haas durchgeführt.

Im Vergleich zu anderen tertiären Aminen ist **4-Na** eine deutlich schwächere Base. Der pK_S-Wert von **6-Na** liegt mit 5.73 (Abb. 34) um 4 bis 5 Einheiten unter dem anderer Trialkylammonium-Ionen ähnlicher Struktur (HNMe₃⁺: pK_S = 9.80^[100]; HNEt₃⁺: pK_S = 10.74^[101]; Chinuclidinium: pK_S = 10.58^[102]). Dies ist im Einklang mit der Erwartung, dass ein Amin in direkter Umgebung eines Kations eine deutlich verringerte Tendenz zur Aufnahme einer positiven Ladung besitzt. Darüber hinaus können sterische Einschränkungen hier eine Rolle spielen.

Der Komplex bleibt während der Protolysereaktion intakt und es findet keine Freisetzung von Na^+ im sauren Medium statt. Selbst unter sehr sauren Bedingungen (38 % DCl in D_2O) wird **4-Na** nur einfach protoniert. Es konnten bisher keine Hinweise auf eine zweifach protonierte Spezies von **4-Na** gefunden werden. In allen durchgeführten Experimenten zeigte sich stets der einfach protonierte Komplex **6-Na** (in konz. DCl und reiner Trifluoressigsäure- d_1) oder es wurde Dekomplexierung beobachtet. Letzteres trat beim Versetzen der Lösung von **4-Na** in TFA- d_1 mit Schwefelsäure- d_2 (97 % in D_2O) oder Trifluormethansulfonsäure- d_1 auf. Das Lösen von **4-Na** in reiner Trifluormethansulfon-säure- d_1 führte zum gleichen Ergebnis. Es wurde jeweils im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 35) wieder eine Spezies höherer Symmetrie (Punktgruppe D_3) beobachtet, die ein zweifach protonierter Komplex sein könnte. Da aber das ^{23}Na -NMR-Spektrum nur noch das Signal von freiem Na^+ im jeweiligen Medium zeigte und kein breiteres Signal von koordiniertem Na^+ zu finden war, ist davon auszugehen, dass es sich um eine mehrfach protonierte, metallfreie Form des Liganden **4** handelt. Hinweise auf eine Zersetzung des Liganden **4** wurden in keinem der Protonierungsexperimente gefunden. Ein Strukturvorschlag für den Protonkryptat **7**, die zweifach protonierte Form von **4**, ist in Abb. 41 am Ende dieses Kapitels gezeigt.

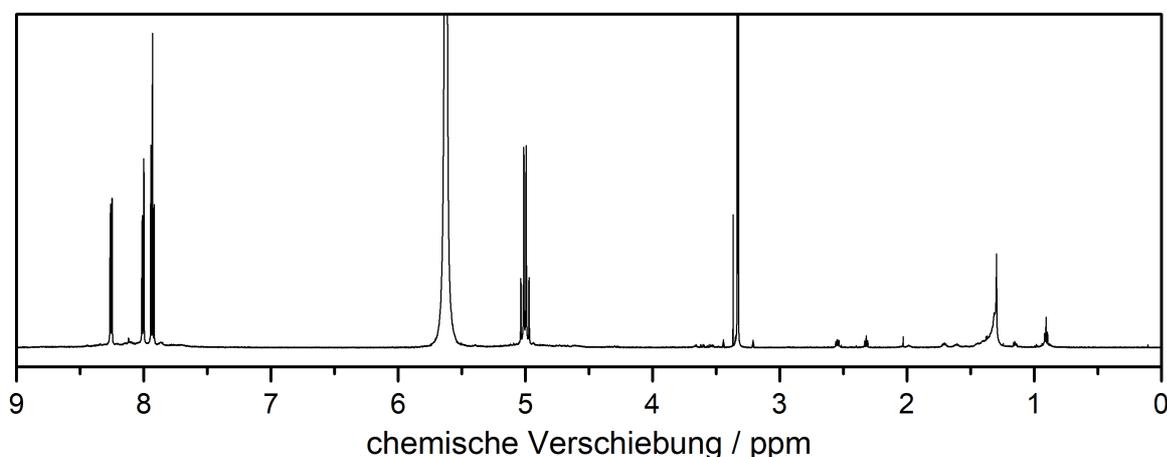


Abb. 35: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) des mehrfach protonierten Liganden $^{15}\text{N}_2$ -**7**, erzeugt durch Versetzen von $^{15}\text{N}_2$ -**4-Na** mit DOTf und anschließendes Auflösen des gelben Öls in CD_3OD .

Die Protonierung von Brückenkopf-Stickstoff-Atomen kann in Kryptaten und anderen konformativ eingeschränkten Aminen in verschiedenen Konformationen stattfinden.^[103] Je nach Orientierung des jeweiligen Stickstoffatoms kann sich das aufgenommene Proton sowohl innerhalb als auch außerhalb der Kavität befinden. An einem Beispiel aus der Literatur (Abb. 36) werden kurz die wesentlichen Charakteristika erläutert.^[104]

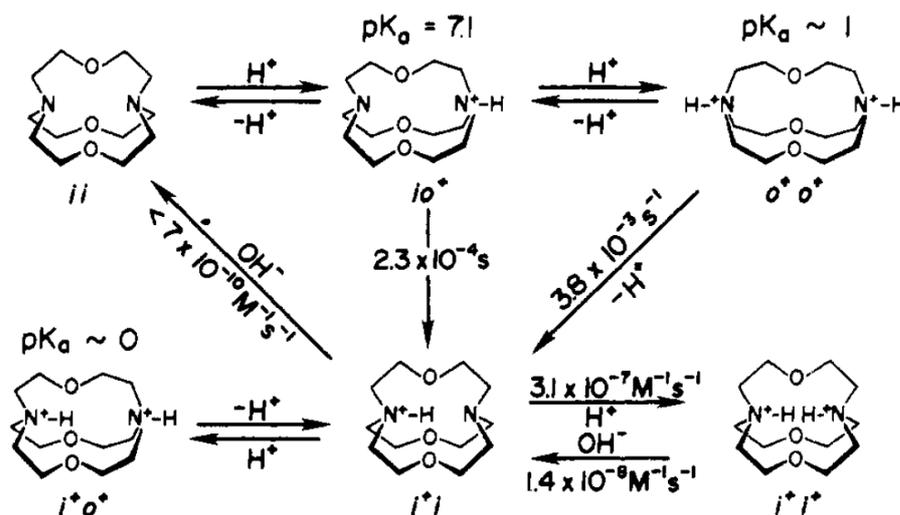


Abb. 36: Thermodynamische und kinetische Parameter der Umwandlung verschiedener protonierter Spezies des [1.1.1]-Kryptanden in Wasser bei 298 K, *i* und *o* sind Abkürzungen für *inside* und *outside* und geben die Orientierung der beiden Stickstoff-Atome an, ein hochgestelltes Pluszeichen kennzeichnet die Protonierung des jeweiligen Amins. Die Abbildung wurde mit Erlaubnis übernommen von Smith *et al.*, © 1981 American Chemical Society.^[104]

Das energetisch günstigste Konformer des neutralen [1.1.1]-Kryptanden ist die *ii*-Form, in der beide Stickstoff-Atome ins Innere der Kavität gerichtet sind. Diese Form kann unter Inversion eines Stickstoff-Atoms protoniert werden zur *io⁺*-Form. Diese wandelt sich langsam in die *ii⁺*-Form um, in der das Stickstoff-Atom und das Ammonium-Proton ins Innere der Kavität gerichtet sind. In dieser Konformation ist das Proton zusätzlich durch Wasserstoff-Brücken zu den Sauerstoff-Atomen stabilisiert. Die Deprotonierung der *ii⁺*-Spezies zurück zur neutralen *ii*-Form ist aufgrund der räumlichen Abschirmung des Protons kinetisch extrem gehindert. Hier ist die *io⁺*-Spezies das kinetische Produkt, während die *ii⁺*-Spezies das thermodynamische Produkt darstellt. Alle drei möglichen doppelt protonierten Spezies *ii⁺*, *i⁺o⁺* und *o⁺o⁺* können unter sehr sauren Bedingungen beobachtet werden, wobei die Bildung der *ii⁺*-Spezies wiederum kinetisch gehindert ist.

Um ein besseres Verständnis über die Struktur und die Protonierung von **4-Na** zu erlangen, wurden DFT-Strukturen von **4-Na**, **6-Na_a** (außen protoniert) und **6-Na_i** (innen protoniert) berechnet. Für jede Spezies wurden Geometrieoptimierungen und Frequenzanalysen durchgeführt, um sicherzustellen, dass es sich bei den erhaltenen Strukturen um Minima auf der Potentialhyperfläche handelt. Die Solvatation wurde über ein SMD-Kontinuumsmodell berücksichtigt. Alle DFT-Berechnungen wurden von Dr. Wolfgang Leis durchgeführt.

In der berechneten DFT-Struktur von **4-Na** und allen experimentell erhaltenen Molekülstrukturen von verwandten Tris(bipyridyl)-Kryptaten sind die freien Elektronenpaare der Brückenkopf-Stickstoff-Atome ins Innere der Kavität gerichtet.^[56,70,72,105,106] Es ist plausibel davon auszugehen, dass im unprotonierten Komplex **4-Na** die Stickstoff-Atome zum Inneren der Kavität hin pyramidalisiert sind, sodass eine ähnliche Ausgangssituation wie im [1.1.1]-Kryptand vorliegt.

Für beide denkbaren Strukturen von **6-Na** ließen sich Geometrieoptimierungen durchführen, sodass auf Basis der Berechnungen keine der Strukturen zu favorisieren ist. Abb. 37 zeigt die Strukturformeln und die berechneten Geometrien der Spezies **6-Na_a** und **6-Na_i**.

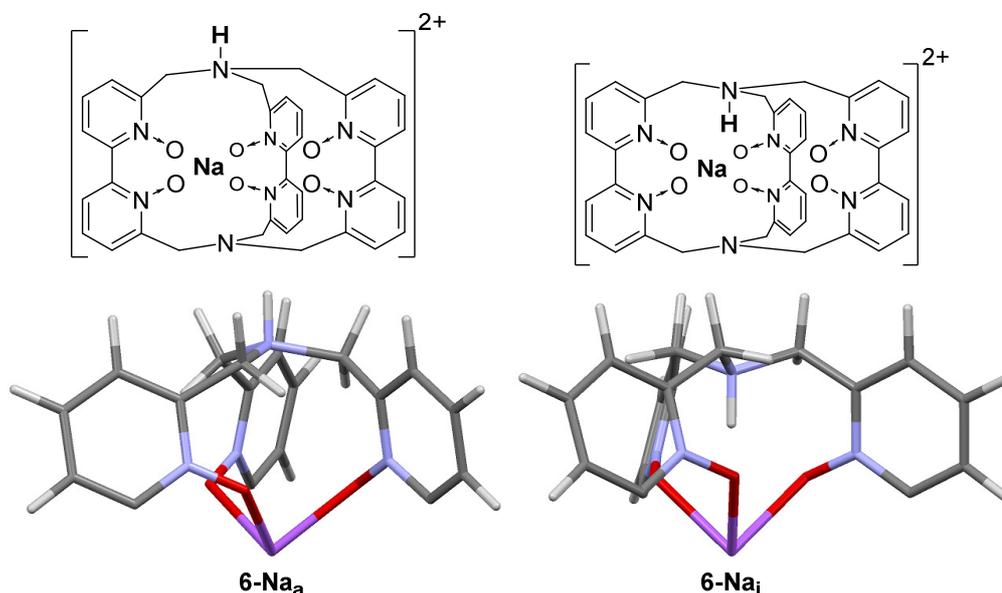


Abb. 37: Strukturformeln und DFT-Strukturen (PBE0, def2-TZVPP, Solvatation in DMSO) von **6-Na_a** und **6-Na_i**, aus Gründen der Übersichtlichkeit ist die unprotonierte Hälfte des Komplexes in den DFT-Strukturen nicht gezeigt.

Die Protonierung von **4-Na** zu **6-Na** ist eine schnelle Reaktion, die stets zwischen der Zugabe der Säure und der Aufnahme des NMR-Spektrums beendet war. Lässt man die protonierte Verbindung über einen längeren Zeitraum (bis zu vier Wochen) in

Lösung stehen, zeigt sich keine Veränderung der NMR-Spektren, die auf eine langsame Migration des Protons wie bei [1.1.1] (Abb. 36) hindeuten könnte. Die Deprotonierung von **6-Na** zurück zu **4-Na** ist ebenfalls kinetisch ungehindert und war zwischen der Zugabe der Base und der Aufnahme des NMR-Spektrums beendet. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Probe von **6-Na** kurz zuvor hergestellt wurde oder sich bereits mehrere Wochen in Lösung befand. Vergleicht man diese Beobachtungen mit dem oben erwähnten Literaturbeispiel, deuten diese Ergebnisse eher darauf hin, dass die außen protonierte Spezies **6-Na_a** vorliegt.

Wie aus Abb. 37 ersichtlich ist, unterscheiden sich die Strukturen von **6-Na_a** und **6-Na_i** hinsichtlich der C-N-C- und C-N-H-Bindungswinkel und der Diederwinkel zwischen dem Ammonium-Proton und den methylenischen Protonen. Die Karplus-Beziehung beschreibt den Zusammenhang zwischen ${}^3J_{AX}$ -Kopplungskonstante und dem Diederwinkel ϕ zwischen den zueinander koppelnden Kernen A und X. Die Koeffizienten A, B und C der Gleichung werden jeweils für eine Gruppe von strukturell ähnlichen Substanzen empirisch bestimmt.

Der Vergleich der beobachteten ${}^3J_{HH}$ -Kopplungskonstante zwischen dem Ammonium-Proton und den methylenischen Protonen mit den berechneten Kopplungskonstanten auf Basis der Diederwinkel aus den DFT-Strukturen ist somit ein ideales Hilfsmittel zur Unterscheidung zwischen **6-Na_a** und **6-Na_i**. Eine passende Karplus-Beziehung für zyklische tertiäre Ammonium-Ionen (mit $A = 9.8$ Hz, $B = -1.8$ Hz, $C = 0$ Hz) ist in der Literatur beschrieben worden und in Abb. 38 gezeigt.^[107]

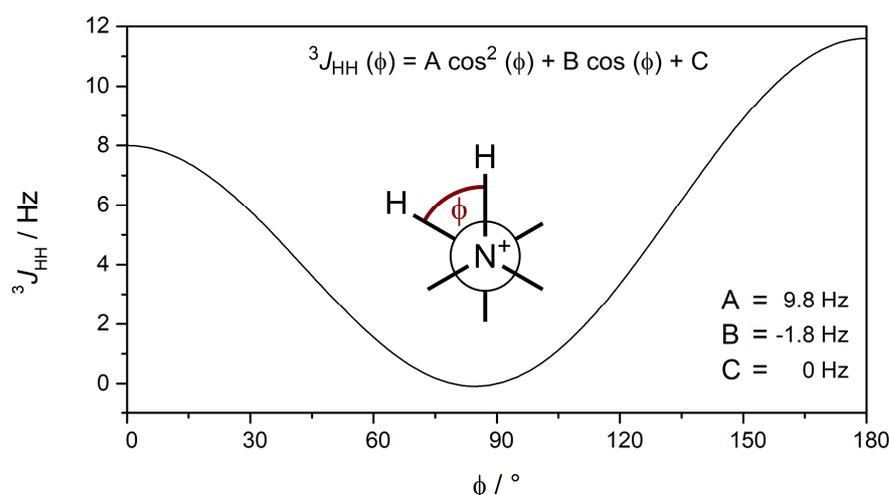


Abb. 38: In der Literatur beschriebene Karplus-Beziehung für zyklische, tertiäre Ammonium-Ionen.^[107]

Da die DFT-Rechnungen ohne Symmetrie-Einschränkungen durchgeführt wurden, der Komplex **6-Na** aber in Lösung in der Punktgruppe D_3 vorliegt, wurden zunächst alle

ermittelten Torsionswinkel in die oben beschriebene Gleichung eingesetzt. Die sechs so erhaltenen Werte wurden für jeweils chemisch äquivalente Protonen (H_{ax}/H_{eq}) gemittelt. Daraus ergeben sich für das Ammonium-Proton in **6-Na_a** Kopplungskonstanten von 7.2 Hz für die Kopplung zum axialen methylenischen Proton (H_{ax}) und 4.1 Hz für die Kopplung zum äquatorialen (H_{eq}) Proton (Abb. 39). Für **6-Na_i** resultieren aus der Gleichung Kopplungskonstanten von 10.9 Hz (H_{ax}) und 0.0 Hz (H_{eq}).

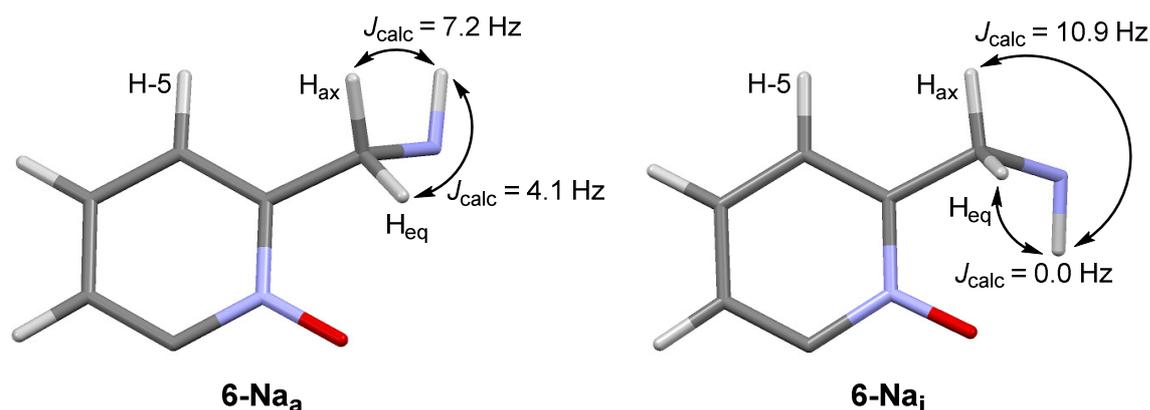


Abb. 39: Ausschnitt aus den DFT-Strukturen (PBE0, def2-TZVPP, Solvation in DMSO) von **6-Na_a** und **6-Na_i** zur Veranschaulichung der berechneten Kopplungskonstanten (J_{calc}) und zur Diskussion der NOESY-Korrelationen (s.u.).

Im aufgenommenen 1H -NMR-Spektrum von **6-Na** (Abb. 33) ist nur die Kopplung des Ammonium-Protons zu einem der beiden methylenischen Protonen sichtbar. Die Kopplungskonstante beträgt 9.0 Hz. Dieser Wert ließe sich mit der Kopplung zu H_{ax} sowohl in **6-Na_a** wie auch in **6-Na_i** in Einklang bringen (Abb. 39). Für **6-Na_a** wäre allerdings auch die zweite berechnete Kopplungskonstante von 4.1 Hz in einer Größenordnung, in der sie sich im Spektrum bemerkbar machen sollte. Dagegen liegt die berechnete Kopplungskonstante mit H_{eq} in **6-Na_i** genau am Nulldurchgang der Kurve. Dies spricht dafür, dass selbst mit einer gewissen Unsicherheit des berechneten Wertes die entsprechende Kopplung nicht beobachtet werden kann. Die Auswertung der NOESY-Spektren ergab folgende Resultate:

- 1) Die beobachtete Kopplung von 9.0 Hz erfolgt zwischen dem Ammonium-Proton und jenem methylenischen Proton, das sich näher an H-5 befindet, also H_{ax} .
- 2) Der räumliche Abstand zwischen H-5 und H_{eq} ist deutlich geringer als jener zwischen H-5 und dem Ammonium-Proton.

Die erste Beobachtung ist sowohl mit der Struktur von **6-Na_a** als auch mit jener von **6-Na_i** in Einklang zu bringen. Die zweite Beobachtung dagegen ist nur mit der Struktur von **6-Na_i** vereinbar, sodass auf Basis der beobachteten Kopplungskonstanten und NOESY-Korrelationen die innen protonierte Struktur **6-Na_i** zu favorisieren ist.

Die $^1J^{5\text{NH}}$ -Kopplungskonstante (Abb. 33) liegt mit 79 Hz sehr nah an den Kopplungskonstanten für Alkylammonium-Ionen in wässriger Lösung. In der Reihe der $\text{Me}_x\text{H}_{4-x}\text{N}^+$ -Ionen nimmt die Kopplungskonstante von 73.0 Hz (NH_4^+) zu 76.7 Hz (Me_3NH^+) stetig zu.^[99] Damit geht durch die leichte Planarisierung eine Abnahme des C-N-H-Winkels mit steigender Anzahl der Methylgruppen einher. Betrachtet man die Geometrien der berechneten DFT-Strukturen für **6-Na_a** und **6-Na_i** im Hinblick auf die Planarisierung des Stickstoff-Atoms, zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Strukturen. **6-Na_a** ist als gespanntes Ammonium-Ion aufzufassen, der C-N-H-Winkel weicht mit 101.7° stark vom Tetraederwinkel von 109.5° ab, die C-N-C-Winkel von 116° deuten auf eine ausgeprägte Planarisierung durch die konformativen Einschränkungen des Liganden hin. Dagegen ist der protonierte Brückenkopf in **6-Na_i** als wenig gespanntes Trialkylammonium-Ion zu charakterisieren. Die C-N-H-Winkel (107.6°) und die C-N-C-Winkel (111.3°) sind denen des Me_3NH^+ -Ions (C-N-H: $106.0 - 106.7^\circ$; C-N-C: $111.5 - 112.1^\circ$) sehr ähnlich.^[108–110]

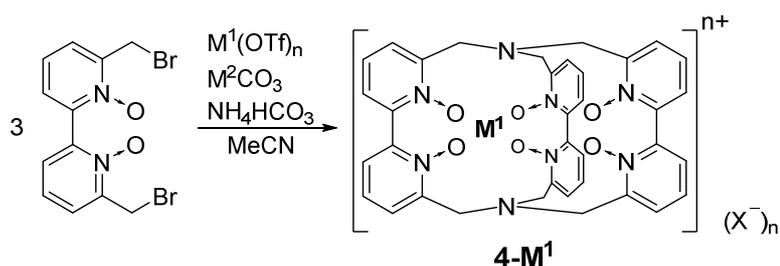
Für das oben ausgeführte Literaturbeispiel der Protonierung des [1.1.1]-Kryptanden lässt sich der Unterschied der thermodynamischen Stabilität zwischen der i^+ - und der io^+ -Spezies aus den angegebenen pK_s -Werten von i^+ ($\text{pK}_s \geq 18$) und io^+ ($\text{pK}_s = 7.1$) abschätzen. Das kinetisch gehinderte Gleichgewicht $io^+ \rightleftharpoons i^+$ liegt mit $K \geq 10^{10.9}$ weit auf der rechten Seite, wobei sich aus der Gleichgewichtskonstante als oberes Limit für die Standardreaktionsenthalpie $\Delta G^0 \leq -62.2 \text{ kJ/mol}$ ergibt. Vergleicht man die aus den DFT-Rechnungen erhaltenen Freien Enthalpien von **6-Na_i** und **6-Na_a** miteinander, resultiert für die in DMSO solvatisierten Komplexe, dass **6-Na_i** um 105 kJ/mol stabiler als **6-Na_a** ist. Für das hypothetische, bisher nicht beobachtete Gleichgewicht **6-Na_a** \rightleftharpoons **6-Na_i** ergäbe sich daraus eine Gleichgewichtskonstante von $K = 10^{18.5}$.

Betrachtet man alle beschriebenen Ergebnisse zur Protonierung von **4-Na**, deutet lediglich das Fehlen einer kinetischen Barriere der Deprotonierung auf die Struktur **6-Na_a** hin. Bei der Betrachtung dieses Arguments muss bedacht werden, dass der Komplex **4-Na** und der Ligand [1.1.1] nur begrenzt miteinander vergleichbar sind. Beide weisen ein Amin in unmittelbarer Nähe zu drei Sauerstoff-Donoren im Inneren einer Kavität auf. Die Unterschiede zwischen den beiden Systemen limitieren jedoch die direkte Vergleichbarkeit. Im [1.1.1]-Kryptand sind die Brückenköpfe durch

konformativ flexible Ethylenglycol-Einheiten verbunden, in **4-Na** liegen dagegen starre bpyO₂-Einheiten vor. Einzig durch die CH₂-Gruppen, die Pyridin-Ring und Brückenkopf-Stickstoff verknüpfen, ist in **4-Na** konformative Flexibilität vorhanden. Hinsichtlich der Größe der Kavität und der Anzahl der vorhandenen Donor-Atome zur Stabilisierung der positiven Ladungen unterscheiden sich die beiden Kryptanden signifikant. Im Kryptand [1.1.1] liegen Ether-Sauerstoffe als zusätzliche stabilisierende Donoratome vor, in **4-Na** nehmen Pyridin-*N*-Oxide diese Rolle ein. Letztere sind stärker negativ polarisiert und weisen aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der N-O-Bindung eine andere räumliche Verteilung der Elektronendichte auf.

Die zahlreichen aus NMR-Spektren gewonnenen Indizien (Kopplungskonstanten und Korrelationen in 2D-Experimenten) ergeben nur mit der für **6-Na_i** berechneten Struktur ein stimmiges Bild. Die fehlende kinetische Barriere der Deprotonierung von **6-Na** ließe sich mit einer Beteiligung der *N*-Oxide an der Protolysereaktion erklären. Pyridin-*N*-Oxide sind deutlich leichter zu protonieren als Ether. Der pK_s-Wert der konjugierten Säure liegt für Pyridin-*N*-Oxid (pK_s = 0.79) um mehr als drei Einheiten höher als für Diethylether (pK_s = -3.59).^[111,112] Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass in **4-Na** keine einzelnen, isolierten *N*-Oxide vorliegen, sondern mehrere *N*-Oxide ein eintretendes Proton stabilisieren können, sodass die Basizität der *N*-Oxide eher stärker ausgeprägt ist als in Pyridin-*N*-Oxid. Daher erscheint es möglich, dass bei Zugabe einer Säure zu **4-Na** zunächst eine intermediäre Protonierung eines räumlich gut zugänglichen *N*-Oxids stattfindet. Von dort aus könnte das Proton dann zum Brückenkopf-Amin ins Innere der Kavität wandern, wo es durch die anderen *N*-Oxide zusätzlich stabilisiert wird. Die *N*-Oxide würden in diesem Fall die Protolysereaktion katalytisch beschleunigen. Ein Protonierungsmechanismus, bei dem **4-Na** zunächst außen protoniert wird und sich **6-Na_a** dann schnell zu **6-Na_i** umwandelt, ist aufgrund der für [1.1.1] beschriebenen Beobachtungen und dem im Vergleich zu [1.1.1] weniger flexiblen Ligandengerüst im Komplex **6-Na** nicht plausibel.

Für alle bisher untersuchten Kryptanden der Reihe **1** bis **3** sind neben den Natrium-Komplexen auch Lanthanoid-Komplexe und zum Teil Erdalkalimetall-Komplexe bekannt.^[34,49,51,56,71] Daher drängte sich die Frage auf, ob die Darstellung solcher Komplexe auch für den Kryptand **4** möglich ist. Die hohe kinetische Stabilität von **4-Na** wird durch die nahezu vollständige Abschirmung des Zentralions von der Umgebung hervorgerufen. Diese Stabilität bringt allerdings womöglich auch Probleme für die Darstellung anderer Komplexe von Kryptand **4** mit sich. Die Kavität wird durch die steigende Anzahl von *N*-Oxiden entlang der Reihe sukzessive kleiner, sodass für **4** womöglich Komplexe mit größeren Metallionen nicht mehr zugänglich sind, deren Komplexe mit den Liganden **1** bis **3** bekannt sind. Die Darstellung von Erdalkalimetall- oder Lanthanoid-Kryptaten erfolgt in der Regel durch Metallaustausch-Reaktionen ausgehend von den entsprechenden Natrium-Kryptaten. Aufgrund der hohen kinetischen Stabilität von **4-Na** wurde dieser Weg nicht untersucht. Die unternommenen Versuche zur direkten Darstellung weiterer Komplexe des Kryptanden **4** sind in Abb. 40 gezeigt.



	Ausbeute
$M^1 = M^2 = Ca^{2+}$	5 %
$M^1 = Tl^+; M^2 = (Tl^+)_2$	–
$M^1 = Lu^{3+}; M^2 = (Cs^+)_2$	7 %

Abb. 40: Durchgeführte Reaktionen zur Synthese von Kryptaten verschiedener Metallionen mit Kryptand **4**.

In Analogie zur von Pietraszkiwicz *et al.* beschriebenen Synthese und den oben durchgeführten Reaktionen zur Darstellung von **4-Na** und [¹⁵N₂]-**4-Na** wurde bpy₃O₂Br₂ in Anwesenheit verschiedener Metallsalze mit NH₄HCO₃ zur Reaktion gebracht.^[79] Werden im Vergleich zur Synthese von **4-Na** beide Natriumsalze (NaOTf und Na₂CO₃) durch die entsprechenden Calciumsalze ersetzt, gelingt die Isolierung von **4-Ca** in geringen Ausbeuten. Die entsprechende Reaktion mit Thallium(I) führte nicht zu **4-Tl**. Da die Darstellung des Komplexes **3-Tl** unter ähnlichen Bedingungen (siehe Experimentaltteil) gelang, ist es plausibel, dass Tl⁺ zu groß für die Kavität des

Kryptanden **4** ist. Eine analoge Reaktion mit Lutetium wurde nicht durchgeführt, da $\text{Lu}_2(\text{CO}_3)_3$ kommerziell schlecht verfügbar ist. Stattdessen wurde mit Cs_2CO_3 auf das Carbonatsalz eines Metallions zurückgegriffen, von dem aufgrund der Ergebnisse mit Thallium(I) nicht zu erwarten war, dass es in die Kavität des Kryptanden **4** passt und damit in Konkurrenz zu **4-Lu** zum Komplex **4-Cs** reagiert. Der gewünschte Komplex **4-Lu** konnte in geringen Ausbeuten isoliert werden.

Im Vergleich zur Synthese von **4-Na** (36 %) sind die Ausbeuten für **4-Ca** und **4-Lu** erheblich geringer. Ein Problem bei diesem Syntheseweg ist die sehr geringe Löslichkeit von Erdalkalimetall- und Lanthanoidcarbonaten in Acetonitril. Dadurch ist womöglich die Konzentration an CO_3^{2-} -Ionen in Lösung zu gering, um innerhalb akzeptabler Zeiträume eine vollständige Umsetzung der Edukte zu erreichen. Da nach jeder nucleophilen Substitution das gebildete Ammonium-Ion deprotoniert werden muss, bevor die nächste Substitution stattfinden kann, ist der Umsatz direkt mit der Konzentration der gelösten CO_3^{2-} -Ionen verknüpft. Bei der Verwendung des gut löslichen Cs_2CO_3 ist nicht mit einer zu geringen Konzentration von CO_3^{2-} -Ionen zu rechnen. Im Gegenzug ist aber zu erwarten, dass ein Teil des anfangs gelösten Lu^{3+} als schwerlösliches $\text{Lu}_2(\text{CO}_3)_3$ aus der Lösung entfernt wird und somit nicht mehr als Templat-Ion für die Bildung von **4-Lu** zur Verfügung steht.

Die Reaktionsführung der Reaktionen zu den Kryptaten **4-M** ließe sich vermutlich optimieren, indem andere Basen als die Carbonate des jeweiligen Metalls verwendet werden. Diese sollten im Reaktionsmedium gut löslich, wenig nucleophil und gut zugänglich sein. Denkbar wären Alkoxide wie KO^tBu oder NaOMe , obwohl auch in diesen Fällen die Löslichkeit der entsprechenden Erdalkalimetall- oder Lanthanoidsalze Schwierigkeiten verursachen könnte. Darüber hinaus würden die meisten dieser Basen Kationen ins System bringen, die auch Komplexe mit dem Kryptanden **4** bilden können und so die Ausbeute verringern. Alternativ bietet sich auch die Verwendung von metallfreien, organischen Basen an, die die genannten Kriterien erfüllen und deutlich stärker sind als die intermediär gebildeten Alkylamine. Geeignete metallfreie Basen wären beispielsweise Amidin- und Guanidin-Basen wie DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en), DBN (1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en) oder (M)TBD (1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en bzw. dessen 7-Methyl-Derivat), deren pK_B -Werte in Acetonitril um mindestens 5 Einheiten kleiner sind als die von Alkylaminen.^[113]

Abb. 41 zeigt eine Übersicht über die in diesem Kapitel beschriebenen Ergebnisse und deren Interpretationen.

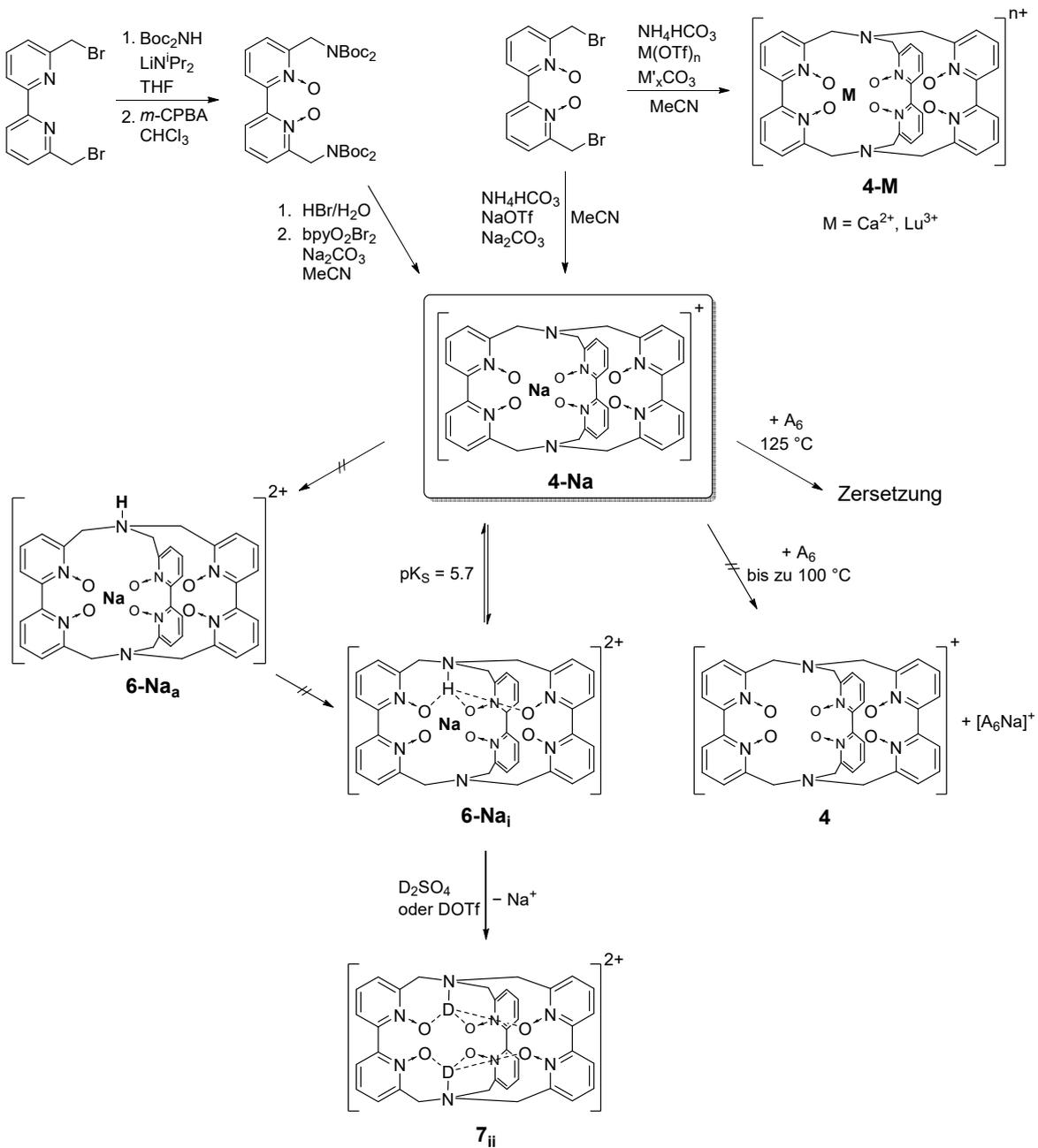
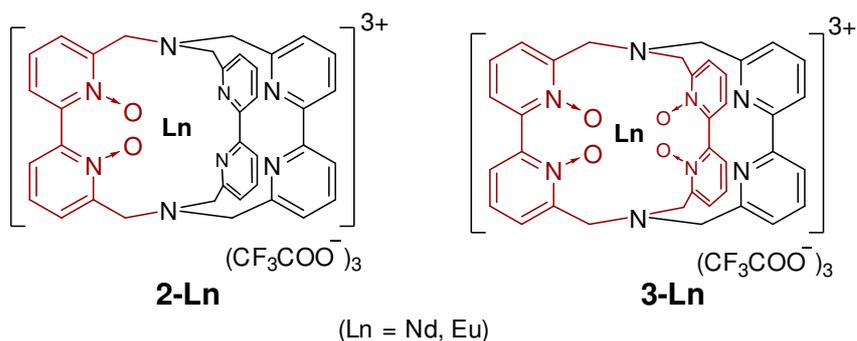


Abb. 41: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Synthese von Kryptatkomplexen des Kryptanden **4** und Interpretation der Ergebnisse zur Protonierung von **4-Na**.

4. Zusammenfassung und Ausblick



In dieser Arbeit konnten im Hinblick auf die systematische Verkürzung von τ_{rad} folgende Ergebnisse erzielt werden:

- Synthese und HPLC-Reinigung der Kryptate **2-Ln** und **3-Ln** (Ln = Nd, Eu),
- Systematische Verkürzung von τ_{rad} durch in den Komplexen **3-Nd** und **3-Eu** gegenüber den analogen Komplexen **2-Nd** und **2-Eu** mit weniger *N*-Oxiden,
- Signifikante Erhöhung der Gesamtquantenausbeute $\Phi_{\text{Ln}}^{\text{L}}$ von **3-Nd** um 50% gegenüber **2-Nd**, Verringerung von $\Phi_{\text{Ln}}^{\text{L}}$ für **3-Eu** im Vergleich zu **2-Eu**, möglicherweise verursacht durch Quenching über einen LMCT-Zustand,
- Erhöhung von $\Phi_{\text{Ln}}^{\text{Ln}}$ um 55% durch vollständige Deuterierung von **2-Eu**.

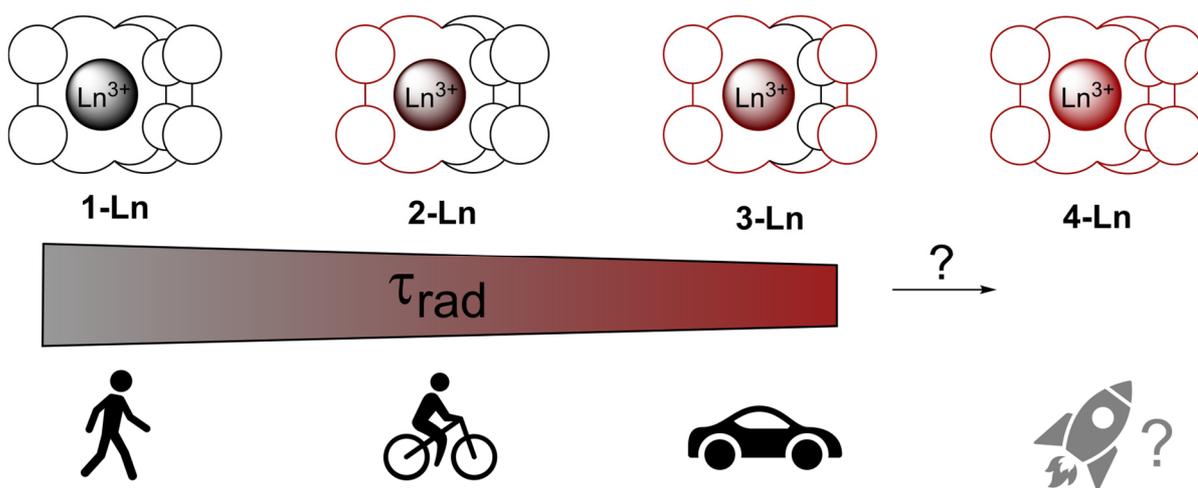
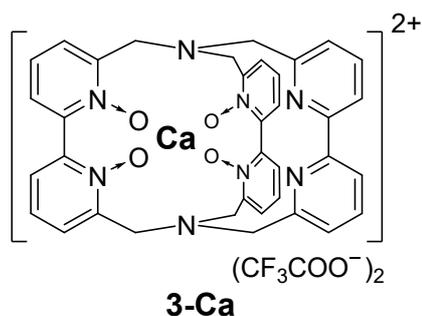


Abb. 42: Systematische Beschleunigung der Lumineszenz (Verkürzung von τ_{rad}) durch Austausch von bpy-Einheiten (schwarz) gegen bpyO₂-Einheiten (rot). Piktogramme übernommen von The Noun Project und lizenziert unter Creative Commons CCBY.^[114]

Diese Ergebnisse leisten einen wichtigen Beitrag zum grundlegenden Verständnis der Lumineszenz von Ln^{3+} -Komplexen. Zukünftige Untersuchungen auf diesem Gebiet könnten sich mit folgenden Themen befassen:

- Synthese und photophysikalische Untersuchung der Komplexe **4-Ln**,
- Darstellung und Vermessung von Lanthanoidkryptaten mit ungeraden Anzahlen von *N*-Oxiden (z.B. $\text{Ln}^{3+} \subset [\text{bpyO}_2 \cdot \text{bpyO} \cdot \text{bpy}]$),
- Untersuchung des Einflusses der räumlichen Anordnung der *N*-Oxide bei gleichbleibender Anzahl (z.B. $\text{Ln}^{3+} \subset [\text{bpyO} \cdot \text{bpyO} \cdot \text{bpy}]$ gegenüber **2-Ln**).



Im Hinblick auf die Untersuchung der bei der Synthese der Komplexe **3-Ln** beobachteten Verunreinigung wurden folgende Resultate erzielt:

- Klärung der Identität der Verunreinigung und strukturelle Charakterisierung von **3-Ca**(CF₃COO⁻)₂,
- Identifikation des zur Reinigung von **3-Na** verwendeten Kieselgels als wahrscheinlichste Quelle von Ca²⁺-Salzen, die durch **3-Na** aktiv aus dem Material ausgewaschen werden,
- Eingrenzung der möglichen strukturellen Ursachen für die Elution durch vergleichende Untersuchungen mit verwandten Kryptaten, wobei sich die C-Fläche von **3-Na** als Strukturmerkmal herausstellte, welches wahrscheinlich die Elution bewerkstelligt,
- Erschließung einer Route zur Darstellung von metallsalzfreiem **3-Na** und zur gezielten Synthese von **3-Ca** sowie strukturelle Charakterisierung des Komplexes **3-Ca**(TfO⁻)₂,
- Durchführung von Konkurrenzexperimenten zur Bildung von **3-Ca** in Anwesenheit anderer Metallionen, in denen sich **3-Ca** stets bevorzugt gegenüber den Komplexen **3-Ln** oder **3-Mg** bildete,
- Erfolgreiche Racematspaltung von **3-Ca** via HPLC und Untersuchungen zur Konfigurationsstabilität, die auf eine sehr hohe Inversionsbarriere der Enantiomere hindeuten,
- Qualitative Bewertung der Stabilität von **3-Ca** durch Konkurrenzexperimente mit dem besten bekannten Ca²⁺-Chelator (DOTA) sowie zur Bildung von **3-Ca** durch die Reaktion von **3-Na** mit [CaDOTA]²⁻.

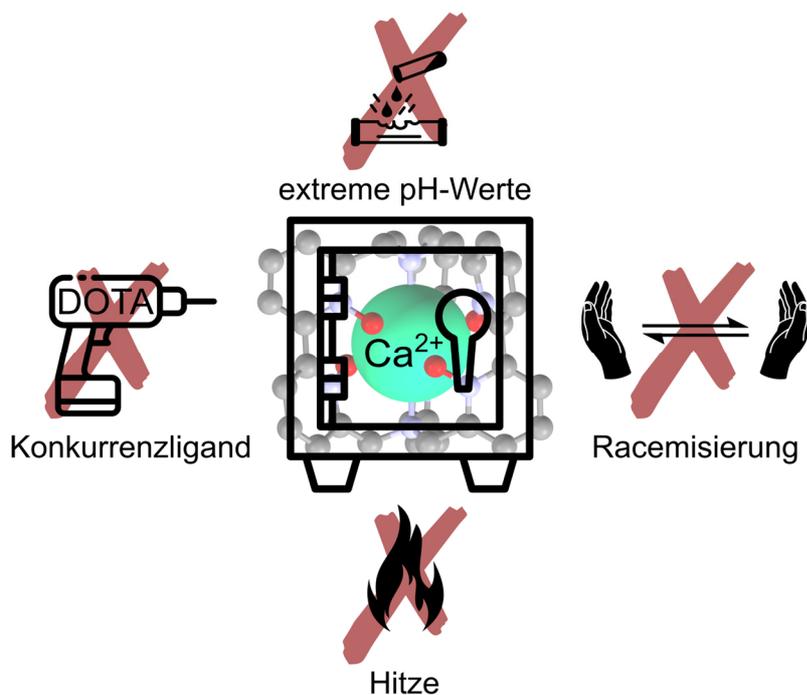
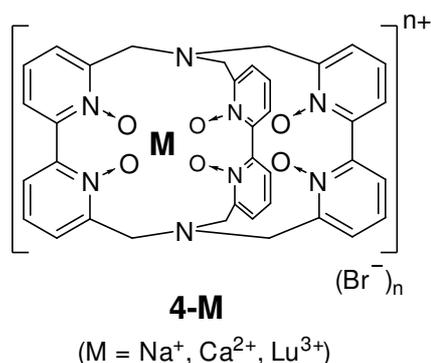


Abb. 43: **3-Ca** als Komplex mit herausragender Stabilität gegenüber einer Vielzahl von Bedingungen. Piktogramme zum Teil verändert übernommen von The Noun Project und lizenziert unter Creative Commons CCBY.^[115]

Es konnte gezeigt werden, dass **3-Ca** einer der stabilsten jemals dargestellten Ca^{2+} -Komplexe ist und sich mit bemerkenswerter Selektivität aus **3-Na** bildet. Weitere Studien könnten sich mit folgenden Themen beschäftigen:

- Quantitative Bewertung der Stabilität von **3-Ca**,
- Ausweitung der untersuchten Bedingungen zur Stabilität der Enantiomere,
- Aufklärung der unbekanntem katalytisch aktiven Spezies bei der gleichzeitigen Anwesenheit mehrerer Metallionen,
- Beobachtung der vermuteten peripheren Koordination von Metallionen an die C-Fläche von **3-Na**.



Hinsichtlich der Sphera­kryptate **4-M** wurden im Rahmen dieser Arbeit die folgenden Ergebnisse erzielt:

- Erfolgreiche Darstellung von **4-Na** über zwei verschiedene Syntheserouten sowie Darstellung von [¹⁵N₂]-**4-Na** aus kommerziell verfügbarem ¹⁵NH₄Cl,
- Untersuchung verschiedener Strategien zur Darstellung der zentralen Amin-Vorstufe bpyO₂(NBoc₂)₂ und Optimierung der Synthesebedingungen,
- Qualitative Bewertung der Stabilität von **4-Na** durch Konkurrenzexperimente mit dem Spheranden A₆, in denen keine Freisetzung von Na⁺ aus **4-Na** beobachtet wurde,
- Untersuchung der Protonierung von **4-Na** zu **6-Na**, Überlegungen zur Struktur von **6-Na** durch Vergleich mit berechneten Strukturen sowie Versuche zur erneuten Protonierung von **6-Na**.

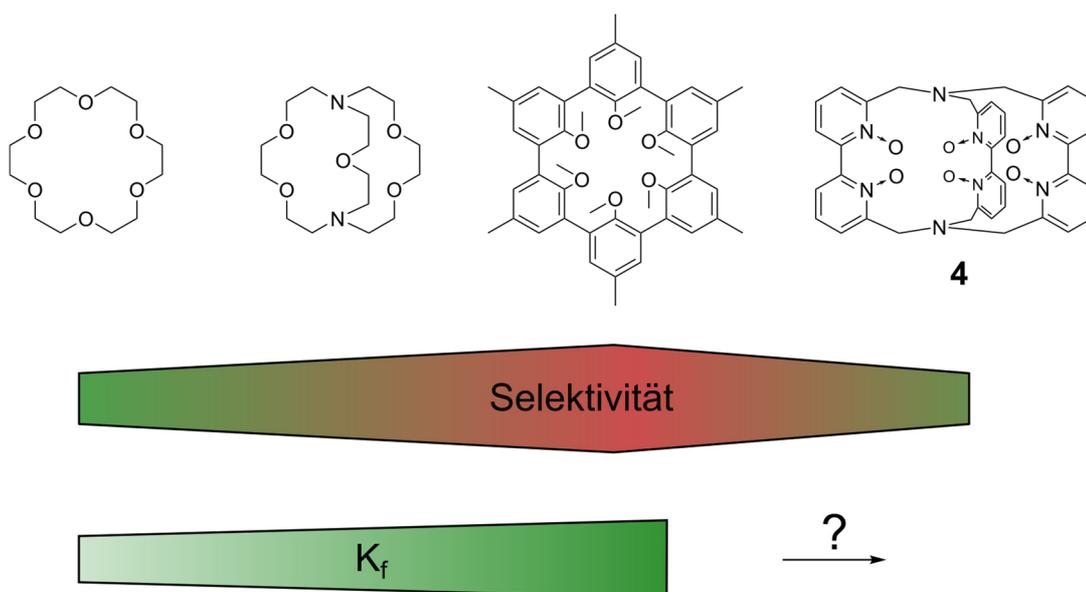


Abb. 44: Sphera­kryptand **4** als neues Glied in der Reihe der makrocyclischen und makrobicyclischen Liganden, die außerordentlich stabile Komplexe bilden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Spherkryptand **4** Komplexe herausragender Stabilität bildet, ohne dabei hinsichtlich der komplexierbaren Ionen stark eingeschränkt zu sein, wie dies für die Spheranden der Fall ist. Damit wurde der Grundstein für die Erforschung der neuen Ligandenklasse der Spherkryptanden gelegt. Künftige Experimente könnten sich folgenden Sachverhalten widmen:

- Quantitative Bewertung der Stabilität der Komplexe **4-M**,
- Racematspaltung von **4-Na**,
- Enantioselektive Synthese von Spherkryptaten mit enantiomerenrein darstellbaren axial chiralen Einheiten (z.B. Binaphtholdimethylether).

5. Experimentaltteil / Experimental Section

Um die Experimente dieser Arbeit einer breiteren Leserschaft zugänglich zu machen und eine eventuelle Verwendung in späteren Publikationen zu erleichtern, ist das folgende Kapitel in englischer Sprache abgefasst.

5.1 General

If not stated otherwise, all reagents used were purchased from commercial suppliers. Dioxygen- and moisture-sensitive reactions were carried out under an inert atmosphere of Argon using Schlenk technique. All solvents used were of HPLC grade purity. Dichloromethane was dried by refluxing over CaH_2 for several hours and distilling the solvent off. Benzene was dried by letting it run slowly over a column of basic aluminium oxide 90 into an oven-dried Schlenk flask filled with Ar and molecular sieve beads ($3\text{\AA} + 4\text{\AA}$). Dry tetrahydrofurane and acetonitrile were obtained from a MBraun SPS-800 solvent purification system. Column chromatography was performed using silica gel 60 (Macherey-Nagel, 0.063–0.200 mm), aluminium oxide 60 (Acros Organics, neutral, Activity I, 0.040–0.300 mm) and aluminium oxide 90 (Macherey-Nagel and Merck, neutral and basic, Activity I, 0.063–0.200 mm). Thin layer chromatography was done on silica gel 60 F₂₅₄ plates (Merck, coated on aluminium sheets), aluminium oxide 60 F₂₅₄ plates (Merck and Supelco, coated on aluminium sheets) and aluminium oxide 90 F₂₅₄ plates (Macherey-Nagel, coated on polyester sheets). Ultrapure water was taken from a Millipore Synergy UV system.

WARNING: Due to the high toxicity of thallium compounds, it is advisable to perform all operations with utmost care and wear suitable personal protective equipment. Possibly, special waste treatment is necessary.

5.2 NMR spectroscopy

NMR spectra were recorded on the following Bruker spectrometers: AVII+400 (^1H : 400.1 MHz), AVII+500 (^1H : 500.1 MHz), Avance III HD 300 (^1H : 300.1 MHz), Avance III HDX 600 (^1H : 600.1 MHz), Avance III HDX 700 (^1H : 700.1 MHz). Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) relative to tetramethyl silane (^1H , ^{13}C), trichlorofluoromethane (^{19}F), liquid ammonia (^{15}N) and 0.1 M NaCl in D_2O (^{23}Na).

Deuterated solvents for NMR spectroscopy were used as received and had deuterium contents of $\geq 99.5\%$ D. The following abbreviations are used for signal multiplicities: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet). Signals with markedly broad lines are indicated with the prefix "br". Spectra processing, analysis and plotting was performed

with TopSpin (Bruker Corporation), ACD 1D NMR Processor (Advanced Chemistry Development, Inc.) and Origin (OriginLab Corporation).

5.3 Mass spectrometry

Mass spectra were recorded by the Analytics Department of the University of Tübingen on Bruker Daltonics Esquire 6000 and Bruker Daltonics Esquire 3000plus machines.

5.4 Elemental analysis

Elemental analyses were performed by technical staff members with a VarioMicro V1.9.2. analysis system.

5.5 HPLC

Chromatography was performed on a Knauer AZURA P6.1L system equipped with a single-wavelength UV detector ($\lambda = 300$ nm). For RP separations, Lichrospher RP-18e columns (Merck, preparative: 250 mm \times 10 mm, 10 μ m particle size; analytical: 125 mm \times 5 mm, 5 μ m particle size) were used. H₂O + 1 % (v/v) TFA and MeCN were used as mobile phases A and B, respectively. To minimize the amount of dissolved gases, H₂O and MeCN were submitted to ultrasonication before use. The samples were dissolved in H₂O and filtered over a nylon membrane filter (GE Healthcare Life Sciences Whatman™, 0.45 μ m pore size, 13 mm diameter) in a stainless steel cartridge prior to injection. Flow rates of 3 ml \cdot min⁻¹ (preparative) and 1 ml \cdot min⁻¹ (analytical) were employed. The eluent composition was as follows:

t / min	0	5	19	25	40	50
%A	85	85	45	45	85	85
%B	15	15	55	55	15	15

Chiral resolution of **3-Ca** was performed with CHIRALPAK® IE columns (Daicel, preparative: 250 mm \times 10 mm, 5 μ m particle size; analytical: 250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m particle size). MeOH + 0.5% TFA was used as a mobile phase with flow rates of 4 ml \cdot min⁻¹ (preparative) and 1 ml \cdot min⁻¹ (analytical). Due to slow formation of methyl trifluoroacetate, the composition of the mobile phase is not constant over time. Since the quality of the separations and the retention times strongly depend on the content of free TFA, it is therefore recommended to use only freshly prepared mobile phase.

Procedure for the chiral resolution:

10 mg of **3-Ca**(CF₃COO⁻)₂ were dissolved in MeOH (4 mL) and filtered over a nylon membrane filter. This solution was subjected to chromatography as described above injecting 50 µl per run. Three fractions were collected (Fig. 45).

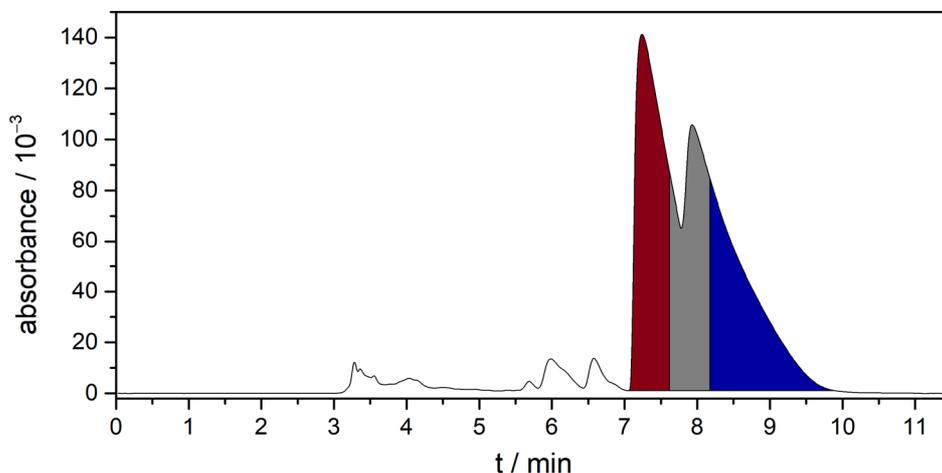


Fig. 45: Chromatogram of the chiral resolution of **3-Ca**. The collected fractions are shown in red, grey and blue (explanations see below).

The middle portion of the separation (grey) was discarded. For the red and blue fractions, all volatiles were removed *in vacuo* and analytical runs were performed. The results are shown in Fig. 46. The enantiomeric excesses of **3-Ca-ent1** in fraction 1 and **3-Ca-ent2** in fraction 3 were 95 % as determined by peak fits of the chromatograms in Fig. 46. The samples were then submitted to a second separation step.

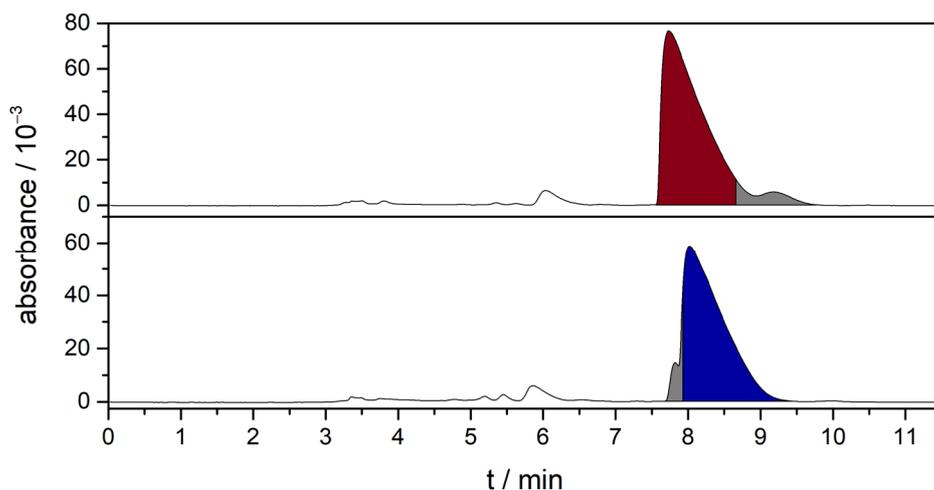


Fig. 46: Analytical chromatograms of the red (top) and blue (bottom) fractions of the chromatogram shown in Fig. 45. As above, the isolated fractions for the second separation are shown in red and blue and the grey fractions were discarded.

After two separation steps, enantiopure samples of **3-Ca-ent1** (1.3 mg, 26 %) and **3-Ca-ent2** (0.45 mg, 9 %) were obtained. Analytical HPLC runs, CD and NMR spectra are shown in Abb. 21 (p. 49).

5.6 Quantitative HPLC analysis

The chromatogram of racemic **3-Ca** (p. 49) was fitted with a Haarhoff-Van der Linde model for asymmetric peaks using PeakFit V4.12 by SeaSolve Software Inc. The fit parameters are summarised in the following table:

	Area	% Area	Center	Width	Distortion
Peak 1 (P1)	84.25	52.0	8.06	0.147	0.0597
Peak 2 (P2)	77.64	48.0	9.34	0.267	0.135

5.7 pK_A value determination of **6-Na**

The pK_A value was determined as the y-axis intercept of the linear fit of the plot of pH against $\lg [c(\mathbf{4-Na})/c(\mathbf{6-Na})]$ as presented in Abb. 34 (p. 69). The slope of the linear fit was fixed at a value of 1.

5.8 Circular Dichroism spectra

Circular dichroism spectra were recorded on a Jasco J-720 spectropolarimeter with a bandwidth of 1.0 nm, a response time of 4 s and a scan speed of 50 nm • min⁻¹. For each spectrum, 7 scans were recorded and averaged. The samples were measured using quartz cuvettes with a path length of 1 mm.

5.9 DFT calculations

All calculations were performed by Dr. Wolfgang Leis with the ORCA 4.2.1 software package.^[116–121] For the calculations, def2-TZVPP basis sets and the PBE0 functional were employed.^[122–124] Solvation was modelled with the SMD solvation module.^[125]

5.10 Racemisation experiments

General procedure:

The enantioenriched sample of **3-Ca** and the additional metal salt were dissolved in MeCN (2.5 mL) in a screw-cap vial. The vial was sealed and the mixture was heated (bath temperature 82 °C). After selected periods of time, heating was discontinued and 200 µl of the solution were taken. The reaction vial was quickly returned to the heating bath. The solvent of the sample was evaporated. The colourless residue was dissolved in MeOH (100 µl). The solution was filtered and subjected to chiral HPLC analysis (conditions see above).

Experiment 1: **3-Ca-ent1** (ee = 95 %; 0.28 mg), no additional salt

Experiment 2: **3-Ca-ent1** (ee = 95 %; 0.25 mg, 0.26 µmol, 1.0 equiv.) + Ca(OTf)₂ (0.93 mg, 2.75 µmol, 10 equivs.)

Experiment 3: **3-Ca-ent1** (ee = 95 %; 0.25 mg, 0.26 µmol, 1.0 equiv.) + Lu(OTf)₃ (2.17 mg, 2.77 µmol, 10 equivs.)

Samples were taken for each experiment after the following reaction times: 1.5 h, 5 h, 21.5 h, 49 h, 147 h, 219 h, 453.5 h. None of the recorded chromatograms showed any changes of the enantiomeric excess of **3-Ca-ent1**. The visual appearance of the clear, colourless reaction mixtures was unchanged over the course of the experiments.

5.11 Competition experiments between **4-Na** and A₆

All experiments involving free spherand A₆ need to be performed with utmost care regarding the employed materials. Common laboratory glassware releases considerable amounts of Na⁺ upon prolonged exposure (on the timescale of hours) into solutions of A₆. From the first-hand experience of the author, very short handling times (minutes) of the solutions and longer storage (weeks to months) of the undissolved solid in common glassware are unproblematic. However, it is highly recommended to perform all manipulations in containers which do not pose the danger of releasing metal ions. Suitable materials are PFA, PTFE, PP and specially prepared quartz glassware.

Experiment 1 ($C_2D_2Cl_4$, 125 °C)

1,1,2,2-Tetrachloroethane- d_2 (TCE- d_2 , 5 mL) was saturated with D_2O (3 mL) by vigorously shaking the two compounds in a separatory funnel. A_6 (1.5 mg, 2.1 μmol) and **4-Na** (1.6 mg, 2.1 μmol) were suspended in TCE- d_2 (sat. with D_2O , 2 mL). 0.5 mL of the suspension were taken, filtered over a PTFE (0.2 μm) syringe filter and filled in a quartz NMR tube (not submitted to the cleaning procedure, see below). A ^1H NMR spectrum was recorded and the actual concentrations of $\text{Na}^+\text{C}[\text{bpyO}_2\cdot\text{bpyO}_2\cdot\text{bpyO}_2]$ and A_6 were determined using a calibrated capillary tube containing hexamethylbenzene in C_6D_6 . The concentrations of $\text{Na}^+\text{C}[\text{bpyO}_2\cdot\text{bpyO}_2\cdot\text{bpyO}_2]$ and A_6 were 0.71 mM and 0.49 mM, respectively. The capillary was removed and the mixture in the sealed tube was heated (bath temperature 125 °C). After selected periods, heating was discontinued, the capillary was added and a ^1H NMR spectrum was recorded. Spectra were recorded after 2 h, 6 h, 12 h, and 82.5 h of heating. Fig. 47 shows the change of the concentrations of the species over time.

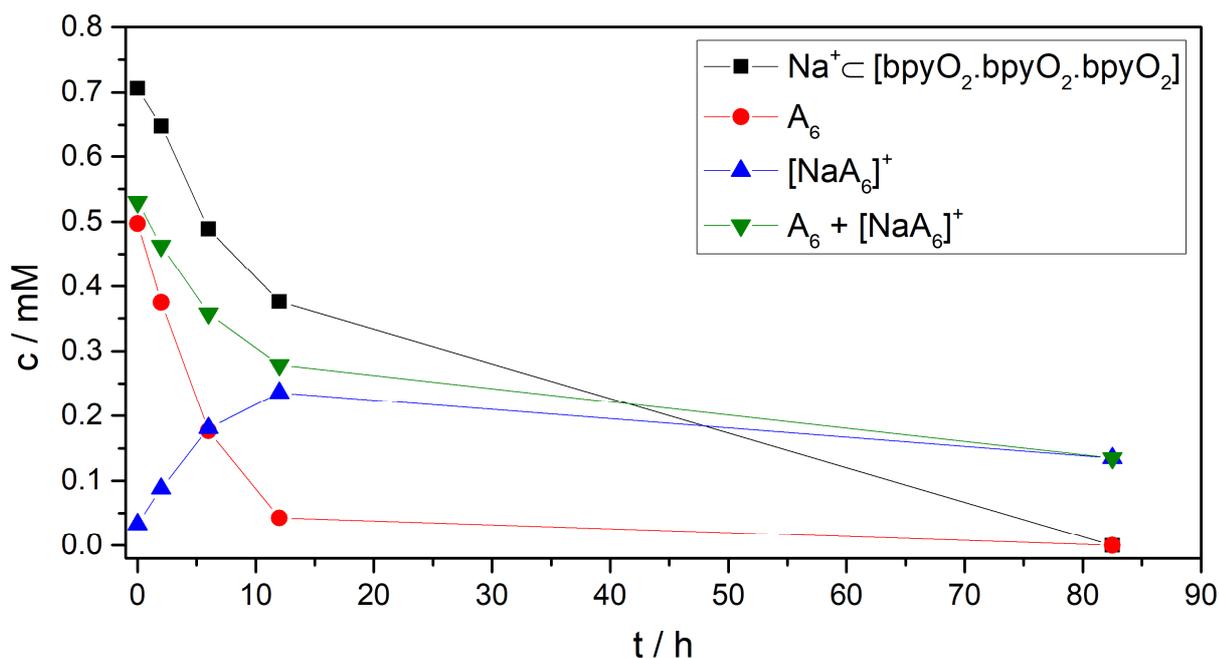


Fig. 47: Time dependency of the concentrations of experiment 1 described above.

The concentrations of A_6 and $\text{Na}^+\text{C}[\text{bpyO}_2\cdot\text{bpyO}_2\cdot\text{bpyO}_2]$ continually decrease while the concentration of $[\text{NaA}_6]^+$ rises initially and decreases later. Neither the decay of A_6 and the rise of $[\text{NaA}_6]^+$ nor the decays of A_6 and $\text{Na}^+\text{C}[\text{bpyO}_2\cdot\text{bpyO}_2\cdot\text{bpyO}_2]$ are mirror images. These results indicate decay of all species involved under these conditions.

Experiments 2–5 ($C_2D_2Cl_4$, r.t. – 100 °C)

A_6 (1.5 mg, 2.1 μmol) was suspended in TCE- d_2 (2 mL, saturated with D_2O). Four samples of **4-Na** (each 0.5 mg, 0.7 μmol) were prepared. To each sample were added 400 μL of the A_6 solution and 50 μL of a 20 mM stock solution of 1,3,5-trimethoxybenzene (TMB) in TCE- d_2 as an internal standard. The samples were filtered over a PTFE (0.2 μm) syringe filter into quartz NMR tubes (not submitted to the cleaning procedure). The mixtures were placed in oil baths of different temperatures. One sample each was kept at r.t., 50 °C, 75 °C and 100 °C. After 1 h, 3 h and 8 h, heating was discontinued and a ^1H NMR spectrum was recorded.

Independent of the temperature, in all experiments the concentration of free A_6 decreased (on the timescale of hours) while the concentration of $\text{Na}^+ \llbracket \text{bpyO}_2 \cdot \text{bpyO}_2 \cdot \text{bpyO}_2 \rrbracket$ remained unchanged. There is no clear connection between the amount of Na^+ released and the reaction temperature. The fact that the majority of A_6 had reacted with the Na^+ contaminations after 8 h rendered a continuation of the experiments unnecessary.

After these experiments, the following cleaning procedure was developed for the quartz NMR tubes and used for all following experiments:

The tubes were washed with MeOH, CHCl_3 and CH_2Cl_2 , and dried at 120 °C. Basic 30 % hydrogen peroxide solution (3-4 g of 85 % KOH per 20 mL) was prepared and filled into the tubes. The vigorously bubbling solution was allowed to stand in the tubes for 2 h and the tubes were washed five times with deionized water. A freshly prepared 3:1 (v/v) mixture of 30 % hydrogen peroxide solution and concentrated sulfuric acid (97 %) was filled into the tubes and allowed to stand for 18 h. The tubes were washed five times with deionized water, five times with ultrapure water and dried at 120 °C.

Experiment 6 (C₂D₂Cl₄, 100 °C)

A standard solution of TMB (1.2 mg, 7.1 μmol) in TCE-d₂ (saturated with D₂O) was prepared in a 2 mL volumetric flask. This solution was washed with ultrapure H₂O (3 × 2 mL). A₆ (1.8 mg, 2.5 μmol) and **4-Na** (2.0 mg, 2.6 μmol) were suspended in 450 μL of the prepared TMB solution. The slurry was ultrasonicated for 5 min and filtered over a PTFE (0.2 μm) syringe filter in a quartz NMR tube (cleaned as described above). The tube was sealed and heated in an oil bath (bath temperature 100 °C). After selected periods of time, heating was discontinued and a ¹H NMR spectrum was recorded. Spectra were recorded after 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 13 h, 33 h and 53 h. None of the spectra showed any sign of Na⁺ liberation from Na⁺⊂[bpyO₂.bpyO₂.bpyO₂]. Upon prolonged heating, significant amounts of spherand A₆ decompose. The decomposition products could not be identified.

Experiments 7-12 (CDCl₃, 60 °C)

CDCl₃ employed in the competition experiments was saturated with D₂O by vigorously shaking the two compounds in a separatory funnel. Prior to use, CDCl₃ was washed twice with ultrapure H₂O. As described above for the experiments in TCE-d₂, all experiments in CDCl₃ were performed in a 1,3,5-Trimethoxybenzene (TMB) standard solution. In order to minimize formation of DCl from CDCl₃ which would lead to protonation of **4-Na**, exposure to light of the solutions was minimized during the handling time frames and excluded during the heating periods by covering the oil bath with aluminium foil.

General procedure:

In a 5 mL volumetric flask (glass), a 2 mM TMB solution was prepared from 1.7 mg TMB (99%) and CDCl₃. The solution was immediately transferred to a PFA vial and washed three times with ultrapure water. 0.65 mL of the standard solution was added to equimolar amounts of **4-Na** and A₆ in a PP vial and stirred for 15 minutes. The solution was filtered in a quartz NMR tube and the first spectrum was recorded within 30 minutes of the sample preparation. The sample was then introduced in a preheated oil bath (60 °C bath temperature). After selected intervals, heating was discontinued, the sample was cooled to room temperature, and an NMR spectrum was recorded. This experiment was performed three times (experiments 7–9).

Remarks: The dissolution of **4-Na** in CDCl₃ is presumably kinetically hindered. The relative amounts of dissolved material drastically deviated from the amounts which were weighed in and varied dramatically from one experiment to another.

In some instances, the solution became slightly turbid after prolonged heating (> 24 h). This is likely due to precipitation of **4-Na** because of the solubility issues described. Addition of CDCl₃ in order to account for evaporation losses however did not lead to redissolution of the compound.

The kinetical hindrance of the dissolution process can be overcome by addition of 4% (v/v) CD₃OD similar to the addition of 2% DMSO-d₆ carried out by Cram et al. Higher contents of CD₃OD would certainly aid in completely circumventing the problems described but would come with a trade-off in NMR spectra quality. Therefore, the exchange experiment was performed another three times (experiments 10–12) with the addition of 4% CD₃OD in the dissolution step prior to filtration.

The relative amounts of the spheracryptate **4-Na** and free spherand A₆ for the performed experiments were as follows:

Experiment 7: $n(\mathbf{4-Na})/n(A_6) = 1 : 2.37$

Experiment 8: $n(\mathbf{4-Na})/n(A_6) = 1 : 1.32$

Experiment 9: $n(\mathbf{4-Na})/n(A_6) = 1 : 1.09$

Experiment 10: $n(\mathbf{4-Na})/n(A_6) = 1.40 : 1$

Experiment 11: $n(\mathbf{4-Na})/n(A_6) = 1 : 1.66$

Experiment 12: $n(\mathbf{4-Na})/n(A_6) = 1.34 : 1$

Due to the markedly different solubilities of the two compounds, experiments with high excesses of either compound cannot be realized while maintaining reasonable overall concentrations for NMR analysis.

Fig. 48 shows the concentrations of the relevant species over the course of the exchange experiments 7–12. The small but reproducible amounts of $[A_6Na]^+$ originate from a sodium contamination in **4-Na** (~ 5 mol%, most probably originating from the chromatography step). Since the complexation of free Na^+ with spherand A_6 is not kinetically hindered, it is safe to assume that any present free Na^+ is rapidly complexed before the measurement of the first spectrum.

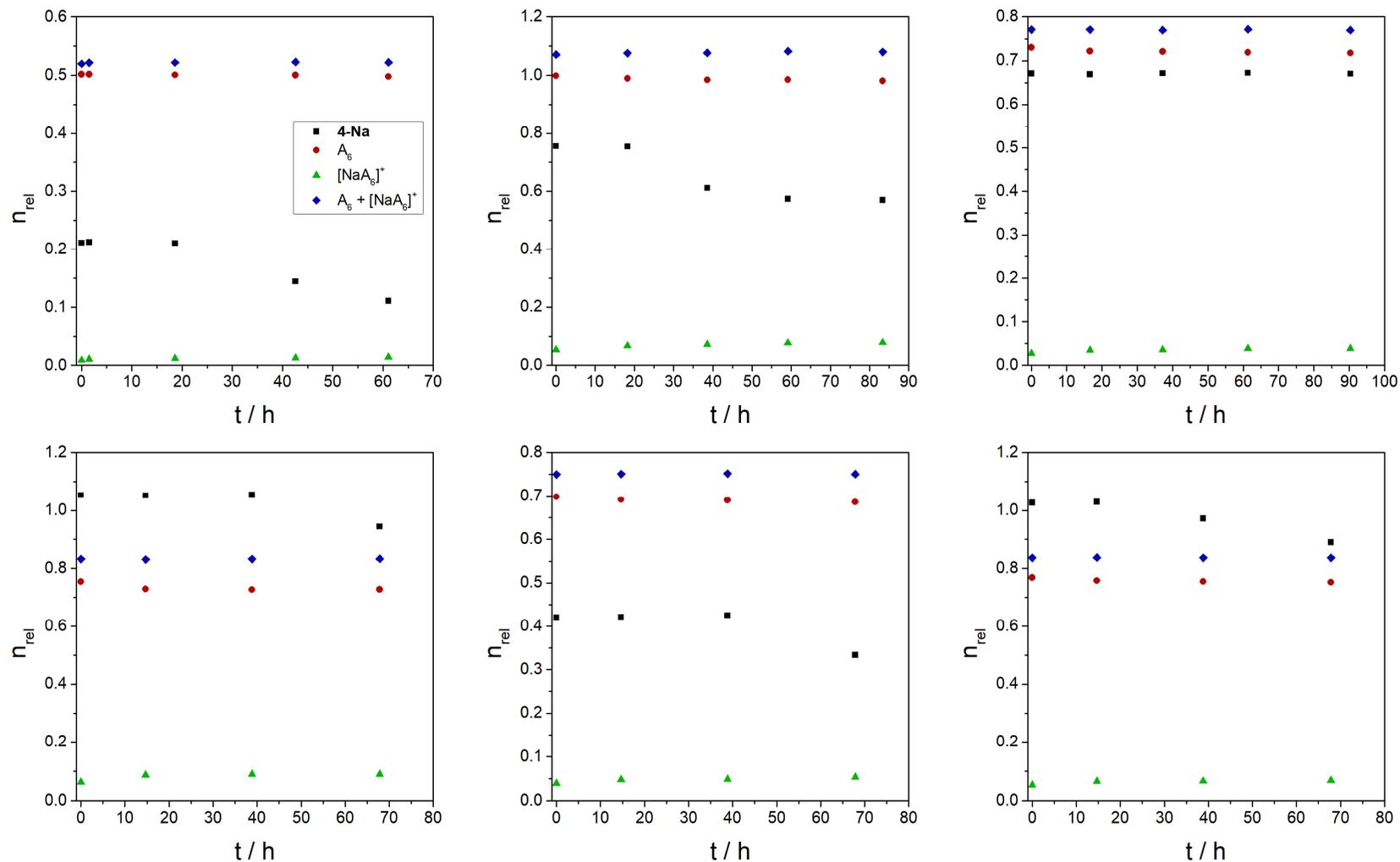


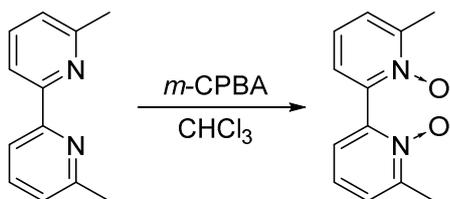
Fig. 48: Relative amounts of substances (in relation to TMB with $n_{rel} = 1$) of different species during the experiments 7–12. Upper row from left to right: exp. 7–9, lower row from left to right: exp. 10–12. Black squares: **4-Na**, red circles: spherand A_6 , green triangles: $[NaA_6]^+$, blue diamonds: sum of A_6 and $[NaA_6]^+$.

5.12 Synthetic procedures

5.12.1 Bipyridine units

6,6'-Dimethyl-2,2'-bipyridine was at hand from preceding work on the Master's thesis and from previous syntheses by other group members. It was synthesized by reductive homocoupling of 2-bromo-6-methylpyridine using Raney-Ni.^[126]

bpyO₂

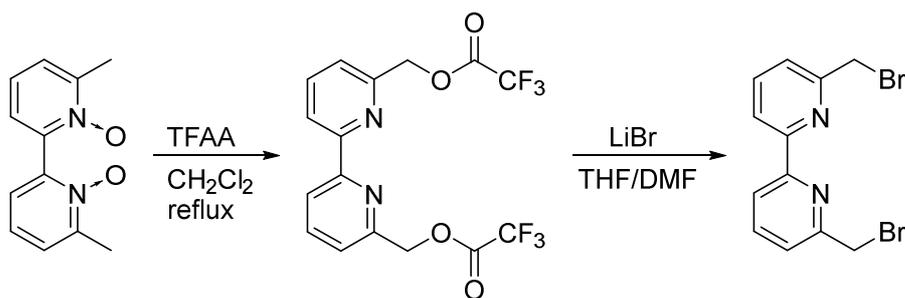


The reaction was performed similarly to the procedure described by Newkome *et al.*^[127] 6,6'-Dimethyl-2,2'-bipyridine (10.7 g, 58.1 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in CHCl₃ (580 mL) and cooled in an ice-bath. A solution of *meta*-chloroperbenzoic acid (77 %, 32.8 g, 146 mmol, 2.5 equivs.) in CHCl₃ (650 mL) was added dropwise over 105 min while maintaining cooling. The cooling bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 65 h. Saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (100 mL) was added and the mixture was stirred vigorously for 10 min. Aqueous NaHCO₃/Na₂CO₃ buffer (pH = 10, 100 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with CHCl₃ (2 × 300 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The material was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 15:1 → 9:1). The product was obtained as a faintly yellow solid (8.48 g, 68 %).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.23 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H) ppm.

TLC: R_f = 0.28 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

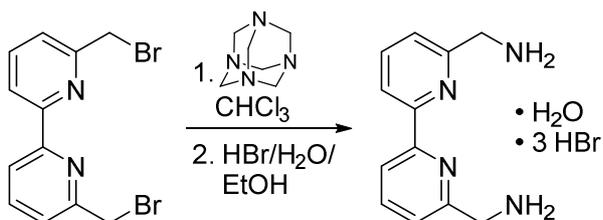
bpyBr₂



The reaction was performed in analogy to the procedure by Psychogios *et al.*^[128–130] Under Ar, 6,6'-dimethyl-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide (9.7 g, 44.9 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (250 mL, freshly distilled from CaH₂). Trifluoroacetic anhydride (180 mL, 270 g, 1.29 mol, 28.7 equivs.) was added and the dark-red solution was stirred for 1.5 h under reflux. All volatiles were removed under reduced pressure and the remaining red-brownish residue was dissolved in dry DMF (300 mL). In a separate flask under Ar, LiBr (42.7 g, 492 mmol, 11.0 equivs.) was dissolved in dry THF (250 mL) while cooling the mixture in an ice-bath. This solution was rapidly added to the solution of the rearrangement product in DMF. The mixture was stirred for 16 h at room temperature. All volatiles were removed *in vacuo* while heating the mixture in an oil bath (90 °C bath temperature). To the remaining brown sludge were added CH₂Cl₂ (700 mL) and H₂O (700 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 250 mL). The first organic phase was washed with H₂O (250 mL), the phases were separated and this aqueous phase was extracted once with CH₂Cl₂ (250 mL). The four organic phases were combined, dried over MgSO₄ and the solvent was slowly evaporated using a rotary evaporator. Colourless platelets began to form and the evaporation was continued until no additional crystals formed any more. The crystals were collected on a Büchner funnel, washed with a small amount of ice-cooled Et₂O and dried. To the mother liquor was added SiO₂ and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was loaded on a chromatography column (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100:1). Due to small amounts of DMF in the material, the separation was very poor. During slow evaporation of the fractions at room temperature, colourless crystals appeared. The crystals were collected, washed with a small amount of ice-cooled Et₂O and dried. In total, the reaction gave 7.62 g (22.3 mmol, 50%) of the product as colourless crystals.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.41 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 2 H), 7.84 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.49 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 2 H), 4.65 (s, 4 H) ppm.

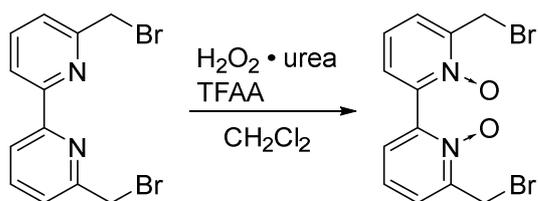
TLC: R_f = 0.77 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100:1).

bpy(NH₂)₂

The reaction was performed according to the protocol described by Wang *et al.*^[131,132] 6,6'-Bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine (1.00 g, 2.92 mmol, 1.0 equiv.) was suspended in CHCl₃ (38 mL) and heated under reflux until the crystals had dissolved. A solution of hexamethylenetetramine (886 mg, 6.32 mmol, 2.2 equivs.) in CHCl₃ (20 mL) was added dropwise over 15 min to the hot solution. A colourless precipitate began to form upon addition. The mixture was heated under reflux (bath temperature 70 °C) for 4 h. The heating was discontinued, and the mixture was allowed to stand at room temperature for 20 h. The colourless solid was collected on a Büchner funnel, washed with a small amount of CHCl₃ and dried under reduced pressure. The solid was suspended in a mixture of EtOH (35 mL), H₂O (8.2 mL) and aq. HBr (48 %, 5.9 mL) and heated at 75 °C until a clear solution had formed. The heating was turned off and the mixture was allowed to slowly cool to room temperature by leaving it submerged in the warm oil bath. After 20 h, the crystals were collected, washed with a small amount of ice-cooled EtOH and dried under reduced pressure yielding 1.07 g of yellow needles (2.25 mmol, 77 %).

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 8.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 8.36 (dd, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 4.66 (s, 4 H) ppm.

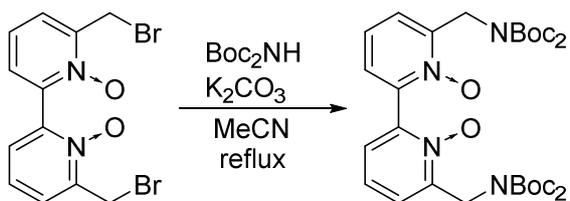
¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, D₂O): δ = 150.6, 149.5, 142.9, 125.6, 123.3, 41.9 ppm.

bpyO₂Br₂

The reaction was performed in analogy to the procedure reported by Caron *et al.*^[133] Under Ar, 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine (1.5 g, 4.39 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (500 mL, freshly distilled from CaH₂) and the solution was cooled in an ice bath. In a separate Schlenk flask, hydrogen peroxide · urea (1.65 g, 17.5 mmol, 4.0 equivs.) was suspended in dry CH₂Cl₂ (75 mL), cooled in an ice bath and trifluoroacetic anhydride (2.47 mL, 3.68 g, 17.5 mmol, 4.0 equivs.) was added. Upon addition, the undissolved particles became smaller and the mixture became cloudy. After stirring for 15 min at 0 °C, the trifluoroperacetic acid solution was cannulated into the ice-cooled solution of the dibromide. The mixture was stirred for 15 min at 0 °C and the cooling bath was removed allowing the reaction to slowly warm to room temperature. After stirring for 17 h at room temperature, H₂O (130 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (130 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 250 mL, note: partial precipitation of the product was observed). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated. The product was obtained after column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 25:1) as a colourless, crystalline solid (1.16 g, 3.1 mmol, 71 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 7.36 (dd, *J* = 7.1, 7.0 Hz, 2 H), 4.75 (s, 4 H) ppm.

TLC: R_f = 0.06 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 50:1).

bpyO₂(NBoc₂)₂

The procedure was developed based on similar procedures described by Maj *et al.* and Hardouin *et al.*^[81–83]

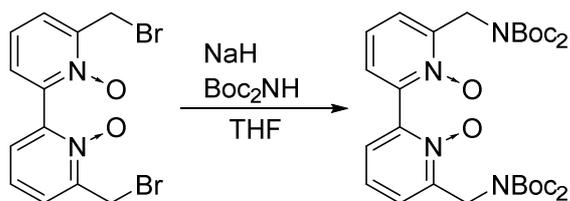
6,6'-Bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide (100 mg, 267 μmol, 1.0 equiv.) was suspended in MeCN (20 mL) and heated under reflux until a clear solution had formed. Boc₂NH (136 mg, 626 μmol, 2.3 equivs.) and K₂CO₃ (114 mg, 825 μmol, 3.1 equivs.) were added and the mixture was heated under reflux (bath temperature 95 °C) for 2 h 45 min. H₂O (20 mL) and EtOAc (11 mL) were added and the phases were separated. The solvents were evaporated and the colourless solid was subjected to column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 25:1 → 15:1 → 9:1). The product was obtained as a colourless oil (4 mg, 6 μmol, 2%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (d, *J* = 7.6, 2 H), 7.54 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 2 H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 5.13 (s, 4 H), 1.49 (s, 36 H) ppm.

MS (ESI, pos. mode): *m/z* (% assignment) = 647.35 (15, [M+H]⁺), 669.32 (100, [M+Na]⁺), 685.28 (40, [M+K]⁺).

TLC: R_f = 0.25 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 25:1, UV detection).

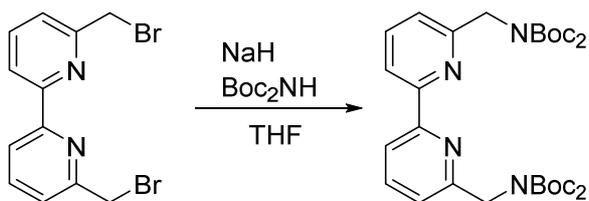
Note: The ¹H NMR shifts significantly differ from those found for product obtained under different conditions. MS and TLC properties match those found previously. The reason for this is unknown.

bpyO₂(NBoc₂)₂

The procedure was developed based on similar procedures reported by Ban *et al.*, Li *et al.*, Guo *et al.*, Beaugednies *et al.* and Jones *et al.* [84–88]

Under Ar, Boc₂NH (38.3 mg, 176 μmol, 2.2 equivs.) was dissolved in dry, O₂-free THF (20 mL). NaH (60 % in mineral oil, 13.0 mg, 325 μmol, 4.0 equivs.) was added. Upon addition, gas formation could be observed. The mixture was stirred at room temperature until gas evolution had ceased (5 min). 6,6'-Bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide (30.5 mg, 82 μmol, 1.0 equiv.) was added. After stirring for 21 h at room temperature, a freshly prepared solution of NaH (14.5 mg, 363 μmol, 4.4 equivs.) and Boc₂NH (38.7 mg, 178 μmol, 2.2 equivs.) in THF (20 mL) was added to the reaction mixture. The mixture was stirred for 24 h at room temperature. H₂O (35 mL) and EtOAc (35 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 × 35 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The colourless solid was subjected to column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 15:1) which yielded only marginal quantities of the desired product of insatisfactory purity.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.50 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 7.7 Hz, 1 H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 1.50 (s, 18 H) ppm.

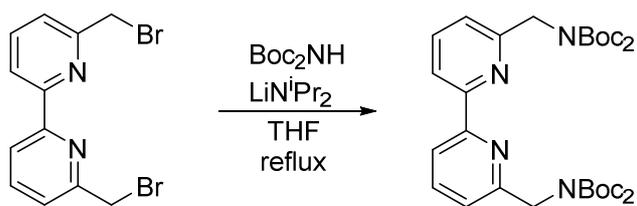
bpy(NBoc₂)₂

The procedure was developed based on similar procedures reported by Ban *et al.*, Li *et al.*, Guo *et al.*, Beaudegnies *et al.* and Jones *et al.* [84–88]

Under Ar, Boc₂NH (42.1 mg, 194 μmol, 2.2 equivs.) was dissolved in dry, degassed THF (10 mL). NaH (60 % dispersion in mineral oil, 14.5 mg, 363 μmol, 4.1 equivs.) was added and the mixture was stirred for 5 minutes. A solution of 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine (30.1 mg, 88 μmol, 1.0 equiv.) in dry, degassed THF (10 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. All volatiles were removed under reduced pressure and EtOAc (20 mL) and H₂O (20 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted once with EtOAc (20 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The colourless oily residue was subjected to column chromatography (SiO₂, n-hexane/EtOAc 9:1 → 5:1). The product was obtained as a colourless solid (18.4 mg, 29.9 μmol, 34 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.76 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 4.95 (s, 4 H), 1.41 (s, 36 H) ppm.

R_f = 0.08 (SiO₂, n-hexane/EtOAc 9:1, UV detection).

bpy(NBoc₂)₂

The procedure was developed based on similar procedures reported by Ban *et al.*, Li *et al.*, Guo *et al.*, Beaudegnies *et al.* and Jones *et al.* [84–88]

Under Ar, 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine (400 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq) and Boc₂NH (508 mg, 2.34 mmol, 2.0 eq) were dissolved in THF (75 mL). The solution was cooled in an ice bath and lithium diisopropylamide (1 M in THF/hexanes, 2.5 mL, 2.5 mmol, 2.1 eq) was added dropwise over 10 minutes. The cooling bath was removed, and the solution was heated under reflux (bath temperature 75 °C) for 7 h. After cooling to room temperature, H₂O (100 mL) and EtOAc (200 mL) were added. The phases were separated (note: extensive foaming was observed), the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (200 mL) and the combined organic phases were washed with 100 mL of sat. aq. NaCl. The solution was dried over Na₂SO₄, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. After column chromatography (SiO₂, n-hexane/EtOAc 9:1, dryload on SiO₂), the product was obtained as a colourless, crystalline solid (250 mg, 0.41 mmol, 35%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.72 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 4.97 (s, 4 H), 1.41 (s, 36 H) ppm.

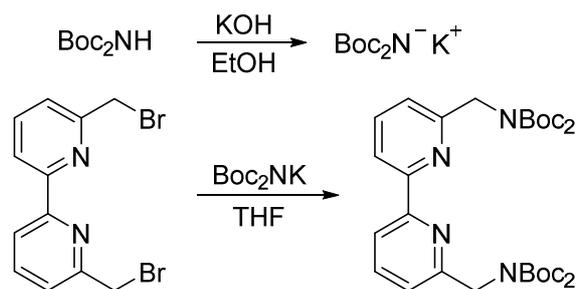
¹³C{¹H} NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 157.0, 155.1, 152.6, 137.3, 120.1, 119.3, 82.4, 51.0, 28.0 ppm.

MS (ESI, pos. mode): *m/z* (% assignment) = 615.33 (100, [M+H]⁺), 637.32 (20, [M+Na]⁺).

R_f = 0.33 (SiO₂, n-hexane/EtOAc 4:1, UV detection).

Anal. Calcd. (Found) for C₃₂H₄₆N₄O₈ • 1/3 CH₂Cl₂: C, 60.41 (60.69); H, 7.32 (7.01); N, 8.72 (8.94).

bpy(NBoc₂)₂

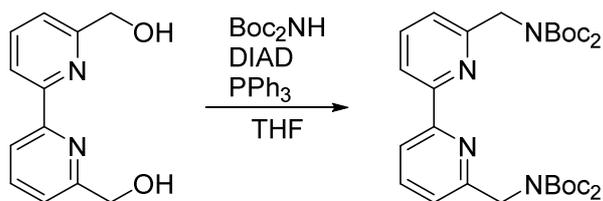


The procedure is based loosely on the one detailed by Allan *et al.*^[89]

Boc₂NH (1.00 g, 4.37 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in EtOH (1.1 mL). A solution of KOH (85 %, 289 mg, 4.37 mmol, 1.0 equiv.) in EtOH (1.1 mL) was prepared and then added to the solution of Boc₂NH in EtOH. Upon addition, a colourless precipitate began to form, which cannot be dissolved by additional EtOH. The solid was collected and dried *in vacuo* for 16 h. The product was obtained as a colourless solid (1.02 g, 4.00 mmol, 87 %).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.48 (s, 36 H) ppm.

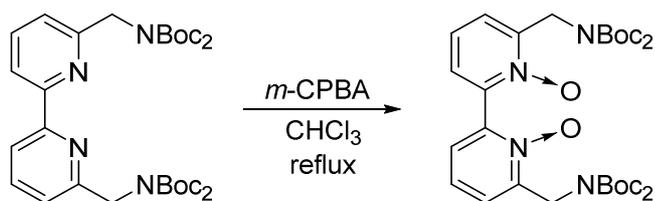
Under Ar, 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine (100 mg, 294 μmol, 1.0 equiv.) and Boc₂NK (186 mg, 730 μmol, 2.5 equivs.) were dissolved in dry THF (50 mL). The mixture was heated under reflux (bath temperature 85 °C) for 18 h. Another 1.5 equivs. of Boc₂NK (112 mg, 438 μmol) were added and heating was continued for an additional 3.5 h. The oil bath was removed and the mixture was allowed to cool to room temperature. H₂O (50 mL) and EtOAc (50 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted once with EtOAc (50 mL). The combined organic phases were washed with sat. aq. NaCl solution (50 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. Attempts to remove the residual Boc₂NH by extraction with alkaline aqueous solutions were not successful. The content of the desired product in a sample indicated that the formation of bpy(NBoc₂)₂ occurred nearly quantitatively and the only major contaminant was Boc₂NH. Due to an accidental mix-up of the stationary phase for the column chromatography (aluminium oxide 60 was used instead of aluminium oxide 90, n-Hexane/CH₂Cl₂/EtOAc 12:12:1 → 9:9:1 → CH₂Cl₂/MeOH 50:1), only a small amount of the product (ca. 4 %) was eluted. The error was not noticed until the next day and subsequent elution with more eluent (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) led to the isolation of considerable amounts of the desired product and of byproducts which hinted at partial deprotection due to the prolonged exposure to the stationary phase.

bpy(NBoc₂)₂

The procedure was developed on the basis of similar procedures reported by Nguyen *et al.* and Hocker *et al.*^[95,134]

Under Ar, 6,6'-bis(hydroxymethyl)-2,2'-bipyridine (101 mg, 467 μ mol, 1.0 equiv.), Boc₂NH (318 mg, 928 μ mol, 2.0 equivs.) and triphenylphosphine (269 mg, 1.03 mmol, 2.2 equivs.) were dissolved in dry, degassed THF (40 mL) and the solution was cooled in an ice bath. Diisopropyl azodicarboxylate (94 %, 212 μ l, 205 mg, 1.02 mmol, 2.2 equivs.) was added dropwise over 5 minutes and the mixture was stirred at 0 °C for 4 h. The ice bath was removed and the mixture was stirred for 24 h at room temperature, for 3 h at 40 °C and for 18.5 h at 50 °C. The heating bath was removed and the solvent was evaporated under reduced pressure. The yellow, oily residue was subjected to column chromatography (SiO₂, n-hexane/EtOAc 4:1). The product was obtained as a colourless solid in trace amounts.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.69 (dd, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 4.93 (s, 4 H), 1.35 (s, 36 H) ppm.

bpyO₂(NBoc₂)₂

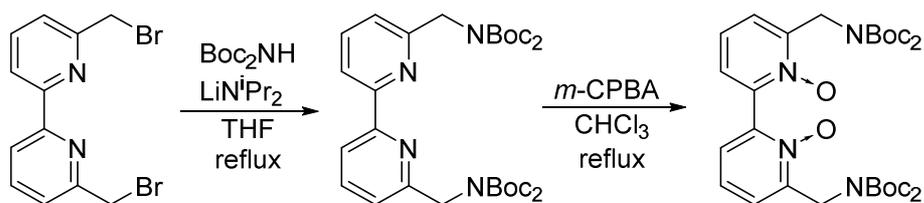
Tetrakis(*tert*-butoxycarbonyl)-6,6'-bis(aminomethyl)-2,2'-bipyridine (225 mg, 354 μ mol, 1.0 eq) was dissolved in CHCl₃ (20 mL). Over 5 minutes, a solution of *m*-CPBA (77 % in H₂O, 186 mg, 830 μ mol, 2.3 eq) in CHCl₃ (15 mL) was added dropwise. The mixture was heated under reflux (bath temperature 75 °C) for 3 h. The solution was cooled to room temperature and 30 mL of an aqueous 0.1 M Na₂S₂O₃ solution, which was adjusted to pH = 10 with NaHCO₃ and Na₂CO₃, were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted once with CHCl₃. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and the solvents were removed *in vacuo*. After column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 50:1, dryload on SiO₂) the product was obtained as a colourless solid (87 mg, 134 μ mol, 38 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 2 H), 7.33 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 2 H), 7.24 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 2 H), 5.07 (s, 4 H), 1.46 (s, 36 H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 151.9, 149.5, 142.7, 126.1, 124.3, 122.6, 83.3, 45.8, 28.0 ppm.

MS (ESI, pos. mode): *m/z* (% , assignment) = 647.35 (100, [M+H]⁺), 669.32 (79, [M+Na]⁺), 685.28 (33, [M+K]⁺).

R_f = 0.23 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 25:1, UV detection).

bpyO₂(NBoc₂)₂

Under Ar, 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine (800 mg, 2.34 mmol, 1.0 equiv.) and Boc₂NH (1.05 g, 4.67 mmol, 2.0 equivs.) were dissolved in dry THF (105 mL) and the solution was cooled in an ice bath. Lithium diisopropylamide (1.0 M in THF/hexanes, 5.15 mL, 5.15 mmol, 2.2 equivs.) was added dropwise via syringe over 10 minutes. Upon impact of a drop, the surrounding solution turned black and immediately returned to its usual yellow colour. The mixture was heated for 5.5 h under reflux (bath temperature 85 °C). 1.0 mL of lithium diisopropylamide solution was added and the mixture was heated under reflux for another 1 h. The heating bath was removed and the mixture was allowed to cool to room temperature. H₂O (150 mL) and EtOAc (300 mL) were added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted once with EtOAc (300 mL). The combined organic phases were washed with sat. aq. NaCl solution (200 mL), filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. 1.44 g of an orange oil, which solidified upon standing overnight, were obtained. An NMR spectrum of the substance proved bpy(NBoc₂)₂ and Boc₂NH to be the major constituents.

The orange solid was dissolved in CHCl₃ (40 mL). A solution of *m*-CPBA (77 %, 2.10 g, 9.35 mmol, 4.0 equivs.) in CHCl₃ (60 mL) was added over 20 min and the mixture was heated under reflux (bath temperature 80 °C) for 3 h. The heating bath was removed and the mixture was cooled to room temperature. Additional *m*-CPBA (77 %, 2.10 g, 9.35 mmol, 4.0 equivs.) in CHCl₃ (60 mL) was added over 10 min and the mixture was heated for 18 h under reflux. The heating bath was removed and the mixture was allowed to cool to room temperature. 100 mL of a 0.1 M Na₂S₂O₃ solution whose pH was adjusted to 10 with Na₂CO₃ and NaHCO₃ were added and the mixture was stirred vigorously. The phases were separated and the aqueous phase was extracted once with CHCl₃. The combined organic phases were washed with H₂O (100 mL), dried over MgSO₄ and filtered. After evaporation of the solvent, 2.6 g of a yellow oil were obtained. The oil was subjected to column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 35:1 → 25:1) and the product was obtained as a yellow solid (193 mg, 0.298 mmol, 13 % over two steps).

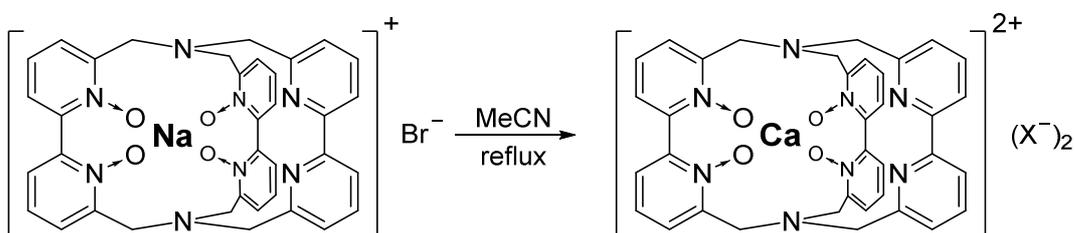
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.47 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 2 H), 7.34 (dd, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.24 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 2 H), 4.99 (s, 4 H), 1.47 (s, 36 H) ppm.

TLC: R_f = 0.20 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1, UV detection).

5.12.2 Cryptate complexes

In all procedures where **3-Na** is used, an extra remark is added to indicate whether the material was chromatographed over SiO₂ or Al₂O₃ and therefore does or does not contain the aforementioned impurities originating from chromatography over SiO₂. In instances where **3-Na** is used which was chromatographed over SiO₂, no amount of substance is given due to the lack of information regarding the actual content of **3-Na** in the material.

3-Ca

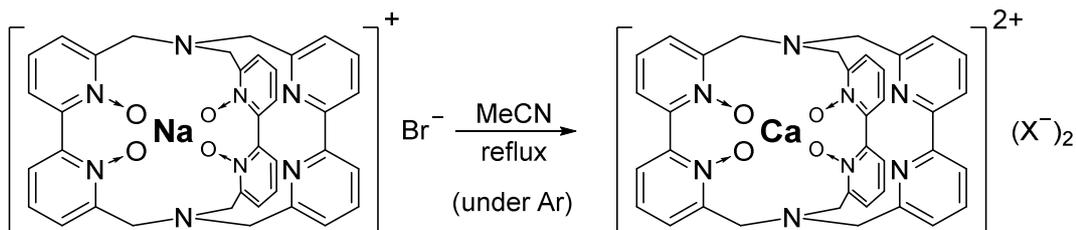


NaC[bpyO₂.bpyO₂.bpy]Br (chromatographed over SiO₂, 6.3 mg) was dissolved in MeCN (10 mL). The mixture was heated under reflux (bath temperature 94 °C) for 22 h, cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. An analytical HPLC chromatogram and a ¹H NMR spectrum were recorded. Both showed only the signature features of Ca²⁺C[bpyO₂.bpyO₂.bpy].

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.12–8.19 (m, 6 H), 8.10 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2 H), 8.06 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 2 H), 7.92–8.01 (m, 6 H), 7.72 (dd, *J* = 6.4, 2.2 Hz, 2 H), 4.42 (d, *J* = 12.7 Hz, 2 H), 4.33 (d, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 4.04 (d, *J* = 14.2 Hz, 2 H), 3.97 (d, *J* = 14.2 Hz, 2 H), 3.89 (d, *J* = 12.3 Hz, 2 H), 3.80 (d, *J* = 12.7 Hz, 2 H) ppm.

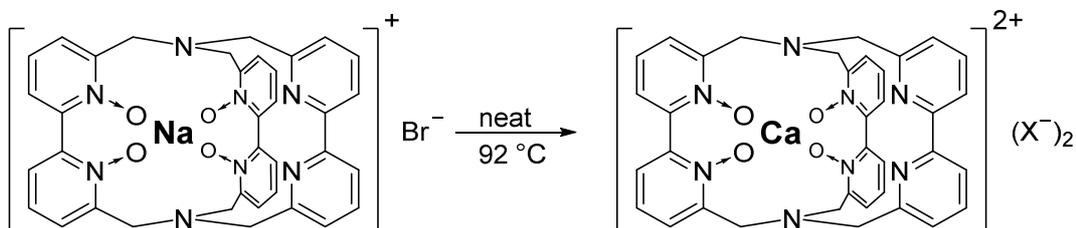
Analytical HPLC: t_R = 10.6 min.

3-Ca (under Ar)



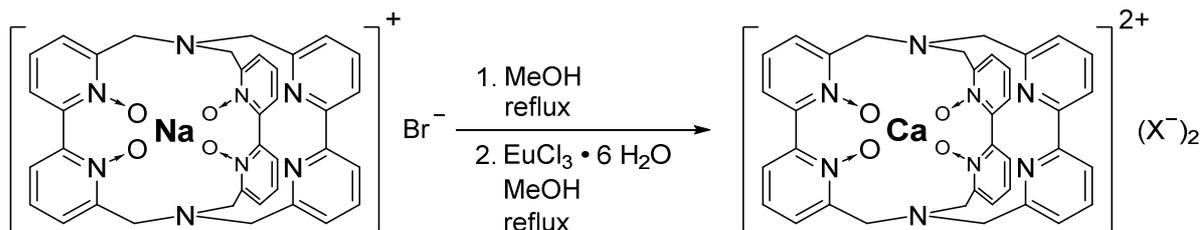
Under Ar, $\text{Na}^+[\text{bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy}]^-\text{Br}$ (chromatographed over SiO_2 , 6.3 mg) was dissolved in dry, O_2 -free MeCN (10 mL). The mixture was heated under reflux (bath temperature 87°C) for 20 h, cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The ^1H NMR spectrum of the colourless solid showed only the signals of $\text{Ca}^{2+}[\text{bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy}]$.

3-Ca (without solvent)



$\text{Na}^+[\text{bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy}]^-\text{Br}$ (chromatographed over SiO_2 , 5.2 mg) was heated in a round-bottom flask (bath temperature 92°C) for 44 h. The material was homogenised carefully and a small sample was subjected to analytical HPLC. Only minute traces of the corresponding Ca^{2+} complex were observed.

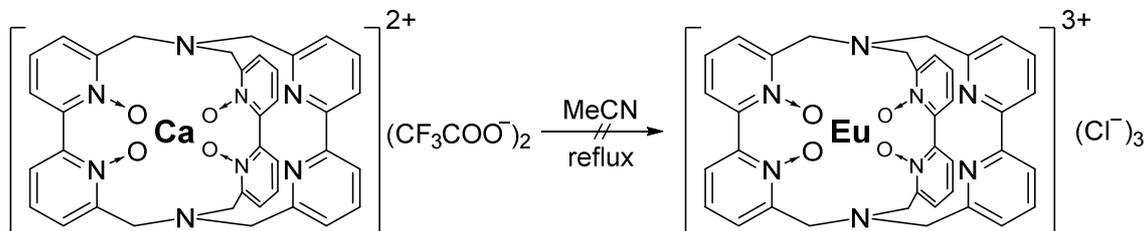
3-Ca (in MeOH)



$\text{Na}^+\text{[bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy]Br}$ (chromatographed over SiO_2 , 5.8 mg) was dissolved in MeOH (5 mL). The mixture was heated under reflux (bath temperature 75 °C) for 41 h, cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. An analytical HPLC chromatogram of the colourless solid showed only trace amounts of $\text{Ca}^{2+}\text{[bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy]}$.

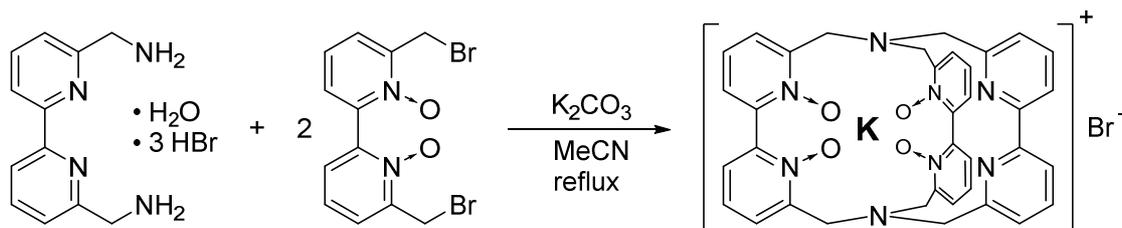
$\text{EuCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (7.8 mg, 21.3 μmol) and MeOH (5 mL) were added and the mixture was heated under reflux (bath temperature 72 °C) for 20 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. Analytical HPLC chromatography showed 93 % conversion to $\text{Ca}^{2+}\text{[bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy]}$ (as determined by the peak area ratios) and no sign of $\text{Eu}^{3+}\text{[bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy]}$.

3-Eu (from 3-Ca)



$\text{Ca}^+\text{[bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy]}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ (9.7 mg, 8.2 μmol , 1.0 equiv.) and $\text{EuCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (13.3 mg, 36.3 μmol , 4.4 equivs.) were dissolved in MeCN (5 mL). The mixture was heated under reflux (bath temperature 95 °C) for 64 h, cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. An analytical HPLC chromatogram and a ^1H NMR spectrum were recorded. The NMR spectrum showed no sign of formation of $\text{Eu}^{3+}\text{[bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy]}$ while the chromatogram showed $\text{Ca}^{2+}\text{[bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy]}$ and $\text{Eu}^{3+}\text{[bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy]}$ in a 600:1 ratio which equals approximately 0.2 % conversion.

4-K



6,6'-Bis(aminomethyl)-2,2'-bipyridine trihydrobromide hydrate (6.4 mg, 13 μ mol, 1.0 equiv.) and 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide (9.7 mg, 26 μ mol, 2.0 equivs.) were suspended in MeCN (40 mL). K_2CO_3 (40 mg, 289 μ mol, 22.0 equivs.) was added and the mixture was heated under reflux for 46 h. After cooling to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.82–7.91 (m, 4 H), 7.78 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 2 H), 7.47–7.69 (m, 12 H), 4.35 (d, J = 12.2 Hz, 4 H), 3.88 (d, J = 13.1 Hz, 2 H), 3.67 (d, J = 13.1 Hz, 2 H), 3.46 (d, J = 12.2 Hz, 2 H), 3.45 (d, J = 12.2 Hz, 2 H) ppm.

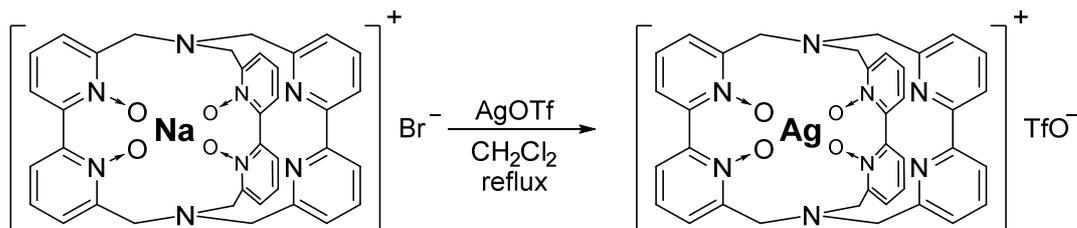
MS (ESI, pos. mode): m/z (% assignment) = 661.0 (29, $Na^+ \subset [bpyO_2.bpyO_2.bpy]$), 677.0 (100, $K^+ \subset [bpyO_2.bpyO_2.bpy]$).

MeOH (20 mL) was added and the mixture was filtered. The solvent was removed *in vacuo*. During the evaporation process, the initially formed colourless solid turned purple under vacuum. Upon exposure to air or Ar, the colour faded again. The yellow solid was dry-loaded on SiO_2 and subjected to column chromatography (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1 \rightarrow 4:1). Instead of the product, the corresponding Na^+ complex was isolated.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.85–7.92 (m, 4 H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 2 H), 7.60–7.72 (m, 8 H), 7.47–7.54 (m, 4 H), 4.33 (d, J = 12.9 Hz, 2 H), 4.30 (d, J = 12.9 Hz, 2 H), 3.87 (d, J = 12.7 Hz, 2 H), 3.63 (d, J = 13.1 Hz, 2 H), 3.52 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.45 (d, J = 12.2 Hz, 2 H) ppm.

MS (ESI, pos. mode): m/z (% assignment) = 661.1 (100, $Na^+ \subset [bpyO_2.bpyO_2.bpy]$).

4-Ag



Under exclusion of light, Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy]⁺Br⁻ (chromatographed over SiO₂, 10.6 mg) and AgOTf (15.0 mg, 58.4 μmol) were suspended in CH₂Cl₂ (20 mL). The mixture was stirred under reflux (bath temperature 45 °C) for 23 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. A portion of this material was dissolved in CD₃OD, filtered over a PTFE syringe filter (0.2 μm) and NMR and mass spectra were recorded.

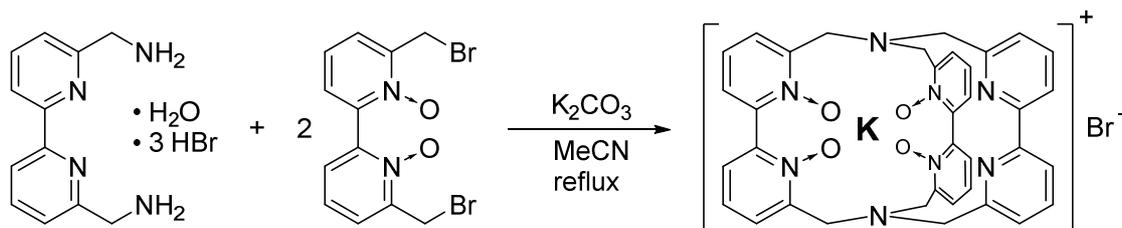
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.95 (br. dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 7.87 (br. s, 2 H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.77 (br. s, 2 H), 7.55 – 7.71 (br. m, 8 H), 7.47 (br. s, 2 H), 4.49 (br. s, 4 H), 3.86 (br. s, 2 H), 3.68 (br. s, 2 H), 3.57 (br. s, 2 H), 3.49 (br. s, 2 H).

¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃OD): δ = -80.1 ppm.

MS (ESI, pos. mode): m/z (% assignment) = 373.0 (12, Ag⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy]+H⁺), 745.2 (100, Ag⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy]).

After recovery of the material from the sample, the raw product was subjected to column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1 → 4:1). Instead of the purified product, a mixture of a majority of Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy]OTf and a small part of Ag⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy]OTf was isolated.

4-K



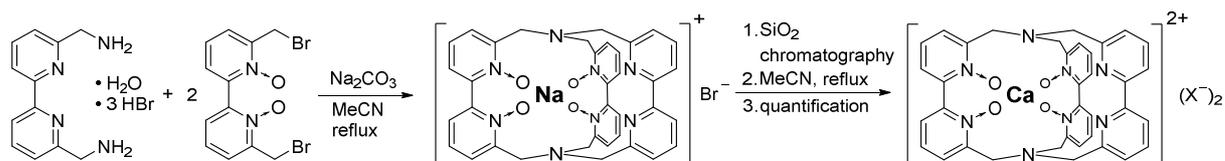
6,6'-Bis(aminomethyl)-2,2'-bipyridine trihydrobromide hydrate (32.1 mg, 67.6 μmol , 1.0 equiv.) and 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide (50.3 mg, 135 μmol , 2.0 equivs.) and K_2CO_3 (96.6 mg, 699 μmol , 10 equivs.) were suspended in MeCN (210 mL). The mixture was heated under reflux for 45 h. After cooling to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (Al_2O_3 90 neutral, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1). The product was obtained as a colourless solid (15.1 mg, 19.9 μmol , 30 %) which contained around 5 % of $\text{Na}^+\text{C}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpy}]\text{Br}$ as a contaminant.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.81 – 7.90 (m, 4 H), 7.75 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 2 H), 7.45 – 7.63 (m, 12 H), 4.34 (d, J = 12.2 Hz, 2 H), 4.36 (d, J = 12.3 Hz, 2 H), 3.88 (d, J = 13.1 Hz, 2 H), 3.65 (d, J = 13.1 Hz, 2 H), 3.43 (d, J = 12.2 Hz, 2 H), 3.41 (d, J = 12.3 Hz, 2 H).

HR-MS (ESI, pos. mode): m/z (% , assignment, Δm_{rel}) = 661.22791 (100, $\text{Na}^+\text{C}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpy}]$, 0.47 ppm), 677.20182 (95, $\text{K}^+\text{C}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpy}]$, 0.50 ppm).

TLC: R_f = 0.08 (Al_2O_3 90 neutral, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

Experiment regarding the elution mechanism of the Ca²⁺ impurities



6,6'-Bis(aminomethyl)-2,2'-bipyridine trihydrobromide hydrate (150 mg, 316 μmol, 1.0 equiv.), 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide (236 mg, 632 μmol, 2.0 equivs.) and Na₂CO₃ (334 mg, 3.15 mmol, 10 equivs.) were suspended in MeCN (300 mL). The mixture was heated under reflux for 45 h, filtered and cooled to room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure. The colourless solid was dissolved in 9:1 CH₂Cl₂/MeOH (40 mL). To 5 mL of this solution was added SiO₂ (2 g) and all volatiles were removed. The dry-loaded raw product was subjected to column chromatography (SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH). This column will be referred to as "CC1". Simultaneously, a "blind" column chromatography was performed which featured no sample application but equaled the actual chromatography of Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy]Br in all meaningful parameters (dimensions of the column, packing height, flow rate, collected fractions, eluent). This column will be referred to as "CC2".

All fractions from CC1 containing Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy]Br were collected, pooled and the solvent was removed under reduced pressure. For the fractions with the same numbers from CC2, the same procedure was applied.

The fractions of CC1 yielded 35 mg of a yellow solid, those of CC2 gave 1.0 mg of a colourless solid.

To the material from CC1 was added MeCN (20 mL) and the mixture was heated under reflux (bath temperature 100 °C) for 18 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. This material was transferred into a 2 mL volumetric flask via dissolution in CD₃OD. Toluene (> 99.7 %, 6.3 mg) was added and the flask was filled to the calibration mark with CD₃OD. The contents of Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy] and Ca²⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy] in this solution were determined using the added toluene as an internal standard and using a calibrated capillary tube (^tBuOMe in CD₃OD) as an external standard. The former method yielded concentrations of 10.4 mM and 5.0 mM while the latter method yielded 10.5 mM and 4.9 mM for Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy] and Ca²⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy], respectively. Both methods indicate that before heating in MeCN, a molar amount of 30.8 μmol

(15.4 mM × 2 mL) of Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy] was present in the material eluted from CC1.

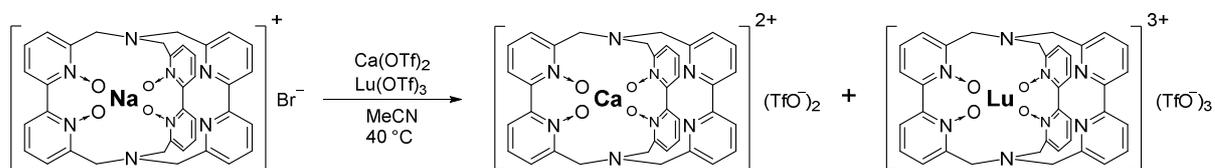
To the colourless solid eluted from CC2 were added Na[bpyO₂.bpyO₂.bpy]Br (chromatographed over Al₂O₃, 22.8 mg, 30.8 μmol) and MeCN (20 mL). The mixture was heated under reflux (bath temperature 100 °C) for 18 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. A standard solution of this material in CD₃OD was prepared as described above and a ¹H NMR spectrum was recorded. The spectrum showed exclusively the signals of Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy].

3-Ca / 3-Lu (60 °C)



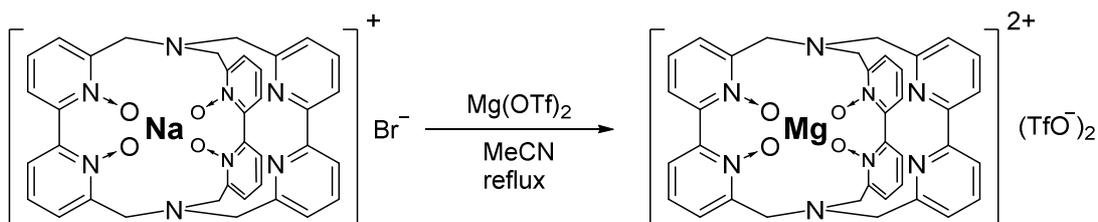
$\text{Na}^+[\text{bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy}]\text{Br}^-$ (chromatographed over Al_2O_3 , 5.0 mg, 6.7 μmol , 1.0 equiv.), $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ (4.6 mg, 13.5 μmol , 2.0 equivs) and $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ (10.8 mg, 13.5 μmol , 2.0 equivs.) were dissolved in MeCN (5 mL) and placed in a preheated oil bath (bath temperature 60 °C). The mixture was heated for 16 minutes. After allowing to cool to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The colourless solid was thoroughly homogenized. A sample was taken, dissolved in D_2O and a ^1H NMR spectrum was recorded. $\text{Ca}^{2+}[\text{bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy}]$ and $\text{Lu}^{3+}[\text{bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy}]$ were found in a ratio of 95:5 based on the integration of the well-separated doublets at 7.58 ppm (Ca^{2+}) and 7.70 ppm (Lu^{3+}).

3-Ca / 3-Lu (40 °C)



$\text{Na}^+[\text{bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy}]\text{Br}^-$ (chromatographed over Al_2O_3 , 5.0 mg, 6.7 μmol , 1.0 equiv.), $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ (4.6 mg, 13.5 μmol , 2.0 equivs) and $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ (10.8 mg, 13.5 μmol , 2.0 equivs.) were dissolved in MeCN (5 mL) and placed in a preheated oil bath (bath temperature 40 °C). The mixture was heated for 6 minutes. After allowing to cool to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The colourless solid was thoroughly homogenized. A sample was taken, dissolved in D_2O and a ^1H NMR spectrum was recorded. $\text{Ca}^{2+}[\text{bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy}]$ and $\text{Lu}^{3+}[\text{bpyO}_2\text{.bpyO}_2\text{.bpy}]$ were found in a ratio of 96:4 based on the integration of the well-separated doublets at 7.58 ppm (Ca^{2+}) and 7.70 ppm (Lu^{3+}).

3-Mg



Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy]⁻Br⁻ (chromatographed over Al₂O₃, 10.0 mg, 13.5 μmol, 1.0 equiv.) and Mg(OTf)₂ (8.8 mg, 27.0 μmol, 2.0 equivs.) were dissolved in MeCN (10 mL) and stirred under reflux (bath temperature 100 °C) for 3 h. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (Al₂O₃ 60 neutral, CH₂Cl₂/MeOH 9:1). The product was obtained as a colourless solid (9.3 mg, 9.7 μmol, 72 %).

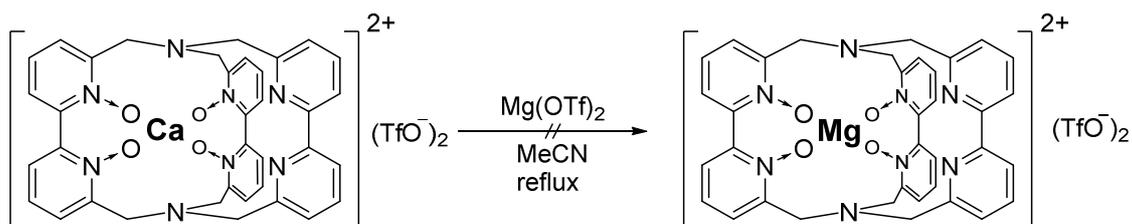
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.10–8.21 (m, 10 H), 8.00–8.09 (m, 6 H), 7.72 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 2 H), 4.30 (d, *J* = 12.4 Hz, 2 H), 4.26 (d, *J* = 12.6 Hz, 2 H), 3.95 (d, *J* = 12.4 Hz, 2 H), 3.90 (d, *J* = 13.9 Hz, 2 H), 3.79 (d, *J* = 13.9 Hz, 2 H), 3.80 (d, *J* = 12.6 Hz, 2 H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CD₃OD): δ = 157.6, 155.5, 149.5, 149.3, 145.0, 144.3, 140.0, 132.7, 131.6, 130.6, 130.2, 130.1, 128.2, 126.4, 123.8, 58.8, 53.6, 53.2 ppm.

MS (ESI, pos. mode): *m/z* (% assignment) = 331.08 (100, Mg²⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy]).

TLC: R_f = 0.21 (Al₂O₃ 60, CH₂Cl₂/MeOH 9:1)

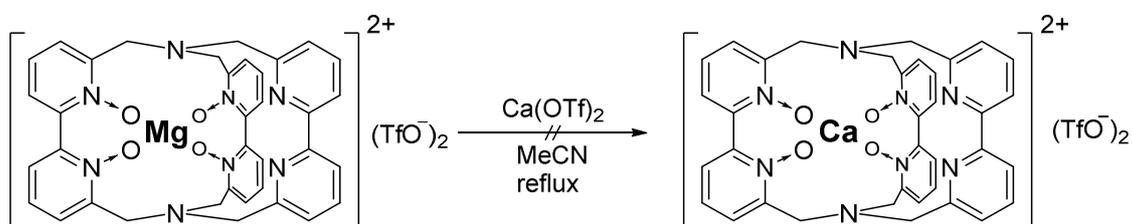
3-Mg (from 3-Ca)



$\text{Ca}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpy}](\text{OTf})_2$ (5.0 mg, 5.1 μmol , 1.0 equiv.) and $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ (3.4 mg, 10.2 μmol , 2.0 equivs.) were dissolved in MeCN (10 mL) and stirred under reflux (bath temperature 100 °C). After selected heating intervals (3 h, 21.5 h, 94 h), a sample of the reaction mixture was taken and the solvent was evaporated. To the colourless residue was added D_2O until the solid was dissolved and a ^1H NMR spectrum was recorded. After heating for 142 h, the heating bath was removed and the solvent was evaporated under reduced pressure. The remaining colourless solid was thoroughly homogenized. A sample was taken, dissolved in D_2O and an NMR spectrum was recorded.

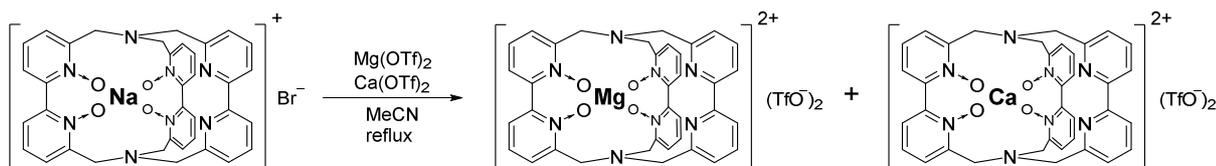
None of the spectra showed any sign of $\text{Mg}^{2+}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpy}]$ and only featured the signals of $\text{Ca}^{2+}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpy}]$.

3-Ca (from 3-Mg)



$\text{Mg}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpy}](\text{OTf})_2$ (4.5 mg, 4.7 μmol , 1.0 equiv.) and $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ (3.2 mg, 9.4 μmol , 2.0 equivs.) were dissolved in MeCN (10 mL) and stirred under reflux (bath temperature 100 °C) for 41 h. The heating bath was removed and the solvent was evaporated under reduced pressure. The remaining colourless solid was thoroughly homogenized. A sample was taken, dissolved in D_2O and an NMR spectrum was recorded which showed no sign of $\text{Ca}^{2+}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpy}]$ and only featured the signals of $\text{Mg}^{2+}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpy}]$.

3-Ca / 3-Mg

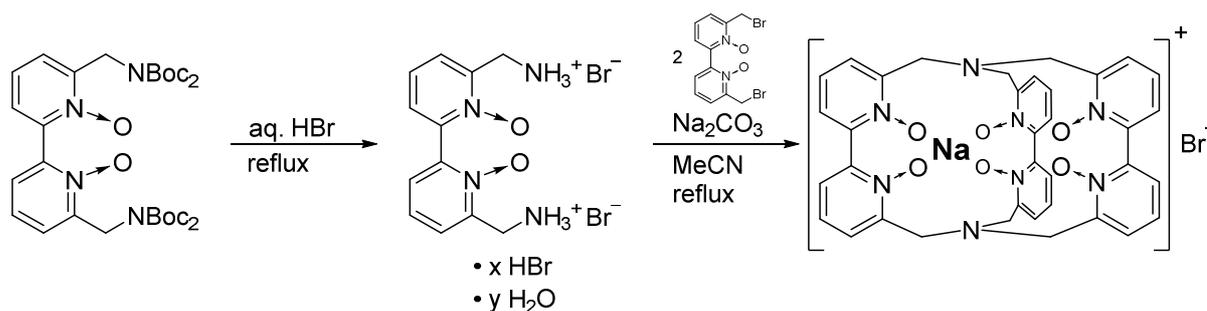


$\text{Na}^+[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpy}]^+\text{Br}^-$ (chromatographed over Al_2O_3 , 5.0 mg, 6.7 μmol , 1.0 equiv.), $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ (4.6 mg, 13.4 μmol , 2.0 equivs) and $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ (4.4 mg, 13.4 μmol , 2.0 equivs.) were dissolved in MeCN (5 mL) and placed in a preheated oil bath (bath temperature 100 °C). The mixture was heated for 3 h under reflux. After allowing to cool to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. To the colourless residue was added D_2O until the solid was dissolved and a ^1H NMR spectrum was recorded.

The solvent was evaporated under reduced pressure and MeCN (10 mL) was added. After heating for an additional 67 h under reflux (bath temperature 100 °C), the mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. D_2O was added until a clear solution had formed and a ^1H NMR spectrum was recorded.

Both spectra showed $\text{Ca}^{2+}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpy}]$ and $\text{Mg}^{2+}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpy}]$ in a ratio of 58:42 as determined by integration of the signals of the methylene protons.

4-Na



Tetrakis(*tert*-butoxycarbonyl)-6,6'-bis(aminomethyl)-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide (173 mg, 0.265 mmol, 1.0 eq) was suspended in a mixture of H₂O (10 mL) and aq. 48 % HBr solution (10 mL). Upon addition, the colour of the mixture turned brown and gas formation was observed. This mixture was heated at 100 °C for 30 minutes. Progress of the reaction was accompanied by complete dissolution of the solid. All volatiles were removed *in vacuo* yielding a brown, crystalline solid. 6,6'-Bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine (198 mg, 0.530 mmol, 2.0 eq) and Na₂CO₃ (292 mg, 2.75 mmol, 10.4 eq.) were added and the atmosphere was rendered inert by evacuating and backfilling with Ar. Dry MeCN (100 mL) was added and the suspension was heated under reflux (bath temperature 100 °C) for 45 h. The hot solution was filtered over a glass frit (pore size 4) and the solvent was evaporated. removed and the remaining yellow solid was subjected to column chromatography (Al₂O₃ 90, basic, CH₂Cl₂/MeOH 20:1 → 9:1). The product was obtained as a colourless solid (108 mg, 0.140 mmol, 53 %).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.75 (dd, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 6 H), 7.54 (dd, *J* = 7.9, 2.3 Hz, 6 H), 7.49 (dd, *J* = 7.7, 7.6 Hz, 6 H), 4.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 6 H), 3.49 (d, *J* = 12.5 Hz, 6 H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CD₃OD) δ = 148.1, 147.8, 144.8, 129.0, 126.7, 54.0 ppm.

²³Na NMR (132.3 MHz, CD₃OD): δ = 2.2 ppm (FWHM = 584 Hz).

MS (ESI, pos. mode): *m/z* (% assignment) = 347.09 (7, Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpyO₂]+H⁺), 677.22 (6, Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpyO]), 693.21 (100, Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpyO₂]).

R_f = 0.20 (Al₂O₃, neutral, CH₂Cl₂/MeOH 15:1, UV detection).

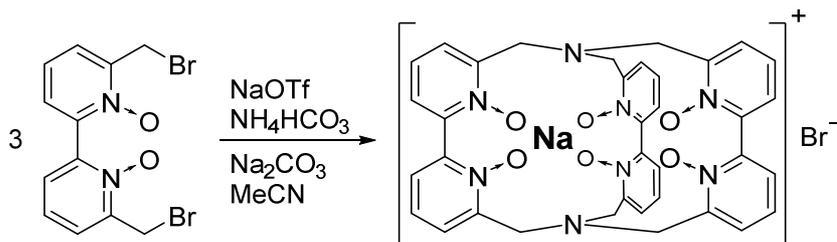
Protonated species **6-Na**:

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 10.83$ (q, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 8.09 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 3 H), 7.96 (dd, $J = 7.3, 2.4$ Hz, 3 H), 7.83 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 3 H), 7.71 (dd, $J = 7.8$ Hz, 3 H), 7.57 (dd, $J = 7.8, 2.5$ Hz, 3 H), 7.53 (dd, $J = 7.8$ Hz, 3 H), 4.84 (dd, $J = 13.5, 9.0$ Hz, 3 H), 4.68 (d, $J = 13.5$ Hz, 3 H), 4.11 (d, $J = 12.5$ Hz, 3 H), 3.62 (d, $J = 12.5$ Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, CD_3OD) $\delta = 148.2, 144.0, 143.5, 140.0, 130.2, 130.0, 129.7, 129.2, 128.4, 128.2, 55.0, 53.5$ ppm.

^{23}Na NMR (132.3 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.5$ ppm (FWHM = 120 Hz).

4-Na

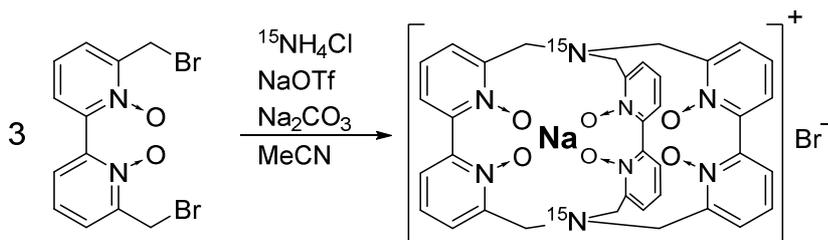


Under Ar, 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine- N,N' -dioxide (40 mg, 107 μmol , 2.0 equivs.), NaOTf (9.4 mg, 53.5 μmol , 1.0 equiv.), freshly ground Na_2CO_3 (115 mg, 1.08 mmol, 20.0 equivs.) and NH_4HCO_3 (5.7 mg, 72.1 μmol mmol, 1.33 equivs.) were suspended in dry MeCN (18 mL). The flask was sealed and heated in an oil bath (bath temperature 85 $^\circ\text{C}$) for 22 h. The hot mixture was filtered and the solvent was removed. After column chromatography (Al_2O_3 90, neutral, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1), $\text{Na}[\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2.\text{bpyO}_2]\text{Br}$ was obtained as a colourless solid (10.0 mg, 12.9 μmol , 36 %).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.77 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 7 H), 7.57 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 6 H), 7.53 (dd, J = 7.7, 7.6 Hz, 6 H), 4.25 (d, J = 12.3 Hz, 6 H), 3.50 (d, J = 12.5 Hz, 6 H) ppm.

TLC: R_f = 0.05 (Al_2O_3 90, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1, UV detection).

[¹⁵N₂]-4-Na



Under Ar, 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide (100 mg, 0.267 mmol, 2.0 equivs.), sodium triflate (23.5 mg, 0.133 mmol, 1.0 equiv.), freshly ground Na₂CO₃ (283 mg, 2.67 mmol, 20.0 equivs.) and [¹⁵N]-ammonium chloride (10.0 mg, 0.184 mmol, 1.33 equivs.) were suspended in dry MeCN (45 mL). The flask was sealed and heated in an oil bath (bath temperature 85 °C) for 24 h. The hot mixture was filtered and the solvent was removed. After column chromatography (Al₂O₃ 90, basic, CH₂Cl₂/MeOH 20:1 → 9:1), the product was obtained as a colourless solid (9.0 mg, 11.6 μmol, 13%).

¹H, ¹³C{¹H} and ²³Na NMR spectra are identical to those of non-labelled material.

¹⁵N NMR (50.7 MHz, CD₃OD): δ = 35.2 ppm.

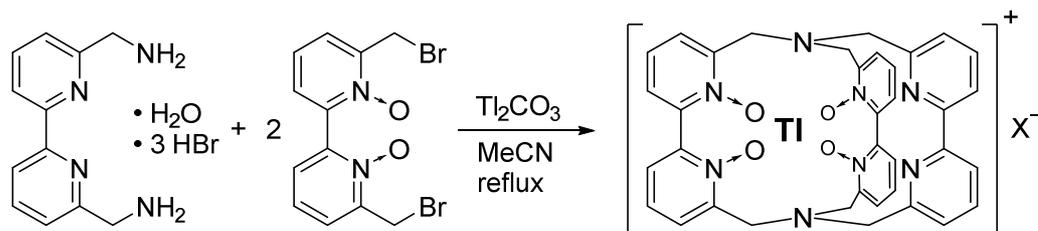
MS (ESI, pos. mode): *m/z* (% assignment) = 695.20 (100, Na⁺c[¹⁵N₂]-[bpyO₂.bpyO₂.bpyO₂]).

R_f = 0.20 (Al₂O₃, neutral, CH₂Cl₂/MeOH 15:1, UV detection).

Protonated species [¹⁵N₂]-6-Na:

¹⁵N NMR (50.7 MHz, CD₃OD): δ = 37.7, 42.1 ppm.

3-Tl



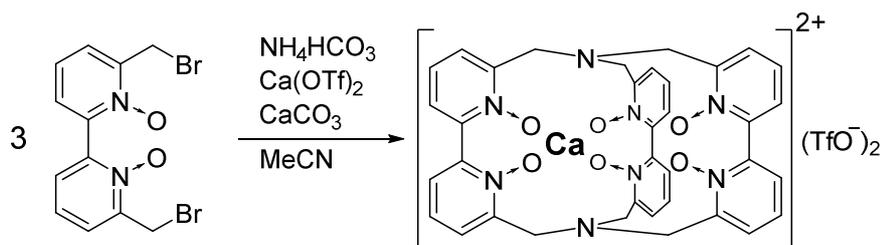
WARNING: Due to the high toxicity of thallium compounds, it is advisable to perform all operations with utmost care and wear suitable personal protective equipment. Possibly, special waste treatment is necessary.

6,6'-Bis(aminomethyl)-2,2'-bipyridine trihydrobromide hydrate (17.8 mg, 37.5 μmol , 1.0 equiv.), 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide (27.9 mg, 74.6 μmol , 2.0 equivs.) were suspended in MeCN (120 mL). Tl₂CO₃ (179 mg, 381 μmol , 10 equivs.) was added. Upon addition, the solution became very cloudy. The mixture was heated under reflux (bath temperature 87 °C) for 46 h, filtered and cooled to room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure yielding a yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.22–7.65 (m, 18 H), 4.31 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 4.29 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 13.1 Hz, 2 H), 3.90 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.49 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 3.48 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 3.44 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 3.41 (d, J = 12.5 Hz, 1 H) ppm.

MS (ESI, pos. mode): m/z (% assignment) = 661.28 (100, Na⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy]), 843.23 (26, Tl⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpy]).

4-Ca



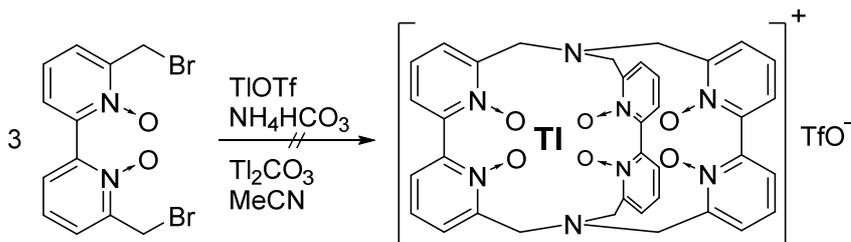
Under Ar, 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide (80 mg, 0.214 mmol, 2.0 equivs.), $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ (36,5 mg, 0.107 mmol, 1.0 equiv.), CaCO_3 (214 mg, 2.14 mmol, 20.0 equivs.) and NH_4HCO_3 (11.3 mg, 0.143 mmol, 1.33 equivs.) were suspended in dry MeCN (36 mL). The flask was closed and heated in an oil bath (bath temperature 85 °C) for 24 h. The hot mixture was filtered and the solvent was removed. The raw product was submitted to preparative TLC (aluminium oxide 60, neutral, precoated on aluminium sheets, 10 cm × 20 cm). The plate was run twice with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4:1 v/v). The coating in the designated area was scraped off, crushed, put in a filter crucible (pore size 4), and washed with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2:1 v/v). The solvent of the filtrate was evaporated and the product was obtained as a colorless solid (3.5 mg, 3.5 μmol, 5 %).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.10 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 6 H), 7.98 (dd, J = 7.9 Hz, 6 H), 7.93 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 6 H), 4.30 (d, J = 12.9 Hz, 6 H), 3.85 (d, J = 12.9 Hz, 6 H) ppm.

HR-MS (ESI, pos. mode): m/z (% assignment, Δm_{rel}) = 355.09570 (100, Ca²⁺[bpyO₂.bpyO₂.bpyO₂], 1.52 ppm).

R_f = 0.21 (aluminium oxide 60, neutral, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1).

4-Tl

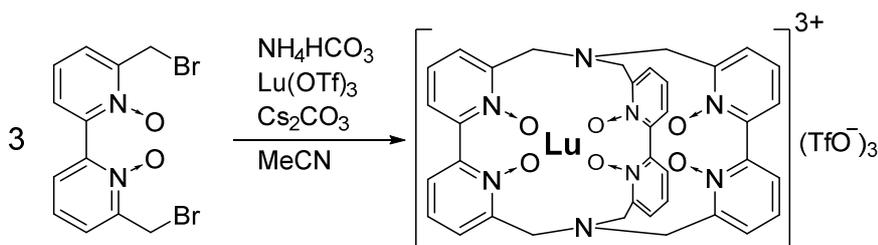


WARNING: Due to the high toxicity of thallium compounds, it is advisable to perform all operations with utmost care and wear suitable personal protective equipment. Possibly, special waste treatment is necessary.

Under Ar, 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide (50.0 mg, 134 μ mol, 2.0 equivs.), TlOTf (23.9 mg, 67.6 μ mol, 1.0 equiv.), freshly ground Tl₂CO₃ (209 mg, 446 μ mol, 6.6 equivs.) and NH₄HCO₃ (7.1 mg, 89 μ mol, 1.33 equivs.) were suspended in dry MeCN (22.5 mL). The flask was sealed and heated in an oil bath (bath temperature 85 °C) for 24 h. The hot mixture was filtered and the solvent was removed.

The ¹H NMR spectrum of the yellow solid in CD₃OD showed trace amounts of Na⁺c[bpyO₂.bpyO₂.bpyO₂] but no sign of formation of Tl⁺c[bpyO₂.bpyO₂.bpyO₂].

4-Lu



Under Ar, 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide (100 mg, 0.267 mmol, 2.0 equivs.), $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ (84.9 mg, 0.134 mmol, 1.0 equiv.), Cs_2CO_3 (440 mg, 1.34 mmol, 10.0 equivs.) and NH_4HCO_3 (14.1 mg, 0.178 mmol, 1.33 equivs.) were suspended in dry MeCN (45 mL). The flask was closed and heated in an oil bath (bath temperature 83 °C) for 20 h. The hot mixture was filtered and the solvent was removed. The raw product was submitted to preparative TLC (aluminium oxide 60, neutral, precoated on aluminium sheets, 10 cm × 20 cm). The plate was run with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1 v/v) along the full height of the plate, left to dry, and run again with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4:1 v/v) to the upper edge of the designated spot. The coating in the designated area was scraped off, crushed, put in a filter crucible (pore size 4), and washed with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2:1 v/v). The solvent of the filtrate was evaporated and the product was obtained as a colorless solid (8.5 mg, 6.6 μmol , 7 %).

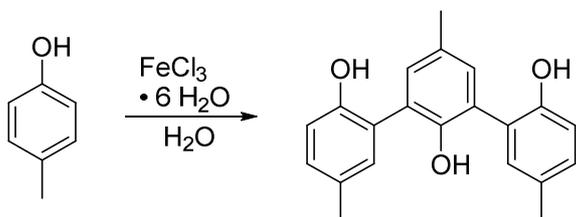
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.87 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 6 H), 7.75 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 6 H), 7.64 (dd, J = 8.0, 7.7 Hz, 6 H), 5.12 (d, J = 11.3 Hz, 6 H), 4.54 (d, J = 11.3 Hz, 6 H) ppm.

R_f = 0.53 (aluminium oxide 60, neutral, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

5.12.3 Spherand A₆

The syntheses leading to the spherand A₆ were performed after the procedures described by the groups of D. J. Cram and K. N. Trueblood in the literature.^[21,22]

Oxidative trimerisation of *p*-cresol

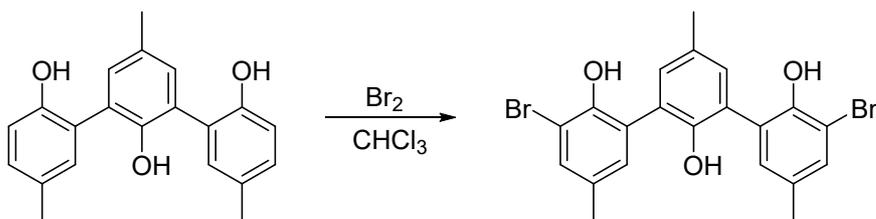


In a 5 L Schott flask, 25 g of *p*-cresol (231 mmol, 1.0 eq) were dissolved in H_2O (3.75 L). $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (250 g, 925 mmol, 4.0 eq) was dissolved in preheated H_2O (500 mL, 40 °C). The red-brown solution of ferric chloride was added rapidly to the solution of *p*-cresol. Upon addition, the colour of the mixture changed from deep red to green-blue. The solution was agitated by vigorously bubbling Ar through the solution for 5 min. The reaction mixture was allowed to stand undisturbed at room temperature for 32 days. The suspension was filtered using a Büchner funnel. The beige solid (19.5 g) was washed with H_2O (3 × 250 mL) and dried for 16 h *in vacuo*. Cyclohexane (195 mL) was added and the mixture was heated under reflux (bath temperature 100 °C) for 15 min. After cooling to room temperature, the mixture was poured over a glass frit. The beige solid was washed with hexane (117 mL) and all volatiles were removed yielding 12.4 g of a beige solid. This material was suspended in a solution of 24.8 g KOH (85 %) in H_2O (500 mL) and stirred vigorously for 1 h at room temperature. The brown suspension was extracted with Et_2O (2 × 100 mL) and conc. hydrochloric acid (74 mL) was added to the aqueous phase. Upon addition, a colourless solid precipitated from the clear, brown solution. The mixture was extracted with Et_2O (1 × 250 mL) and the ether phase was washed with H_2O (2 × 100 mL). After drying over MgSO_4 , filtration and evaporation of the solvent, 10.9 g of a tan solid were obtained. This material was dissolved in acetone (34 mL) and cyclohexane (110 mL) was added. The solution was slowly concentrated using a rotary evaporator until a precipitate began to form. The mixture was placed in a fridge (4 °C) and was allowed to stand for 16 h. The viscous slurry was fritted off with the aid of petroleum ether (110 mL, bp. 40-60 °C) and the remaining solid was washed once with petroleum ether (110 mL). After drying *in vacuo*, the product was obtained as an off-white solid (8.9 g, 27.8 mmol, 36 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.17 (q, J = 0.6 Hz, 2 H), 7.14 (q, J = 0.7 Hz, 2 H), 7.13 (ddq, J = 8.2, 2.2, 0.7 Hz, 2 H), 6.92–6.95 (m, 2 H), 6.28 (br s, 1H), 5.91 (br s, 2 H), 2.39 (t, J = 0.6 Hz, 3 H), 2.36 (br s, 6 H) ppm.

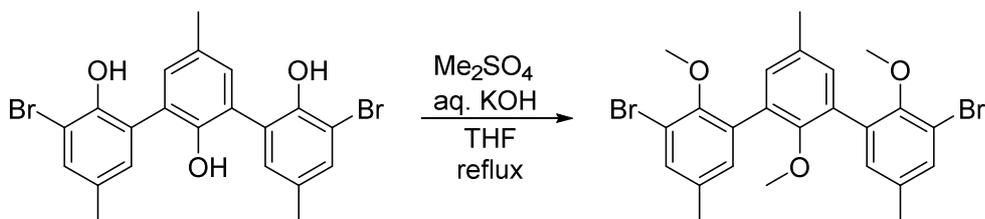
Melting point: 194 – 198 °C (lit. mp. 197 °C^[21]).

Bromination of the *p*-cresol trimer



5,5',5''-Trimethyl-[1,1':3',1''-terphenyl]-2,2',2''-triol (4.0 g, 12.5 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in CHCl₃ (120 mL) and a solution of Br₂ (1.67 mL, 5.2 g, 2.6. equivs.) in CHCl₃ (40 mL) was added dropwise over 45 min. The clear, deep red solution was washed with a 1 M aqueous solution of Na₂S₂O₃ (50 mL) and H₂O (50 mL). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The product was obtained as a colourless solid (5.18 g, 10.8 mmol, 87%).

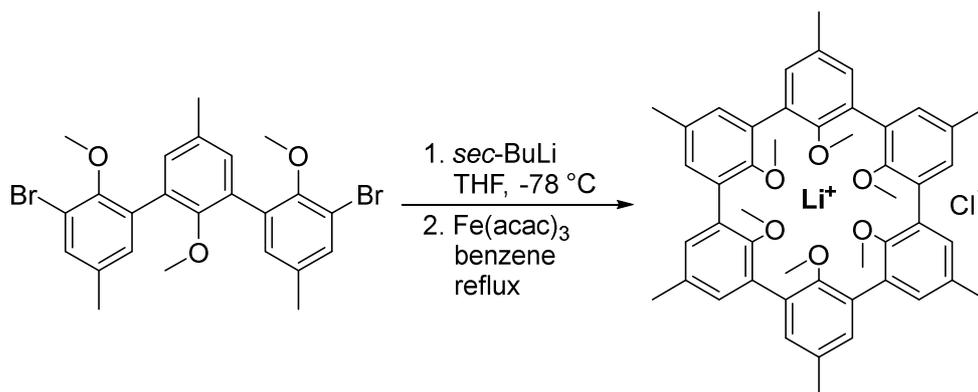
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38 (dd, *J* = 2.0, 0.6 Hz, 2 H), 7.14 (d, *J* = 0.6 Hz, 2 H), 7.11 (dd, *J* = 2.0, 0.6 Hz, 2 H), 6.10 (br. s, 2H), 6.07 (br. s, 1H), 2.39 (t, *J* = 0.6 Hz, 3 H), 2.34 (dd, *J* = 0.6 Hz, 6 H) ppm.

A₃Br₂

3,3''-Dibromo-5,5',5''-trimethyl-[1,1':3',1''-terphenyl]-2,2',2''-triol (4.0 g, 8.37 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in THF (44 mL) and a solution of KOH (85%, 5.87 g, 88.9 mmol, 10.6 equivs.) in H₂O (40 mL) was added. To this biphasic mixture was added Me₂SO₄ (3.8 mL, 5.07 g, 40.2 mmol, 4.8 equivs.) dropwise over 8 min. The mixture was heated under reflux (bath temperature 90 °C) for 1 h, cooled to room temperature and the THF was removed *in vacuo*. The chunk of organic solids under the aqueous phase was dissolved by addition of Et₂O (60 mL) and the phases were separated. The aqueous phase was extracted once with another 60 mL of Et₂O and the combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The product was obtained as a brown, viscous oil (4.1 g, 7.9 mmol, 94 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 2 H), 7.15 (d, *J* = 0.6 Hz, 2 H), 7.14 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 2 H), 3.58 (s, 6 H), 3.25 (s, 3 H), 2.37 (t, *J* = 0.6 Hz, 3 H), 2.34 (t, *J* = 0.6 Hz, 6 H) ppm.

$[\text{LiA}_6]^+\text{Cl}^-$

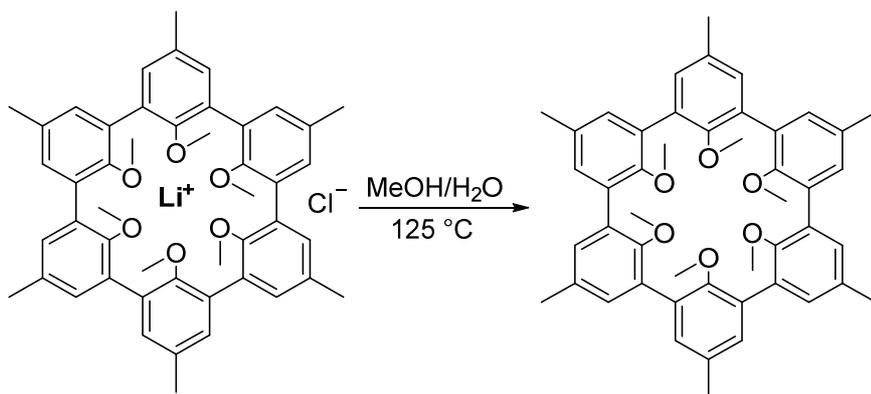


Under Ar, 3,3''-dibromo-2,2',2''-trimethoxy-5,5',5''-trimethyl-1,1':3',1''-terphenyl (2.2 g, 4.23 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry, degassed THF (45 mL). The solution was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and *sec*-butyllithium (1.4 M in cyclohexane, 10 mL, 14 mmol, 3.3 equivs.) was added. The dark yellow solution was rapidly cannulated into a vigorously refluxing solution (bath temperature $110\text{ }^\circ\text{C}$) of $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (6.8 g, 19.3 mmol, 4.6 equivs.) in freshly dried benzene (760 mL). Upon addition, a red precipitate began to form. The mixture was refluxed for 1 h, cooled to room temperature and 270 mL of 2 N HCl containing 3.14 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{ H}_2\text{O}$ were added. The biphasic mixture was stirred rapidly for 4 h. The organic solvents were removed under reduced pressure yielding a dark-red slurry with brown chunks of solid floating on top of it. The solids were collected, washed thoroughly with H_2O and dried *in vacuo*. A boiling suspension of the brown solid in Et_2O (45 mL) was concentrated to 33 mL and filtered. A solution of the brown solid in CH_2Cl_2 (150 mL) was treated with aq. 0.2 M LiCl saturated with $\text{Na}_4\text{EDTA} \cdot 2\text{ H}_2\text{O}$ ($2 \times 200\text{ mL}$) and washed with H_2O (100 mL). The solvent was removed under reduced pressure. The pale-yellow solid was dissolved in a mixture of CH_2Cl_2 (75 mL) and toluene (50 mL), filtered and concentrated under reduced pressure, until colourless crystals began to form. The crystals were collected, washed with toluene and dried to give the product as a colourless solid (97 mg, 127 μmol , 6%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35$ (s, 12 H), 3.11 (s, 18 H), 2.51 (s, 18 H) ppm.

MS (ESI, pos. mode): m/z (% , assignment) = 727.41 (100, $[\text{LiA}_6]^+$).

A₆



In a quartz tube, 100 mg (131 μmol) **A₆** • LiCl were suspended in 4:1 (v/v) $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (15 mL). The bottom part of the tube was frozen in liquid N_2 and the tube was flame-sealed under vacuum. The tube was inserted in an oil bath up to the meniscus and heated at $125\text{ }^\circ\text{C}$ for 20 days. The suspension was cooled to room temperature, filtered over a nylon membrane filter (0.45 μm), washed with MeOH and dried under vacuum. The raw product (70 mg) was dissolved in 4:1 (v/v) $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (20 mL) and filtered over a PTFE (0.2 μm) syringe filter in a quartz round bottom flask. Using a rotary evaporator, the solvents were slowly removed until the solution became slightly cloudy. The flask was removed from the rotary evaporator and was allowed to stand at room temperature overnight. The first crystals could be observed after 30 minutes. The crystals were filtered over a nylon membrane filter (0.45 μm), washed with EtOAc ($2 \times 1\text{ mL}$) and dried to give the product as a pale-yellow solid (30 mg, 41.6 μmol , 32%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.18$ (s, 12 H), 2.86 (s, 18 H), 2.42 (s, 18 H) ppm.

5.12.4 Formation of doubly protonated cryptand [¹⁵N₂]-7

[¹⁵N₂]-Na₂[bpyO₂.bpyO₂.bpyO₂]Br (1.8 mg, 2.3 μmol) was dissolved in CD₂Cl₂. To this solution was added a solution of a few droplets of DOTf in CD₂Cl₂. Instantly, a colourless precipitate formed. NMR spectra of the slurry showed minor amounts of the monoprotonated sodium cryptate in solution. The slurry was transferred into a screw-cap vial and the rest of the solid in the NMR tube was transferred into the vial by dissolving it in a mixture of MeOH and H₂O and adding the solution to the slurry. Upon addition of the MeOH/H₂O mixture to the CD₂Cl₂/DOTf mixture, a clear solution formed. All volatiles were removed at 50 °C *in vacuo* and the residual yellow oil was dissolved in CD₃OD.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 8.26 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 6 H), 8.01 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 6 H), 7.93 (dd, *J* = 7.9 Hz, 6 H), 5.02 (d, *J* = 13.9 Hz, 6 H), 4.98 (d, *J* = 13.9 Hz, 6 H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (150.9 MHz, CD₃OD): δ = 142.7, 140.3, 131.1, 131.1, 130.9, 54.7 ppm.

¹⁵N NMR (50.7 MHz, CD₃OD): δ = 42.7 ppm.

²³Na NMR (158.7 MHz, CD₃OD): δ = -3.2 ppm (FWHM = 20 Hz, free Na⁺).

6. Literaturverzeichnis

- [1] https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c7/Lisc_lipy.jpg, zuletzt gesehen: 5.11.2020.
- [2] https://physicsworld.com/wp-content/uploads/2019/10/PWOct19_blood-spatter_HERO.jpg, zuletzt gesehen: 5.11.2020.
- [3] <https://5.imimg.com/data5/XT/UW/FA/SELLER-64193593/dotarem-injection-500x500.jpg>, zuletzt gesehen: 5.11.2020.
- [4] [https://images.philips.com/is/image/PhilipsConsumer/65OLED873_12-IMS-de_AT?\\$jpglarge&wid=960](https://images.philips.com/is/image/PhilipsConsumer/65OLED873_12-IMS-de_AT?$jpglarge&wid=960), zuletzt gesehen: 5.11.2020.
- [5] J.-C. G. Bünzli, S. V. Eliseeva, Photophysics of Lanthanoid Coordination Compounds in *Comprehensive Inorganic Chemistry II* (Hrsg.: J. Reedijk, K. Poepelmeier), Elsevier, **2013**, S. 339–398.
- [6] C. Förster, K. Heinze, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 1057–1070.
- [7] S. T. Liddle, J. van Slageren, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6655–6669.
- [8] G. A. Craig, M. Murrie, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2135–2147.
- [9] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293–2352.
- [10] J. Wahsner, E. M. Gale, A. Rodríguez-Rodríguez, P. Caravan, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 957–1057.
- [11] J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, **2002**.
- [12] J. A. McCleverty, T. J. Meyer, Hrsg., *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Elsevier, Amsterdam, **2003**.
- [13] M. Blanusà, V. Varnai, M. Piasek, K. Kostial, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2771–2794.
- [14] A. M. F. Phillips, A. J. L. Pombeiro, *Curr. Med. Chem.* **2019**, *26*, 7476–7519.
- [15] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/summary/>, zuletzt gesehen: 10.11.2020.
- [16] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036.
- [17] B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2885–2888.
- [18] B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2889–2892.
- [19] J. M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 49–57.
- [20] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6752–6754.

- [21] K. E. Koenig, G. M. Lein, P. Stuckler, T. Kaneda, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3553–3566.
- [22] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, S. B. Brown, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3645–3657.
- [23] D. J. Cram, S. Peng. Ho, C. B. Knobler, Emily. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2989–2998.
- [24] R. D. Hancock, A. E. Martell, *Comments Inorg. Chem.* **1988**, *6*, 237–284.
- [25] B. L. Haymore, J. D. Lamb, R. M. Izatt, J. J. Christensen, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1598–1602.
- [26] J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6700–6707.
- [27] D. J. Cram, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3657–3668.
- [28] J. J. Christensen, D. J. Eatough, R. M. Izatt, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 351–384.
- [29] R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, S. A. Nielsen, J. D. Lamb, J. J. Christensen, D. Sen, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 271–339.
- [30] R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, R. L. Bruening, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1721–2085.
- [31] J.-C. Rodriguez-Ubis, B. Alpha, D. Plancherel, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2264–2269.
- [32] B. Alpha, E. Anklam, R. Deschenaux, J.-M. Lehn, M. Pietraskiewicz, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1042–1052.
- [33] J.-M. Lehn, C. O. Roth, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 572–578.
- [34] B. Alpha, V. Balzani, J.-M. Lehn, S. Perathoner, N. Sabbatini, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1266–1267.
- [35] B. Alpha, R. Ballardini, V. Balzani, J.-M. Lehn, S. Perathoner, N. Sabbatini, *Photochem. Photobiol.* **1990**, *52*, 299–306.
- [36] L. Prodi, M. Maestri, V. Balzani, J.-M. Lehn, C. Roth, *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *180*, 45–50.
- [37] N. Alzakhem, C. Bischof, M. Seitz, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9343–9349.
- [38] E. M. Evleth, *Theoret. Chim. Acta* **1968**, *11*, 145–155.
- [39] K. Seibold, G. Wagnière, H. Labhart, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 789–796.
- [40] H. P. Stephenson, *J. Chem. Phys.* **1954**, *22*, 1077–1082.
- [41] E. Moreno-Pineda, L. E. Nodaraki, F. Tuna, Molecular Nanomagnets Based on f-Elements in *Novel Magnetic Nanostructures* (Hrsg.: N. Domracheva, M. Caporali, E. Rentschler), Elsevier, Amsterdam, Oxford, Cambridge, **2018**.
- [42] J.-C. G. Bünzli, C. Piguet, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048.

- [43] J. F. Joung, M. Han, M. Jeong, S. Park, *Sci. Data* **2020**, *7*, 295.
- [44] S. Sato, M. Wada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 1955–1962.
- [45] A. Beeby, I. M. Clarkson, R. S. Dickins, S. Faulkner, D. Parker, L. Royle, A. S. de Sousa, J. A. G. Williams, M. Woods, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 493–504.
- [46] E. Kreidt, C. Kruck, M. Seitz, Nonradiative Deactivation of Lanthanoid Luminescence by Multiphonon Relaxation in Molecular Complexes in *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths* (Hrsg.: J.-C. G. Bünzli, V. K. Pecharsky), Elsevier, Amsterdam, **2018**.
- [47] J.-C. G. Bünzli, A.-S. Chauvin, H. K. Kim, E. Deiters, S. V. Eliseeva, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2623–2633.
- [48] S. V. Eliseeva, D. N. Pleshkov, K. A. Lyssenko, L. S. Lepnev, J.-C. G. Bünzli, N. P. Kuzmina, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 5137–5144.
- [49] C. Doffek, M. Seitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9719–9721.
- [50] M. H. V. Werts, R. T. F. Jukes, J. W. Verhoeven, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 1542–1548.
- [51] M. F. K. Trautnitz, C. Doffek, M. Seitz, *ChemPhysChem* **2019**, *20*, 2179–2186.
- [52] M. Trautnitz, *Untersuchungen der photophysikalischen Eigenschaften neuer Europium-Kryptate*, Masterarbeit, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2017**.
- [53] W. T. Carnall, P. R. Fields, K. Rajnak, *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 4424–4442.
- [54] W. T. Carnall, G. L. Goodman, K. Rajnak, R. S. Rana, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 3443–3457.
- [55] W. T. Carnall, P. R. Fields, K. Rajnak, *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 4450–4455.
- [56] M. F. K. Trautnitz, T. Haas, H. Schubert, M. Seitz, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9874–9877.
- [57] W. Gao, G. Wang, Y.-Z. Fan, S. Peng, C.-X. Chen, P. Zhang, L. Mao, Y. Xiong, X.-F. Mei, J.-J. Jiang, C.-Y. Su, *Inorg. Chem. Commun.* **2018**, *94*, 1–4.
- [58] K. F. White, B. F. Abrahams, H. Maynard-Casely, R. Robson, *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 4602–4609.
- [59] S. Noro, J. Mizutani, Y. Hijikata, R. Matsuda, H. Sato, S. Kitagawa, K. Sugimoto, Y. Inubushi, K. Kubo, T. Nakamura, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5851.
- [60] W. Levason, D. Pugh, J. M. Purkis, G. Reid, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 7900–7911.
- [61] S. Daniele, L. G. Hubert-Pfalzgraf, C. Bavoux, *Polyhedron* **2001**, *20*, 1065–1070.
- [62] V. M. Padmanabhan, V. S. Yadava, R. Chandra, N. S. Poonia, *Curr. Sci.* **1989**, *58*, 1125–1130.

- [63] B. W. Skelton, A. F. Waters, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 99–115.
- [64] B. W. Skelton, A. F. Waters, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 137–146.
- [65] D. L. Kepert, A. F. Waters, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 117–135.
- [66] B. Metz, D. Moras, R. Weiss, *Acta Cryst. B* **1973**, *29*, 1377–1381.
- [67] A. N. Chekhlov, *Russ. J. Coord. Chem.* **2002**, *28*, 7.
- [68] Y. Sarazin, B. Liu, T. Roisnel, L. Maron, J.-F. Carpentier, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9069–9087.
- [69] S.-C. Roşca, T. Roisnel, V. Dorcet, J.-F. Carpentier, Y. Sarazin, *Organometallics* **2014**, *33*, 5630–5642.
- [70] I. Bkouche-Waksman, J. Guilhem, C. Pascard, B. Alpha, R. Deschenaux, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1163–1170.
- [71] C. Doffek, N. Alzakhem, M. Molon, M. Seitz, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4539–4545.
- [72] T. Hummel, W. Leis, A. Eckhardt, M. Ströbele, D. Enseling, T. Jüstel, H.-J. Meyer, *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 9795–9803.
- [73] E. Kreidt, C. Dee, M. Seitz, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 8752–8754.
- [74] E. Kreidt, L. Arrico, F. Zinna, L. Di Bari, M. Seitz, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13556–13564.
- [75] C. Dee, F. Zinna, E. Kreidt, L. Arrico, A. Rodríguez-Rodríguez, C. Platas-Iglesias, L. Di Bari, M. Seitz, *J. Rare Earths* **2020**, *38*, 564–570.
- [76] H. Stetter, W. Frank, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 686–686.
- [77] R. Delgado, J. J. R. F. da Silva, *Talanta* **1982**, *29*, 815–822.
- [78] H. Gries, U. Speck, H.-J. Weinmann, H. P. Niendorf, W. Seifert, *Verbesserte metallhaltige Pharmazeutika*, **1988**, Deutsches Patent DE3640708A1.
- [79] M. Pietraszkiwicz, J. Karpiuk, R. Gasiorowski, A. K. Rout, *J. Inclusion Phenom.* **1997**, *28*, 325–334.
- [80] T. Haas, Doktorarbeit, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2021 (vsl.)**.
- [81] A. M. Maj, I. Suisse, C. Méliet, C. Hardouin, F. Agbossou-Niedercorn, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4747–4750.
- [82] A. M. Maj, I. Suisse, C. Hardouin, F. Agbossou-Niedercorn, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9322–9328.
- [83] C. Hardouin, S. Baillard, F. Barière, C. Copin, A. Craquelin, S. Janvier, S. Lemaitre, S. Le Roux, O. Russo, S. Samson, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 652–669.
- [84] H. Ban, F. Hasegawa, M. Hashizume, S. Tojo, M. Watanabe, *1,4-Di-Substituted Imidazole Derivative*, **2016**, Internationales Patent WO2016208591A1.

- [85] Z. Li, L. Setti, H. Sham, Q. Xu, C. Yee, C. Yu, M. Yu, M. Zancanella, *Bridged Bicyclic Kallikrein Inhibitors*, **2016**, Internationales Patent WO2016201052A1.
- [86] Y. Guo, B. Ren, H. Wang, Z. Wang, G. Zhang, C. Zhou, *Novel 5- or 8-Substituted Imidazo[1,5-a]pyridines as Indoleamine and/or Tryptophane 2,3-Dioxygenases*, **2016**, Internationales Patent WO2016161960A1.
- [87] R. Beaudegnies, T. J. Hoffman, M. Pouliot, D. Stierli, *Microbiocidal Oxadiazole Derivatives*, **2017**, Internationales Patent WO2017103219A1.
- [88] B. Jones, A. Kiryanov, J. Kuehler, M. Lanier, S. Murphy, F. Zhou, *N-(cyano-substituted Benzyl or Pyridinylmethyl)-3-Hydroxypicolinamide Derivatives useful as HIF Prolyl Hydroxylase Inhibitors*, **2019**, Internationales Patent WO2019060850A1.
- [89] R. D. Allan, G. A. R. Johnston, R. Kazlauskas, H. W. Tran, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2983–2985.
- [90] D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 127–164.
- [91] T. Y. S. But, P. H. Toy, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340–1355.
- [92] S. Fletcher, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 739–752.
- [93] Z.-L. Zang, S. Zhao, S. Karnakanti, C.-L. Liu, P.-L. Shao, Y. He, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5014–5017.
- [94] Z.-L. Zang, S. Karnakanti, S. Zhao, P. Hu, Z. Wang, P.-L. Shao, Y. He, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1354–1357.
- [95] T. T. Nguyen, D. Ding, W. R. Wolter, R. L. Pérez, M. M. Champion, K. V. Mahasenana, D. Heseck, M. Lee, V. A. Schroeder, J. I. Jones, E. Lastochkin, M. K. Rose, C. E. Peterson, M. A. Suckow, S. Mobashery, M. Chang, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 8825–8837.
- [96] C. Dee, D. Esteban-Gómez, C. Platas-Iglesias, M. Seitz, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 7390–7401.
- [97] J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 440–441.
- [98] D. J. Cram, S. Peng. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2998–3005.
- [99] G. J. Martin, M. L. Martin, J.-P. Gouesnard, *¹⁵N-NMR Spectroscopy*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1981**.
- [100] V. K. Rajan, K. Muraleedharan, *Int. J. Greenh. Gas Control* **2017**, *58*, 62–70.
- [101] A. G. Grechin, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *Thermochim. Acta* **2006**, *449*, 67–72.
- [102] A. Yu, Y. Liu, Y. Wang, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *436*, 276–279.
- [103] J.-C. Chambron, M. Meyer, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1663.

- [104] P. B. Smith, J. L. Dye, J. Cheney, J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6044–6048.
- [105] C. O. Paul-Roth, J.-M. Lehn, J. Guilhem, C. Pascard, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1895–1903.
- [106] C. Doffek, N. Alzakhem, C. Bischof, J. Wahsner, T. Güden-Silber, J. Lügger, C. Platas-Iglesias, M. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16413–16423.
- [107] R. R. Fraser, R. N. Renaud, J. K. Saunders, Y. Y. Wigfield, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2433.
- [108] R. E. Caputo, R. D. Willett, J. A. Muir, *Acta Cryst. B* **1976**, *32*, 2639–2642.
- [109] O. Knop, T. S. Cameron, M. A. James, M. Falk, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1620–1646.
- [110] M. H. Ben Ghazlen, J. W. Bats, *Acta Cryst. B* **1982**, *38*, 1308–1309.
- [111] P. Mech, M. Bogunia, A. Nowacki, M. Makowski, *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124*, 538–551.
- [112] E. M. Arnett, C. Yong. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1680–1684.
- [113] S. Tshepelevitsh, A. Kütt, M. Lökov, I. Kaljurand, J. Saame, A. Heering, P. G. Plieger, R. Vianello, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 6735–6748.
- [114] <https://thenounproject.com/>, Piktogramme von Bence Bezeregy, mikicon, Vectorstall und David von The Noun Project, zuletzt gesehen: 9.12.2020.
- [115] <https://thenounproject.com/>, Piktogramme von DARAYANI, priyanka, iconcheese, Iga, anam und Laymik von The Noun Project, zuletzt gesehen: 9.12.2020.
- [116] F. Neese, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73–78.
- [117] F. Neese, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2018**, *8*, 1327.
- [118] E. F. Valeev, Libint: A library for the evaluation of molecular integrals of many-body operators over Gaussian functions, Version 2.6.0, <http://libint.valeyev.net/>, zuletzt gesehen: 24.11.2020.
- [119] S. Lehtola, C. Steigemann, M. J. T. Oliveira, M. A. L. Marques, *SoftwareX* **2018**, *7*, 1–5.
- [120] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [121] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465.
- [122] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 14.
- [123] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.
- [124] F. Weigend, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1057.

- [125] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.
- [126] T. Rode., E. Breitmaier, *Synthesis* **1987**, 574–575.
- [127] G. R. Newkome, W. E. Puckett, G. E. Kiefer, V. K. Gupta, Y. Xia, M. Coreil, M. A. Hackney, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4116–4120.
- [128] V. Boekelheide, W. J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1286–1291.
- [129] C. Fontenas, E. Bejan, H. Aït Haddou, G. G. A. Balavoine, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 629–633.
- [130] N. Psychogios, J.-B. Regnouf-de-Vains, H. M. Stoeckli-Evans, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 2514–2523.
- [131] M. Delépine, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1895**, *13*, 352–361.
- [132] Z. Wang, J. Reibenspies, R. J. Motekaitis, A. E. Martell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 1511–1518.
- [133] S. Caron, N. M. Do, J. E. Sieser, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2299–2302.
- [134] M. Hocker, T. Nishitoba, H. Ohashi, J. Padia, E. Sawa, *Urea Derivatives as Inhibitors of CCR-3 Receptor*, **2002**, Internationales Patent WO02059081A2.

Anhang

- A) Publikation mit dem Titel "*Radiative Lifetime, Non-Radiative Relaxation, and Sensitization Efficiency in Luminescent Europium and Neodymium Cryptates – The Roles of 2,2'-Bipyridine-N,N'-Dioxide and Deuteration*" und zugehörige Supporting Information
- B) Publikation mit dem Titel "*Unexpected Discovery of Calcium Cryptates with Exceptional Stability*" und zugehörige Supporting Information

Radiative Lifetime, Non-Radiative Relaxation, and Sensitization Efficiency in Luminescent Europium and Neodymium Cryptates – The Roles of 2,2'-Bipyridine-*N,N'*-dioxide and Deuteration

Markus F. K. Trautnitz,^[a] Christine Doffek,^[b] and Michael Seitz*^[a]

Five luminescent tris(bipyridine)-based cryptates with the lanthanoids Eu and Nd have been prepared with a systematic increase in the number of 2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide units and with different deuteration levels in the complexing cryptands for the europium species. Careful analysis of the radiative lifetime τ_{rad} in these systems reveals that an increase in *N*-oxide

units around the metal centers uniformly lowers τ_{rad} by about 30–40%. The potential involvement of nephelauxetic effects is discussed. Exchange of 30 C–D for C–H oscillators around the europium centers does not affect the radiative lifetimes but decreases non-radiative deactivation and increases the overall luminescence quantum yield in D₂O by 45%.

1. Introduction

Over the last decades, lanthanoid luminescence involving f-f transitions in molecular complexes has developed into a very productive field with a solid physical understanding and a myriad of fascinating applications. In this context, a variety of important parameters/processes for sensitized luminescence using organic antenna moieties have been investigated, unraveled, and optimized, e.g. the role of electronically excited ligand states (singlets/triplets/CT), the energy transfer from the ligand to the metal, or the empirical description of vibrational quenching by water molecules.^[1] Nevertheless, there are a few aspects of the photophysical processes involved that have so far eluded an in-depth understanding and reliable predictive theoretical modeling. Chief among the still rather opaque parameters is the radiative luminescence lifetime τ_{rad} describing the intrinsic rate of spontaneous emission from a certain excited level in the absence of any other non-radiative deactivating processes.^[2] τ_{rad} is one of the key parameters that determines the overall quantum yield Q_{Ln}^{L} as can be seen from its prominent role in Equation (1).

$$Q_{\text{Ln}}^{\text{L}} = \eta_{\text{sens}} \cdot Q_{\text{Ln}}^{\text{Ln}} = \eta_{\text{sens}} \cdot \frac{\tau_{\text{obs}}}{\tau_{\text{rad}}} \quad (1)$$

with η_{sens} as the sensitization efficiency (including intersystem crossing and energy transfer from the ligand onto the lanthanoid), $Q_{\text{Ln}}^{\text{Ln}}$ as the intrinsic quantum yield, and τ_{obs} being the measured (observed) luminescence lifetime. The intrinsic quantum yield of a certain excited lanthanoid state can also be expressed as radiative and nonradiative rates $k_{\text{r}} = 1/\tau_{\text{rad}}$ and k_{nr} , respectively (Equation (2)).

$$Q_{\text{Ln}}^{\text{Ln}} = \frac{k_{\text{r}}}{k_{\text{r}} + k_{\text{nr}}} \quad (2)$$

Equation 2 makes clear that larger values for k_{r} relative to k_{nr} favor higher emission efficiencies. This can in principle be achieved by decreasing the radiative lifetimes $\tau_{\text{rad}} = 1/k_{\text{r}}$. From a theoretical standpoint, it is obvious that the most prevalent f-f transitions with electric dipole character in trivalent lanthanoid ions are strictly Laporte-forbidden and only gain intensity if the electronic states involved experience mixing with other states of opposite parity. How this can be achieved in a systematic and predictable manner is still largely unknown but has in the past been connected to changes in symmetry around the lanthanoids, to changes in the inner coordination sphere through donor sets with different polarizabilities, or nephelauxetic effects.^[2,3] Only a few concrete examples are known where variations in the coordination environment of the lanthanoid center could be correlated with changes in radiative lifetimes. The focus of the present study is based on the finding of Eliseeva *et al.*^[3b] that the bidentate chelator 2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide appears to moderately decrease the radiative lifetime in europium complexes and related work by ourselves that confirmed a similar effect for near-IR emissive ytterbium cryptates.^[4] Here, we extend the latter study for tris(biaryl) cryptates to the lanthanoids europium and neodymium by investigating in detail the influence that 2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide units have on the radiative lifetimes and if vibrations close to europium centers have any effect on τ_{rad} by isotopic C-(H/D) substitution.

[a] M. F. K. Trautnitz, Prof. Dr. M. Seitz
Institute of Inorganic Chemistry
University of Tübingen
Auf der Morgenstelle 18
72076 Tübingen (Germany)
E-mail: michael.seitz@uni-tuebingen.de

[b] Dr. C. Doffek
Inorganic Chemistry I
Ruhr-University Bochum
44780 Bochum (Germany)

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/cphc.201900673>

2. Results and Discussion

2.1. General Considerations

The experimental determination of radiative lifetimes for Ln³⁺ ions in general is not straightforward. There are, however, two exceptions. In the case of europium, the special circumstance, that the emissive transition ⁵D₀→⁷F₁ (Figure 1) is purely

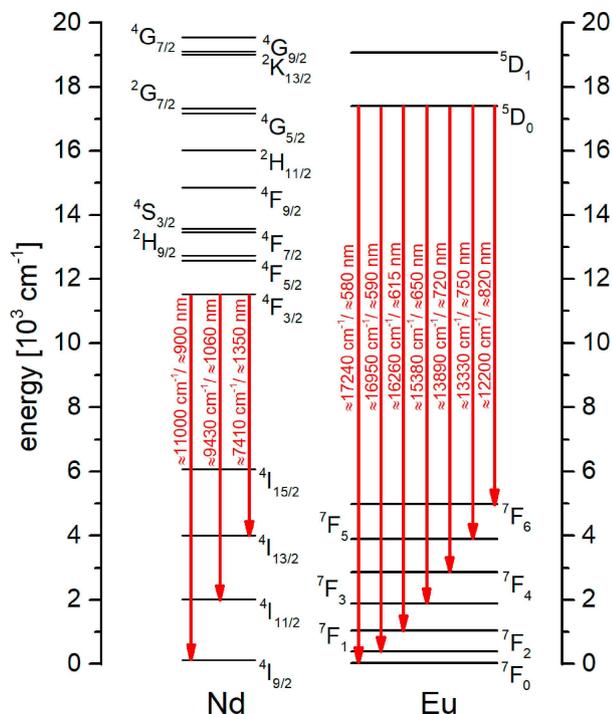


Figure 1. Partial energy level diagram for europium and neodymium (calculated energies for Nd³⁺/Eu³⁺ in aqueous solution), selected transitions from the main emitting levels are shown.^[6]

magnetic dipole (MD) allowed, enables the derivation of a relatively simple equation for τ_{rad} (equation 3).^[5]

$$\frac{1}{\tau_{\text{rad}}} = A_{\text{MD},0} \cdot n^3 \cdot \frac{I_{\text{tot}}}{I_{\text{MD}}} \quad (3)$$

with n as the refractive index, the constant $A_{\text{MD},0} = 14.65 \text{ s}^{-1}$,^[5] and $(I_{\text{tot}}/I_{\text{MD}})$ being the ratio of the total integrated emission from the ⁵D₀ level (⁵D₀→⁷F₀₋₆) to the integrated emission of only the MD-allowed transition (⁵D₀→⁷F₁).

The second possibility where τ_{rad} can be measured is when the emissive transition in question terminates in the ground state. In this case, the radiative rate k_r can be extracted from the analysis of the molar extinction spectrum corresponding to this transition (Equation (4)).^[5]

$$\frac{1}{\tau_{\text{rad}}} = 2303 \cdot \frac{8\pi cn^2 \cdot \tilde{\nu}_m^2}{N_A} \cdot \frac{(2J_l+1)}{(2J_u+1)} \cdot \int \varepsilon(\tilde{\nu}) d\tilde{\nu} \quad (4)$$

with $\tilde{\nu}_m = \frac{\int \tilde{\nu} \cdot \varepsilon(\tilde{\nu}) d\tilde{\nu}}{\int \varepsilon(\tilde{\nu}) d\tilde{\nu}}$

with the following parameters and constants: c speed of light (in cm s^{-1}), N_A Avogadro's constant, n refractive index, $\tilde{\nu}_m$ barycenter of the transition to the ground state (as defined above), $2J_l+1$ degeneracy of the lower (ground) state, $2J_u+1$ degeneracy of the upper (excited) state, molar extinction coefficient (in units of $[\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}]$) of the transition to the ground state vs. the wavenumber. This is the case for neodymium where the radiative lifetime for the emitting level ⁴F_{3/2} can be determined by analysis of the absorption band ⁴I_{9/2}→⁴F_{3/2} starting at the ground state ⁴I_{9/2}.^[5]

In addition to the possibility for determining τ_{rad} in Nd and Eu (vide supra), it is well established that 2,2'-bipyridine-based cryptates with europium and neodymium show reasonably efficient luminescence.^[7] In order to solely investigate the influence of the N -oxide binding motif on τ_{rad} , it is essential to choose similar compounds which share as many core features as possible and only differ in the number of N -oxide donor atoms. Tris(2,2'-bipyridine)-based cryptate scaffolds as shown in Figure 2 are ideal candidates for this purpose because they only

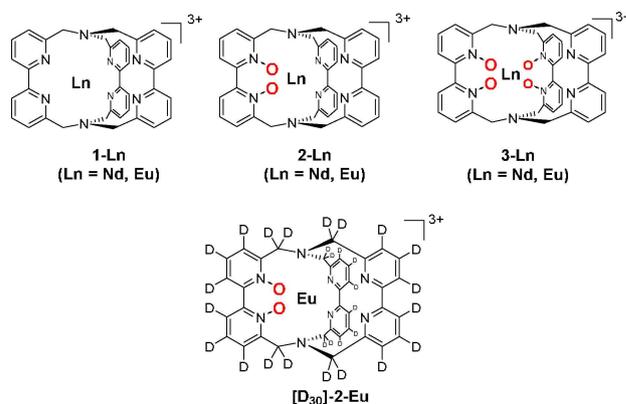


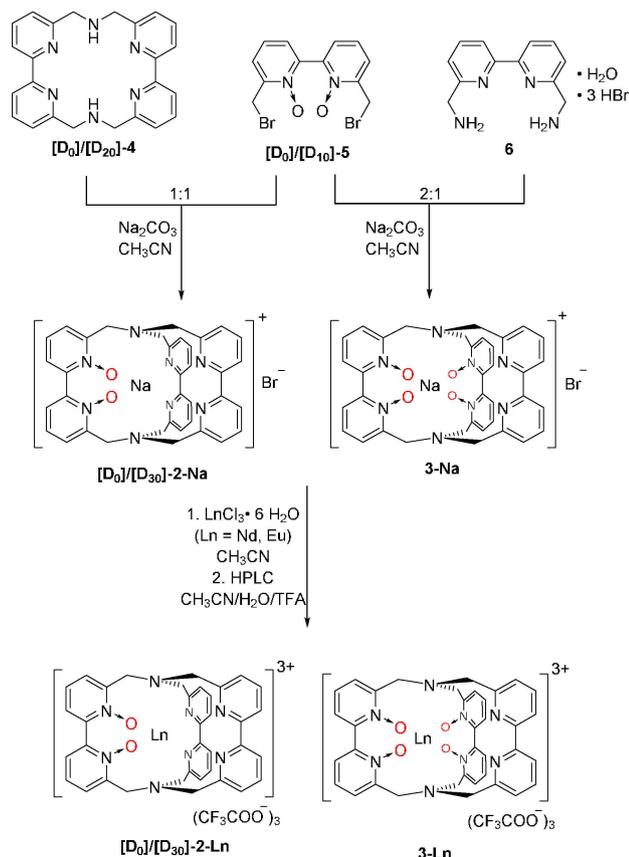
Figure 2. Isotopologic tris(bipyridine)-based lanthanoid cryptates **1-Ln**, **[D_x]-2-Ln**, and **3-Ln** with different contents of pyridine- N -oxide moieties and with different isotopologic composition of the C-(H/D) moieties.

differ in the extent of pyridine- N -oxide units. Especially useful are the species **2-Ln**^[8] and **3-Ln**^[4] because they both exhibit C_2 -symmetric structures in solution, share the same types of donor atoms (pyridine- N , pyridine- N -oxide, and tertiary amine- N) and only differ in the ratios of the three possible donor atom types. Moreover, both cryptates can be purified by HPLC methods which allows very good control of the purity and the nature of the counteranions present in the bulk material. Cryptates **1-Ln** are also known for Eu^[7c] and Nd^[7g,k] and can be used for comparison. They do, however, have flexible structures and do not exhibit stable C_2 -symmetric arrangements in contrast to **2-Ln** and **3-Ln**. As a consequence, for this study **2-Ln** and **3-Ln**

were synthesized with Ln=Eu and Nd. In order to see whether the vibrational environment around the europium center has any influence on τ_{rad} , an additional isotopologue was prepared for **2-Eu** by perdeuteration, yielding the species **[D₃₀]-2-Eu** (Figure 2).

2.2. Cryptate Synthesis/Purification

The synthesis of the compounds for this study is shown in Scheme 1. All cryptates **2-Ln** and **3-Ln** were obtained by



Scheme 1. Synthesis of the europium and neodymium cryptates investigated in this study.

heating the appropriate lanthanoid trichloride hexahydrate (Ln=Nd, Eu) with the corresponding sodium cryptates **[D_x]-2-Na** (x=0/30) and **3-Na**, which were prepared by reacting the suitably deuterated precursors **4**, **5** and **6** in appropriate ratios with sodium carbonate according to known literature procedures.^[4,7k,8b,e] The final HPLC purification of **[D_x]-2-Ln** and **3-Ln** was performed to exchange trifluoroacetate for the chloride anions, which are known to bind to the lanthanoid center in solution.^[8d,e] Therefore, possible anion influences on the luminescence properties were eliminated and an excellent degree of comparability was ensured. The analytical HPLC traces after preparative HPLC runs (Figure 3) confirmed the

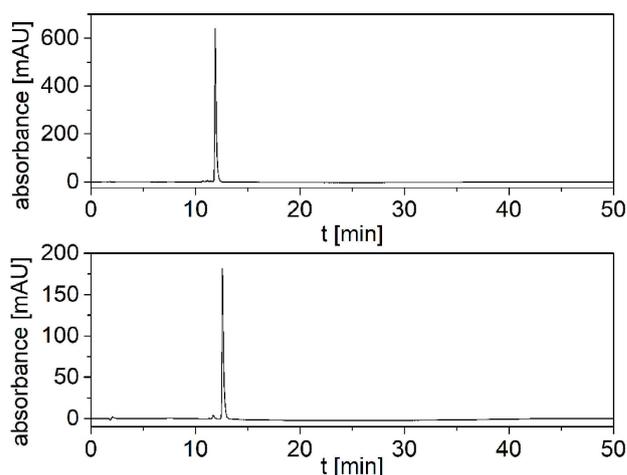


Figure 3. Analytical HPLC traces (Lichrospher RP-18e 125 mm×4 mm–5 μm; eluents: H₂O + 1%CF₃COOH/CH₃CN, UV detection at 300 nm) for **2-Nd** (top) and **2-Eu** (bottom).

purity of the isolated fractions and showed the excellent stability of **[D_x]-2-Ln** and **3-Ln** even under highly acidic conditions (see Figures S1–S5 in the Supporting Information for more details). All lanthanoid cryptates investigated are highly soluble in protic, polar solvents such as water and methanol, sparsely soluble in aprotic, polar solvents like acetonitrile and practically insoluble in non-polar solvents. The isotopologues which could be studied by ¹H NMR spectroscopy (**2-Ln**, **3-Ln**) showed in each case exactly one C₂-symmetric species in methanolic solution (see Figure 4) further supporting the purity of the samples and the premise of this study, a maximum of similarity between **2-Ln** and **3-Ln** in terms of symmetry.

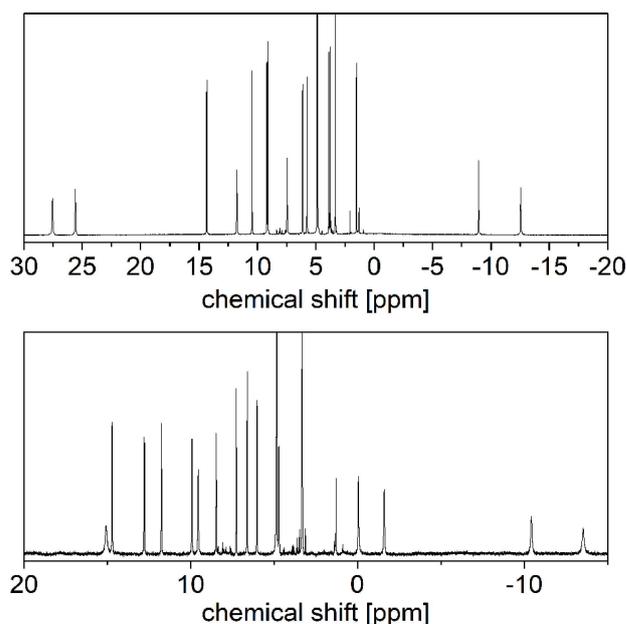


Figure 4. ¹H NMR spectra (400 MHz, CD₃OD) of **2-Eu** (top) and **2-Nd** (bottom).

2.3. Photophysical Properties

All optical properties of the cryptates were (if not stated otherwise) investigated in D₂O for the europium complexes and in CD₃OD for the neodymium chelates. The UV absorption spectra in these solvents for [D_x]-2-Ln and for 3-Ln (Ln = Nd, Eu) show the typical bands seen in the spectral region from ca. 300–340 nm for other cryptates of this type (see Figures S6–S7 in the Supporting Information).^[4,8] For the neodymium cryptates **2-Nd** and **3-Nd**, additional absorption spectra of the transition ⁴I_{9/2}→⁴F_{3/2} were measured (Figure 5) in order to be able to

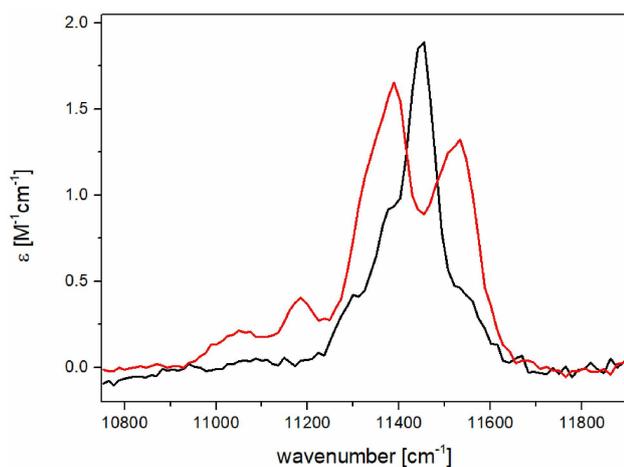


Figure 5. f-f-Absorption spectra of the ⁴I_{9/2}→⁴F_{3/2} transition in **2-Nd** (black, c = 2.95 mM) and **3-Nd** (red, c = 3.36 mM) (path length d = 5.0 cm, solvent: CD₃OD).

calculate the radiative lifetime for the ⁴F_{3/2} state (vide infra). The absorption spectrum for **3-Nd** (Figure 5), while showing similar $\epsilon_{\text{max}} \approx 1.6\text{--}1.8 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ compared to the spectrum of **2-Nd**, features a clearly larger integral for the observed band than **2-Nd**. This corresponds to a higher transition probability for **3-Nd**, translating into higher values for τ_{rad} (see eq.4). The non-deuterated and perdeuterated cryptates [D_x]-2-Ln show the expected steady-state emission spectra (Figures 6–8) upon excitation in the UV region, consistent with the previously reported emission properties for the non-HPLC purified **2-Eu**^[8a,c] and **2-Nd**.^[8e] The new cryptates **3-Eu** and **3-Nd** also show well-defined steady-state emission spectra, expectedly with small differences relative to the ones for [D_x]-2-Ln (Figures 7 and 8).

Particularly, the band shapes for the isotopologic europium cryptates [D_x]-2-Eu (x = 0/30) are virtually identical (Figure 5), except for one curious isotope effect that only affects one ligand field level of the ⁷F₂ emission band at ca. 609 nm. The reason for this difference is unclear at the moment. The spectra for all europium cryptates show only one single line for the transition ⁵D₀→⁷F₀ (Figures 6 and 7), consistent with only one emitting species in solution. Interestingly, the corresponding energies are quite high (Table 1; **2-Eu**: 17283 cm⁻¹/**3-Eu**: 17301 cm⁻¹) by comparison to other molecular europium complexes in solution (reported range of 17225–17280 cm⁻¹).^[9]

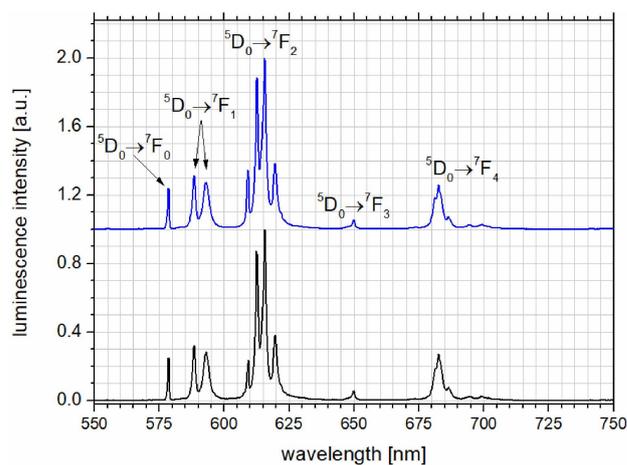


Figure 6. Steady-state emission spectra (D₂O, c ≈ 10 μM, λ_{exc} = 317 nm) for [D_x]-2-Eu (**2-Eu**: black/bottom; [D₃₀]-2-Eu: blue/top).

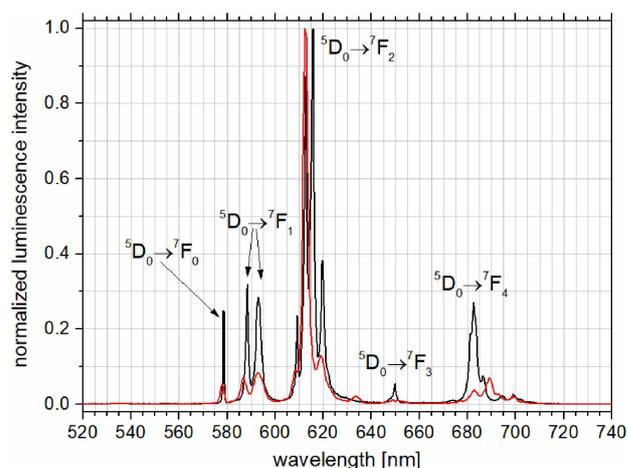


Figure 7. Steady-state emission spectra (D₂O, c ≈ 10 μM, λ_{exc} = 317 nm) for **2-Eu** (black) and **3-Eu** (red).

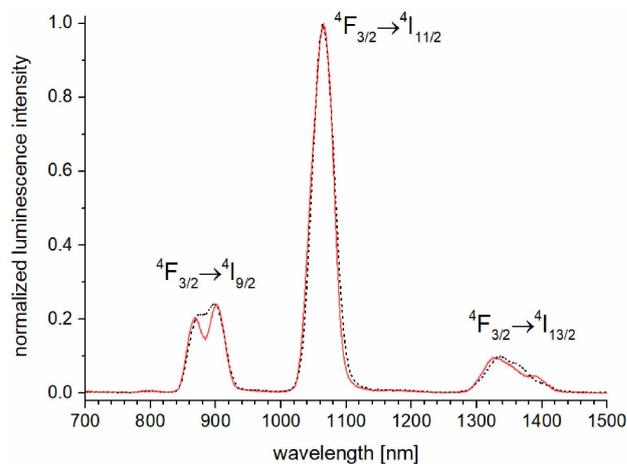


Figure 8. Steady-state emission spectra (CD₃OD, c ≈ 10 μM, λ_{exc} = 320 nm, long pass emission filter RG665) for **2-Nd** (dashed black) and **3-Nd** (solid red).

Table 1. Luminescence data for the europium cryptates **1-Eu**, **[D_x]-2-Eu**, and **3-Eu** in D₂O.

compound	$\tilde{\nu}_{D_0 \rightarrow ^7F_0}$ [cm ⁻¹]	$\tau_{D_0}(\tau_{H_2O})$ [ms] ^[a]	q ^[b]	τ_{rad} [ms] ^[c]	Q _{Eu} ^{Eu} [%] ^[d]	Q _{Eu} ^L [%] ^[e]	η_{sens} [%] ^[f]	ref.
1 1-Eu	17272	1.70	–	8.1	21	10	48	7e, 8c
2 2-Eu	17283	1.61 (0.54)	1.2	5.3	30	7.6	25	this work
3 [D₃₀]-2-Eu	–	2.33 (0.62)	1.1	5.0	47	11	23	this work
4 3-Eu	17301	1.00 (0.43)	1.3	3.6	28	4.2	15	this work

[a] Luminescence lifetimes: $c \approx 10 \mu\text{M}$, $\lambda_{exc} = 300 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 615 \text{ nm}$ ($^5D_0 \rightarrow ^7F_2$), estimated uncertainty $\pm 10\%$. [b] Number of inner-sphere water molecules, see ref. 10. [c] Radiative lifetime calculated using Equation (3), estimated uncertainty $\pm 20\%$. [d] Intrinsic quantum yield, estimated uncertainty $\pm 20\%$. [e] Absolute quantum yield, measured using quinine sulfate (in 0.1 M H₂SO₄) as standard, see ref. 11, estimated uncertainty $\pm 10\%$. [f] Sensitization efficiency.

Table 2. Luminescence data for the europium cryptates **2-Nd** and **3-Nd** in CD₃OD.

compound	τ_{CD_3OD} [μs] ^[a]	τ_{rad} [ms] ^[b]	Q _{Nd} Nd [%] ^[c]	Q _{Nd} ^L [%] ^[d]	η_{sens} [%] ^[e]
1 2-Nd	0.71	0.49	0.14	0.10	66
2 3-Nd	0.99	0.31	0.33	0.15	47

[a] Luminescence lifetimes: $c \approx 10 \mu\text{M}$, $\lambda_{exc} = 320 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 1065 \text{ nm}$ ($^4F_{3/2} \rightarrow ^4I_{13/2}$), estimated uncertainty $\pm 10\%$. [b] Radiative lifetime calculated from the f-f absorption spectra (Figure 5, see Supporting Information for details), estimated uncertainty $\pm 20\%$. [c] Intrinsic quantum yield, estimated uncertainty $\pm 20\%$. [d] Absolute quantum yield, measured using [Yb(TTA)₃phen] in toluene, see ref. 12, estimated uncertainty $\pm 15\%$. [e] Sensitization efficiency.

Absolute quantum yields and cleanly mono-exponential luminescence lifetimes τ_{obs} after ligand excitation were measured for the europium (Table 1) and neodymium (Table 2) complexes. In addition, all other important parameters (τ_{rad} , Q_{Ln}^L , η_{sens}) were determined using Equations (1)–(4) (see also the Supporting Information for details).

The estimation of inner-sphere water molecules (q) for the cryptates **[D_x]-2-Eu** and **3-Eu** by the lifetime measurements in D₂O and H₂O yielded in all cases values of q close to 1 (Table 1).^[10] The similarity shows that all europium complexes should be comparable in this respect, an important prerequisite for this study.

The lifetime for **2-Nd** (Table 2: $\tau_{obs} = 0.71 \mu\text{s}$ in CD₃OD) is within experimental error of the previously reported, non-HPLC-purified analogue of 2-Nd ($\tau_{obs} = 0.74 \mu\text{s}$ in CD₃OD^[8e]). In contrast, the data published by Lehn, Balzani *et al.*^[8a] for the non-HPLC-purified analogue of **2-Eu** could not be reproduced by us. In their report, **2-Eu** with chloride anions is documented to have a lifetime of $\tau_{obs} = 1.15 \text{ ms}$ and an absolute quantum yield of $Q_{Ln}^L = 30\%$ in D₂O at room temperature^[8a] which are substantially different from our own measurements for HPLC-purified **2-Eu** with trifluoroacetate anions (Table 1: $\tau_{obs} = 1.62 \text{ ms}$ and an absolute quantum yield of $Q_{Ln}^L = 7.6\%$). These findings may in part be attributed to the fact that the composition of the compounds differs considerably with respect to the counterions (chloride vs. trifluoroacetate). There is, however, a more likely explanation for the differences based on the previously reported composition of the cryptate as [Eu(cryptate)]Cl₃·NaBr·3 H₂O.^[8b] In light of more recent findings by our group, the involvement of the complex anion [EuCl₅(H₂O)]²⁻ seems more plausible. The elemental analysis given in ref. 8b

perfectly fits a compound with the composition [Eu(cryptate)Cl]₂[EuCl₅(H₂O)]Cl₂·4 H₂O as found in the analogous crystal structures of the corresponding erbium and ytterbium cryptates.^[8e] We are confident, that the HPLC purification performed for our compounds takes care of this potential problem and that our data are therefore more reliable than the ones in the previous report.

The following trends in the photophysical parameters can be seen in the data presented in Tables 1 and 2:

- Radiative lifetime τ_{rad} : For both europium and neodymium, the increase in pyridine-*N*-oxide content in the cryptand substantially decreases the radiative lifetimes. For example, from **2-Eu** (two *N*-oxides) to **3-Eu** (four *N*-oxides) the values for τ_{rad} decrease by 32% (from 5.3 ms to 3.6 ms). This trend becomes even clearer when the value for the long known europium cryptate **1-Eu**^[7c] (Figure 2) without any *N*-oxides is included in this series (Table 1: $\tau_{rad} = 8.1 \text{ ms}$).^[7e] The same phenomenon can be observed for the corresponding neodymium species **2-Nd** and **3-Nd** (Table 1: τ_{rad} decreases from 0.49 ms to 0.31 ms, equivalent to a decrease of 37%). These findings for Eu and Nd are perfectly in line with our previous report on Yb, where the decrease in τ_{rad} amounts to 47%.^[4] Within the experimental error, the radiative lifetime does not depend on the deuteration level in **[D_x]-2-Eu** (Table 1: $\tau_{rad} = 5.0$ – 5.3 ms). The decrease in τ_{rad} with increasing number of *N*-oxide units likely also extends to lanthanoids other than the previously reported Yb^[4] and the ones covered here (Nd, Eu). This seems a reasonable assumption because the range of lanthanoids does not only include Yb and Eu, where the involvement of LMCT could be suspected, but also to Nd which certainly has no LMCT involvement much like most other luminescent lanthanoids.
- Intrinsic quantum yield Q_{Ln}^L : The values for **2-Eu** ($Q_{Eu}^L = 30\%$) and **3-Eu** ($Q_{Eu}^L = 28\%$) are identical within the uncertainties and, as can be expected, Q_{Eu}^L increases with deuteration level (Table 1: increase from 30% for **2-Eu** to 47% for **[D₃₀]-2-Eu**). For neodymium, the situation is quite different, with a substantially larger value for **3-Nd** ($Q_{Nd}^L = 0.33\%$) compared to **2-Nd** ($Q_{Nd}^L = 0.14\%$).
- Sensitization efficiency η_{sens} : The dependence of η_{sens} on the increase in *N*-oxide content is unambiguous. Higher contents lead to substantially reduced η_{sens} values for both Eu (Table 1: 48% for **1-Eu**, 25% for **2-Eu**, 15% for **3-Eu**) and Nd (66% for **2-Nd**, 47% for **3-Nd** in Table 1). As expected, variations in deuteration levels in **[D_x]-2-Eu** have no impact on η_{sens} . The

reason for the reduction in the sensitization efficiencies is curious and cannot be easily understood. A multitude of factors can lead to changes in η_{sens} . For example, a decrease in ligand triplet levels can cause back-intersystem crossing ($T_1 \rightarrow S_1$) to become more prevalent with concomitant loss in excitation energy. This seems unlikely in our case because measurements of the triplet levels in the corresponding lutetium cryptates **2-Lu** and **3-Lu** had previously shown that the triplet energy is higher for the cryptand with higher *N*-oxide content (**2-Lu**: 20 400 cm⁻¹ vs. **3-Lu**: 22 600 cm⁻¹).^[4] On the other hand, an increase in the availability of electron-rich *N*-oxide moieties close to Yb and Eu could favor parasitic LMCT transitions and thus diminish the available energy for luminescence. This explanation also seems unlikely because the decrease in η_{sens} is equally seen in the Nd cryptates where the involvement of CT states is questionable. A plausible reason could instead be the presence of intraligand charge transfer (ILCT) states which could negatively affect the photophysics as has been suspected in a few cases involving pyridine-based and pyridine-*N*-oxide-based chelators.^[1]

- Multiphonon relaxation (MR): The impact of cryptand deuteration in the cryptates **[D_x]-2-Eu** on the luminescence efficiencies and lifetimes is pronounced, even for a lanthanoid such as europium with a relatively large energy gap $\Delta E \approx 12400$ cm⁻¹ between the emitting (⁵D₀) and the next lower level (⁷F₀). For example, the deactivation rate differences $\Delta k_{\text{obs}} = 192$ s⁻¹ between **2-Eu** ($k_{\text{obs}} = 1/\tau_{\text{obs}} = 621$ s⁻¹) and **[D₃₀]-2-Eu** ($k_{\text{obs}} = 429$ s⁻¹) account for the effect that the 30 benzylic and aromatic C–H oscillators around the metal center ($d_{\text{Eu-H}} \approx 3.3\text{--}6.3$ Å) have on MR. The average value for each of the 30 C–H oscillators of $\Delta k_{\text{obs}}(\text{C-H}) \approx 6$ s⁻¹ is in line with previous reports on similar molecular complexes with a comparable distance distribution of C–H groups around europium ($\Delta k_{\text{obs}} \approx 2\text{--}10$ s⁻¹).^[13] This effect translates into a sizeable increase of absolute quantum yields by 45% in D₂O solution (**2-Eu**: $Q_{\text{Ln}}^{\text{L}} = 7.6\%$; **[D₃₀]-2-Eu**: $Q_{\text{Ln}}^{\text{L}} = 11\%$), the extent of which seems surprisingly large and maybe should prompt reconsideration of deuteration also for other molecular europium luminophores.

The effect of decreasing the radiative lifetime by the introduction of an increased number of 2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide units is unambiguous and has now been shown for Nd, Eu, and Yb^[4] in the tris(biaryl) systems studied here. The magnitude of the reductions in τ_{rad} going from two *N*-oxides in **2-Ln** to four *N*-oxides in **3-Ln** (minus 32% to 47% for Ln = Nd, Eu, Yb) is similar to the one previously observed under similar circumstances for europium (minus 25% via replacement of one 2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide for two water molecules in a β -diketonate-based complex).^[3b] The reason for the change in τ_{rad} is unclear so far. One of the usual hypotheses is that nephelauxetic effects could in principle alter the allowedness of the f-f transitions by orbital mixing of ligand and f-orbitals.^[2,9] In the context of europium luminescence, the measure for the increase in nephelauxetic contributions is the energy of the transition ⁵D₀ → ⁷F₀. In this case, increased orbital-mixing should lead to more allowed transitions from the ⁵D₀ level manifested

by a decrease in τ_{rad} . Concomitantly, the energy of ⁵D₀ → ⁷F₀ should decrease if classical nephelauxetic effects are operative. In our case, the exact opposite is the case, where the decrease in τ_{rad} going from **1-Eu** to **2-Eu** to **3-Eu** is accompanied by an increase in the ⁵D₀ → ⁷F₀ energies (Table 1). This finding does not strictly preclude the existence of “normal” nephelauxetic effects in our cryptates but it makes absolutely clear that other factors must play a comparatively larger role, e.g. by lowering the ⁷F₀ ground state via *J*-mixing in low-symmetry systems such as the one presented here.^[14] This hypothesis is supported by the change of the crystal field splitting of the ⁷F₁ state of **2-Eu** and **3-Eu** which follows the trend shown by Tanner and co-workers.^[14] A larger splitting is indicative of a larger second rank crystal field parameter which effectively lowers the ⁷F₀ state leading to an increased ⁵D₀ → ⁷F₀ transition energy. The difference between the highest and lowest energy components of the ⁵D₀ → ⁷F₁ transition of **2-Eu** and **3-Eu** amounts to 129 cm⁻¹ and 173 cm⁻¹, respectively (**1-Eu** cannot be considered in this discussion because of its Eu³⁺ site symmetry greater than C₂). Since the relative increase in ⁷F₁ crystal field splitting matches that of the ⁵D₀ → ⁷F₀ transition energy only qualitatively, the most plausible explanation is that nephelauxetic effects indeed increase from **2-Eu** to **3-Eu** but are overcompensated by the lowering of the ⁷F₀ ground state via *J*-mixing.

3. Conclusions

In conclusion, we have unambiguously shown that the use of 2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide fragments in tris(biaryl) cryptates is indeed responsible for the reduction in radiative lifetimes τ_{rad} in europium and, for the first time, in neodymium complexes. Concomitantly, these molecular motifs also negatively affect the sensitization efficiencies, counteracting the positive impact that reduced τ_{rad} values have on absolute quantum yields. Nephelauxetic effects may very well be the cause of this observation although their influence on the ⁵D₀ → ⁷F₀ transition is probably overcompensated by a lowering of the ground state. In addition, deuteration near the metal center in the europium cryptates **[D_x]-2-Eu** shows no effect on the radiative lifetimes but leads to a substantial increase in absolute quantum yields by 45%. These findings provide further empirical evidence regarding the influencing factors that govern the fundamentally important parameter τ_{rad} . From a practical perspective, the identification of 2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide as a seemingly universal tool for the synthetic design of lanthanoid complexes with small radiative lifetimes will prove very useful for lanthanoid coordination chemistry.

Experimental Section

Synthesis

The synthetic details can be found in the Supporting Information.

Luminescence Measurements

For all luminescence experiments, D₂O and CD₃OD with a deuteration level of at least 99.8%D and HPLC grade H₂O were used. Luminescence measurements were performed on two instruments:

a) The first was a Horiba Fluorolog-3 DF spectrofluorimeter equipped with a 450 W Xenon lamp for the steady state spectra and a pulsed Xenon lamp (FWHM of excitation pulse approx. 2 μs) for lifetime measurements. Emitted visible light was detected by a Hamamatsu R2658P PMT detector (200 nm < λ_{em} < 1010 nm), spectral selection was accomplished using DFM/DFX double monochromators (excitation: 1200 grooves/mm, 330 nm blaze; emission: 1200 grooves/mm, 500 nm blaze).

b) The second instrument was a PTI Quantamaster QM4 spectrofluorimeter equipped with a 75 W continuous xenon short arc lamp as excitation source. Emission was monitored using a PTI P1.7R detector module (Hamamatsu PMT R5509-72 with a Hamamatsu C9525 power supply operated at 1500 V and a Hamamatsu liquid N₂ cooling unit C9940 set to -80°C). For the near-IR steady state emission measurements for the neodymium cryptates at room temperature, a long-pass filter RG-665 (Schott, 3.0 mm thickness, transmission > 97.5% above 720 nm) was used in the emission channel in order to avoid higher order excitation light. Spectral selection was achieved by single grating monochromators (excitation: 1200 grooves/mm, 300 nm blaze; near-IR emission: 600 grooves/mm, 1200 nm blaze).

For both setups, luminescence lifetimes were determined with a xenon flash lamp as excitation source (Hamamatsu L4633: pulse width ca. 1.5 μs FWHM). Lifetime data analysis (deconvolution, statistical parameters, etc.) was performed using the software package Felix32 from PTI or DAS analysis from Horiba. Lifetimes were either determined by fitting the middle and tail portions of the decays (Eu) or by deconvolution of the decay profiles (Nd) with the instrument response function, which was determined using a dilute aqueous dispersion of colloidal silica (Ludox® AM-30).

Quantum yields of the investigated compounds were determined using the method introduced by Parker and Rees^[15] using the following equation:

$$\Phi_x = \Phi_r \cdot \left(\frac{\text{Grad}_x}{\text{Grad}_r}\right) \cdot \left(\frac{n_x^2}{n_r^2}\right)$$

where *n* is the refractive index (H₂O: *n* = 1.330; D₂O: *n* = 1.328; CD₃OD: *n* = 1.326; toluene: *n* = 1.496) and Grad is the linearly fitted slope from the plot of the integrated luminescence intensity versus the absorbance at the excitation wavelength. The subscripts 'x' and 'r' refer to the sample and reference, respectively.

For the europium complexes, quinine sulfate in 0.1 M H₂SO₄ was used as a reference material with a fluorescence quantum yield of Φ = 54.6%.^[11] For the NIR-emitting neodymium complexes, [Yb(tta)₃phen] in toluene was used with a quantum yield of Q_{Yb}^L = 1.1%.^[12]

Estimated uncertainties: All parameters directly measured (e.g. observed lifetimes, absolute quantum yields) were determined in repeated experiments and gave sample standard deviations well below half the value of the given estimated uncertainties (see Tables 1 and 2). In order to account for non-statistical errors, we gave estimates for the uncertainties higher than the purely statistical errors. In most cases, 10% uncertainties are reasonable. Due to the greater technical difficulty of the absolute quantum yield measurements in the near-IR region (Nd), a higher estimate of 15% uncertainty is more appropriate. The parameters (e.g. radiative lifetimes, intrinsic quantum yields) calculated from these directly

measured quantities naturally have higher uncertainties, we estimate these to be 20%.

Acknowledgements

Financial support is gratefully acknowledged from: DFG (Research Grant SE 1448/6-1), Carl-Zeiss-Stiftung (predoctoral fellowship for M.F.K.T.) and Fonds der Chemischen Industrie (predoctoral fellowship for C.D.).

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: cryptands · europium · luminescence · neodymium · photophysics

- [1] a) J.-C. G. Bünzli, S. V. Eliseeva: Photophysics of Lanthanoid Coordination Compounds, in *Comprehensive Inorganic Chemistry II*, Vol. 8 (Eds.: J. Reedijk, K. Poeppelmeier), Elsevier, Amsterdam, 2013, pp. 339-398; b) J.-C. G. Bünzli, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2017, 5058-5063; c) Lanthanide Luminescence (Springer Series on Fluorescence 7, Eds.: P. Hänninen, H. Härrma), Springer, Berlin, 2011; d) Luminescence of Lanthanide Ions in Coordination Compounds and Nanomaterials (Ed.: A. de Bettencourt-Dias), Wiley, Chichester, 2014; e) M. H. V. Werts, *Sci. Prog.* 2005, 88, 101-131.
- [2] a) J.-C. G. Bünzli, *Coord. Chem. Rev.* 2015, 293-294, 19-47; b) J.-C. G. Bünzli, A.-S. Chauvin, H. K. Kim, E. Deiters, S. V. Eliseeva, *Coord. Chem. Rev.* 2010, 254, 2623-2633.
- [3] a) N. M. Shavaleev, S. V. Eliseeva, R. Scopelliti, J.-C. G. Bünzli, *Inorg. Chem.* 2015, 54, 9166-9173; b) S. V. Eliseeva, D. N. Pleshkov, K. A. Lyssenko, L. S. Lepnev, J.-C. G. Bünzli, N. P. Kuzmina, *Inorg. Chem.* 2011, 50, 5137-5144.
- [4] C. Doffek, M. Seitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 9719-9721; *Angew. Chem.* 2015, 127, 9856-9858.
- [5] a) M. H. V. Werts, R. T. F. Jukes, J. W. Verhoeven, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2002, 4, 1542-1548; b) A. Beeby, L. M. Bushby, D. Maffeo, J. A. G. Williams, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2002, 48-54.
- [6] a) Eu: W. T. Carnall, P. R. Fields, K. Rajnak, *J. Chem. Phys.* 1968, 49, 4450-4455; b) Nd: W. T. Carnall, P. R. Fields, K. Rajnak, *J. Chem. Phys.* 1968, 49, 4424-4442.
- [7] Reviews: a) H. Bazin, M. Preaudat, E. Trinquet, G. Mathis, *Spectrochim. Acta Part A* 2001, 57, 2197-2211; b) J. M. Zwier, H. Bazin, L. Lamarque, G. Mathis, *Inorg. Chem.* 2014, 53, 1854-1866; Selected examples: c) B. Alpha, J.-M. Lehn, G. Mathis, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 266-267; *Angew. Chem.* 1987, 99, 259-261; d) B. Alpha, V. Balzani, J.-M. Lehn, S. Perathoner, N. Sabbatini, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26, 1266-1267; *Angew. Chem.* 1987, 99, 1310-1311; e) N. Alzakhem, C. Bischof, M. Seitz, *Inorg. Chem.* 2012, 51, 9343-9349; f) F. Bodar-Houillon, R. Heck, W. Bohnenkamp, A. Marsura, *J. Lumin.* 2002, 99, 335-341; g) S. Faulkner, A. Beeby, M.-C. Carrie, A. Dadabhoy, A. M. Kenwright, P. G. Sammes, *Inorg. Chem. Commun.* 2001, 4, 187-190; h) F. Havas, M. Danel, C. Galaup, P. Tisnes, C. Picard, *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 999-1002; i) J. B. Coldwell, C. E. Felton, L. P. Harding, R. Moon, S. J. A. Pope, C. R. Rice, *Chem. Commun.* 2006, 5048-5050; j) G. Blasse, G. J. Dirksen, D. van der Voort, N. Sabbatini, S. Perathoner, J.-M. Lehn, B. Alpha, *Chem. Phys. Lett.* 1988, 146, 347-351; k) C. Doffek, N. Alzakhem, M. Molon, M. Seitz, *Inorg. Chem.* 2012, 51, 4539-4545.
- [8] a) L. Prodi, M. Maestri, V. Balzani, J.-M. Lehn, C. Roth, *Chem. Phys. Lett.* 1991, 180, 45-50; b) J.-M. Lehn, C. O. Roth, *Helv. Chim. Acta* 1991, 74, 572-578; c) B. Alpha, R. Ballardini, V. Balzani, J.-M. Lehn, S. Perathoner, N. Sabbatini, *Photochem. Photobiol.* 1990, 52, 299-306; d) C. O. Paul-Roth, J.-M. Lehn, J. Guilhem, *Helv. Chim. Acta* 1995, 78, 1895-1903; e) C. Doffek, N. Alzakhem, C. Bischof, J. Wahnsner, T. Güden-Silber, J. Lügger, C. Platas-Iglesias, M. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 16413-16423.

- [9] a) S. T. Frey, W. DeW. Horrocks Jr., *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 229, 383-390;
b) K. Binnemans, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 295, 1-45.
- [10] A. Beeby, I. M. Clarkson, R. S. Dickins, S. Faulkner, D. Parker, L. Royle, A. S. de Sousa, J. A. G. Williams, M. Woods, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 493-504.
- [11] W. H. Melhuish, *J. Phys. Chem.* **1961**, 65, 229-235.
- [12] S. B. Meshkova, Z. M. Topilova, Z. M. Bolshoy, S. V. Beltyukova, M. P. Tsvirko, V. Y. Venchikov, *Acta Phys. Pol. A* **1999**, 95, 983-990.
- [13] E. Kreidt, C. Kruck, M. Seitz: Nonradiative Deactivation of Lanthanoid Luminescence by Multiphonon Relaxation in Molecular Complexes; in *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Vol 53 (Eds.: J.-C. G. Bünzli, V. K. Pecharsky), Elsevier, Amsterdam, **2018**, pp. 35-79.
- [14] P. A. Tanner, Y. Y. Yeung, L. Ning, *J. Phys. Chem. A* **2013**, 117, 2771-2781.
- [15] C. A. Parker, W. T. Rees, *Analyst* **1960**, 85, 587-600.

Manuscript received: July 5, 2019
 Revised manuscript received: July 9, 2019
 Accepted manuscript online: July 14, 2019
 Version of record online: July 29, 2019

CHEMPHYSICHEM

Supporting Information

© Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, 2019

Radiative Lifetime, Non-Radiative Relaxation, and Sensitization Efficiency in Luminescent Europium and Neodymium Cryptates – The Roles of 2,2'-Bipyridine-*N,N'*-dioxide and Deuteration

Markus F. K. Trautnitz, Christine Doffek, and Michael Seitz*

Table of Contents

1. Synthetic Procedures / Analytical Data	S2
2. UV Absorption Spectroscopy	S7
3. Luminescence Decay Curves	S8
4. Radiative Lifetimes for [D_x]-2-Ln and 3-Ln	S11
5. References	S15

1. Synthetic Procedures / Analytical Data

General

Unless stated otherwise, chemicals were purchased from commercial suppliers and used as received. CH₃CN for the synthesis of the cryptates was HPLC grade. For NMR spectroscopy, deuterated solvents with a deuteration level of at least 99.8 % were used. Column chromatography was performed using silica gel 60 (Merck, 0.04-0.063 mm). Analytical thin layer chromatography (TLC) was done on silica gel 60 F₂₅₄ plates (Merck, coated on aluminium sheets). Deuteration levels of deuterated compounds were calculated from the corresponding ESI mass spectra (pos. mode). ESI mass spectrometry was performed on a Bruker Daltonics Esquire 3000plus ion trap mass spectrometer by the central analytical facility of the Department of Chemistry (University of Tübingen). NMR spectra were measured on a Bruker AVII+400 NMR spectrometer (¹H: 400 MHz).

HPLC

RP-HPLC was performed using Lichrospher RP-18e columns (Merck, preparative: 250mm×10 mm-10 µm; analytical: 125mm×4 mm-5 µm) on a Knauer AZURA P6.1L system. The purity of the isolated fractions was checked by analytical runs. Flow rates of 3.0 ml min⁻¹ and 1.0 ml min⁻¹ were used for preparative and analytical runs, respectively. The substances were detected by UV absorption at 300 nm.

Mobile phases (both preparative and analytical):

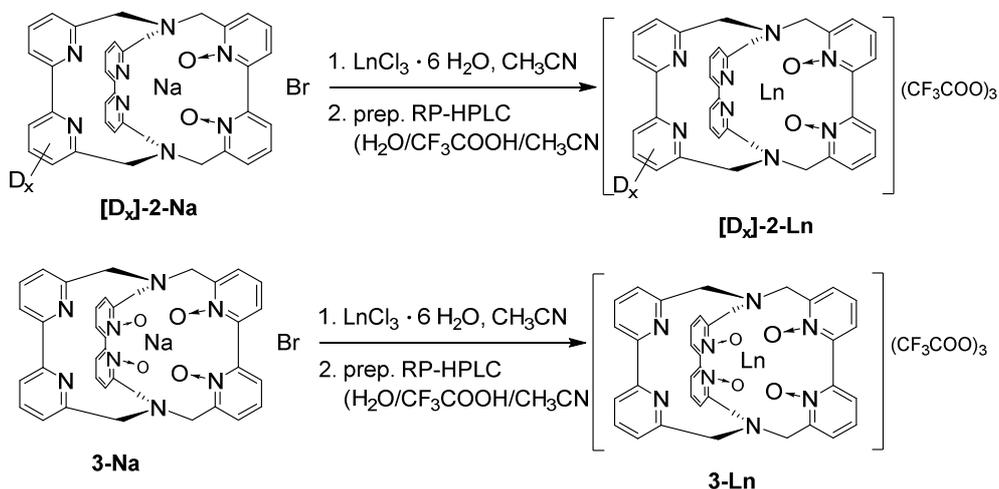
A: H₂O (+1% CF₃COOH, v/v); B: CH₃CN (HPLC gradient grade)

Gradient:	min	%A	%B
	0	85	15
	5	85	15
	19	45	55
	25	45	55
	40	85	15
	50	85	15

Sodium cryptates

The sodium cryptates **[D₀]-2-Na**,^[1] **[D₃₀]-2-Na** (98.8%D),^[2] and **3-Na**^[3] were synthesized according to published procedures.

[D_x]-2-Ln or 3-Ln



Under Ar, the appropriate sodium cryptate **[D_x]-2-Na** or **3-Na** (1.0 equiv.) was suspended in CH_3CN (ca. 0.5 mL per 1 mg of the sodium cryptate) and the mixture was stirred for 5 min at ambient temperature. $\text{LnCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (1.6 equivs.) was added and the suspension was heated under reflux for 42 h (bath temperature 94°C). The solvent was removed *in vacuo*, the off-white residue was dissolved in a minimum amount of H_2O , filtered through a membrane filter (GE Healthcare Life Sciences, nylon, $0.45 \mu\text{m}$ pore size) and the filtrate was subjected to preparative HPLC (see above). The fractions containing the lanthanoid cryptates were concentrated *in vacuo* to yield the complexes as off-white or slightly yellow solids.

Note: It seems to be of critical importance that the raw product is dissolved in pure water for efficient purification of **3-Ln** by preparative HPLC. Dissolution in mixtures of CH_3CN and H_2O may result in unsatisfactory results.

2-Eu (from 2-Na):

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 27.6 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 25.6 (d, J = 13.8 Hz, 2 H), 14.3 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 11.7 (d, J = 13.3 Hz, 2 H), 10.4 (dd, J = 7.9, 7.3 Hz, 2 H), 9.18 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 9.11 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 6.13 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 5.70 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.85 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 2 H), 3.75 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.47 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), -8.97 (d, J = 12.1 Hz, 2 H), -12.6 (d, J = 12.7 Hz, 2 H)

MS (ESI, pos. mode): m/z (%) = 380.0 (30, $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$), 436.9 (100, $[\text{M}+\text{CF}_3\text{COO}]^{2+}$), 508 (37, $[\text{M}+2\text{CF}_3\text{COO}+\text{H}]^{2+}$).

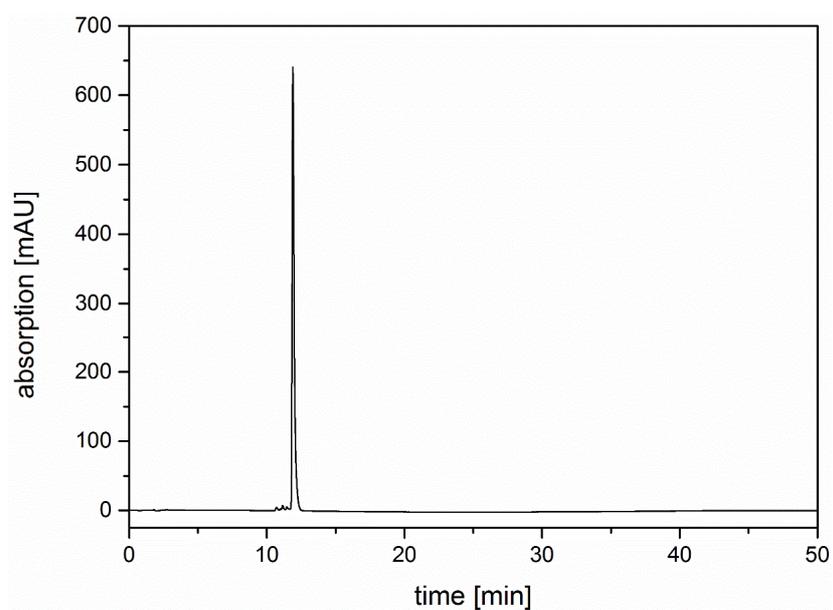


Figure S1. Analytical HPLC trace for **2-Eu**.

[D₃₀]-2-Eu (from [D₃₀]-2-Na):

MS (ESI, positive mode): m/z (%) = 450.8 (100, $[M+CF_3COO]^{2+}$).

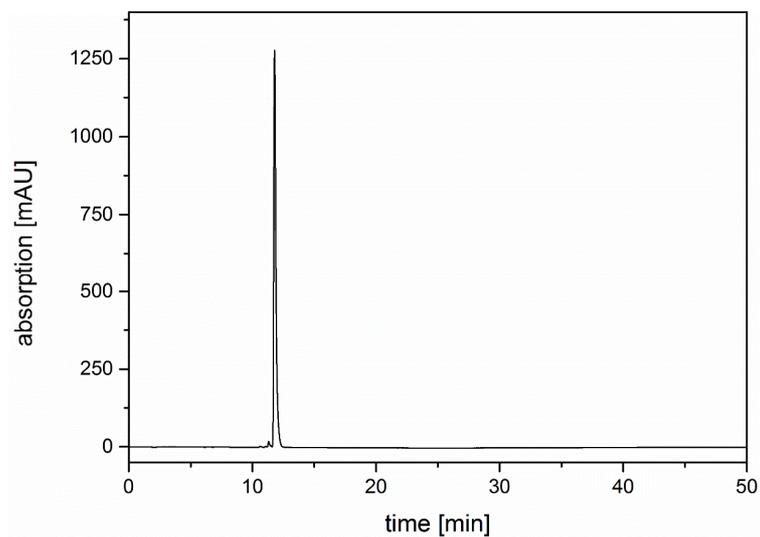


Figure S2. Analytical HPLC trace for **[D₃₀]-2-Eu**.

2-Nd (from 2-Na):

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 15.1$ (br s, 2 H), 14.7 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 12.8 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 11.8 (dd, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 9.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 9.55 (s, 2 H), 8.46 (dd, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 6.62 (dd, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 6.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 4.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), -0.05 (s, 2 H), -1.60 (s, 2 H), -10.4 (s, 2 H), -13.5 (br s, 2 H) ppm.

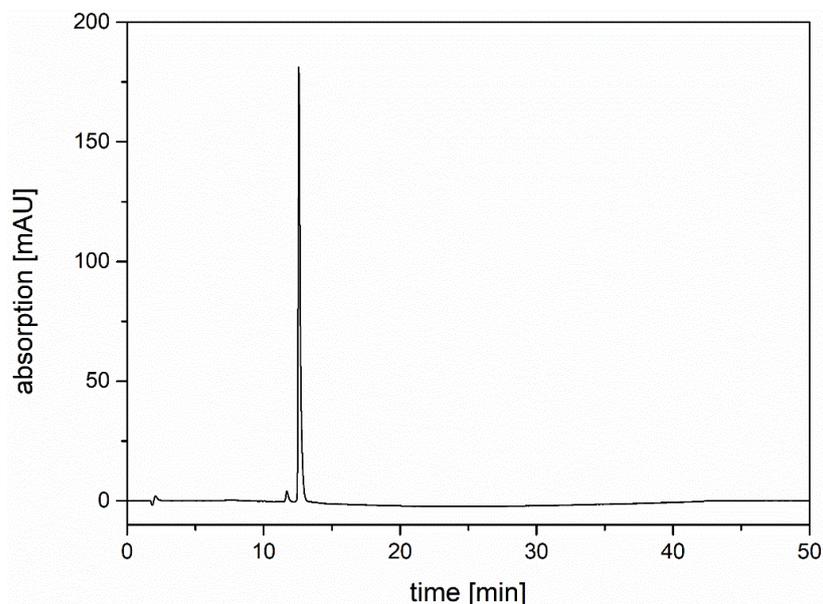


Figure S3. Analytical HPLC trace for **2-Nd**.

3-Eu (from 3-Na):

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 17.9$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 17.8 (br s, 2 H), 16.1 (d, $J = 13.1$ Hz, 2 H), 12.3 (d, $J = 14.0$ Hz, 2 H), 11.5 (dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz, 2 H), 10.5 (br s, 2 H), 6.77 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 6.51 (dd, $J = 6.6, 6.5$ Hz, 2 H), 6.17 (s, 2H), 3.13 (s, 2 H), -0.75 (s, 2 H), -1.72 (br s, 2 H), -6.45 (br s, 2 H) ppm.

MS (ESI, pos. mode): m/z (%) = 452.1 (100, $[\text{M}+\text{CF}_3\text{COO}]^{2+}$).

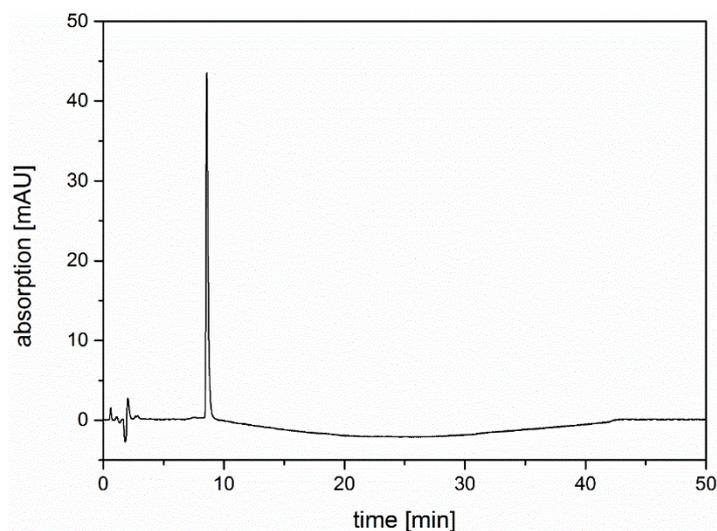


Figure S4. Analytical HPLC trace for **3-Eu**.

3-Nd (from 3-Na):

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 16.1 (s, 2 H), 10.9 (br s, 4 H), 10.4 (s, 2 H), 9.46 (s, 2 H), 8.54 (s, 2 H), 6.23 (s, 2 H), 6.00 (s, 2 H), 5.72 (br s, 2 H), 1.15 (s, 2 H), -3.24 (br s, 2 H), -5.90 (br s, 2 H), -7.01 (br s, 2 H) ppm.

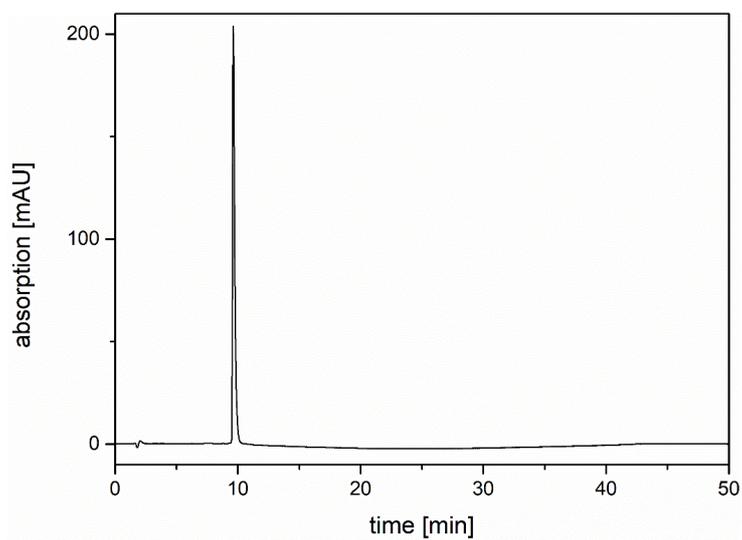


Figure S5. Analytical HPLC trace for **3-Nd**.

2. UV Absorption Spectroscopy

UV absorption spectra were recorded on a Jasco V770 spectrophotometer using quartz cuvettes with 1.0 cm path length. For all absorption experiments, D₂O and CD₃OD with a deuteration level of at least 99.8 % were used.

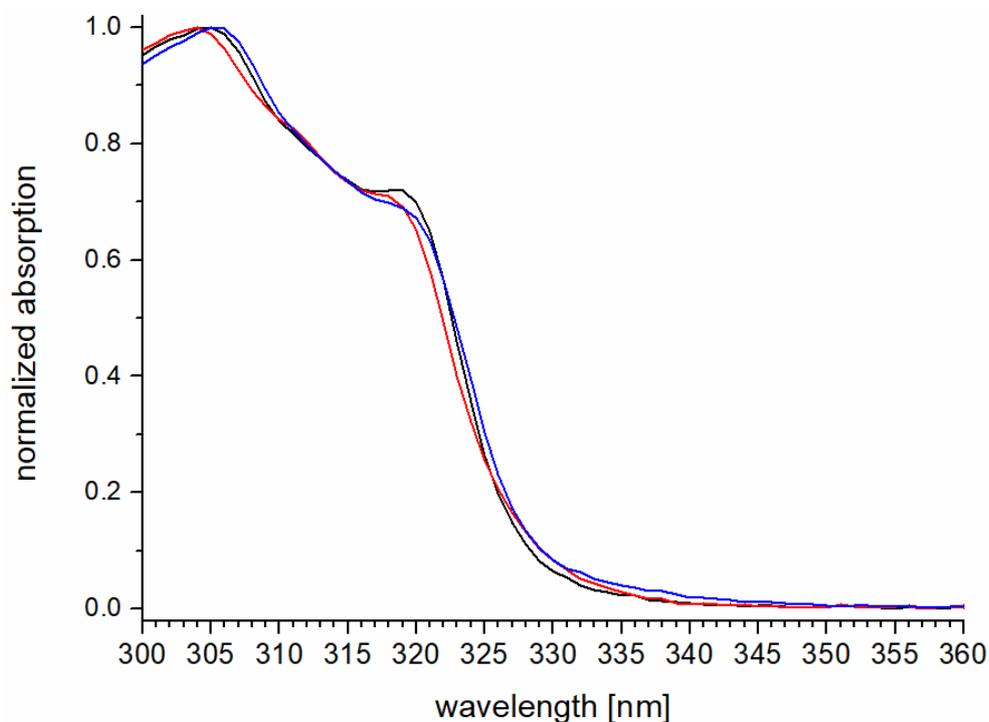


Figure S6. Normalized UV absorption spectra of [D_x]-2-Eu (in D₂O – 2-Eu: black, [D₃₀]-2-Eu: red) and 2-Nd (in CD₃OD: blue).

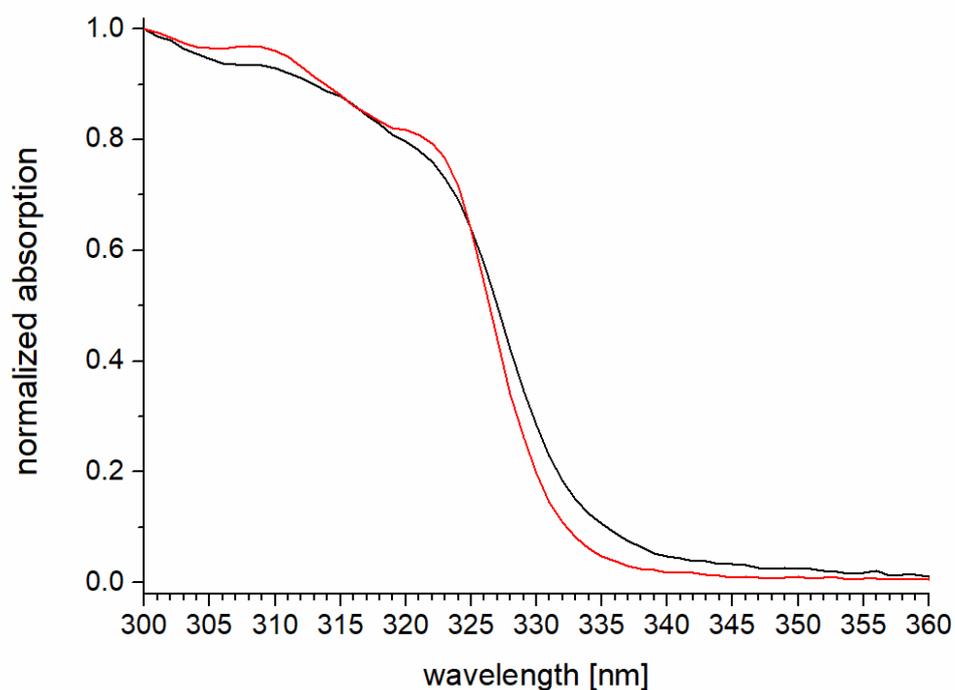


Figure S7. Normalized UV absorption spectra of 3-Eu (in D₂O: black) and 3-Nd (in CD₃OD: red).

3. Luminescence Decay Curves

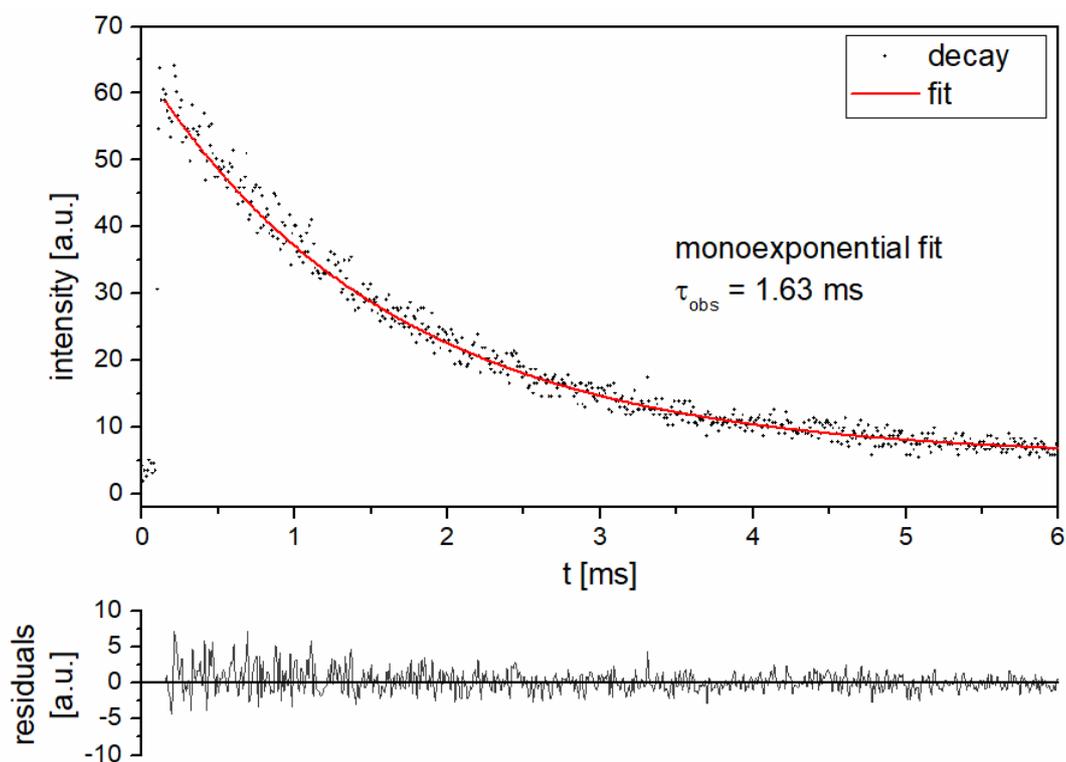


Figure S8. Luminescence decay for **2-Eu** (D₂O, $c \approx 10$ μ M, $\lambda_{\text{exc}} = 300$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 615$ nm).

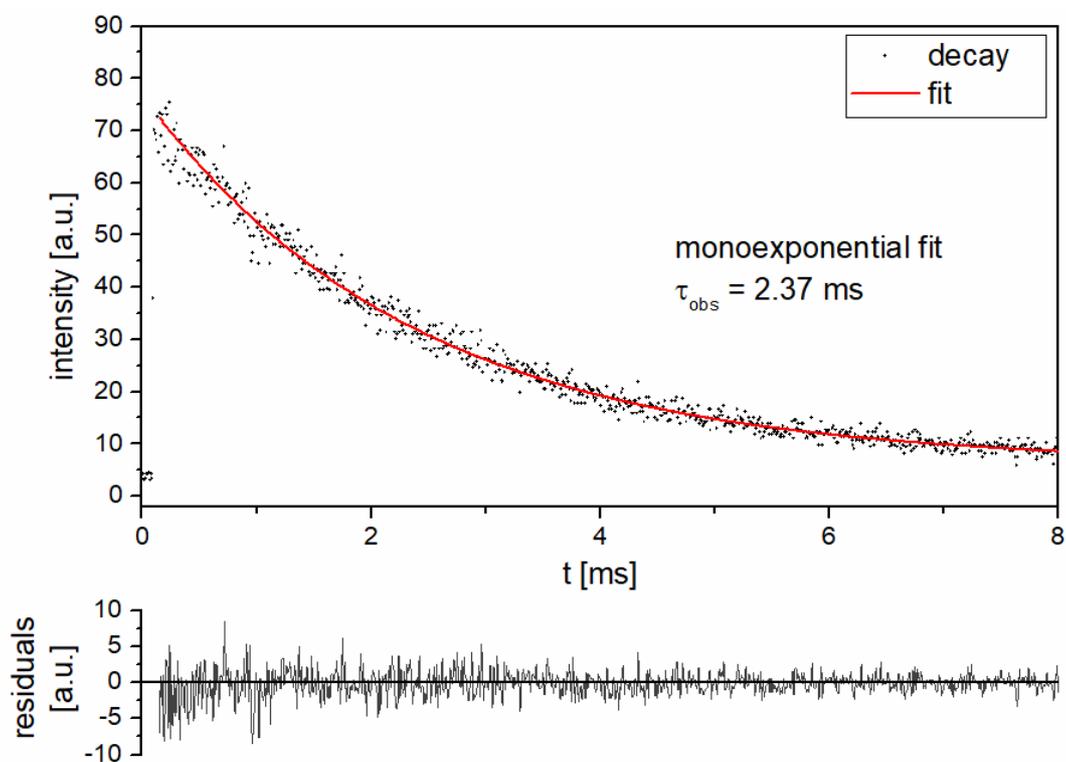


Figure S9. Luminescence decay for **[D₃₀]-2-Eu** (D₂O, $c \approx 10$ μ M, $\lambda_{\text{exc}} = 300$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 615$ nm).

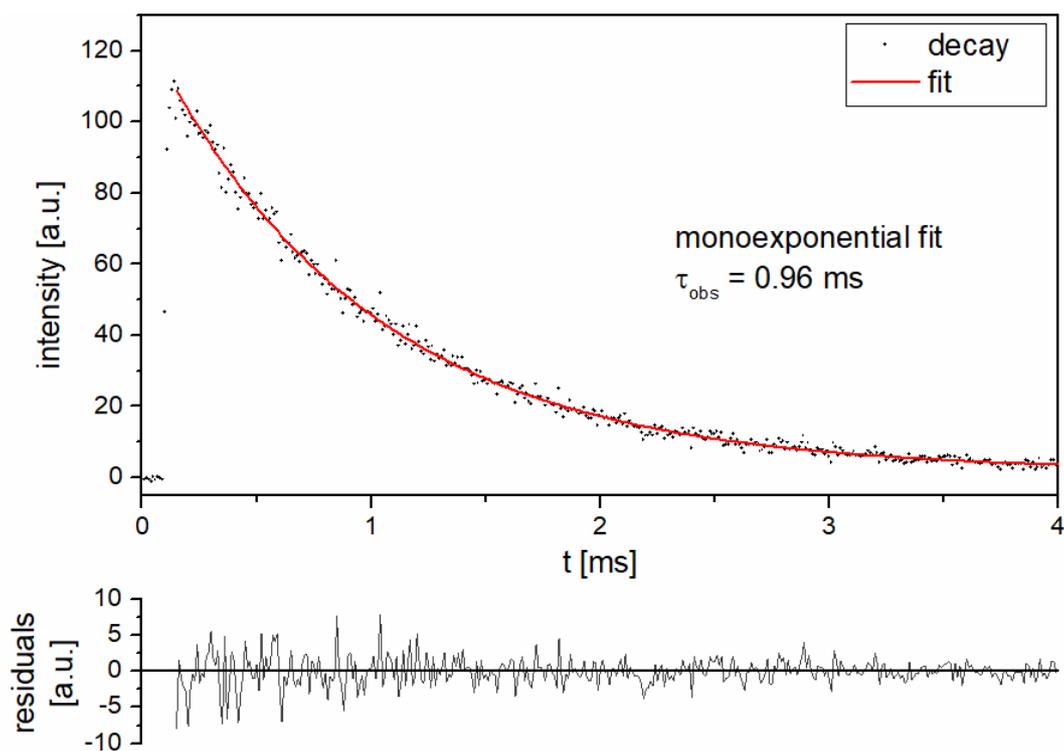


Figure S10. Luminescence decay for **3-Eu** (D_2O , $c \approx 10 \mu\text{M}$, $\lambda_{\text{exc}} = 300 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 615 \text{ nm}$).

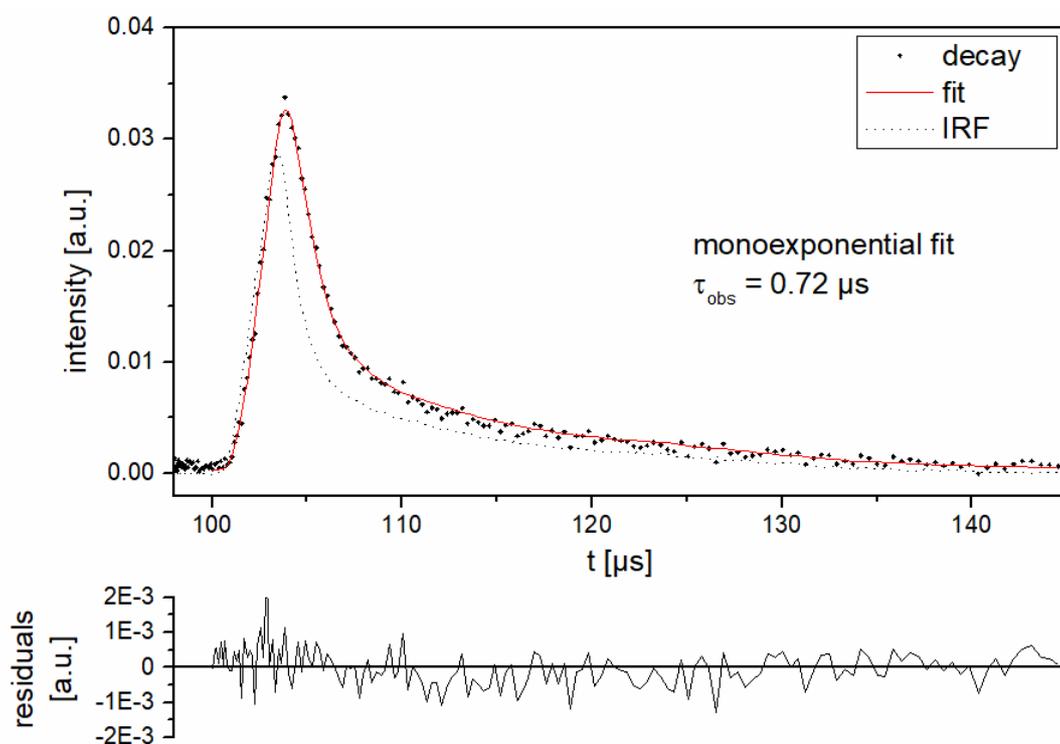


Figure S11. Luminescence decay for **2-Nd** (CD_3OD , $c \approx 10 \mu\text{M}$, $\lambda_{\text{exc}} = 320 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 1065 \text{ nm}$) with instrument response function (IRF).

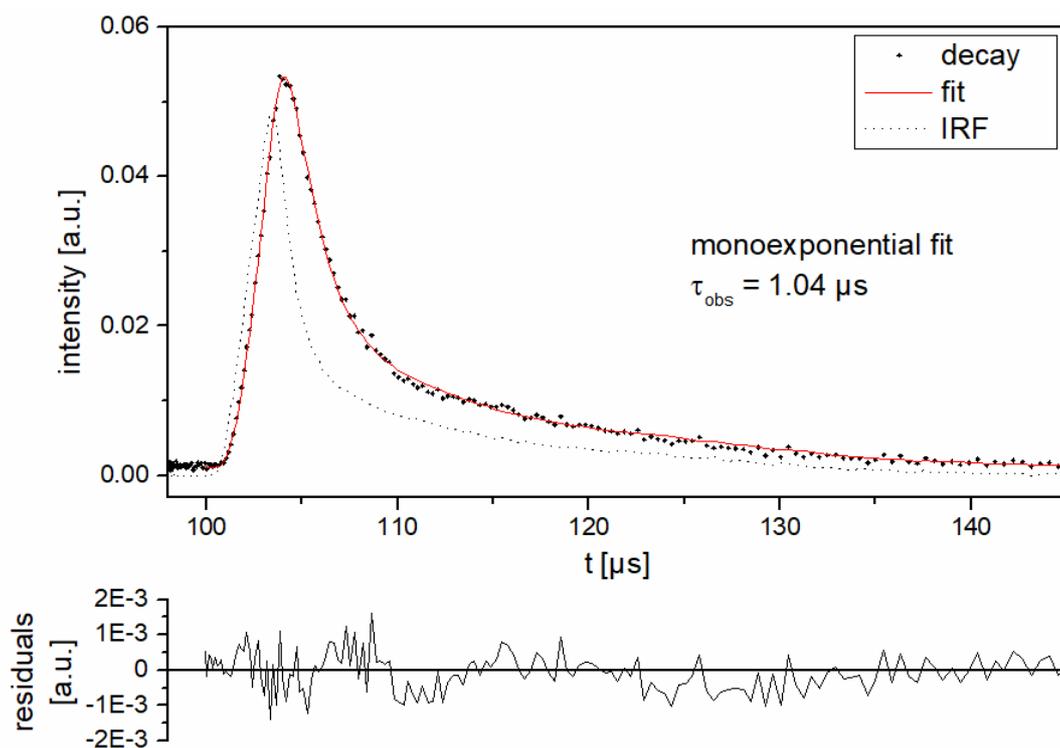


Figure S12. Luminescence decay for **3-Nd** (CD_3OD , $c \approx 10 \mu\text{M}$, $\lambda_{\text{exc}} = 320 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 1065 \text{ nm}$) with instrument response function (IRF).

4. Radiative Lifetimes for [D_x]-2-Ln and 3-Ln

Europium:

Radiative lifetimes for the europium complexes were determined from the steady-state emission spectra using the following equation:^[4]

$$\frac{1}{\tau_{\text{rad}}} = A_{\text{MD},0} \cdot n^3 \cdot \frac{I_{\text{tot}}}{I_{\text{MD}}}$$

where τ_{rad} is the radiative lifetime of the $^5\text{D}_0$ state, $A_{\text{MD},0}$ is the probability of the magnetic dipole transition ($^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$) in vacuo ($A_{\text{MD},0} = 14.65 \text{ s}^{-1}$), n the refractive index of the medium (D_2O : $n = 1.328$), and I_{tot} and I_{MD} are the total integrated areas of the complete emission spectrum and the magnetic dipole transition, respectively.

Neodymium:

The radiative rate k_{rad}^1 of the $f-f$ transition $^4\text{I}_{9/2} \rightarrow ^4\text{F}_{3/2}$ in **2-Nd** and **3-Nd** (starting/terminating from/in the the ground state) were determined from the corresponding absorption spectra in CD_3OD using the following equation:^[4]

$$k_{\text{rad}}^1 = 2303 \cdot \frac{8\pi c n^2 \cdot \tilde{\nu}_m^2}{N_A} \cdot \frac{(2J_l+1)}{(2J_u+1)} \cdot \int \varepsilon(\tilde{\nu}) d\tilde{\nu} \quad \text{with } \tilde{\nu}_m = \frac{\int \tilde{\nu} \cdot \varepsilon(\tilde{\nu}) d\tilde{\nu}}{\int \varepsilon(\tilde{\nu}) d\tilde{\nu}}$$

with the following parameters and constants:

c speed of light (in cm s^{-1}): $c = 29979245800 \text{ cm s}^{-1}$

N_A Avogadro's constant = $6.022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

n refractive index (CD_3OD : $n = 1.326$)

$\tilde{\nu}_m$ barycenter of the transition ($^4\text{I}_{9/2} \rightarrow ^4\text{F}_{3/2}$) as defined above

$2J_l+1$ degeneracy of the lower (ground) state (for Nd: $J_l = 9/2$)

$2J_u+1$ degeneracy of the upper (excited) state (for Nd: $J_u = 3/2$)

$\varepsilon(\tilde{\nu})$ molar extinction coefficient (in units of $[\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}]$) of the transition ($^4\text{I}_{9/2} \rightarrow ^4\text{F}_{3/2}$) vs. the wavenumber $\tilde{\nu}$.

(Note: The use of this equation implies the approximation that the $2J+1$ sublevels are really degenerate or at least have the same population. For a discussion of this assumption see ref. 4a).

In order to get the radiative lifetime τ_{rad} from the emitting level ${}^4F_{3/2}$, all four emissive transitions with their respective branching ratios β_i from this state (see Figure S13) have to be considered in the following way:

$$\tau_{\text{rad}} = \frac{1}{\sum_i k_{\text{rad}}^i}$$

The only radiative rate that can be evaluated directly from the absorption spectra is k_{rad}^1 (see above). The other rates k_{rad}^i (with $n = 2,3,4$) can be determined with the help of the intensities of the different bands in the emission spectra. Since the band ${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{15/2}$ ($\lambda_{\text{em}} > 1700$ nm) could not be observed with our experimental setup, we made the approximation that it does not contribute (i.e. $k_{\text{rad}}^4 = 0$, $\beta_4 = 0$), which has been shown to be a good assumption in the past.^[4]

Table S1. Branching ratios and radiative rates for the transitions from ${}^4F_{3/2}$ (from Figures S14 and S15).

	2-Nd	3-Nd
β_1 (900 nm / ${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{9/2}$)	0.207	0.218
β_2 (1065 nm / ${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{11/2}$)	0.676	0.666
β_3 (1360 nm) / ${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{13/2}$)	0.117	0.116
k_{rad}^1 (900 nm) [s^{-1}]	420	717
k_{rad}^2 (1065 nm) [s^{-1}]	1370	2183
k_{rad}^3 (1360 nm) [s^{-1}]	236	380
$\sum_i k_{\text{rad}}^i$ [s^{-1}]	2026	3280
τ_{rad} [ms]	0.49	0.31

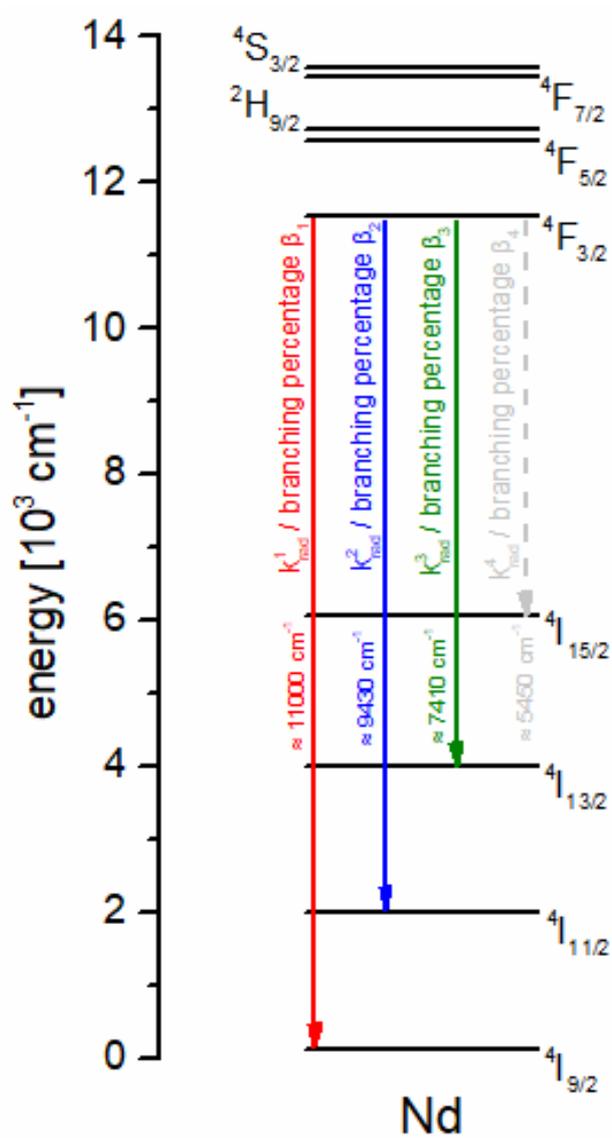


Figure S13. Partial energy level diagram for neodymium (calculated energies for Nd^{3+} in aqueous solution) with transitions from the emitting $4F_{3/2}$ level.^[5]

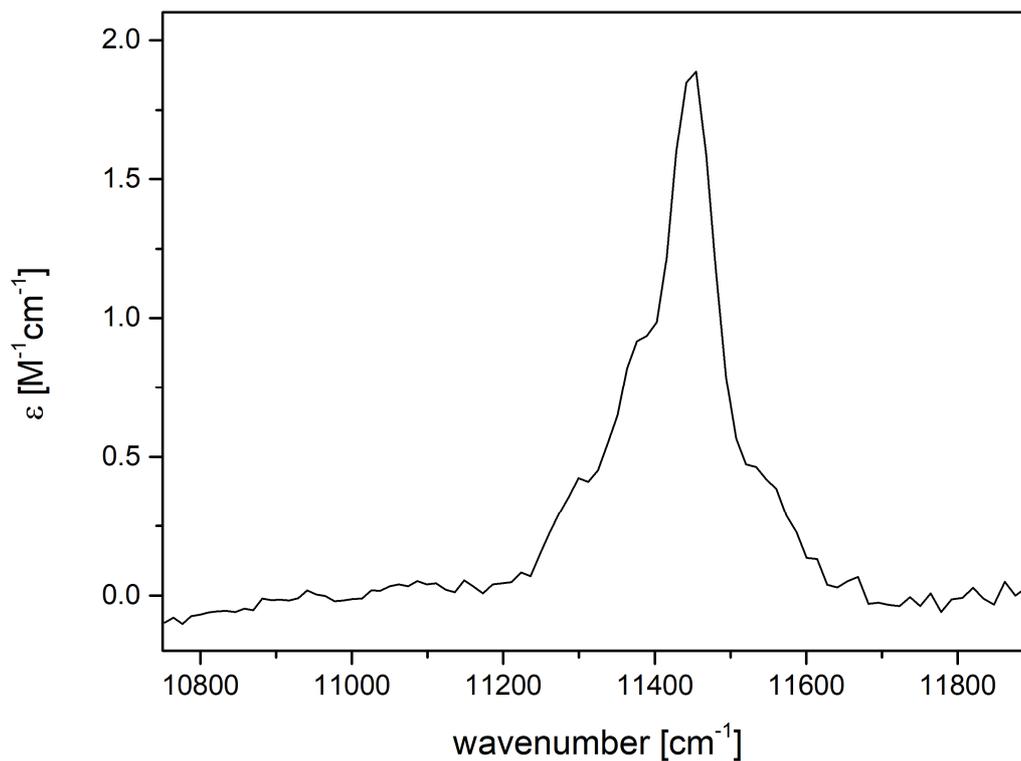


Figure S14. Quantitative absorption spectrum of the $f-f$ transition $^4I_{9/2} \rightarrow ^4F_{3/2}$ in **2-Nd** ($c = 2.95$ mM, path length $d = 5$ cm) in CD_3OD .

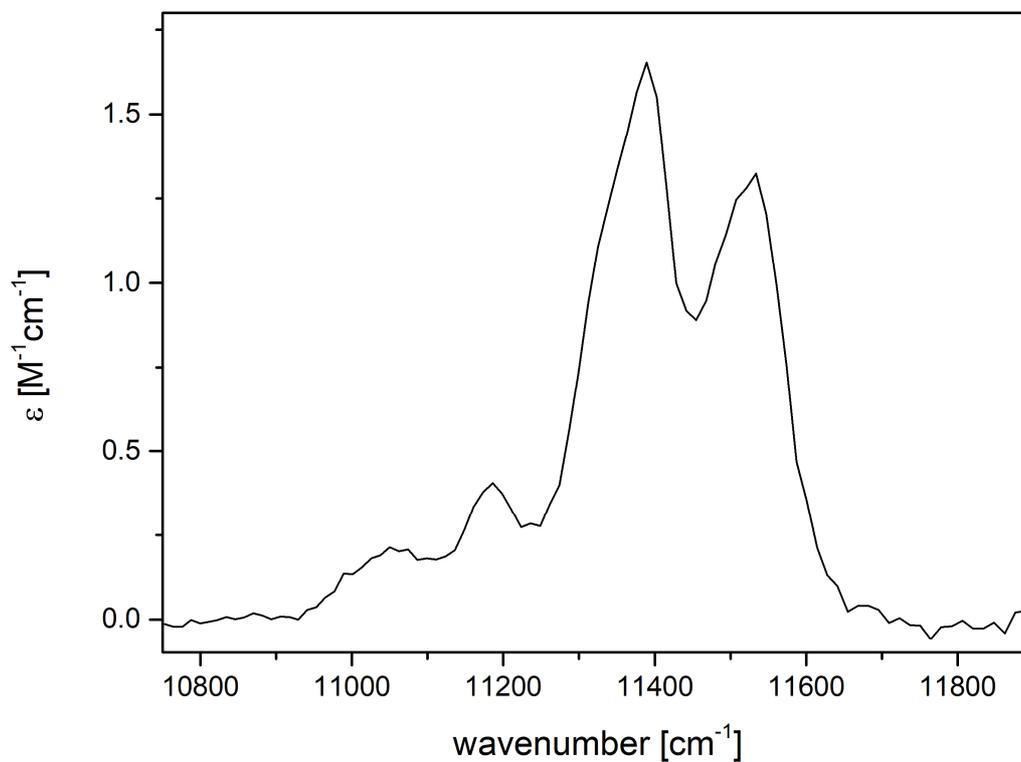


Figure S15. Quantitative absorption spectrum of the $f-f$ transition $^4I_{9/2} \rightarrow ^4F_{3/2}$ in **3-Nd** ($c = 3.36$ mM, path length $d = 5$ cm) in CD_3OD .

5. References

- [¹] J.-M. Lehn, C. O. Roth, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 572–578.
- [²] C. Doffek, N. Alzakhem, M. Molon, M. Seitz, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4539–4545.
- [³] C. Doffek, M. Seitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9719–9721.
- [⁴] a) M. H. V. Werts, R. T. F. Jukes, J. W. Verhoeven, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 1542–1548; b) G. A. Kumar, P. R. Biju, C. Venugopal, N. V. Unnikrishnan, *J. Non-Cryst. Solids* **1997**, *221*, 47–58.
- [⁵] W. T. Carnall, P. R. Fields, K. Rajnak, *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 4424–4442.



Unexpected discovery of calcium cryptates with exceptional stability†

 Markus F. K. Trautnitz, Tobias Haas, Hartmut Schubert and Michael Seitz *

 Cite this: *Chem. Commun.*, 2020, 56, 9874

 Received 10th June 2020,
 Accepted 17th July 2020

DOI: 10.1039/d0cc04050a

rsc.li/chemcomm

A 2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide-based cryptand has been found to exhibit exceptional apparent complex stability for Ca²⁺ and unusually shows very high selectivity for Ca²⁺ over trivalent lanthanoid cations. The calcium cryptate is kinetically inert to an extent that it even withstands competition experiments with a 77-fold excess of free DOTA ligand, which is currently the chelator with the highest formation constant for calcium.

Calcium plays very important roles in a wide variety of contexts, *e.g.* in almost all biological signalling events,¹ in biomineralization,² or in chemical catalysis.³ Consequently, calcium(II) complexes have received considerable attention, among others in calcium-responsive bioimaging using fluorescence and MRI sensors,^{4,5} as reactive reagents in chemical synthesis,⁶ or for calcium isotope enrichment applications.⁷ One of the fundamentally important aspects for the use of molecular complexes is thermodynamic stability and/or kinetic inertness. The most stable Ca²⁺ complexes in aqueous solution are formed with tetraanionic, macrocyclic chelators such as DOTA⁴⁻ (Fig. 1)⁸ which can exhibit very high stability constants for the mononuclear species with $K_S > 10^{17} \text{ L mol}^{-1}$.⁹ In contrast to this, neutral ligands such as cryptands¹⁰ or spherands,¹¹ which have high affinities for alkali metal ions, do not even come close in stability with Ca²⁺. One of the most stable calcium complexes with cryptands is [Ca-(2.2.1)]²⁺ (Fig. 1)¹² but the stability constant ($K_S = 10^{6.95} \text{ L mol}^{-1}$)⁹ is more than ten orders of magnitude smaller than in [Ca(DOTA)]²⁻. In this communication, we report the serendipitous discovery of a calcium(II) cryptate with very high apparent stability/inertness which can even withstand decomplexation when challenged with excess of free DOTA⁴⁻ chelators in aqueous solution and which shows a very unusual selectivity for Ca²⁺ over trivalent lanthanoids Ln³⁺.

In the recent past, we had developed the 2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide-based sodium cryptate **1-Na** (Scheme 1) and had used it to prepare luminescent lanthanoid cryptates **2-Ln** by metal exchange reactions.¹³ While the lanthanoid cryptates **2-Ln** could be isolated and purified in every case after the reaction of **1-Na** with excess LnCl₃·6H₂O in acetonitrile by preparative RP-HPLC,¹³ the yields of **2-Ln** were often erratically low and considerable amounts of an unidentified byproduct were formed instead. The latter showed a diamagnetic ¹H NMR spectrum with one set of resonances belonging to a single species. The benzylic methylene groups were well-resolved with geminal coupling constants, indicative of a rigid metal cryptate species typical for diastereomerically pure 2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide-based cryptands.^{13,14}

Successful attempts at growing single crystals revealed the identity of the unknown cryptate to be calcium(II) complex **3-Ca** (Scheme 1) with trifluoroacetate counterions (CF₃COO⁻, originating from the HPLC purification under highly acidic conditions using trifluoroacetic acid as additive, pH ≈ 1). Fig. 2 depicts the molecular structure of the cryptate dication of **3-Ca** which shows octacoordinate Ca²⁺ in an overall C₂-symmetric arrangement without the presence of additional, external ligands in the inner coordination sphere (solvent, trifluoroacetate, *etc.*).^{16a} The structure is not especially remarkable and does not exhibit any unusual features. For example, the relevant bond lengths in **3-Ca** (see Fig. S4 in the ESI,† Ca–O_{pyridine-*N*-oxide}: 2.31–2.38 Å; Ca–N_{bipyridine}: 2.70 Å) are within the usual range of similar examples in the literature, with the (Ca–O_{pyridine-*N*-oxide}: 2.29–2.49 Å;¹⁷

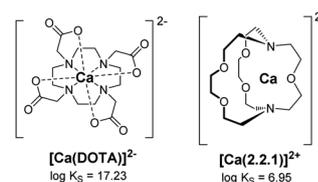
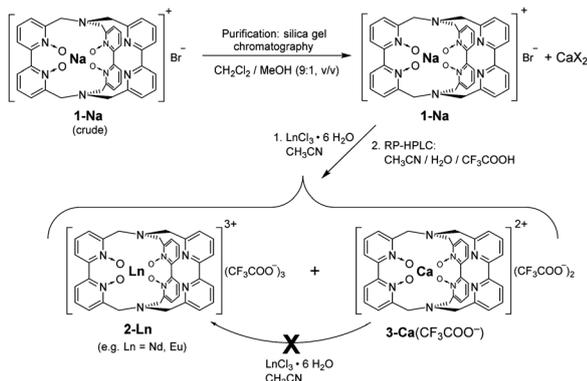


Fig. 1 Calcium complexes with selected chelators and the corresponding stability constants ($\log K_S$ with K_S in L mol^{-1}) in aqueous media at 298 K.⁹

Institute of Inorganic Chemistry, University of Tübingen, Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen, Germany. E-mail: michael.seitz@uni-tuebingen.de

† Electronic supplementary information (ESI) available: Details for the syntheses, competition experiments. CCDC 2006529 and 2006530. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/d0cc04050a



Scheme 1 Serendipitous discovery of calcium cryptate **3-Ca** during the intended synthesis of lanthanoid cryptates **2-Ln**.

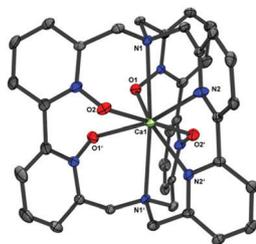
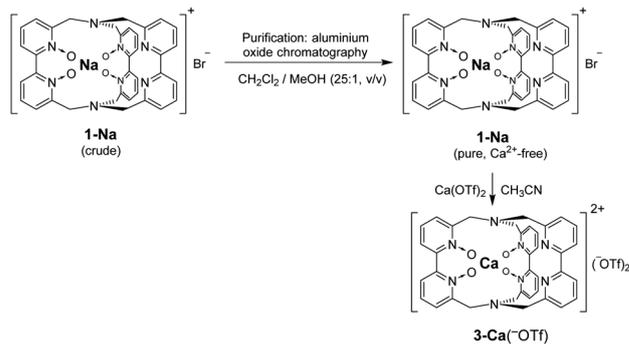


Fig. 2 Thermal ellipsoid plot for the dicationic complex in **3-Ca**(CF₃COO⁻) (Ortep 3 for Windows,¹⁵ 50% probability level). The trifluoroacetate counterions and hydrogen atoms in the cryptate are omitted for clarity.^{16a}

Ca–N_{bipyridine/terpyridine}: 2.46–2.70 Å¹⁸). The formation of this calcium cryptate without the addition of calcium(II) precursors was quite unexpected and the origin of calcium was initially unclear. A similar phenomenon had previously also been observed with the formation of Ca–torand complexes.¹⁹ In our case, detailed control experiments showed the calcium source to be silica gel during the chromatographic purification of **1-Na**.¹³ Depending on the calcium content of the silica gel (depending on batch, brand, *etc.*), variable amounts of calcium were present in the “purified” sodium cryptate **1-Na**, which translated into the formation of **3-Ca** (Scheme 1). The fact that the calcium cryptate could be isolated at all is also surprising because of the circumstance that in our initial experiments for the synthesis of **2-Ln** (Scheme 1) we unintentionally challenged the calcium cryptate with an unknown excess of Ln³⁺ ions in refluxing CH₃CN during the intended metal exchange of trivalent lanthanoids for Na⁺ in **1-Na**. Lanthanoids usually form much more stable complexes⁹ compared to Ca²⁺ due to the increase in Lewis acidity while having similar ionic radii. In the literature, a few examples of related cryptates with other cryptands based on pyridines/bipyridines have been reported²⁰ but none have been found to exhibit remarkable calcium complex stabilities or selectivities such as the one found here for **3-Ca**.

Consequently, an optimized and more controlled synthesis of **3-Ca** was developed (Scheme 2). The key step is the purification of **1-Na** *via* column chromatography on aluminium oxide yielding Ca²⁺-free sodium cryptate **1-Na** in good yield, which

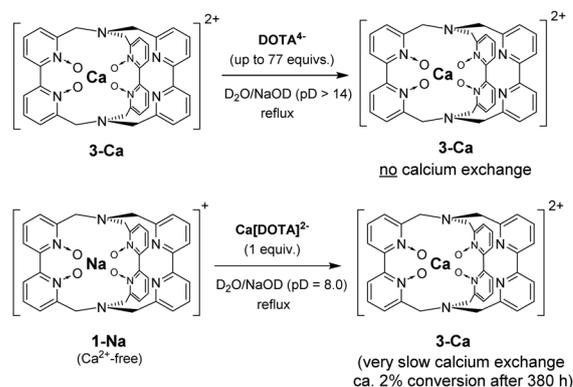


Scheme 2 Optimized synthetic route to calcium cryptate **3-Ca**(OTf).

was then treated with Ca(OTf)₂ under the usual complexing conditions for cryptates of this type (CH₃CN, reflux). The resulting complex **3-Ca**(OTf) shows good to moderate solubilities in a wide variety of solvents, ranging from water to chlorinated, organic solvents.

Crystallization from a solution in MeOH/Et₂O yielded single crystals amenable to X-ray analysis. **3-Ca**(OTf) crystallizes in the same monoclinic space group (*C2/c*) as **3-Ca**(CF₃COO⁻) and the geometries for the calcium cryptates are almost identical in both compounds (see Fig. S4 and S5 in the ESI[†]).^{16b}

In order to demonstrate the extraordinary apparent stability of **3-Ca**, calcium exchange experiments with different relative concentrations of DOTA⁴⁻ as the strongest chelator for calcium(II) were performed (Scheme 3, top) and monitored *via* ¹H NMR spectroscopy. Mixtures of **3-Ca**(OTf) and DOTA⁴⁻ in D₂O/NaOD (pD = 14) at ambient temperature show very well resolved NMR resonances (Fig. 3). Competition experiments were performed in this medium with molar ratios **3-Ca**/DOTA⁴⁻ of *ca.* 1.2:1, 1:16, and 1:77 (for a detailed description see the ESI[†]). None of the experiments showed any sign of calcium exchange after several days at 373 K, underlining the exceptional apparent complex stability of **3-Ca**. The ¹H NMR spectra showed progressive H-D-exchange of the cryptand scaffold (Fig. 4) on a rather fast timescale and with remarkable selectivity. For example, after 19 h exactly eight out of the 12 benzylic protons were cleanly deuterated



Scheme 3 Competition experiments for the evaluation of the relative apparent stabilities of **3-Ca** and [Ca(DOTA)]²⁻ – top: challenging **3-Ca** with excess DOTA⁴⁻; bottom: challenging [Ca(DOTA)]²⁻ with **1-Na**.

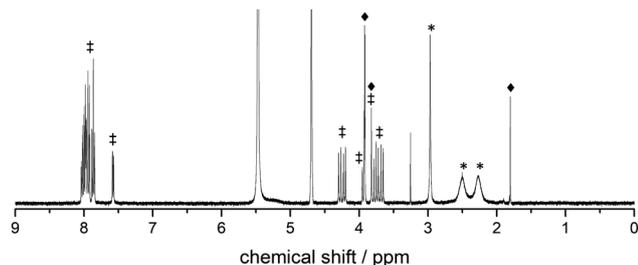


Fig. 3 ^1H NMR spectrum ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$, 298 K, 400 MHz, $\text{pD} = 14.0$) of a 1.2 : 1 mixture of **3-Ca**(^-OTf) (†) and **DOTA** $^{4-}$ (*) at ambient temperature. Diamonds (♦) denote signals of the inserted capillary tube (MeO^tBu in CD_3OD) as external standard (see the ESI† for details).

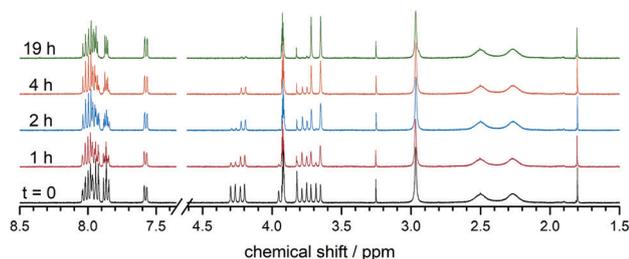


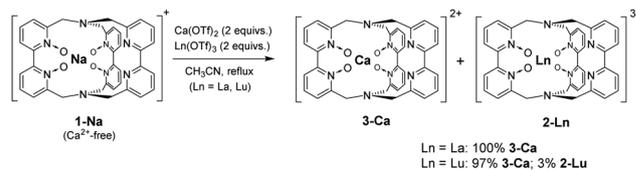
Fig. 4 ^1H NMR spectra ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$, 298 K, 400 MHz, $\text{pD} = 14.0$) of the competition experiment **3-Ca**(^-OTf) vs. **DOTA** $^{4-}$ (**3-Ca**/**DOTA** $^{4-}$ = 1.2 to 1; reaction at 373 K for the indicated times; for assignment of the signals, see Fig. 3).

(see the ppm range between 3.5 and 4.5 in Fig. 4) and the overall deuterium incorporation in all 30 proton positions showed a rather narrow distribution of $\approx D_{14-17}$ (Fig. S10 in the ESI†).

The reverse competition experiment was also performed by challenging the extremely stable calcium complex 21 [**Ca**(**DOTA**)] $^{2-}$ with the sodium cryptate **1-Na** (Scheme 3, bottom) in $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ ($\text{pD} = 8.0$) at 100 °C. Remarkably, calcium exchange from **DOTA** to the cryptand can indeed be detected, however only very slowly (2% **3-Ca** after 380 h as determined by RP-HPLC, see ESI† for details).

In addition to calcium cryptate stability, the selectivity of the cryptand for Ca^{2+} over trivalent lanthanoid cations was investigated. For this purpose, competitive complexation experiments were performed by reacting **1-Na** (Ca^{2+} -free) with a mixture of $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ and $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ (2 equiv. each) in refluxing CH_3CN . The largest (La^{3+}) and the smallest (Lu^{3+}) lanthanoid were used in order to probe size effects and the influence of varying Lewis acidity (Scheme 4). In the absence of Ca^{2+} , both lanthanoids form very stable lanthanoid cryptates **2-Ln** $^{3+}$ but in the competitive reactions with Ca^{2+} , the cryptate **2-La** could not be observed (formation of 100% **3-Ca**) and only 3% in the case of **2-Lu** (97% **3-Ca**). This impressive finding underscores the unique preference of cryptand **1** for the less Lewis acidic Ca^{2+} ion even over the very strong Lewis acids Ln^{3+} .

In order to get indications if this selectivity for calcium is thermodynamic or kinetic in origin, we also challenged separately prepared **3-Ca**(^-OTf) with 10 equivalents of $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ in refluxing CH_3CN and could not detect any sign of the formation



Scheme 4 Selectivity experiments for the evaluation of relative apparent stabilities of **3-Ca** and **2-Ln** ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Lu}$), for experimental details, see the ESI†

of **2-Lu** after 27 h. The fact that we were unable to establish any equilibrium conditions involving the decomplexation of **3-Ca** here and in any other previous competitive experiment, most likely points to very high kinetic inertness of **3-Ca**. If thermodynamic stability of **3-Ca** also contributes to the observed selectivities and apparent stability remains unclear at this point.

In conclusion, we have serendipitously discovered the calcium cryptate **3-Ca** with unprecedented apparent complex stability. **3-Ca** withstands highly acidic (HPLC at $\text{pH} \approx 1$) and extremely basic conditions (competition experiment at $\text{pH} \approx 14$), and even the presence of a large excess of **DOTA** $^{4-}$, the current record-holder for the highest formation constant of any known, mononuclear Ca^{2+} complex. In addition, the cryptand in **3-Ca** shows very rare selectivity for calcium(II) over lanthanoid(III) cations, with the latter usually forming much more stable metal complexes than Ca^{2+} . These findings open up interesting perspectives for the large number of areas where calcium plays an important role, for example in bioanalytical applications or for the selective sequestering of small amounts of calcium in trace analysis or for purification purposes.

Financial support is gratefully acknowledged from the Carl Zeiss Foundation (predoctoral fellowship for M. F. K. T.).

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Notes and references

- S. Forsen and J. Kördel, *Calcium in Biological Systems in Bioinorganic Chemistry*, ed. I. Bertini, H. B. Gray, S. J. Lippard and J. S. Valentine, University Science Books, Mill Valley, 1994, ch. 3, p. 107.
- N. A. J. M. Sommerdijk and G. de With, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 4499.
- (a) Selected reviews: S. Harder, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 3852; (b) J.-M. Begouin and M. Niggemann, *Chem. – Eur. J.*, 2013, **19**, 8030.
- Selected examples: (a) G. Grynkiewicz, M. Poenie and R. Y. Tsien, *J. Biol. Chem.*, 1985, **260**, 3440; (b) T. Savic, G. Gambino, V. Bokharaie, H. Noori, N. Logothetis and G. Angelovski, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2019, **116**, 20666; (c) A. Barandov, B. B. Bartelle, C. G. Williamson, E. S. Loucks, S. J. Lippard and A. Jasanoff, *Nat. Commun.*, 2019, **10**, 897.
- J. Wahsner, E. M. Gale, A. Rodriguez-Rodriguez and P. Caravan, *Chem. Rev.*, 2019, **119**, 957.
- Selected reviews: (a) M. Westerhausen, *Coord. Chem. Rev.*, 2008, **252**, 1516; (b) M. Westerhausen, A. Koch, H. Goerls and S. Kriek, *Chem. – Eur. J.*, 2017, **23**, 1456; (c) D. Mukherjee, D. Schuhknecht and J. Okuda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 9590.
- K. G. Heumann and H.-P. Schiefer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1980, **19**, 406.
- H. Stetter and W. Frank, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1976, **15**, 686.
- R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw and R. L. Bruening, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 1721.
- J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.*, 1978, **11**, 49.

- 11 D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1988, **27**, 1009.
- 12 Selected examples: (a) J.-M. Lehn and J. P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 6700; (b) J.-M. Lehn and J. P. Sauvage, *J. Chem. Soc. D*, 1971, 440.
- 13 (a) C. Doffek and M. Seitz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 9719; (b) M. F. K. Trautnitz, C. Doffek and M. Seitz, *ChemPhysChem*, 2019, **20**, 2179.
- 14 (a) J.-M. Lehn and C. O. Roth, *Helv. Chim. Acta*, 1991, **74**, 572; (b) E. Kreidt, C. Bischof, C. Platas-Iglesias and M. Seitz, *Inorg. Chem.*, 2016, **55**, 5549.
- 15 Ortep-3 for Windows: L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 1997, **30**, 565.
- 16 (a) Crystal data for **1-Ca**(CF₃COO⁻) (CCDC 2006529[†]): [C₃₆H₃₀CaN₈O₄](CF₃COO)₂, *M* = 904.80 g mol⁻¹, monoclinic, *a* = 27.4699(11) Å, *b* = 9.5594(4) Å, *c* = 18.4011(7) Å, β = 129.344(2)°, *V* = 3736.9(3) Å³, *T* = 100 K, space group *C2/c* (no. 15), *Z* = 4, *R* = 0.103 (*I* ≥ 2σ(*I*)), *wR*(*F*²) = 0.2847 (all data); (b) Crystal data for **1-Ca**(⁻OTf) (CCDC 2006530[†]): [C₃₆H₃₀CaN₈O₄](CF₃SO₃)₂, *M* = 976.90 g mol⁻¹, monoclinic, *a* = 27.2841(9) Å, *b* = 9.7632(3) Å, *c* = 17.9917(5) Å, β = 127.3730(10)°, *V* = 3808.7(2) Å³, *T* = 100 K, space group *C2/c* (no. 15), *Z* = 4, *R* = 0.0438 (*I* ≥ 2σ(*I*)), *wR*(*F*²) = 0.1211 (all data).
- 17 (a) S.-I. Noro, J. Mizutani, Y. Hijikata, R. Matsuda, H. Sato, S. Kitagawa, K. Sugimoto, Y. Inubushi, K. Kubo and T. Nakamura, *Nat. Commun.*, 2015, **6**, 5851; (b) W. Gao, G. Wang, Y.-Z. Fan, S.-L. Peng, C.-X. Chen, P. Zhang, L. Mao, Y. Xiong, X.-F. Mei, J.-J. Jiang and C.-Y. Su, *Inorg. Chem. Commun.*, 2018, **94**, 1; (c) K. F. White, B. F. Abrahams, H. Maynard-Casely and R. Robson, *Cryst. Growth Des.*, 2014, **14**, 4602.
- 18 (a) W. Levason, D. Pugh, J. M. Purkis and G. Reid, *Dalton Trans.*, 2016, **45**, 7900; (b) S. Daniele, L. G. Hubert-Pfalzgraf and C. Bavoux, *Polyhedron*, 2001, **20**, 1065; (c) D. L. Kepert, A. F. Waters and A. H. White, *Aust. J. Chem.*, 1996, **49**, 117; (d) B. W. Skelton, A. F. Waters and A. H. White, *Aust. J. Chem.*, 1996, **49**, 137; (e) B. W. Skelton, A. F. Waters and A. H. White, *Aust. J. Chem.*, 1996, **49**, 99; (f) V. M. Padmanabhan, V. S. Yadava, R. Chandra and N. S. Poonia, *Curr. Sci.*, 1989, **58**, 1125.
- 19 T. W. Bell and A. Firestone, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 8109.
- 20 (a) L. Echegoyen, E. Perez-Cordero, J.-B. Regnouf de Vains, C. Roth and J.-M. Lehn, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 572; (b) C. Bazzicalupi, A. Bencini, E. Berni, A. Bianchi, C. Giorgi, V. Fusi, B. Valtancoli, C. Lodeiro, A. Roque and F. Pina, *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 6172; (c) X.-L. Hu, Y.-Z. Li, Q.-H. Luo and Z.-Q. Pan, *J. Coord. Chem.*, 2007, **60**, 2519; (d) N. Alzakhem, C. Bischof and M. Seitz, *Inorg. Chem.*, 2012, **51**, 9343.
- 21 H. Gries, U. Speck, H.-J. Weinmann, H. P. Niendorf and W. Seifert, *German Pat.*, DE3640708, 1986.

Unexpected Discovery of Calcium Cryptates with Exceptional Stability

Markus F. K. Trautnitz,^a Tobias Haas,^a Hartmut Schubert,^a and Michael Seitz*^a

^a Institute of Inorganic Chemistry, University of Tübingen, Auf der Morgenstelle 18,
72076 Tübingen, Germany
Email: michael.seitz@uni-tuebingen.de

Supplementary Information

Table of Contents

1. Materials and Methods	S2
2. Synthetic Procedures and Analytical Data	S2
3. Single Crystal X-ray Diffraction	S6
4. Competition Experiments	S8
5. Deuteration of 3-Ca during the Competition Experiments	S14
6. References	S15

1. Materials and Methods

General

NMR spectra were recorded on a Bruker AVII+400 spectrometer (^1H : 400.0 MHz, ^{13}C : 100.6 MHz, ^{19}F : 376.5 MHz) using CD_3OD ($\geq 99.8\%$ D) or D_2O (99.9% D) as the solvent. H_4DOTA (Chematech), NaOD (40 wt.% in D_2O , Sigma-Aldrich), $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ (min. 99 %, Alfa Aesar), $\text{La}(\text{OTf})_3$ (98 %, abcr) and $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ (98 %, Sigma-Aldrich) were obtained from commercial suppliers and used as received. Na_2CaDOTA was synthesized as described in ref. S1.

RP-HPLC

RP-HPLC was performed using Lichrospher RP-18e columns (Merck, preparative: 250 mm \times 10 mm, 10 μm particle size; analytical: 125 mm \times 4 mm, 5 μm particle size) on a Knauer AZURA P6.1L system. The purity of the isolated fractions was checked by analytical runs. Flow rates of 3.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ and 1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ were used for preparative and analytical runs, respectively. The substances were detected by UV absorption at 300 nm.

Mobile phases (both preparative and analytical):

A: H_2O (+1% CF_3COOH , v/v); B: CH_3CN (HPLC gradient grade)

Gradient:	min	%A	%B
	0	85	15
	5	85	15
	19	45	55
	25	45	55
	40	85	15
	50	85	15

2. Synthetic Procedures and Analytical Data

Serendipitous discovery 3-Ca(CF_3COO^-)

The sodium cryptate **1-Na** was synthesized as described previously and “purified” (see manuscript text) by silica gel chromatography.^{S2} Upon reacting the material with $\text{LnCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Nd}$) in boiling CH_3CN and purification via preparative RP-HPLC as described previously, two major products were isolated (Figure S1, reaction with $\text{EuCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ is shown).^{S2,S3} Subsequent experiments revealed that transformation of **1-Na** to **3-Ca** also occurred under those conditions without the addition of any lanthanoid salt. The yield of **3-Ca** varied drastically from batch to batch indicating strong fluctuations in the Ca^{2+} content of the material. Through various control experiments, the purification via silica gel was determined to be the source of the calcium contamination.

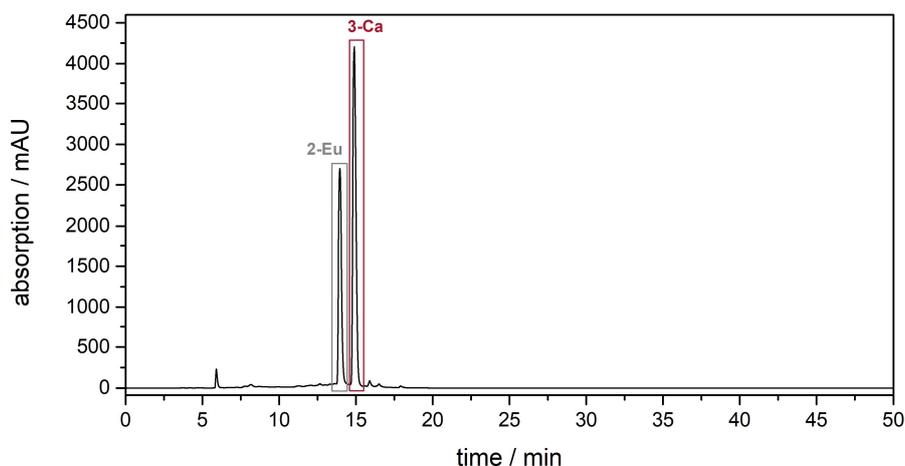


Figure S1. Preparative RP-HPLC (Lichrospher- RP-18e, 250 mm × 10 mm - 10 μm, 3 mL·min⁻¹ flow, H₂O+1% CF₃COOH/CH₃CN) of the purification of **2-Eu** showing the desired product (grey rectangle) and the “byproduct” **3-Ca** (red rectangle).

Analytical properties of **3-Ca**(CF₃COO⁻):

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.12 - 8.19 (m, 6 H), 8.10 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2 H), 8.06 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 2 H), 7.92 - 8.01 (m, 6 H), 7.72 (dd, *J* = 6.4, 2.2 Hz, 2 H), 4.42 (d, *J* = 12.7 Hz, 2 H), 4.33 (d, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 4.04 (d, *J* = 14.2 Hz, 2 H), 3.92 (d, *J* = 14.2 Hz, 2 H), 3.82 (d, *J* = 12.3 Hz, 2 H), 3.74 (d, *J* = 12.7 Hz, 2 H) ppm.

¹³C NMR (100.6 MHz, CD₃OD): δ = 159.1, 157.3, 149.6, 149.2, 145.5, 142.2, 133.3, 132.9, 132.4, 132.2, 130.4, 129.2, 127.4, 124.5, 121.6, 62.5, 56.8, 56.6 ppm.

¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃OD): δ = -77.0 ppm.

HR-MS (ESI, pos. mode): *m/z* (% assignment, Δ*m*_{rel}) = 339.10032 (100, [**3-Ca**]²⁺, 0.21 ppm), 661.22728 (26, [**1-Na**]⁺, 1.4 ppm), 791.18488 (12, [**3-Ca** + CF₃COO]⁺, 1.5 ppm).

Anal. Calcd. (Found) for [**3-Ca**](CF₃CO₂)₂ · 2 CF₃CO₂H · 3 H₂O = C₄₄H₃₈CaF₁₂N₈O₁₅ (M_r = 1186.89): C, 44.53 (44.21); H, 3.23 (3.33); N, 9.44 (9.60).

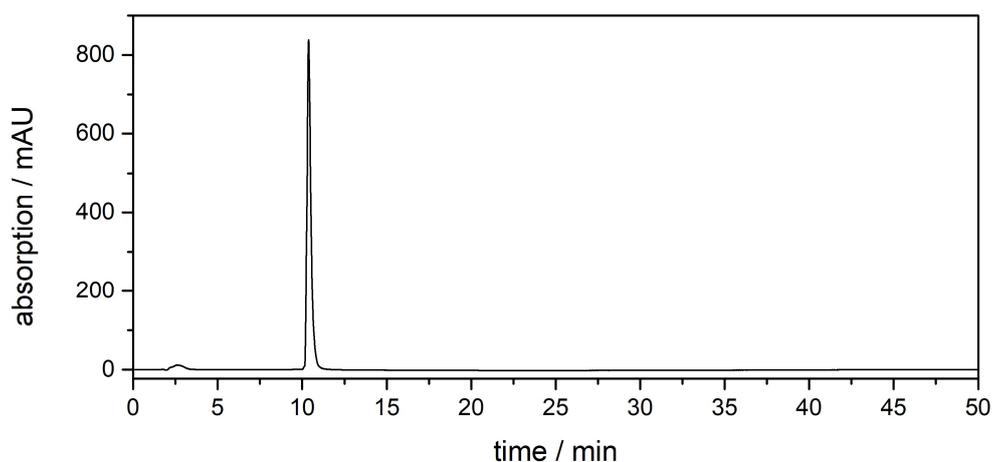
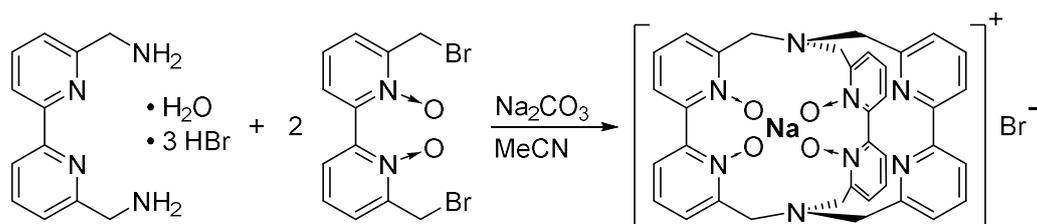


Figure S2. Analytical RP-HPLC (Lichrospher- RP-18e, 125 mm × 4 mm - 5 μm, 1 mL·min⁻¹ flow, H₂O+1% CF₃COOH/CH₃CN) of isolated **3-Ca** (CF₃COO⁻) from the reaction described above.

Optimized synthesis of **3-Ca**(⁻OTf)

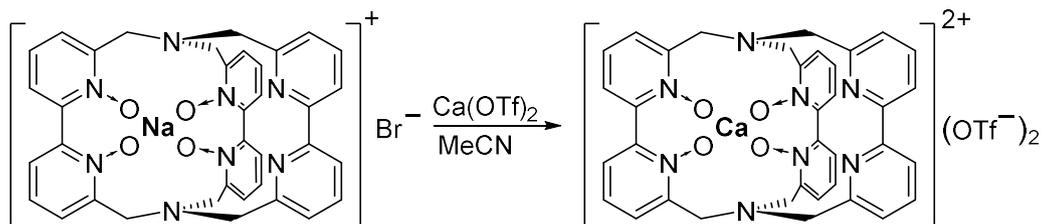


A suspension of 6,6'-bis(aminomethyl)-2,2'-bipyridine trihydrobromide hydrate^{S4} (150 mg, 316 μmol, 1.0 equiv.), 6,6'-bis(bromomethyl)-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxide^{S5} (236 mg, 631 μmol, 2.0 equivs.) and Na₂CO₃ (334 mg, 3.15 mmol, 10.0 equivs.) in CH₃CN (300 mL, HPLC grade) was heated under reflux (100 °C bath temperature) for 21 h. Heating was discontinued, the hot solution was filtered, and all volatiles were removed from the filtrate *in vacuo*. Column chromatography (activated neutral aluminium oxide 90, activity I, CH₂Cl₂/CH₃OH 25:1) yielded **1-Na** (Ca-free) as colorless, iridescent platelets (134 mg, 186 μmol, 57 %).

To ensure that this material is indeed free of undesired Ca²⁺, 10 mg were dissolved in CH₃CN (10 mL) and heated under reflux (100 °C bath temperature) for 48 h. The solvent was removed *in vacuo*. No sign of conversion into **3-Ca** was observed by TLC control or NMR spectroscopy proving that no free Ca²⁺ was present in this material.

The analytical properties match those obtained previously.^{S2}

TLC: *R_f* = 0.25 (neutral Al₂O₃, CH₂Cl₂/CH₃OH 25:1, UV detection).



1-Na (Ca-free, 40 mg, 54.0 μmol , 1.0 equiv.) and $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ (18.3 mg, 54.1 μmol , 1.0 equiv.) were dissolved in CH_3CN (20 mL) and heated under reflux (100 $^\circ\text{C}$ bath temperature). Shortly after reaching boiling temperature, a fine, colorless precipitate began to form. The reaction mixture was heated for 20 h, additional $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ (9.4 mg, 27.8 μmol , 0.5 equivs.) was added, and heating was continued for 8 h. The heating bath was removed, and the hot solution was filtered over a PTFE filter (0.2 μm pore size). All volatiles were removed from the filtrate *in vacuo* yielding a colorless solid, which was subjected to column chromatography (activated neutral aluminium oxide 90, activity I, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1). The product was obtained as a colorless solid (36.5 mg, 37.4 μmol , 69 %).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.10 - 8.20 (m, 8 H), 8.07 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 2 H), 7.93 - 8.01 (m, 6 H), 7.74 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 2 H), 4.42 (d, J = 12.7 Hz, 2 H), 4.33 (d, J = 12.3 Hz, 2 H), 4.04 (d, J = 14.2 Hz, 2 H), 3.95 (d, J = 14.2 Hz, 2 H), 3.86 (d, J = 12.3 Hz, 2 H), 3.78 (d, J = 12.8 Hz, 2 H) ppm.

^{13}C NMR (100.6 MHz, CD_3OD): δ = 159.0, 157.2, 149.4, 149.1, 145.3, 142.1, 133.2, 132.7, 132.3, 132.1, 130.2, 129.0, 127.3, 124.4, 121.4, 62.4, 56.6, 56.4 ppm.

^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3OD): δ = -80.0 ppm.

MS (ESI, pos. mode): m/z (%) = 339.08 (100, $[\mathbf{3-Ca}]^{2+}$).

TLC: R_f = 0.25 (neutral Al_2O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1, UV detection).

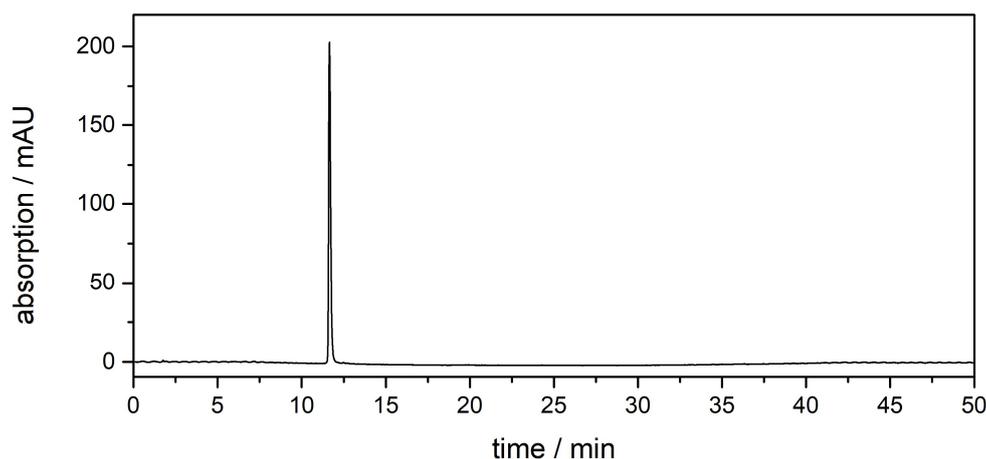


Figure S3. Analytical RP-HPLC (Lichrospher- RP-18e, 125 mm \times 4 mm - 5 μm , 1 mL \cdot min $^{-1}$ flow, $\text{H}_2\text{O}+1\%$ $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{CN}$) of directly synthesized **3-Ca** ($-\text{OTf}$).

3. Single Crystal X-ray Diffraction

Single crystals of **3-Ca**(CF₃COO⁻) were obtained by slow evaporation of a dichloromethane solution at room temperature, those of **3-Ca**(-OTf) were obtained by layering a methanol solution with diethyl ether. X-ray data were collected with a Bruker Smart APEX II diffractometer with graphite-monochromated Mo K_α radiation or a Bruker APEX II Duo diffractometer with a Mo μS microfocus tube and a TRIUMPH monochromator. The programs used were Bruker's APEX2 v2011.8-0, including SADABS for absorption correction and SAINT for data reduction.^{S6} The structure was solved within the Wingx (Version 2018.3) package^{S7} using direct methods (SHELXT^{S8a} and SIR2014^{S8b}) and expanded using Fourier techniques (SHELXL-2018).^{S8a,S9} All non-hydrogen atoms were refined isotropically. The hydrogen atoms attached to carbon atoms were positioned geometrically but not refined. All hydrogens were constrained to ride on their parent carbon atoms. U_{iso}(H) values were set at 1.2 times U_{eq}(C).

Table S1. Selected crystallographic data for **3-Ca** (CF₃COO⁻) and **3-Ca** (-OTf).

Compound	3-Ca (CF ₃ COO ⁻)	3-Ca (-OTf)
Empirical formula	C ₄₀ H ₃₀ CaF ₆ N ₈ O ₈	C ₃₈ H ₃₀ CaF ₆ N ₈ O ₁₀ S ₂
M _r [g mol ⁻¹]	904.80	976.90
Crystal appearance	colorless block	colorless prism
T [K]	100(2)	100(2)
λ [Å]	0.71073 (Mo K _α)	0.71073 (Mo K _α)
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Space group	C2/c	C2/c
Z	4	4
a [Å]	27.4699(11)	27.2841(9)
b [Å]	9.5594(4)	9.7632(3)
c [Å]	18.4011(7)	17.9917(5)
β [°]	129.344(2)	127.373(1)
V [Å ³]	3736.9(3)	3808.7(2)
D _{calc} [g cm ⁻³]	1.608	1.704
μ [mm ⁻¹]	0.267	0.378
F(000)	1856	2000
Crystal size [mm × mm × mm]	0.24 × 0.21 × 0.20	0.22 × 0.19 × 0.17
θ range [°]	2.22-28.98	3.04-29.70
Limiting indices	-37 ≤ h ≤ 37 -12 ≤ k ≤ 12 -23 ≤ l ≤ 24	-36 ≤ h ≤ 38 -11 ≤ k ≤ 13 -25 ≤ l ≤ 25
Collected refl.	26677	14347
Independent refl.	4883	5370
Absorption corr.	empirical	empirical
Transm. (max., min.)	0.746, 0.650	0.746, 0.699
Parameters/restraints	285 / 0	294 / 0
R ₁ [I > 2σ(I)] ^a	0.1028	0.0438
wR ₂ [I > 2σ(I)] ^b	0.2560	0.1211
R ₁ (all data) ^a	0.1415	0.0492
wR ₂ (all data) ^b	0.2847	0.1175
GOF on F ²	0.970	1.054
Δρ _{max,min} [e Å ⁻³]	2.836 / -1.121	1.356 / -0.521
^a R ₁ factor definition: R ₁ = Σ (F _o - F _c) / Σ F _o		
^b wR ₂ factor definition: wR ₂ = [Σ w(F _o ² - F _c ²) ² / Σ w(F _o ²)] ^{1/2} . Weighting scheme: w = 1 / [σ ² (F _o) ² + (np) ²], p = [F _o ² + 2 F _c ²] / 3		

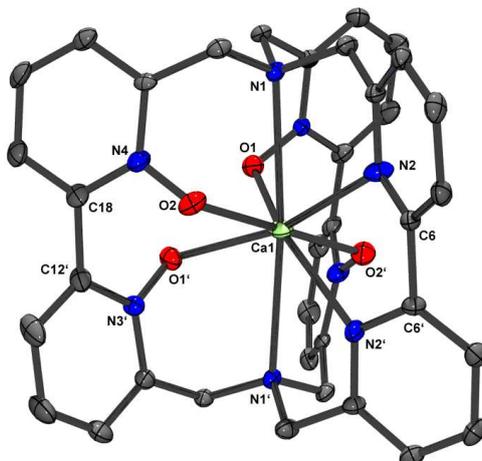


Figure S4. Thermal ellipsoid plot for the dicationic calcium complex in **3-Ca(CF₃COO⁻)** (Ortep 3 for Windows,^{S10} 50% probability level). The trifluoroacetate counterions and hydrogen atoms in the cryptate are omitted for clarity.

Interatomic distances [Å]: Ca1-N1 2.828(3), Ca1-N1' 2.828(3), Ca1-N2 2.702(4), Ca1-N2' 2.702(4), Ca1-O1 2.381(3), Ca1-O1' 2.381(3), Ca1-O2 2.306(3), Ca1-O2' 2.306(3). Angles [°]: O2-Ca1-O2' 179.15(17), O2-Ca1-O1 108.74(11), O2-Ca1-O1' 72.01(11), O1-Ca1-O1' 65.35(15), O2-Ca1-N2 85.48(11), O2-Ca1-N2' 93.79(11), O1-Ca1-N2 121.46(10), O1-Ca1-N2' 157.26(10), N2-Ca1-N2' 61.85(15), O2-Ca1-N1 71.12(10); O2-Ca1-N1' 108.94(10), O1-Ca1-N1 68.30(10), O1-Ca1-N1' 104.67(10), N2-Ca1-N1 63.63(10), N2-Ca1-N1' 124.25(10). Dihedral angles [°]: N4-C18-C12'-N3' 58.2, N2-C6-C6'-N2' 37.5.

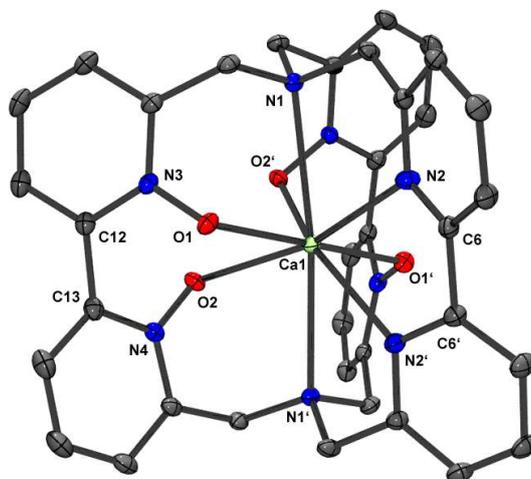


Figure S5. Thermal ellipsoid plot for the dicationic calcium complex in **3-Ca(OTf)** (Ortep 3 for Windows,^{S10} 50% probability level). The triflate counterions and hydrogen atoms in the cryptate are omitted for clarity.

Interatomic distances [Å]: Ca1-N1 2.8329(13), Ca1-N1' 2.8329(13), Ca1-N2 2.6451(15), Ca1-N2' 2.6451(15), Ca1-O2' 2.4096(13), Ca1-O2 2.4096(13), Ca1-O1 2.3205(12), Ca1-O1' 2.3205(12). Angles [°]: O1-Ca1-O1' 178.61(6), O1-Ca1-O2' 106.89(4), O1-Ca1-O2 71.88(4), O2'-Ca1-O2 64.70(6), O1-Ca1-N2 85.67(4), O1-Ca1-N2' 95.52(4), O2'-Ca1-N2 121.45(4), O2'-Ca1-N2' 157.33(4), N2-Ca1-N2' 62.50(6), O1-Ca1-N1 71.23(4); O1-Ca1-N1' 108.65(4), O2'-Ca1-N1 66.98(4), O2'-Ca1-N1' 104.53(4), N2-Ca1-N1 63.94(4), N2-Ca1-N1' 125.53(4). Dihedral angles [°]: N3-C12-C13-N4 61.2, N2-C6-C6'-N2' 26.9.

4. Competition Experiments

4.1 3-Ca vs. DOTA⁴⁻

For **3-Ca**(-OTf), competition experiments with three different ratios **3-Ca/DOA**⁴⁻ were performed. In a 5 ml volumetric flask, H₄DOA · 1.5 H₂O (431.4 mg, 1.00 mmol) was dissolved in dilute NaOD in D₂O (0.4 wt%, 2.0 mL). Concentrated NaOD in D₂O (40 wt% NaOD, 280 μL, 410 mg, 4.00 mmol NaOD) was added and the flask was filled with D₂O/NaOD (0.4 wt% NaOD). The pD of this solution was determined to be 14±0.2 using a glass electrode in combination with a Ag/AgCl reference electrode. Appropriate amounts of **3-Ca**(-OTf) were dissolved in the Na₄DOA/NaOD/D₂O mixture (500 μL) prepared above. The resulting clear, colorless solution was filtered through a syringe filter (PTFE, pore size 0.2 μm) into a quartz NMR tube (Qtz500-5-7, Deutero GmbH). In order to obtain a signal of constant integral for each experiment, a sealed capillary tube filled with a reference compound (MeO^tBu in CD₃OD) was inserted into the tube before each measurement and was removed immediately after the measurement. For each competition experiment, NMR spectra were recorded immediately after mixing of the compounds (< 30 min at r.t. before the first spectrum was recorded) and after the specified intervals of heating at 100 °C. At the end of each experiment, the activity of the solution with respect to rapid complexation of free Ca²⁺ was demonstrated by addition of the appropriate amounts of 1 M Ca(OTf)₂ in D₂O. Relative concentrations of the reactants **3-Ca** and **DOA**⁴⁻ in the solutions determined by integration are given below for each set of experiments.

Note: The acquisition of the spectra after the final addition of Ca(OTf)₂ were complicated by precipitation of Ca(OD)₂ and Ca[CaDOA].

Experiment 1 (see Figure S6): Molar ratio of reactants **3-Ca/DOA**⁴⁻ = 1.2 to 1

Experiment 2 (see Figure S7): Molar ratio of reactants **3-Ca/DOA**⁴⁻ = 1 to 16

Experiment 3 (see Figure S8): Molar ratio of reactants **3-Ca/DOA**⁴⁻ = 1 to 77

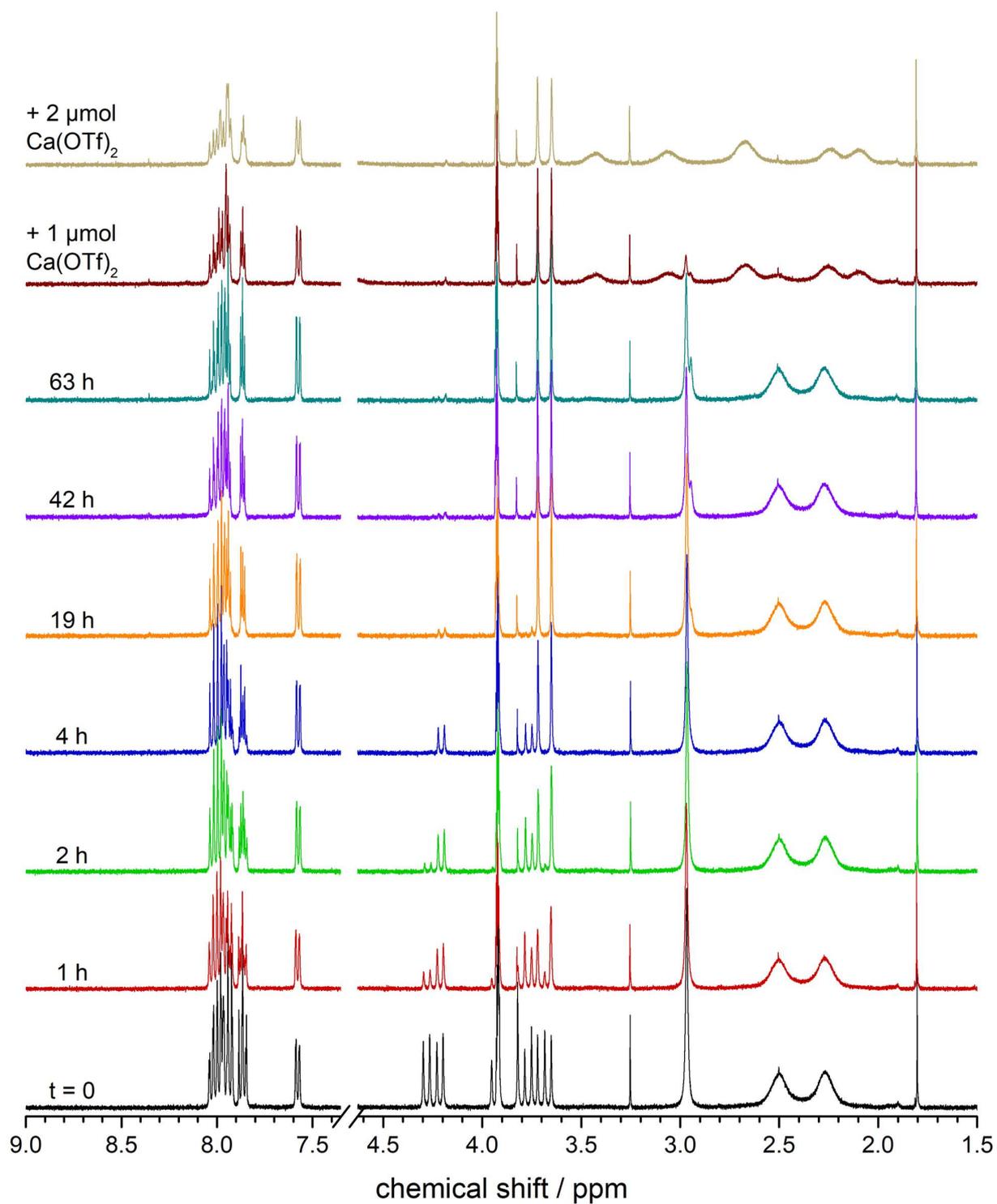


Figure S6. ^1H NMR spectra (NaOD/D₂O, 400 MHz) of competition experiment 1 described above ($3\text{-Ca}/\text{DOTA}^{4-} = 1.2$ to 1).

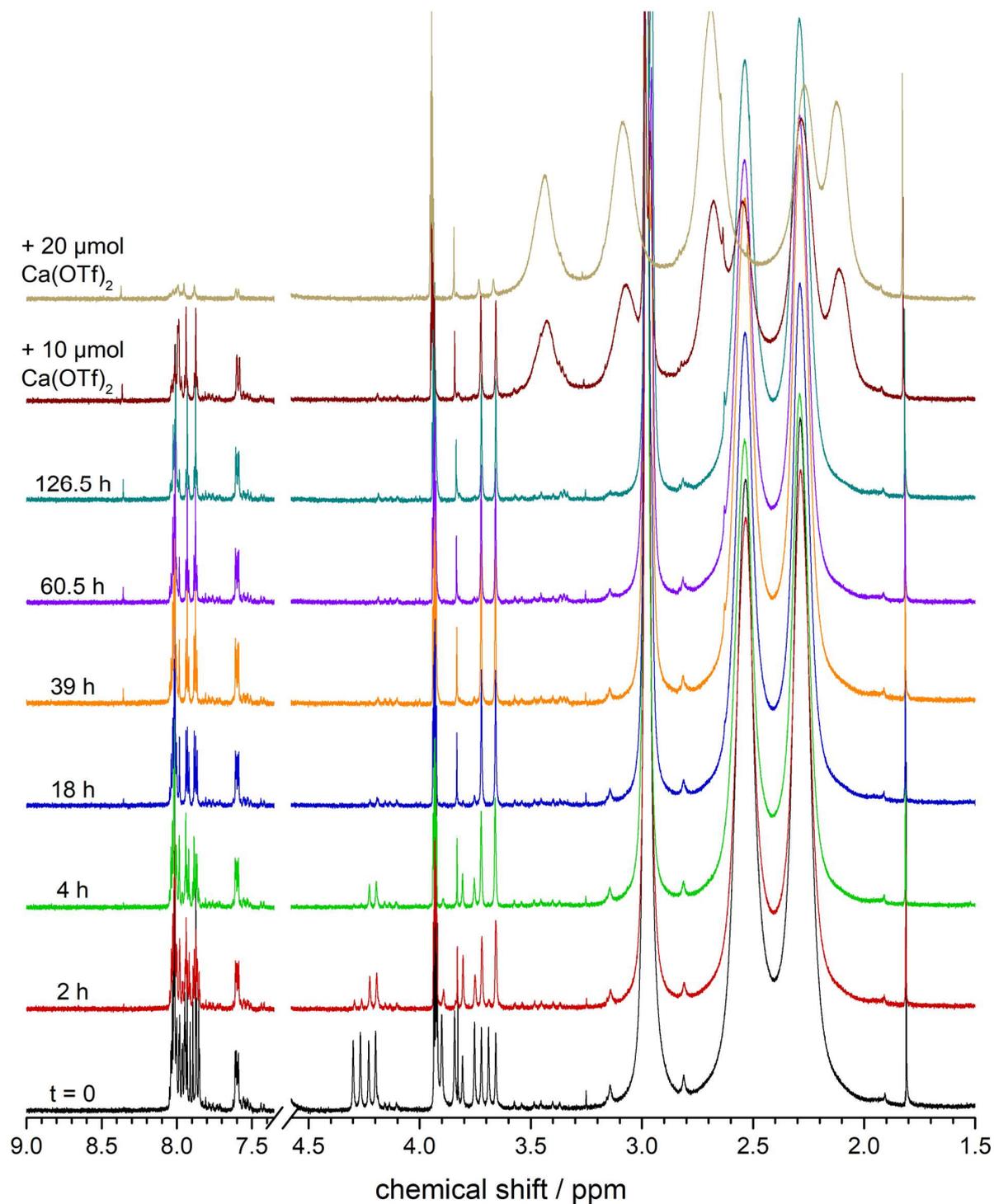


Figure S7. ^1H NMR spectra (NaOD/D₂O, 400 MHz) of competition experiment 2 described above ($3\text{-Ca}/\text{DOTA}^{4-} = 1$ to 16). Remark: The small peak growing in over time at ca. 8.35 ppm is an unknown impurity in commercial H₄DOTA.

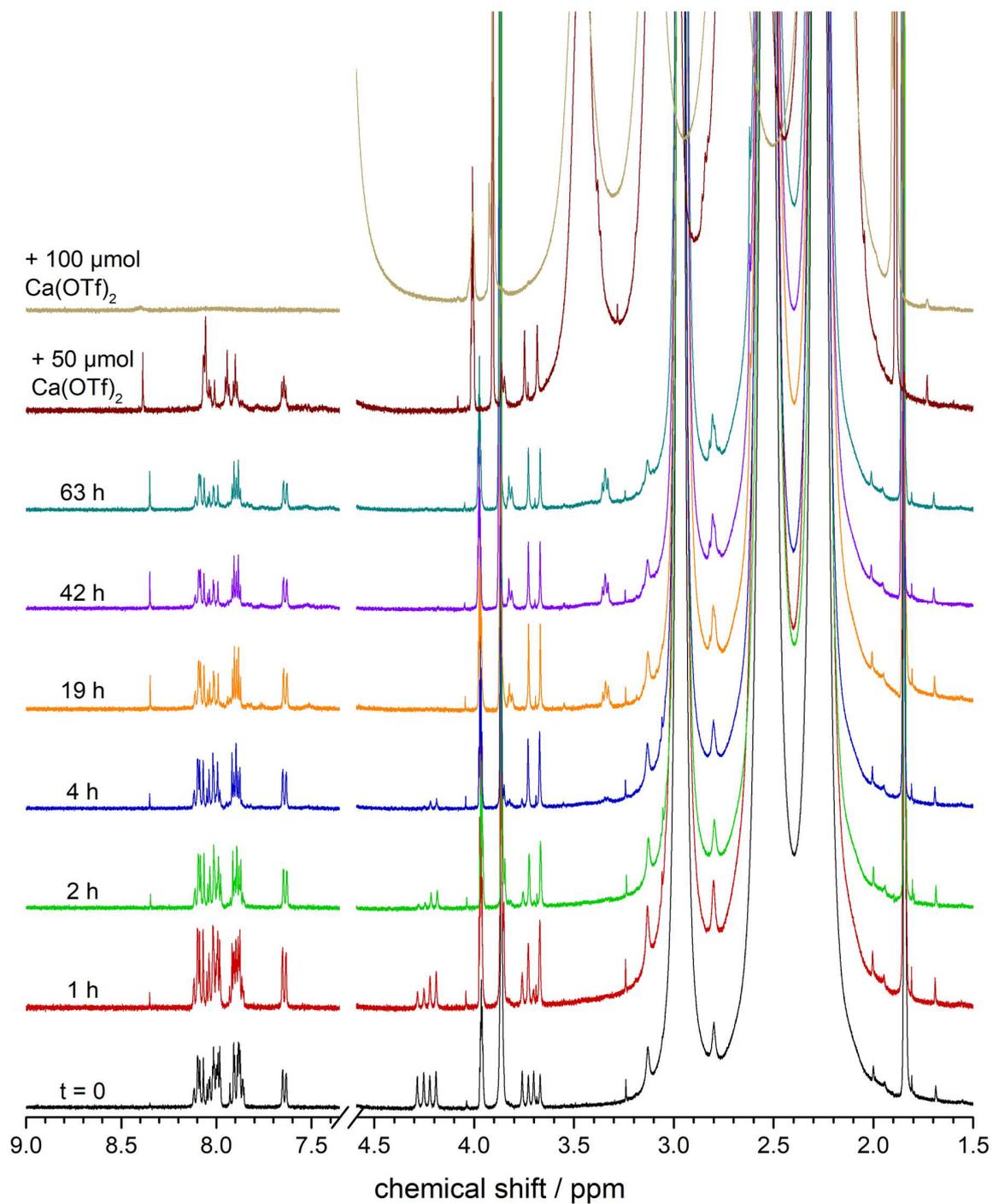


Figure S8. ¹H NMR spectra (NaOD/D₂O, 400 MHz) of competition experiment 3 described above ($3\text{-Ca/DOTA}^{4-} = 1$ to 77). Remark: The small peak growing in over time at ca. 8.35 ppm is an unknown impurity in commercial H₄DOTA.

4.2 1-Na vs. [Ca(DOTA)]²⁻

In a 5 mL volumetric flask, Na₂[CaDOTA] · H₂O (27.2 mg, 53.9 μmol) was dissolved in D₂O. 11 μL of 0.4wt% NaOD in D₂O were added and the flask was filled with D₂O. The pD of this solution was determined to be 8.0±0.2 using a glass electrode in combination with a Ag/AgCl reference electrode. **1-Na** (Ca-free, 4.0 mg, 5.4 μmol, 1.0 equiv.) was dissolved in the solution of Na₂[CaDOTA] (500 μL, 1.0 equiv.) prepared above resulting in a 1:1 mixture of the two reactants. The mixture was heated at 100°C (bath temperature). After 380 h, analytical RP-HPLC was used to detect and quantify **3-Ca** (Figure S9).

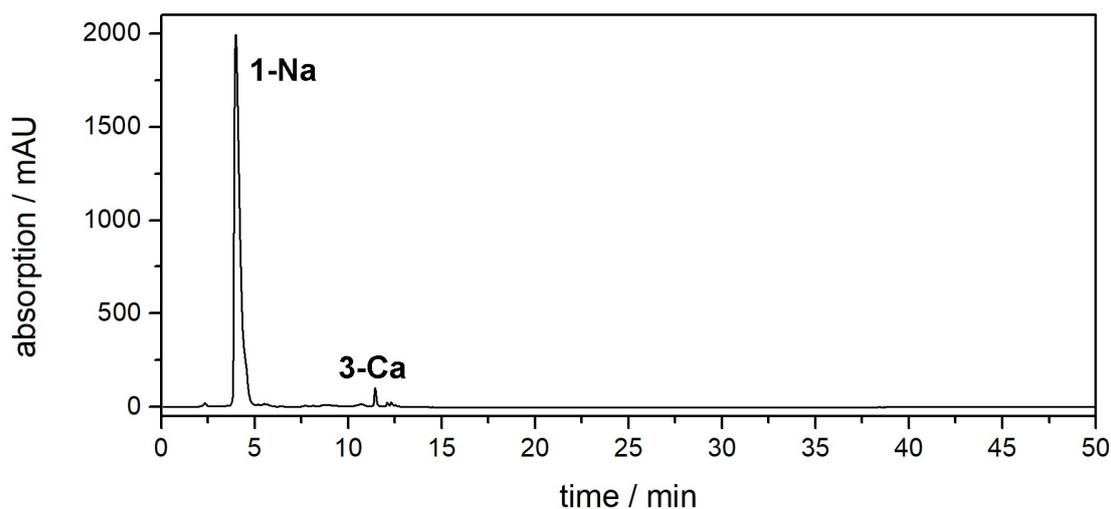


Figure S9. Competition **1-Na** vs. [Ca(DOTA)]²⁻ after 380 h at 100°C in D₂O: Analytical RP-HPLC trace (Lichrospher- RP-18e, 125 mm × 4 mm - 5 μm, 1 mL·min⁻¹ flow, H₂O+1% CF₃COOH/CH₃CN).

4.3 1-Na + Ca(OTf)₂ + Ln(OTf)₃ (Ln = La, Lu)

1-Na (Ca-free, 15.0 mg, 20.2 μmol, 1.0 equiv.), Ca(OTf)₂ (13.8 mg, 40.4 μmol, 2.0 equivs.) and La(OTf)₃ (30.3 mg, 40.4 μmol, 2.0 equivs.) were dissolved in CH₃CN (15 mL, HPLC grade). The mixture was heated under reflux (bath temperature 100 °C) for 3h 40 min, cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining colorless solid was thoroughly homogenized. A sample was taken, dissolved in D₂O, and a ¹H NMR spectrum was recorded which showed the exclusive formation of **3-Ca** and no sign of **2-La**.

1-Na (Ca-free, 5.0 mg, 6.75 μmol, 1.0 equiv.), Ca(OTf)₂ (4.6 mg, 13.5 μmol, 2.0 equivs.) and Lu(OTf)₃ (10.8 mg, 13.5 μmol, 2.0 equivs.) were dissolved in CH₃CN (5 mL, HPLC grade). The mixture was heated under reflux (bath temperature 100 °C) for 15 min, cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The colorless solid was thoroughly homogenized. A sample was taken, dissolved in D₂O and an NMR spectrum was recorded. The relative amounts of **3-Ca** and **2-Lu** were determined by integration of the cleanly separated doublets at 7.58 (**3-Ca**) and 7.70 (**2-Lu**) ppm. Based on this evaluation, a product ratio **3-Ca/2-Lu** of 97:3 was found.

4.4 3-Ca + Lu(OTf)₃

3-Ca(-OTf) (5.0 mg, 5.1 μmol, 1.0 equiv.) and Lu(OTf)₃ (40.1 mg, 50.1 μmol, 10.0 equivs.) were dissolved in CH₃CN (10 mL, HPLC grade) and heated under reflux (bath temperature 100 °C). After selected heating intervals, samples were taken and the solvent was removed. The colourless residue was dissolved in D₂O and a ¹H NMR spectrum was recorded. The last spectrum was recorded after 8 days of heating and none of the spectra showed any sign of formation of **2-Lu**.

5. Deuteration of 3-Ca during the Competition Experiments

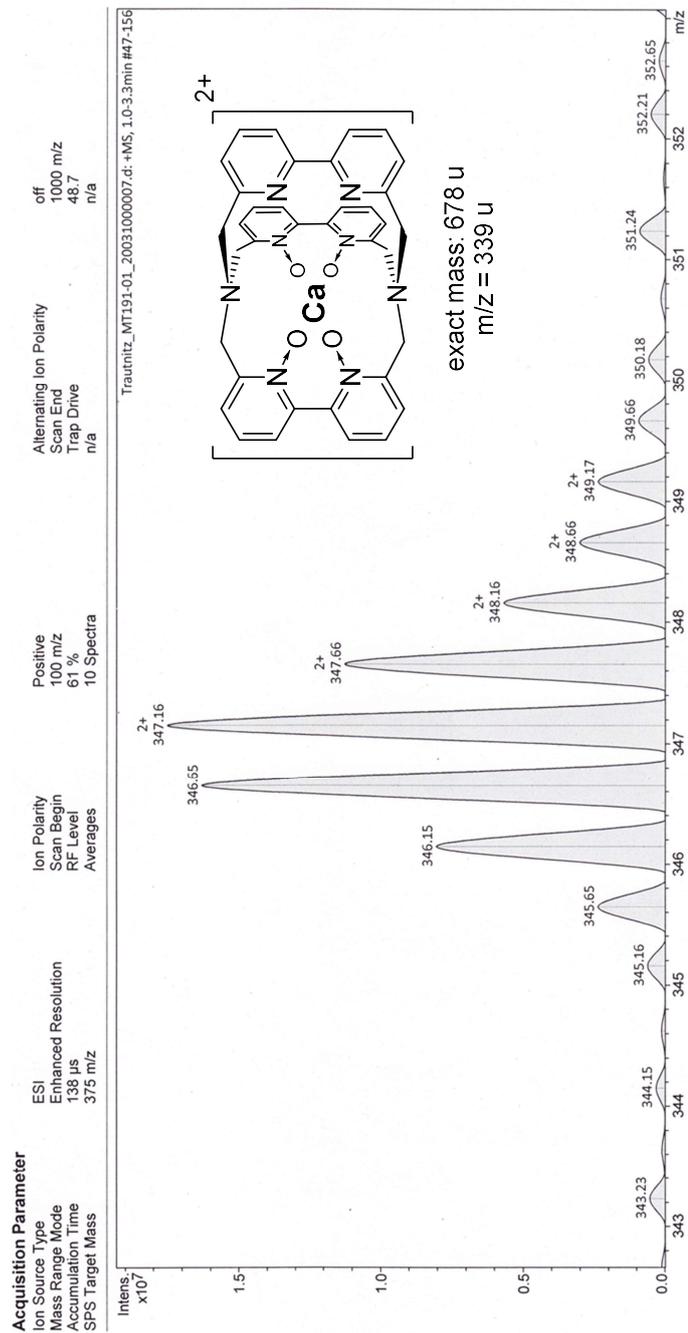


Figure S10. Isotope pattern of the mass spectrum (ESI, pos mode) of $[D_x]\text{-3-Ca}$ ($x \approx 14\text{-}17$).

6. References

- S1 H. Gries, U. Speck, H.-J. Weinmann, H. P. Niendorf and W. Seifert, Ger. Pat., DE3640708, 1986.
- S2 C. Doffek and M. Seitz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 9719.
- S3 M. F. K. Trautnitz, C. Doffek and M. Seitz, *ChemPhysChem*, 2019, **20**, 2179.
- S4 Z. Wang, J. Reibenspies, R. J. Motekaitis and A. E. Martell, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1995, 1511.
- S5 J.-M. Lehn and C. O. Roth, *Helv. Chim. Acta*, 1991, **74**, 572.
- S6 a) Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2007; b) G. M. Sheldrick, SADABS, University of Göttingen, Germany, 2008.
- S7 a) L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 1999, **32**, 837; b) L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 2012, **45**, 849.
- S8 a) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. A*, 2008, **64**, 112; b) M. C. Burla, R. Caliandro, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, C. Cuocci, C. Giacovazzo, M. Mallamo, A. Mazzone and G. Polidori, *J. Appl. Crystallogr.*, 2015, **48**, 306.
- S9 G. M. Sheldrick, *Acta Cryst., Sect. C*, 2015, **71**, 3.
- S10 L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 1997, **30**, 565.