

β -Cyclodextrin-basierte *N*-Heterocyclische Carben- Gold(I)-Komplexe

Synthesewege,
Beiträge zur nachhaltigen Chemie
und weitere Studien

DISSERTATION

zur Erlangung des Akademischen Grades
Doktor der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt
der Fakultät Chemie und Chemische Biologie
der Technischen Universität Dortmund
von

M. Sc. Hülya Sak, geb. Çalık

aus Hürth

Dortmund, 2018

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2014 bis September 2017 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter der Leitung von Herrn PROF. DR. NORBERT KRAUSE erstellt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

L. Lempke, H. Sak, M. Kubicki, N. Krause, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1514-1519.

Erstgutachter: PROF. DR. NORBERT KRAUSE

Zweitgutachter: PROF. DR. KLAUS JURKSCHAT

Eingereicht am: 12. Juli 2018

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich während der Promotion tatkräftig in jeglicher Form unterstützt und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PROF. DR. NORBERT KRAUSE für das interessante Promotionsthema, das mich zur „Cyclodextrin-Mama“ kürte, und seine großzügige Hilfsbereitschaft im Verlauf dieser wissenschaftlichen Arbeit. Die wertvollen Gespräche, die unermüdliche Diskussionsbereitschaft und die richtigen Worte zur Motivation, haben mir geholfen das Glas immer halbvoll zu sehen.

Ich danke Herrn PROF. DR. KLAUS JURKSCHAT für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens und dem damit verbundenen Interesse an dieser Dissertation.

Für die einmalige Arbeitsatmosphäre sowie im Büro als auch im Labor danke ich meinen Kollegen KATHARINA MÜLLER, JUSTIN SCHIEVEN (die aus Lieblingsstudenten zu Kollegen wurden), und BERND WAGNER für die vielen Lacher und den unzähligen Momenten, an die ich mich immer gerne erinnern werde. Ein Hoch auf das beste Büro der Welt!

Ein herzliches Dankeschön gilt den gegenwärtigen sowie ehemaligen Kollegen des Arbeitskreises: ANJA WIEGAND, MAXIMILIAN DÜSER, JOHANNES RATH, INDRE VERSINKAITE (als Praktikantin und als Kollegin), MARTIN KÖRNER, YANG ZHANG, MONIKA BALLMANN, KIM ALEXANDER VOGT, LINDA LEMPKE, GÜRKAN ERAY AKPINAR und KATRIN BELGER für das hervorragende Arbeitsklima und die tolle Zusammenarbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei HEIDI AUER, SILVIA LESSING, KERSTIN HAMMERSCHMIDT-ASSMANN und DR. LJUBA IOVKOVA-BERENDS (auch für die Messung der Kristallstrukturen), an die ich mich bei kleinen und großen Problemen immer wenden konnte.

Den analytischen Abteilungen des Fachbereiches möchte ich auch ein großes Dankeschön für unzählige Messungen meiner „riesen Moleküle“ aussprechen: JAN SCHONERT, BENJAMIN KISSEL, CHRISTIANE HEITBRINK, KATHARINA KUHR und CHANTALE MARTIN.

Natürlich danke ich auch all meinen Bachelor- und Masterstudenten für ihre Mühen und ihre präparativen Beiträge zu dieser Arbeit: MATTHIAS MAWICK, PATRICK DAHLHOFF, TIMO SCHÜPPEN, LUKAS STRATMANN und CHRISTIAN HEIDER. Bei meinen fleißigen Azubis, JULIAN TREITSCHKE und KATRIN MURLOWSKI, bedanke ich mich ebenfalls für die tolle Unterstützung während ihrer Ausbildung. Für das tatkräftige Vermessen von IR-Spektren danke ich zudem unserer Laborantin ANDREA KRAUSE.

Auch meinen fleißigen Korrekturlesern danke ich sehr, die mir mit ihrer kritischen Betrachtung und durch die mehrfache Durchsicht dieser Arbeit eine riesen Hilfe waren.

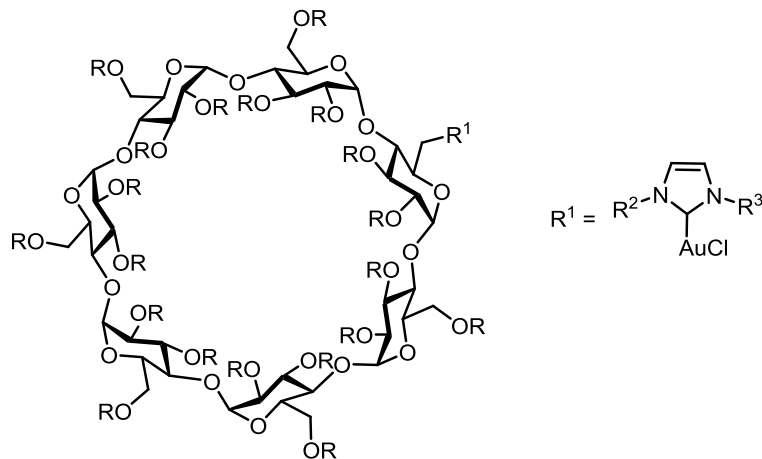
Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, allen voran meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und während der gesamten Zeit immer zu mir gehalten haben. Ohne euren moralischen und bedingungslosen Beistand wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ein Dankeschön geht auch an meinen Bruder, der mich mit seinem IT-Know-how bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt hat.

Tief verbunden möchte ich mich bei meinem Ehemann, meiner besseren Hälfte und meinem besten Freund VOLKAN bedanken. Ohne deine immerwährende Unterstützung und dein Verständnis bei der Anfertigung dieser Dissertation, hätte ich das alles nicht geschafft. Du hast immer an mich geglaubt, auch als ich mich schon aufgegeben hatte. Kaum zu glauben, aber die Arbeit ist wirklich fertig!

Danke!

Kurzfassung

Nachhaltigkeit ist in der modernen organischen Chemie von großer Bedeutung und prägt die Entwicklung neuer Synthesestrategien. Vor allem die Wiederverwendbarkeit von Katalysatoren steht im Vordergrund, die eine effiziente Abtrennbarkeit von den Reaktionskomponenten erlauben und erneut eingesetzt werden können. Als eine Methode für das Katalysatorrecycling wird oft Wasser als Reaktionsmedium verwendet und die hydrophoben Komponenten werden mittels Extraktion aus der Reaktion entfernt, während der hydrophile Katalysator in der wässrigen Lösung verbleibt und erneut Einsatz finden kann. Um die Wasserlöslichkeit von Goldkomplexen zu gewährleisten, wurde der Fokus dieser Doktorarbeit auf die Kombination von NHC-Liganden mit einer β -Cyclodextrin-Einheit gelegt. Hierdurch wurde eine effiziente Methode zur Generierung von wasserlöslichen Katalysatoren entwickelt und Gold-katalysierte Transformationen in Wasser durchgeführt. Neben dem modularen Aufbau, wurde die Click-Chemie als weitere Methode zur Darstellung von β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen vorgestellt. Die Verknüpfung der zwei unterschiedlichen Strukturbausteine erfolgte durch die Kupfer- bzw. Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Azid-Alkin-Cycloaddition. Die Vielfalt der Reaktionsbedingungen wurde zur Synthese von verschiedenen β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen durch 1,3-dipolare Cycloaddition eingesetzt. Zusätzlich wurden erste Ergebnisse bezüglich der katalytischen Aktivität und der Wiederverwendbarkeit der Katalysatoren in wässrigem Milieu bei der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung demonstriert.

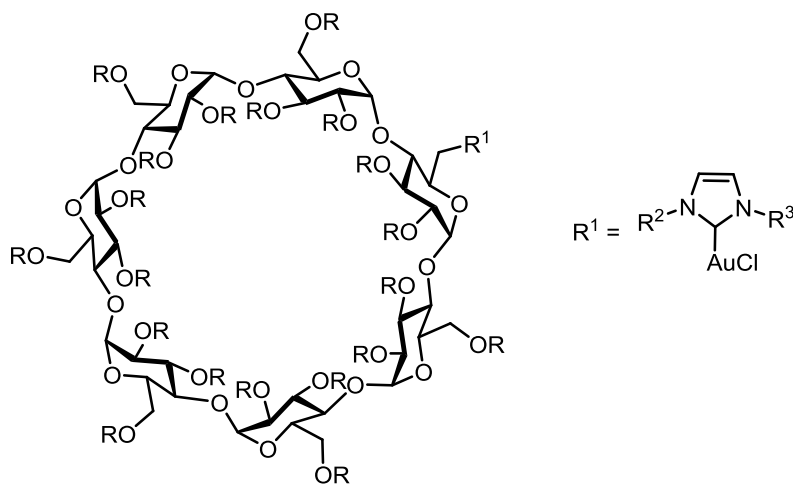


Es war zudem möglich, die Synthese bifunktionalisierter β -Cyclodextrin-basierter Verbindungen zu präsentieren, die durch die Einführung einer SiFA-Einheit (SiFA = Silicium-basierte Fluorid-Akzeptoren) Verwendung in der Positronen-Emissions-Tomographie finden können.

Ferner wurden kinetische Studien bezüglich der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen mit Phosphin- und Phosphitkatalysatoren unterschiedlicher elektronischer Eigenschaften durchgeführt, um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der jeweiligen Reaktion zu ermitteln.

Abstract

The concept of sustainability is a broadly investigated topic in the modern organic chemistry which gains more and more importance and affects the development of novel strategies. According to green chemistry, an important issue of catalytic reactions is the recyclability of the catalyst and a simple separation of products. As a method for catalyst recycling, the use of water as solvent is utilized and the recovery of the hydrophilic catalyst can be achieved by extraction of the hydrophobic products, allowing the reuse of catalyst in the aqueous media. To enable water-solubility of a gold catalyst, the research of this thesis is focused on the combination of NHC ligands with a β -cyclodextrin moiety, and on the use of the novel water soluble β -cyclodextrin-NHC-gold complexes in gold-catalyzed transformations in water. Besides modular construction of β -cyclodextrin-NHC-gold complexes, click chemistry as an alternative approach was demonstrated. The binding of the two molecular building blocks was carried out by copper- and ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. The diversity of the gentle conditions were used to synthesize further β -cyclodextrin-NHC-gold complexes via 1,3-dipolar cycloaddition. In addition, initial results on the catalytic activity and reusability of the catalysts in aqueous media by investigation of gold-catalyzed cycloisomerizations were presented.



Furthermore bifunctional β -Cyclodextrin-tagged compounds bearing a SiFA moiety (SiFA = silicon-fluoride-acceptor) were synthesized, which can be applied in positron emission tomography.

Moreover, kinetic studies on the rate determining step of the gold-catalyzed cycloisomerization of α -functionalized allenes were performed with various phosphine- and phosphit catalysts in organic solvents.

Erläuterungen

Im Text bezeichnen hochgestellte arabische Ziffern Literaturhinweise. Nummern von Verbindungen sind im Text und in den Formelzeichnungen fett gedruckt. Die im Experimentellen Teil benutzen Abkürzungen (HC-...) bezeichnen Versuchsnummern im Laborjournal. Im Text und in den Formelzeichnungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

°C	Grad Celsius	HOMO	highest occupied molecular orbital
Å	Ångström		
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Ac	Acetyl		
Äq.	Äquivalente	HRMS	High resolution mass spectroscopy
CH	Cyclohexan		
CD	Cyclodextrin	Hz	Hertz
δ	chemische Verschiebung	<i>i</i> Pr	Isopropyl
d	Tag(e)	IR	Infrarotspektroskopie
DC	Dünnschichtchromatographie	<i>J</i>	Kopplungskonstante
		kat.	katalytisch
DHP	Dihydropyran	L	Liter
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Dipp	2,6-Diisopropylphenyl	LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin	LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	M	Mol/Liter
DMSO	Dimethylsulfoxid	Me	Methyl
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)	MeCN	Acetonitril
		Mes	Mesityl
ESI	Elektrospray-Ionisation	<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Et	Ethyl	mg	Milligramm
g	Gramm	MHz	Megahertz
GC	Gaschromatographie	MIM	Methylimidazol
h	Stunde(n)	min	Minute(n)
		mL	Milliliter

μL	Mikroliter	PM	permethyliert
mmol	Millimol	ppm	parts per million
μmol	Mikromol	pyr	Pyridin
mol%	Molprozent	quant.	Quantitativ
MW	Mikrowellenbestrahlung	RT	Raumtemperatur
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	T	Temperatur
nm	Nanometer	t	Zeit
NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
NMR	Kernmagnetische Resonanz	TEA	Triethylamin
OAc	Acetat	Tf	Trifluormethansulfonyl
OTf	Trifluormethansulfonat (Triflat)	THF	Tetrahydrofuran
PAC	peracetyliert	THP	Tetrahydropyran
Ph	Phenyl	Ts	Tosyl (<i>para</i> -Toluolulfonyl)
		UV	Ultraviolett

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 - Einleitung

1.1	Cyclodextrine.....	2
1.2	Carbene	20
1.3	Goldkatalyse	41
1.4	Nachhaltige Chemie	50
1.5	Enantioselektive Synthese.....	54

Kapitel 2 - β -Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplexe

2.1	Zielsetzung.....	62
2.2	Ergebnisse und Diskussion	64
2.2.1	Synthese β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe	64
2.2.2	Untersuchung der katalytischen Aktivität	80
2.2.3	Enantioselektive Synthese.....	87
2.3	Zusammenfassung.....	94
2.4	Experimenteller Teil	96
2.4.1	Vorbemerkung.....	96
2.4.2	Arbeitsvorschriften und analytische Daten.....	99

Kapitel 3 - Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zur Darstellung von β -Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen

3.1	Einleitung.....	128
3.2	Zielsetzung.....	139
3.3	Ergebnisse.....	141
3.3.1	CuAAC mit β -Cyclodextrin als Alkin-Komponente.....	141
3.3.2	Darstellung β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe.....	156
3.3.3	CuAAC mit β -Cyclodextrin als Azid-Komponente	163
3.3.4	Darstellung β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe.....	173
3.3.5	Untersuchung der katalytischen Aktivität	175
3.4	Zusammenfassung.....	179
3.5	Experimenteller Teil	181
3.5.1	Arbeitsvorschriften und analytische Daten.....	181

Kapitel 4 - Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zur Darstellung von β -Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen

4.1	Einleitung.....	216
4.2	Zielsetzung.....	222
4.3	Ergebnisse und Diskussion	223
4.3.1	RuAAC mit β -Cyclodextrin als Azid-Komponente.....	223
4.3.2	RuAAC mit β -Cyclodextrin als Alkin-Komponente.....	232
4.3.3	Darstellung β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe.....	237
4.3.4	Untersuchung der katalytischen Aktivität	240
4.4	Zusammenfassung.....	242
4.5	Experimenteller Teil	244
4.5.1	Arbeitsvorschriften und analytische Daten.....	244

Kapitel 5 - Entwicklung β -Cyclodextrin-basierter bifunktionalisierter SiFA-Verbindungen für die Positronen-Emissions-Tomographie

5.1	Einleitung.....	254
5.2	Zielsetzung.....	263
5.3	Ergebnisse und Diskussion	264
5.3.1	Darstellung bifunktionalisierter β -CD-SiFA-Azid-Verbindungen	264
5.3.2	Darstellung bifunktionalisierter β -CD-SiFA-Aldehyd Verbindungen	270
5.3.3	Darstellung eines bifunktionalisierten β -CD-basierten NHC-Goldkomplexes.....	274
5.4	Zusammenfassung.....	277
5.5	Experimenteller Teil	279
5.5.1	Arbeitsvorschriften und analytische Daten.....	279

Kapitel 6 - Mechanistische Studien zur Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen

6.1	Einleitung.....	294
6.2	Zielsetzung.....	297
6.3	Ergebnisse und Diskussion	298
6.4	Zusammenfassung.....	307
6.5	Experimenteller Teil	308
6.5.1	Arbeitsvorschriften und analytische Daten.....	308
	313

Kapitel 7 - Resümee 313

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Cyclodextrine

Cyclodextrine gehören zu der Familie der ringförmigen Makromoleküle, die beim enzymatischen Abbau von Stärke durch spezielle Mikroorganismen entstehen. Als Rohstoffe dienen unterschiedliche Stärkequellen, wie Mais oder Kartoffeln.¹ Im Abbauprozess werden große Mengen an Stärke und eine Reihe von Enzymen benötigt, die aus den Bakterienstämmen *BACILLUS MACERANS*², *BACILLUS CIRCULANS*³ und anderen Bacillusarten isoliert werden können. Diese sogenannten Cyclodextringlycosyltransferasen (CGTasen) durchtrennen bei der Produktion die Windung der linsgängigen Amylose-Helix der Stärke und überführen diese in cyclische Oligosaccharide, indem die jeweilige Anzahl an Glucoseeinheiten abgelöst und deren Enden ringförmig verknüpft werden (Abbildung 1.1).⁴ Der dadurch entstehende Hohlraum wird auch als Kavität bezeichnet und hat eine Größe, die abhängig von der Anzahl der Glucoseeinheiten ist.

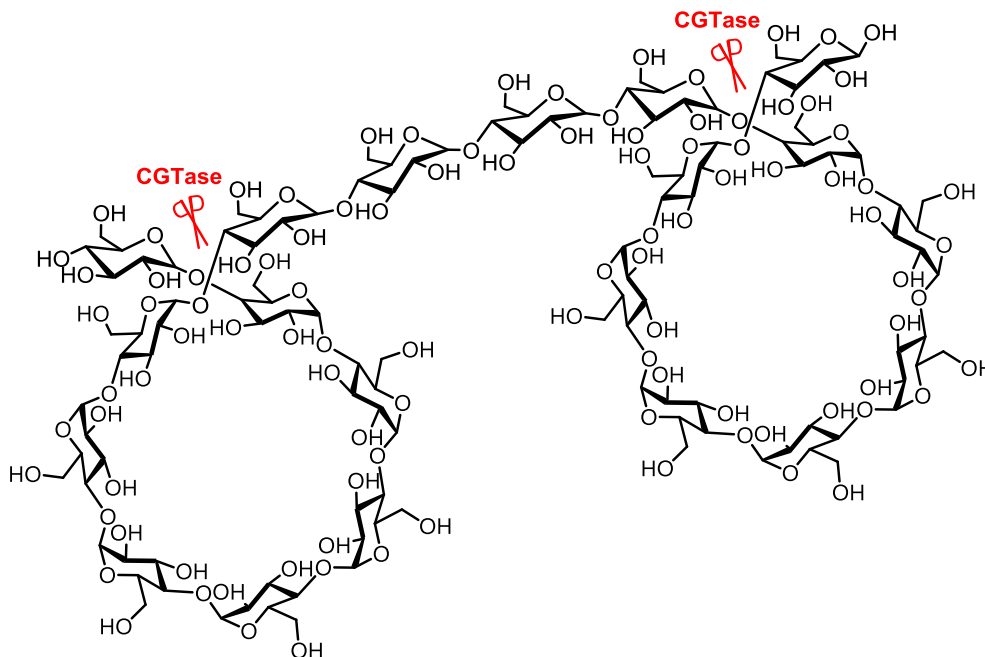


Abbildung 1.1: Enzymatische Cyclisierung von Amylose zu Cyclodextrinen.

¹ A. Biwer, G. Antranikian, E. Heinzle, *Applied Microbiology and Biotechnology* **2002**, 59, 609-617.

² H. Bender, *Carbohydr. Res.* **1990**, 206, 257-267.

³ J. J. Torres, J. L. Vila-Lato, *Proceedings of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1998**.

⁴ a) R. A. Wessling, *J. Polym. Sci., Polym. Symp.* **1985**, 72, 55; b) W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 344-362; *Angew. Chem.* **1980**, 92, 343-361.

Je nach Änderung der Reaktionsparameter wie der pH-Wert, die Temperatur oder die Reaktionsdauer, können die CGTasen weitere Reaktionen katalysieren.⁵ Dazu gehört neben der Cyclisierung auch die Kupplungsreaktion, bei der das Cyclodextrin in ein acyclisches Oligosaccharid umgewandelt und mit weiteren Glucoseeinheiten gekoppelt werden kann, wodurch ein größeres Cyclodextrin-Homolog entsteht (Abbildung 1.2). Auch die Disproportionierung und die Hydrolyse können beim enzymatischen Abbau auftreten.

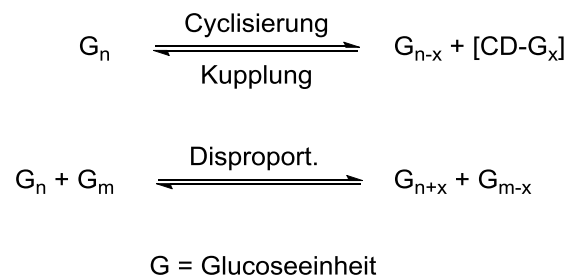


Abbildung 1.2: Mögliche Reaktionen beim enzymatischen Abbau von Stärke.

Durch den Einsatz von Glucotransferasen in Kombination mit den entsprechenden Reaktionsbedingungen, können also neue interessante Oligo- und Polysaccharide generiert werden.

Die Cyclodextrine werden ohne Hilfsmittel beim enzymatischen Abbau von Stärke als Produktgemisch erhalten, wobei β -CD das Hauptprodukt darstellt. Da hierdurch β -CD leicht in großen Mengen gewonnen werden kann, ergibt sich im Vergleich zu α -CD und γ -CD der günstigere Preis (Tabelle 1.1).

Tabelle 1.1: Aktuelle Preise der Cyclodextrine bei TCI.

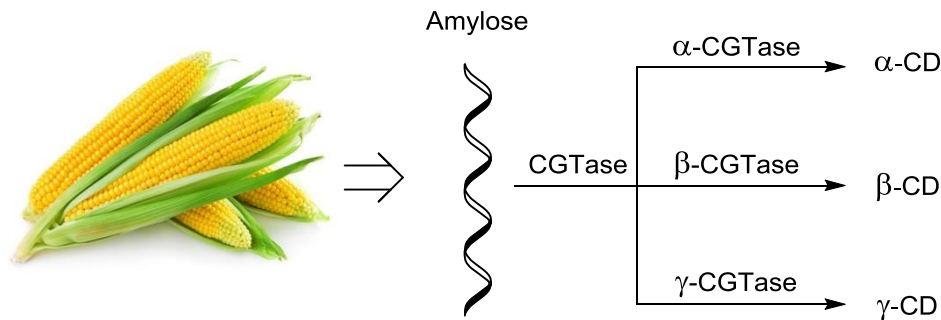
Cyclodextrin	Preis in €/100 mg
α	168
β	35
γ	252

Industriell werden die Cyclodextrine biotechnologisch hergestellt. Bei der Gewinnung ist es sehr wichtig, gezielt eine Sorte der Cyclodextrine zu produzieren. Hierfür ist das Design der CGTasen entscheidend, das durch gezielte Modifikationen der Enzyme angepasst werden kann.⁶ Dabei spielen Aminosäuren eine bedeutende Rolle, da sie je nach Funktionalisierung,

⁵ a) S. Chiba, S. Okada, S. Kiihaia, T. Shimomura, *Agric. Biol. Chem.* **1975**, 39, 2353-2357; b) H. Bender, *Carbohydr. Res.* **1978**, 65, 85-97.

⁶ a) Z. Li, M. Wang, F. Wang, Z. Gu, G. Du, J. Wu, J. Chen, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, 77, 245-255; b) Q. Qi, W. Zimmermann, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, 66, 475-485.

eine genaue Anzahl an Glucoseeinheiten bei der Cyclisierung binden und so die Größe des Cyclodextrins bestimmen können.⁷ Die schematische Transformation von Stärke in die entsprechenden Cyclodextrine mittels selektiven CGTasen wird im folgenden Schema 1.1 dargestellt.



Schema 1.1: Enzymatische Transformation von Stärke.⁸

Um die Ausbeuten der jeweiligen Cyclodextrine zusätzlich zu erhöhen und die Abtrennung zu erleichtern, werden in der Industrie selektive Komplexierungsreagenzien eingesetzt, die die Produktbildung auf die Seite des gewünschten Cyclodextrins verschieben.⁹ Dabei wird die Fähigkeit der Cyclodextrine ausgenutzt, sogenannte Wirt-Gast-Komplexe zu bilden, auf deren Eigenschaften später näher eingegangen wird. Die Cyclodextrine weisen aufgrund ihrer Molekülstruktur einen Hohlraum auf, der organische Moleküle aufnehmen kann. Da die Größe des Hohlraumes bei jedem Cyclodextrin unterschiedlich ist, können verschiedene Komplexierungsreagenzien eingesetzt werden, welche schwerlösliche Komplexe mit den entsprechenden Cyclodextrin bilden. Durch das Ausfällen der Komplexe einer Cyclodextrinsorte werden diese aus dem System entfernt, wodurch das Gleichgewicht verschoben wird. Aus diesem Grund strebt das System an, mehr Produkt zu produzieren, um das Gleichgewicht wieder herzustellen. Dadurch können Cyclodextrine in sehr guten Ausbeuten hergestellt und in einer Homologenreinheit von etwa 99% erhalten werden.¹⁰ Durch die Bildung des Wirt-Gast-Komplexes mit den spezifischen Komplexierungsreagenzien

⁷ B. A. van der Veen, J. C. M. Uitdehaag, B. W. Dijkstra, L. Dijkhuizen, *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, 1536, 336-360.

⁸ <https://www.instacart.com/whole-foods/products/413033-organic-fresh-corn-5-ct> (Stand 06.03.18).

⁹ J. Szejtli, J. T. Atwood, J. M. Lehn, *Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. 3, Cyclodextrins*, Pergamon, Oxford, **1996**.

¹⁰ G. Wenz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 851-870; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 803-822.

kommt es zusätzlich zur einfachen Aufreinigung, da der Komplex als unlöslicher Feststoff anfällt und somit leicht abgetrennt werden kann.¹¹

Cyclodextrine sind homochirale, cyclische Oligosaccharide, die aus α -1,4-glycosidisch verknüpften Glycopyranoseeinheiten bestehen.¹² Es gibt diverse Cyclodextrine die sich bedingt durch die Anzahl der Glucosebausteine in ihrer Größe unterscheiden. Jedoch sind die industriell wichtigsten Homologen mit sechs Glucoseeinheiten das α -CD, mit sieben Glucoseeinheiten das β -CD und mit acht Glucoseeinheiten das γ -CD (Abbildung 1.3).¹³

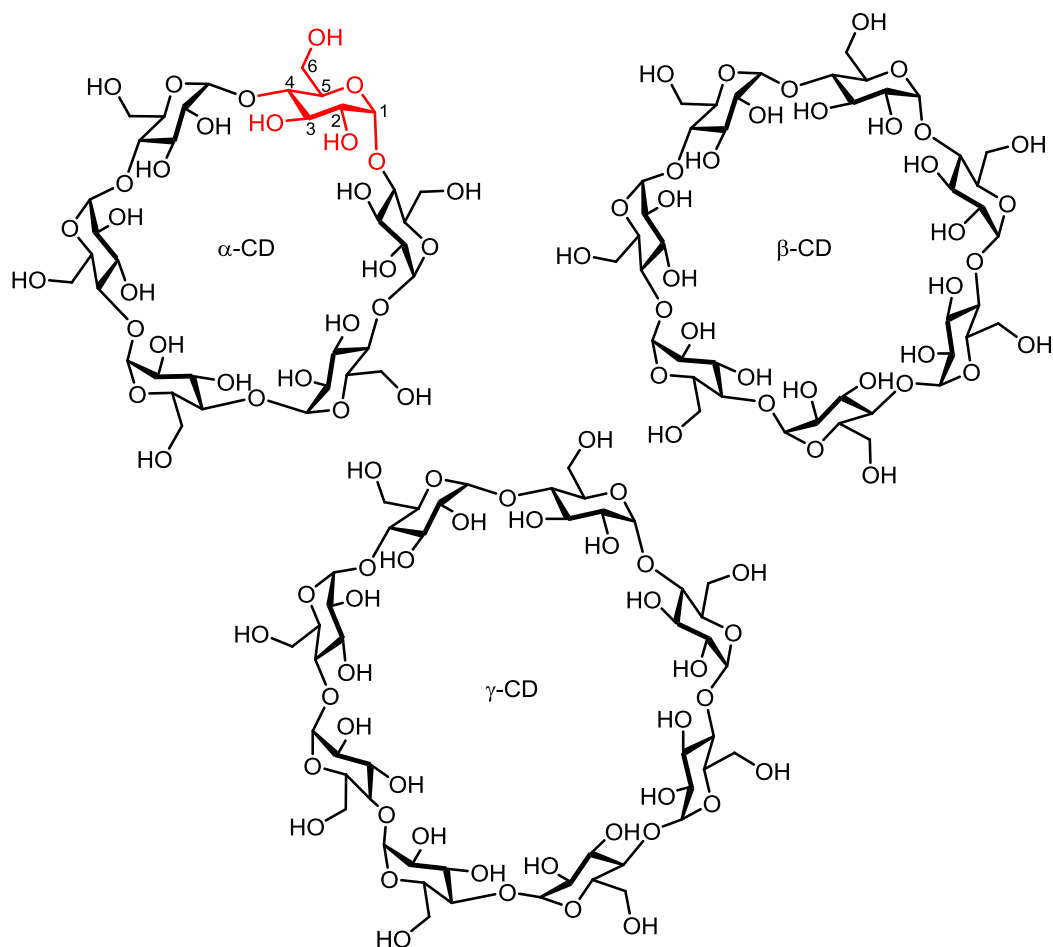


Abbildung 1.3: Molekülstruktur nativer Cyclodextrine.

¹¹ a) D. Duchêne, *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives*, Editions de Santé, Paris, **1991**; b) E. Flaschel, J. P. Landert, A. Renken, *Proc. 1st Int. Symp. on Cyclodextrins* Reidel, Dordrecht, **1982**.

¹² S. V. Ley, H. W. M. Priepke, S. L. Warriner, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2410-2412; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2290-2292.

¹³ G. Crini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940-10975.

Inzwischen konnten Makromoleküle mit bis zu 21 Glucosebausteinen isoliert und charakterisiert werden.^{14,15} Der Aufbau von Cyclodextrinen mit fünf Glucosebausteinen ist aufgrund der Ringspannung nicht möglich.¹⁶ Dem griechischen Alphabet entsprechend, werden die Cyclodextrine mit zunehmender Einheit, fortlaufend mit dem jeweiligen Präfix α - π gekennzeichnet. Im Rahmen dieser Arbeit werden zur Veranschaulichung von Cyclodextrinmolekülen unterschiedliche Darstellungsmöglichkeiten herangezogen (Abbildung 1.4).

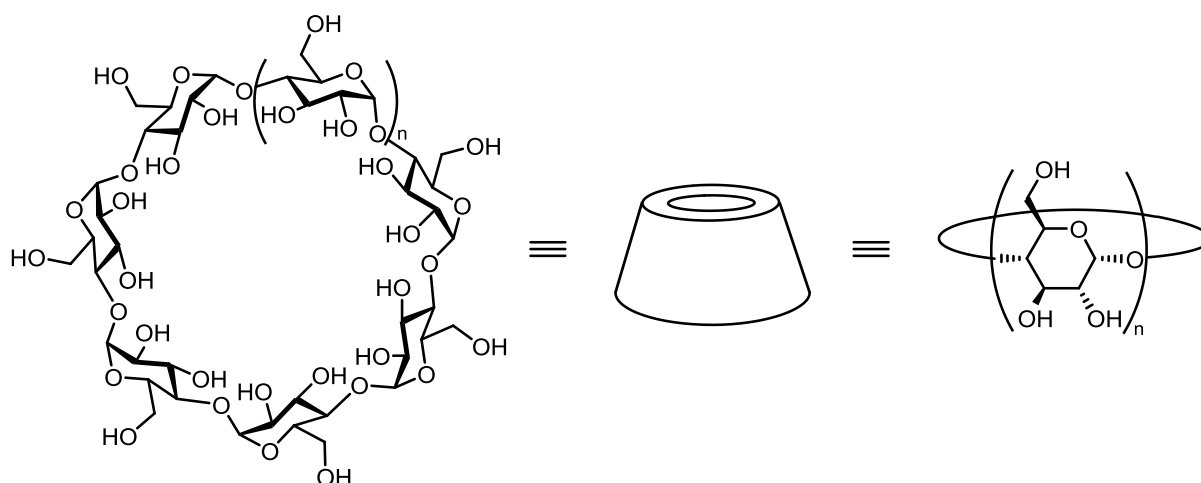


Abbildung 1.4: Mögliche Darstellungsmöglichkeiten der Cyclodextrine.

Den ersten Meilenstein in der Geschichte der Cyclodextrine legte der Pharmakologe und Chemiker ANTOINE VILLIERS im späten 19. Jahrhundert in Frankreich. 1891 veröffentlichte er in der „*Bulletin de la Societe Chimique de Paris*“ erstmalig seine Arbeit und berichtete von der Entdeckung neuartiger Abbauprodukte, die er bei der Fermentation von Kartoffelstärke mit dem Bakterium *BACILLUS AMYLOBACTER* erhalten konnte.¹⁷ Diese konnte er aufgrund der besonderen kristallinen Struktur von den restlichen unterscheiden und isolieren, jedoch nicht charakterisieren.¹⁸ Als er die physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser neuartigen Verbindungen untersuchte, führte er den Begriff der „Cellulosine“ ein, da die chemischen Eigenschaften des neu entdeckten Stoffes der Cellulose ähnelten.¹⁹

¹⁴ I. Miyazawa, H. Ueda, H. Nagase, T. Endo, S. Kobayashi, T. Nagai, *Eur. J. Pharmazeut. Sci.* **1995**, *3*, 153-162;

b) T. Endo, H. Nagase, H. Ueda, A. Shighara, S. Kobayashi, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1856-1859.

¹⁵ H. Ueda, M. Wakisaka, H. Nagase, T. Takaha, S. Okada, *J. Incl. Phenom.* **2002**, *44*, 403-405.

¹⁶ P. R. Sundarajan, Y. S. R. Rao, *Carbohydr. Res.* **1970**, *13*, 351-358.

¹⁷ A. Villiers, *Bull. Soc. Chim. Paris* **1891**, *45*, 468.

¹⁸ A. Villiers, *Compt. Rend* **1891**, *112*, 536-538.

¹⁹ a) A. Villiers, *Bull. Soc. Chim. Paris* **1891**, *46*, 470; b) A. Villiers, *Acad. Sci.* **1891**, CXII, 536.

Einen Schritt weiter kam der Mikrobiologe FRANK SCHARDINGER aus Österreich, der sich der Aufklärung des Zersetzungsprozesses von Stärke widmete. In seiner Publikation in der „*Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel*“ von 1903 veröffentlichte er seine Ergebnisse bezüglich der „Cellulosine“ von VILLIERS und berichtete, dass diese von thermophilen Bakterien gebildet werden und ein stärkebasiertes Medium für die Bildung notwendig sei.²⁰ Er isolierte einen bestimmten Bakterienstamm, *BACILLUS MACERANS*, der für die Zersetzung von Stärke in ihr kristallines Abbauprodukt verantwortlich war²¹ und führte die LANDOLD-Reaktion (Ioduhr) durch. Dabei beobachtete er zwei unterschiedliche Produkte, die er als „kristalline Polysaccharide“ bezeichnete. 1905 war er dann in der Lage, detaillierte Informationen zur Herstellung, Trennung und Aufreinigung dieser neuartigen Verbindungen zu publizieren.²² Um beide Produkte besser voneinander unterscheiden zu können, führte er die Bezeichnung „kristallines α -Dextrin“ und „kristallines β -Dextrin“ ein.²³ Da SCHARDINGER der Erste war, der die besonderen Eigenschaften dieser Dextrine erkannte, obwohl die strukturelle Aufklärung erst 30 Jahre später erfolgte, wurde er als der Gründervater der Cyclodextrine ernannt und die Cyclodextrine bis zu den 70er Jahren als SCHARDINGERS Dextrine bezeichnet.

Über zwei Jahrzehnte nach SCHARDINGERS letzter Publikation, war es HANS PRINGSHEIM, der eine prägende Bedeutung in der Forschung der Cyclodextrine gewann. Er war ein deutscher Chemiker und Biochemiker und berichtete von der chemischen Zusammensetzung dieser Dextrine und stellte die Hypothese auf, dass das α -Dextrin aus vier Glucoseeinheiten besteht, währenddessen das β -Dextrin aus sechs Glucoseeinheiten gebildet wird. Diese Annahme konnte jedoch in den folgenden Jahren widerlegt werden. Obwohl PRINGSHEIM sehr viele fehlerhafte Ergebnisse veröffentlichte, erkannte er eine bis zu diesem Zeitpunkt unbekannte, aber eine der wichtigsten Eigenschaften der Dextrine: Die Komplexierung mit Iod.

Einen bedeutenden Fortschritt in der Geschichte der Cyclodextrine machte der deutsche Chemiker KARL JOHANN FREUDENBERG. In den 1920er Jahren war er eine bekannte Persönlichkeit, aufgrund seiner Forschungen auf dem Gebiet der Naturstoffe bezüglich ihrer Struktur und Stereochemie. Da die Chemie von Polysacchariden und Stärke ebenfalls zu

²⁰ F. Schardinger, *Z. Unters. Nahr. Genussm.* **1903**, 6, 865-880.

²¹ F. Schardinger, *Wien. Klin. Wochenschr.* **1904**, 17, 207.

²² F. Schardinger, *Zentralbl. Bakteriol., Parasitenkd., Infektionskrankh. Hyg., Abt. 2* **1905**, XIV, 772.

²³ F. Schardinger, *Zentralbl. Bakteriol., Parasitenkd., Infektionskrankh. Hyg., Abt. 2* **1911**, 29, 188.

seinen Forschungsschwerpunkten zählten, konnte er 1935 eine Methode zur Herstellung von reinen Dextrinen vorstellen und führte eine Kryoskopische Molmassenbestimmung durch.²⁴ Fälschlicherweise definierte er für die Zusammensetzung des α -Dextrins fünf Glucoseeinheiten, wobei er annahm, dass das β -Dextrin aus sechs Glucoseeinheiten besteht. Außerdem erstellte er mit seinen Mitarbeitern eine Zusammenfassung aller Unterschiede der beiden Dextrine in Bezug auf die chemisch-physikalischen Eigenschaften. Anschließend konzentrierte er sich auf die glycosidische Bindung der Dextrine und untersuchte diese durch die optische Rotation.²⁵ Die aufgenommene Rotation-Zeit-Kurve zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die der Stärke. Zusätzlich stellte er fest, dass keine freie Rotation stattfindet. Nach diesen Ergebnissen widmete er sich der Strukturaufklärung. Da er fest davon überzeugt war, dass die Dextrine eine cyclische Struktur aufweisen, machte er sich zur Aufgabe, diese Hypothese zu beweisen. 1948 konnten FREUDENBERG und sein Mitarbeiter CRAMER tatsächlich die ursprüngliche These der cyclischen Struktur über die optische Aktivität experimentell bestätigen, nachdem sie erkannt hatten, dass es sich um 1,4-glycosidisch verknüpfte Moleküle handelte.²⁶ Währenddessen konnten andere Arbeitsgruppen ebenfalls die cyclische Struktur anhand Röntgenstrukturanalyse untermauern.²⁷ Später gelang es FREUDENBERG als Erster die Eigenschaft der Dextrine, Einschlussverbindungen mit diversen Molekülen einzugehen, über die im Innenraum herrschende hydrophobe Kavität zu erklären. Des Weiteren entdeckte er das γ -Dextrin und vermutete die Existenz von Homologen mit neun bzw. zehn Einheiten.²⁸

DEXTER FRENCH, ein Chemiker aus den USA, leistete ebenfalls bedeutenden Beitrag zur Aufklärung der Dextrine. Er empfand die Methode der Kryoskopischen Molmassenbestimmung von FREUDENBERG ungeeignet für die zu erforschenden Verbindungen aufgrund der hohen molekularen Massen. Daher beschäftigte er sich mit dem Röntgendiffraktometer und der Berechnung der Packungsdichte der Moleküle und konnte 1942 die exakte Masse von α - und β -Dextrinen bestimmen und so beweisen, dass diese aus sechs bzw. sieben Einheiten der Glucose bestehen.²⁹ Außerdem stellte FRENCH eine Cycloamylose-basierte Nomenklatur auf. Demnach bezeichnete er das α -Dextrin als

²⁴ K. Freudenberg, R. Jacobi, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 518, 102-108.

²⁵ K. Freudenberg, W. Rapp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, 69, 2041-2045.

²⁶ K. Freudenberg, F. Cramer, *Z. Naturforsch. B* **1948**, 3, 464.

²⁷ a) O. Kratky, B. Schneidmesser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, 71, 1413.; b) W. Borchert, *Z. Naturforsch. B* **1948**, 3, 464-465.

²⁸ K. Freudenberg, F. Cramer, *Chem. Ber.* **1950**, 83, 296-304.

²⁹ D. French, R. E. Rundle, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1651-1653.

Cyclohexaamylose und das β -Dextrin als Cycloheptaamylose. In den 1950er Jahren waren FRENCH und seine Mitarbeiter in der Lage, die exakten Molekülmassen zu bestimmen und konnte eine strukturelle Aufklärung des γ -Dextrins erreichen, die bereits von FREUDENBERG postuliert wurde. Des Weiteren konnten die geometrische Anordnung und die 1,4-glycosidische Bindung der drei Cycloamylosen bestimmt werden.³⁰

Ein Pionier im Bereich der Cyclodextrine war der Chemiker FRIEDRICH CRAMER. Als Schüler FREUDENBERGS hat er sich lange mit diesen Verbindungen befasst und betonte die wichtigste Eigenschaft der Cyclodextrine: Die Bildung von Wirt-Gast-Komplexen.³¹ Er studierte die Löslichkeit von diversen Einschlussverbindungen und erkannte als Erster die Funktion der Cyclodextrine als Katalysator.³² Den Beweis dafür lieferte er, indem er Reaktionen durchführte, die durch Cyclodextrine beschleunigt wurden.³³ Auch die Funktion als asymmetrisches Reagenz entdeckte er dabei. In den späten 60er Jahren war CRAMER in der Lage, den Mechanismus für die Bildung von Einschlussverbindungen zu erklären und leistete somit einen erheblichen Beitrag zum besseren Verständnis der Cyclodextrine.³⁴

Lange Zeit danach wurden die Cyclodextrine als kurios angesehen und deren technische Nutzen nicht erkannt. Inzwischen jedoch spielen sie eine bedeutende Rolle in der organischen Synthese. Neben den natürlich vorkommenden Cyclodextrinen werden mittlerweile auch sehr viele Cyclodextrin-Derivate hergestellt. Dies geschieht meist durch die Modifizierung der primären- bzw. sekundären Hydroxygruppen. Durch spezielle Substituenten resultieren unterschiedliche Eigenschaften, die an die Anforderungen wie die Löslichkeit, spezifische Komplexierungseigenschaften und bessere Beständigkeit gegenüber Licht und Sauerstoff angepasst werden können. Es intensivieren sich die Forschungen in diesem Bereich, was zu einer stetig steigenden Anzahl an Veröffentlichungen beiträgt (Abbildung 1.5). Seit drei Jahrzehnten verzeichnet die Forschung auf diesem Gebiet einen extremen Zuwachs und die Anzahl der Publikationen beträgt zum jetzigen Zeitpunkt mehr als 1000 Veröffentlichung im Jahr.

³⁰ D. French, D. Knapp, J. H. Pazur, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5150-5152.

³¹ F. Cramer, *Angew. Chem.* **1952**, *64*, 136; b) F. Cramer, *Einschlussverbindungen (Inclusion Compounds)*, Springer-Verlag, Berlin, **1954**.

³² F. Cramer, *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 49-56.

³³ F. Cramer, W. Dietsche, *Chem. Ind.* **1958**, *28*, 892.

³⁴ F. Cramer, H. Hettler, *Naturwissenschaften* **1967**, *54*, 625-632.

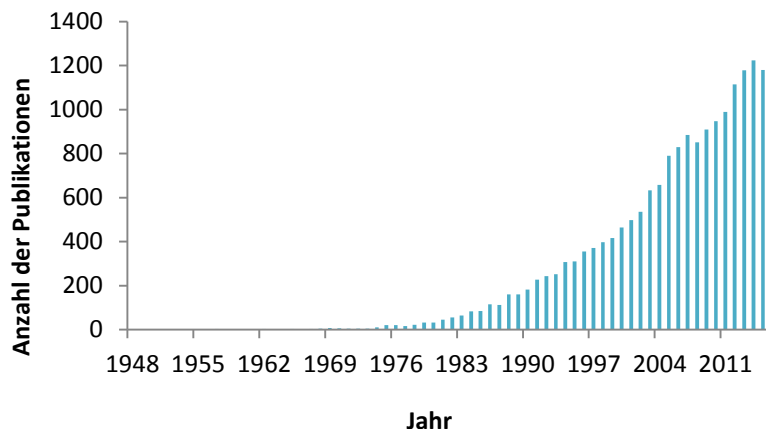


Abbildung 1.5: Anzahl der Publikationen für den Begriff „Cyclodextrine“.³⁵

Strukturell bestimmt bei jedem Cyclodextrin die Ringgröße die Hohlraumgröße. Durch die Tatsache, dass Glucopyranosen, bedingt durch die sterische Wechselwirkung mit anderen Substituenten, bevorzugt die 4C_1 -Konformation einnehmen, resultiert eine konische Molekülform, dessen dreidimensionale Struktur einem hohlen Kegelstumpf gleicht.³⁶ In Abbildung 1.6 sind wesentliche charakteristische Eigenschaften der Cyclodextrine zusammengefasst.

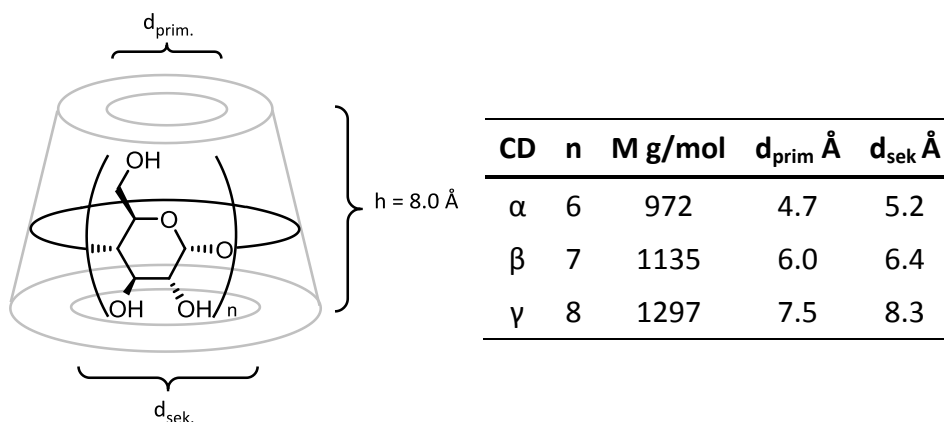


Abbildung 1.6: Daten zu der Molekülstruktur der Cyclodextrine.^{4b}

Dadurch befinden sich auf der Seite des größeren Durchmessers d_{sek} die sekundären Hydroxygruppen, wohingegen die primären Hydroxygruppen auf der schmalen Seite des Moleküls liegen (d_{prim}).³⁷ Die freie Rotation dieser primären Hydroxygruppen sorgt für die effektive Verringerung des Innendurchmessers und leistet somit ihren Beitrag zur konusförmigen Struktur. Die Wasserstoffatome und die glycosidischen Sauerstoffbrücken

³⁵ abgerufen bei SciFinder am 17.01.2018.

³⁶ M. Sakurai, M. Kitagawa, H. Hoshi, Y. Inoue, R. Chûjô, *Carbohydr. Res.* **1990**, *198*, 181-191.

³⁷ M. E. Davis, M. E. Brewster, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 1023-1035.

zeigen in das Innere des Moleküls, sodass die nicht-bindenden Elektronen der glycosidischen Sauerstoffatome in die Kavität ragen und eine hohe Elektronendichte erzeugen. Daraus ergibt sich ein Molekül mit polarer Außenseite und lipophilem Innenraum. Jede Struktur dieser Moleküle gewährleistet somit auch die Löslichkeit in wässrigen Medien und das Komplexbilden von organischen Molekülen, wodurch die Unterschiede der Cyclodextrine untereinander deutlich werden. Die unterschiedliche Löslichkeit der nativen Cyclodextrine resultiert aus der Molekülstruktur und der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen. In jedem Cyclodextrin kommt es zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den OH-Gruppen der C2-Position und der benachbarten C3-Position.³⁸ Das β -Cyclodextrin weist mit 18.5 g/L bei 25 °C die schlechteste Löslichkeit in Wasser auf, wobei diese Tatsache damit zu erklären ist, dass zwischen den beiden Positionen eine nahtlose Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen vorliegt.³⁹ Da das α -Cyclodextrin, bedingt durch die verdrehte Anordnung einer Glucoseeinheit, nur unvollständig H-Brücken bilden kann (4 von möglichen 6), erfolgen Wasserstoffbrückenbindungen zu den umgebenen Wassermolekülen. Dies erklärt die gute Löslichkeit des α -Cyclodextrin mit 145 g/L in Wasser. Eine noch bessere Löslichkeit besitzt γ -Cyclodextrin mit 232 g/L, was der flexiblen Struktur geschuldet ist. Mittels chemischer Modifizierung kann die Löslichkeit jedes einzelnen Cyclodextrins verbessert werden. Beispielsweise kann es durch Methylierung der freien Hydroxygruppen nicht mehr zu intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen kommen, wodurch eine Erhöhung der Löslichkeit in Wasser gewährleistet werden kann.⁴⁰

Im Allgemeinen entwickelte sich die Untersuchung von Einschlussverbindungen in der supramolekularen Chemie erst in den letzten 40 Jahren zu einem maßgeblich bedeutenden Forschungsgebiet. Dabei geht es hauptsächlich um intermolekulare Wechselwirkung von mindestens zwei Struktureinheiten, die im Zusammenspiel bestimmte Funktionen an den Tag legen können. Die daraus resultierende dreidimensionale Struktur kann nach dem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“, wie bereits von FISCHER im 19. Jahrhundert definiert,⁴¹ interagieren und bestimmte Wirkungen erzielen. Vor allem in biologischen Prozessen sind diese Interaktionen von großer Bedeutung. Sowohl einfachste Rezeptorsysteme als auch Supramoleküle sind in der Lage, Verbindungen zu erkennen und diese als Gastmoleküle in

³⁸ J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1754.

³⁹ S. Hbaieb, R. Kalfat, Y. Chevalier, N. Amdouni, H. Parrot-Lopez, *Mat. Sci. Eng. C* **2008**, *28*, 697-704.

⁴⁰ K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045-2076.

⁴¹ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985-2993.

ihrem Hohlraum einzuschließen. Durch diese Einschlussverbindungen wird es unter anderem ermöglicht, Erkennungseinheiten zu identifizieren, Transportmechanismen durchzuführen und Katalysereaktionen umzusetzen.⁴² Die ersten Meilensteine auf diesem Gebiet legte 1967 PEDERSEN mit der Synthese von Kronenethern, die in ihrer Größe variieren und unterschiedliche Alkalimetalle binden können.⁴³ Darauf aufbauend konnte die Arbeitsgruppe um LEHN durch die Modifizierung von Kronenethern Kryptanden herstellen, die mit spezifischen Einheiten wechselwirken können.⁴⁴ Später studierte CRAM die Verbindungsklasse der Sphäranden, die ebenfalls Einschlussverbindungen bilden (Abbildung 1.7).⁴⁵

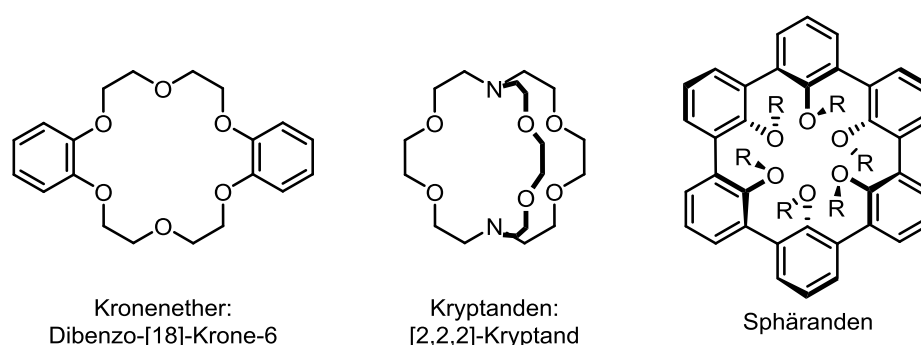


Abbildung 1.7: Erste Einschlussverbindungen.

In den folgenden Jahren rückten Cyclodextrine durch ihre herausstechenden Eigenschaften im Bereich der Einschlussverbindungen und der Löslichkeit immer mehr in den Vordergrund. Durch intensive Forschungsarbeiten erstrecken sich die Anwendungsmöglichkeiten der Cyclodextrine über ein sehr breites Spektrum. Hierbei wird hauptsächlich die Eigenschaft der Cyclodextrine ausgenutzt, in wässriger Lösung und im kristallinen Zustand mit vielen hydrophoben Gast-Komponenten Einschlussverbindungen einzugehen, indem sie diese im Inneren des Hohlraums aufnehmen.³⁸ Während Cyclodextrine als Wirt-Komponente fungieren, werden andere Moleküle, die Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können, als Gastmoleküle bezeichnet (Abbildung 1.8). Es ist eine Vielzahl an Strukturen bekannt, die als Gast-Komponente dienen können. Dabei sind die wichtigsten Voraussetzungen die Größe und die Geometrie des Gastmoleküls, um in die Kavität des Cyclodextrins zu passen. Außerdem müssen zwischenmolekulare Wechselwirkungen im Hohlraum ausgebildet

⁴² F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, 2 Aufl., Teubner, Bonn, 1992.

⁴³ C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495-2496.

⁴⁴ B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2885-2888.

⁴⁵ D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6752-6754.

werden.⁴⁶ Die Stabilität eines Komplexes hängt also davon ab, welche dreidimensionale Struktur des Gastmoleküls besitzt und wie sehr es die Kavität ausfüllt. Dementsprechend kann jedes Cyclodextrin bestimmte Stoffklassen einschließen und Einschlussverbindung bilden.⁴⁷ Aliphatische Moleküle wie Carbonsäuren oder Alkohole können von α -Cyclodextrinen komplexiert werden,⁴⁸ wobei aromatische Moleküle und Heterocyclen besser in die Kavität des β -Cyclodextrins passen. Das γ -Cyclodextrin kann größere Gastmoleküle wie Anthracen⁴⁹ oder Tetracen⁵⁰ einschließen.

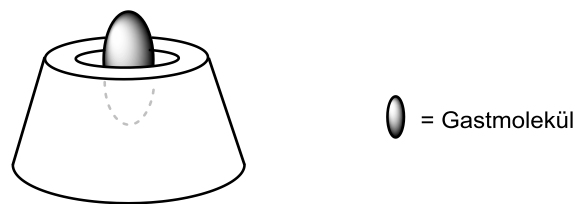
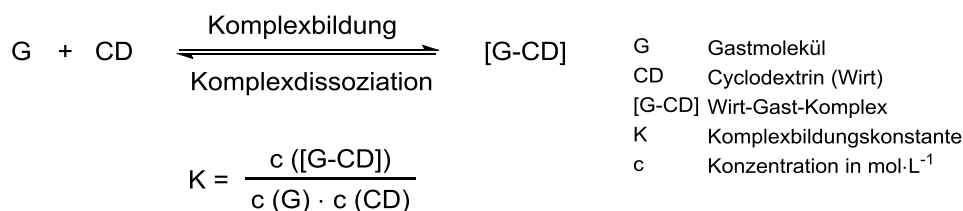


Abbildung 1.8: Wirt-Gast-Komplex.

Die Stabilität eines Wirt-Gast-Komplexes wird durch die Komplexbildungskonstante K beschrieben. Das dynamische Gleichgewicht bei der Komplexierung wird mit der folgenden Formel dargestellt (Schema 1.2).⁹



Schema 1.2: Berechnung der Komplexbildungskonstante.

Um einen Wirt-Gast-Komplex zu bilden, müssen bestimmte Schritte durchlaufen werden.⁵¹ Zunächst liegt um jedes Cyclodextrinmolekül eine Hydratstruktur vor, die mit den Hydroxygruppen wechselwirkt. Die treibende Kraft für die Bildung eines Komplexes ist der Austausch der Wassermoleküle aus dem Hohlraum gegen die Gastmoleküle unter Zunahme der Entropie (hydrophober Effekt).⁴⁶ Diese Gastmoleküle besitzen meist hydrophobe Eigenschaften und können somit günstigere Wechselwirkungen mit dem ebenfalls

⁴⁶ J. Szejtli, *Pure Apply. Chem.* **2004**, *76*, 1825-1845.

⁴⁷ M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875-1917.

⁴⁸ A. Harada, T. Nishiyama, Y. Kawaguchi, M. Okada, M. Kamachi, *Macromolecules* **1997**, *30*, 7115-7118.

⁴⁹ F. Cramer, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 115-120.

⁵⁰ H. M. Wang, G. Wenz, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2390-2399.

⁵¹ F. Cramer, W. Saenger, H. Ch. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 14-20.

hydrophoben Hohlraum ausbilden als die Wassermoleküle. Schließlich werden intermolekulare Wechselwirkungen zwischen Wirt- und Gastmolekül und eine Hydratstruktur um den kompletten Wirt-Gast-Komplex ausgebildet (Abbildung 1.9).

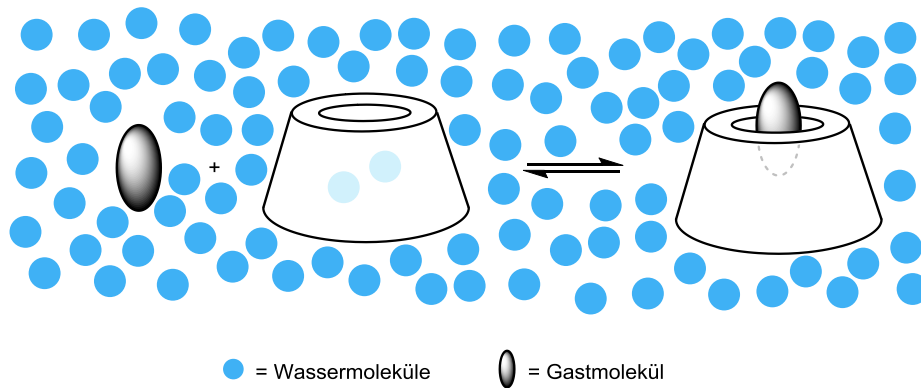


Abbildung 1.9: Schematische Darstellung der Komplexbildung.

Die Stabilität eines solchen Komplexes ist im Vergleich zu anderen chemischen Bindungen relativ schwach, da die Bindungen nur über Van-der-Waals-Kräfte ausgebildet werden. Daher kann das Gastmolekül zu jeder Zeit leicht unter bestimmten Bedingungen wieder freigesetzt werden und beide Komponenten bleiben chemisch unverändert.

Durch die besondere Fähigkeit der Cyclodextrine, Einschlussverbindungen zu bilden, ergibt sich eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten, die unterschiedliche Bereiche abdecken und im Folgenden zusammengefasst sind (Abbildung 1.10).

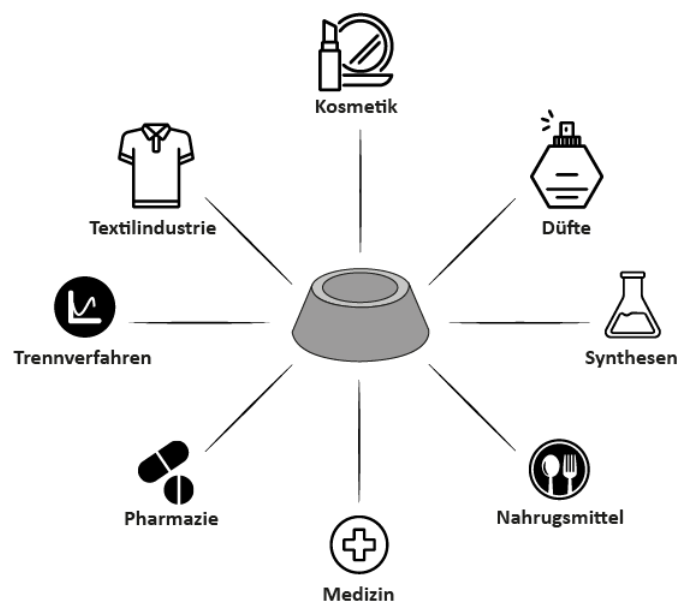


Abbildung 1.10: Anwendungsmöglichkeiten der Cyclodextrine.

Diese Komplexbildungen können sehr viele bedeutende Effekte bewirken, wie beispielsweise:⁵²

- Stabilisierung gegen Licht oder Oxidation
- Lösungsvermittlung, wie die Steigerung der Wasserlöslichkeit
- kontrollierte Abgabe in bestimmten Dosen über einen definierten Zeitraum
- Maskierung von Geruch und Geschmack
- Erhöhung von Bioverfügbarkeit
- Fixierung von Flüssigkeiten als Feststoffe

Cyclodextrine finden seit 1980 Verwendung in Nahrungsmitteln. Hauptsächlich werden sie zur Stabilisierung von öligen Aromen wie Menthol oder Vanilin eingesetzt, die zu Feststoffen komplexiert werden.⁵³ Diese Komplexierung von Flüssigkeiten zu Feststoffen bringt einige Vorteile für die Industrie mit sich. Abgesehen davon, dass die Verarbeitung erleichtert wird, sind keine aufwändigen Verpackungen von Nöten und es kommt zu einer drastischen Erhöhung der Haltbarkeit.⁵⁴ Auch Fettsäuremoleküle können in die Kavität eingeschlossen werden. Da Omega-3-,6- und 9-Fettsäuren sehr instabil sind und durch Luftsauerstoff zersetzt werden, führt die Komplexierung mittels Cyclodextrinen zur Stabilisierung der Verbindungen. Zusätzlich wird die Eigenschaft der Maskierung von Geruchs- und Geschmacksstoffen zur Nutzen gemacht.⁵⁵ Hierbei werden nicht nur Bitterstoffe kaschiert, sondern auch übel riechende Duftstoffe, welche in Fisch- und Knoblauchöl vorkommen. Auch kommen Cyclodextrine zur Stabilisierung von Vitaminen wie Vitamin A oder D zum Einsatz, da diese an Luft durch photochemische Reaktionen oder Oxidation zersetzt werden können. Dieser Prozess der Zersetzung wird durch den Kontakt mit anderen Komponenten beschleunigt, sodass die Vitamine in Nahrungsmitteln als Einschlussverbindungen stabilisiert werden müssen.

Raumsprays zur Geruchsneutralisation und Waschmittel können ebenfalls Cyclodextrin-basierte Inhaltsstoffe enthalten, um unerwünschte Gerüche zu unterdrücken. In Textilerfrischern, wie Febreze® finden Cyclodextrine Einsatz und können Schweiß-, Essens- und Rauchgerüche maskieren, indem die Duftstoffe von unangenehmen Gerüchen

⁵² H. Dodziuk, *Cyclodextrins and their complexes*, 1. Auflage, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2006**.

⁵³ L. Szente, J. Szejtli, *Trends Food Sci. Technol.* **2004**, *15*, 137-142.

⁵⁴ V. B. Patravale, S. D. Mandawgade, *Int. J. Cosmetic Science* **2008**, *30*, 19-33.

⁵⁵ G. Astray, C. Gonzalez-Barreiro, J. C. Mejuto, R. Rial-Otero, J. Simal-Gándara, *Food Hydrocoll.* **2009**, *23*, 1631-1640.

komplexiert und somit neutralisiert werden.⁵⁶ Die Eigenschaft der Cyclodextrine Duftstoffe kontrolliert freizusetzen, wird in Waschmitteln und Weichspülern ausgenutzt. Über einen definierten Zeitraum können Duftstoffe die Kavität verlassen, um somit einen längeren Frischduft zu ermöglichen.

Cyclodextrine finden ebenfalls in der Kosmetik Einsatz und werden hier aufgrund der stabilisierenden Wirkung verwendet.⁵⁷ Anti-Aging-Produkte beinhalten Stoffe, die die Lipidmoleküle der Haut gegenüber Hautalterung oder UV-bedingte Schädigungen schützen. Solche Verbindungen, wie Retinol weisen eine hohe Empfindlichkeit auf und können an der Luft oder temperaturbedingt zersetzt werden. Mittels Komplexierung kann dem somit entgegengewirkt werden.⁵⁸

In analytischen Trennverfahren sind Cyclodextrine mittlerweile essentiell, denn sie sind in der Lage, Gemische von Stereoisomeren und Enantiomeren zu trennen. Daher werden funktionalisierte Cyclodextrine in der Chromatographie als stationäre Phase eingesetzt oder werden als chirale Additive in der mobilen Phase verwendet.⁵⁹ Dadurch kann die Trennung von Enantiomerenmischungen in analytischen Verfahren wie in der Gaschromatographie (GC)⁶⁰, Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC, engl.: high performance liquid chromatography)^{61,62} oder Kapillarelektrophorese (CE, engl.: capillary electrophoresis)⁶³ gewährleistet werden. Die Trennung von chemisch sehr ähnlichen Substanzen bzw. von Enantiomeren erfolgt durch bestimmte Cyclodextrinderivate mit unterschiedlichen Substitutionsmustern, wobei der mechanistische Ablauf der Enantiomertrennung noch nicht aufgeklärt ist. Enantiomere wechselwirken unterschiedlich stark mit den chiralen Cyclodextrinen.⁶⁴ Die gebildeten Einschlussverbindungen sind somit Diastereomere und besitzen verschiedene Komplexierungsenthalpien, sodass die Enantiomere aufgrund einer

⁵⁶ T. Trinh, J. P. Cappel, P. A. Geis, M. L. Mccarty, D. Pilosof, S. Schmaedecke Zwerdler, Patent WO 1996004937 A1, **1996**.

⁵⁷ E. Schollmeyer, *J. Cosmet. Sci.* **2002**, *191*, 185-191.

⁵⁸ H. M. C. Marques, *Flavour Fragr. J.* **2010**, *25*, 313-326.

⁵⁹ E. Schneiderman, A. M. Stalcup, *J. Chromatogr. B* **2000**, *745*, 83-102.

⁶⁰ a) V. Schurig, *J. Chromatogr. A* **2001**, *906*, 275; b) W. A. König, *Gas Chromatographic Enantiomer Separation with Modified Cyclodextrins*, Hüthig Verlag, Heidelberg, **1992**.

⁶¹ a) S. M. Han, *Biomed. Chromatogr.* **1997**, *11*, 259-271; b) Y. Wang, D. J. Young, T. T. Y. Tan, S.-C. Ng, *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 5103-5108.

⁶² F. Bressolle, M. Audran, T. N. Pham, J. J. Vallon, *J. Chromatogr. B* **1996**, *687*, 303-336.

⁶³ B. Chankvetadze, G. Endresz, G. Blaschke *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 141-153.

⁶⁴ a) M. V. Rekharsky, R. N. Goldberg, F. P. Schwarz, Y. B. Tewari, P. D. Ross, Y. Yamashoji, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8830-8840; b) Y. Liu, Y. M. Zhang, S. X. Sun, Y. M. Li, R. T. Chen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1609-1613.

geringen Enthalpiedifferenz ihrer Einschlussverbindungen chromatographisch getrennt werden können.

Des Weiteren sind Cyclodextrine in organischen Synthesen nicht mehr wegzudenken und kommen in zahlreichen Einsatzmöglichkeiten vor. Zum einen können sie als Katalysatoren⁶⁵ in wässrigen Systemen fungieren, welche verschiedenste Reaktionen katalysieren können. Zum anderen können sie als Stabilisatoren für Nanopartikel in Wasser eingesetzt werden.⁶⁶ Außerdem sorgen sie aufgrund ihrer Chiralität für eine Erhöhung der Selektivität und können als asymmetrisches Reagenz Einsatz finden.⁶⁷ Dadurch kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert und höhere Substrat-, Enantio- oder Regioselektivität erreicht werden. Beispiele für Cyclodextrin-basierte Übergangsmetallkomplexe sind in Abbildung 1.11 dargestellt.

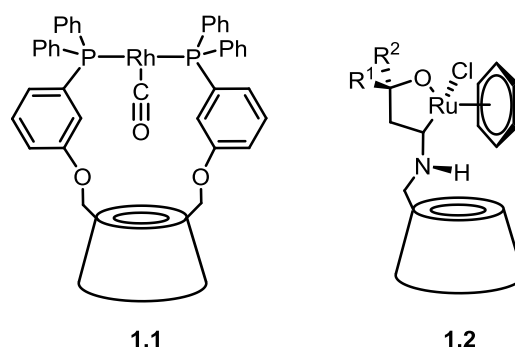


Abbildung 1.11: Cyclodextrin-basierte Übergangsmetallkomplexe.

Die Arbeitsgruppe um MATT berichtete die Synthese des α -Cyclodextrin-Rhodiumkomplexes **1.1** und setzte ihn in der Hydroformylierung von 1-Octen ein.⁶⁸ Im wässrigen Medium konnte eine hohe Chemoselektivität von >99% und eine gute Regioselektivität erreicht werden. SCHLATTER veröffentlichte seine Untersuchungen mit dem β -Cyclodextrin-Rutheniumkomplex **1.2**, der in der enantioselektiven Reduktion von aromatischen und aliphatischen Ketonen Verwendung fand. Dabei konnten mit unterschiedlichen Resten Ausbeuten bis zu 90% und ein *ee* von 97% erzielt werden.⁶⁹

Selbst in der Textilindustrie ist heutzutage die Forschung mit Cyclodextrinen weit intensiviert worden, denn der Fokus liegt nicht mehr nur in der Waschbeständigkeit und dem

⁶⁵ a) K. Takahashi, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2013-2034; b) S. Liu, J. Xiao, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *270*, 1-43;

c) K. H. Shaughnessy, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643-710.

⁶⁶ S. Noël, B. Léger, A. Ponchel, K. Philippot, A. Denicourt-Nowicki, A. Roucoux, E. Monflier, *E. Catal. Today* **2014**, *235*, 20-32.

⁶⁷ a) F. Macaev, V. Boldescu, *Symmetry* **2015**, *7*, 1699-1720; b) H. M. Shen, H. B. Ji, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8360-8367;

c) F. Hapiot, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *10*, 1571-1578.

⁶⁸ D. Armspach, D. Matt, *Chem. Commun.* **1999**, 1073-1074.

⁶⁹ A. Schlatter, M. K. Kundu, W. D. Woggon, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6899-6902.

Tragekomfort, sondern auch in der Oberflächenfunktionalisierung von unterschiedlichen Fasern wie Polyester oder Baumwolle.⁷⁰ Dabei ist die Zielsetzung, Produkte auf den Markt zu bringen, die unter anderem antimikrobielle, geruchsunterdrückende oder gar UV-resistente Eigenschaften aufweisen. Dabei kommen Cyclodextrine zum Einsatz, die Geruchsstoffe wie Schweiß in ihre Kavität binden und somit die Fähigkeit zur Maskierung unangenehmer Gerüche ausnutzen können (Abbildung 1.12, links). Des Weiteren können zuvor komplexierte Verbindungen wie Duftstoffe kontrolliert freigesetzt werden (Abbildung 1.12, rechts).⁷¹ Auch Wirkstoffe können in die Kavität eingelagert und nach und nach an den Körper abgegeben werden, um beispielsweise Allergien oder der Hautkrankheit Neurodermitis entgegenzuwirken.⁷² Die Cyclodextrine werden hierzu auf verschiedene Textilfaser immobilisiert, um so als Wirt-Komponenten die chemisch-physikalischen Eigenschaften der Gastmoleküle zu ändern.

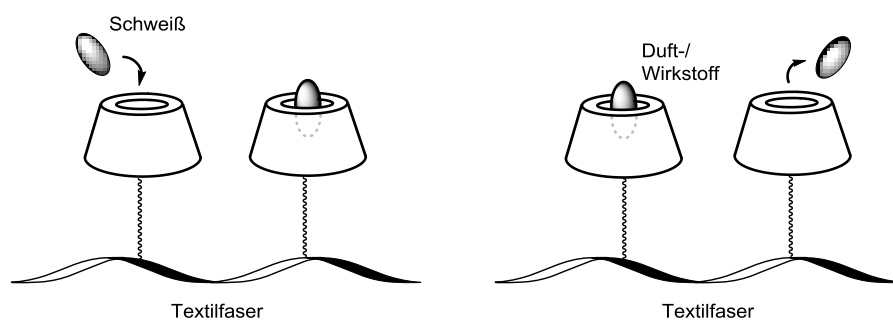


Abbildung 1.12: Oberflächenmodifizierung von Textilfaser mit Cyclodextrinen.

Als ein sehr wichtiger Anwendungsbereich ist ebenfalls die Pharmazie zu nennen.⁷³ Hier werden Cyclodextrine und ihre Derivate eingesetzt, um die Löslichkeit von Wirkstoffen zu gewährleisten, die aufgrund ihrer Lipophilie nicht wasserlöslich sind. Dabei wird die wasserunlösliche Substanz mithilfe der Cyclodextrine als Wirt-Gast-Komplex zu lipophilen Membranen transportiert, der Wirkstoff freigesetzt, welcher somit in die Membran diffundieren kann (Abbildung 1.13).⁷⁴ Dabei durchdringt das Cyclodextrin die biologische Membran aufgrund seiner Hydrathülle und der Größe nicht.

⁷⁰ J. Szejtli, *Starch/Stärke* **2003**, *55*, 191-196.

⁷¹ E. Schollmeyer, H. J. Buschmann, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2001**, *40*, 169-172.

⁷² K. Cal, K. Centkowska, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, *68*, 467-478.

⁷³ a) M. E. Brewster, T. Loftsson, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 645-666; b) T. Loftsson, T. Järvinen, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1999**, *36*, 59-79.

⁷⁴ T. Loftsson, M. E. Brewster, *J. Pharm. Pharmacol.* **2011**, *63*, 1119-1135.

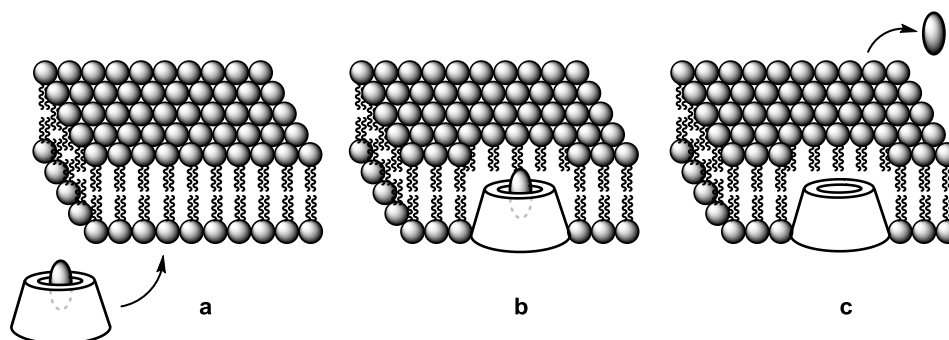
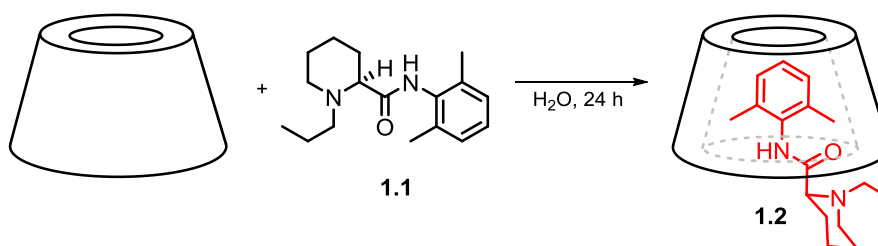


Abbildung 1.13: Schematische Darstellung des Wirkstofftransportes: (a) Transport des hydrophilen Wirt-Gast-Moleküls zur Membran; (b) Eindringen in die Membran durch lipophile Eigenschaften; (c) Kontrollierte Freigabe des Wirkstoffs.

Dadurch kann eine kontrollierte Abgabe des Wirkstoffes eingestellt und dieser über einen bestimmten Zeitraum dem Organismus zugeführt werden. Diese Einschlussverbindungen können mittlerweile über verschiedene Wege dem menschlichen Körper verabreicht werden, beispielsweise als Tabletten, Lösungen, in Form von Augentropfen, Salben, Infusionen uvm.⁷⁵ Einige bekannte Medikamente, bei denen Cyclodextrine zum Einsatz kommen, sind IBUPROFEN, VOLTAREN und CETIRIZIN.^{73a}

Ein Beispiel für eine in der Medizin verwendete Lokalanästhetikum ist ROPIVACAIN, das durch die 1:1-Komplexierung mit einem modifizierten β -Cyclodextrin eine längere Wirkungsdauer und geringere Toxizität aufweist, im Vergleich zu dem reinen Wirkstoff (Schema 1.3).⁷⁶ Die Stabilisierung des Komplexes geschieht durch die Ausbildung von Van-der-Waals-Kräften und Wasserstoffbrückenbindungen zwischen beiden Komponenten.



Schema 1.3: Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes zwischen einem β -Cyclodextrin und ROPIVACAIN.

Eine weitere biomedizinische Anwendung auf Basis von modifiziertem β -Cyclodextrin ist die Stabilisierung von Prostaglandinen.⁷⁷ Dabei handelt es sich um einen Wirkstoff zur Gefäßerweiterung und Blutdrucksenkung, der bei der Therapie von Thrombose eingesetzt wird, da Prostaglandin E₁ eine inhibierende Wirkung auf die Aggregation von Thrombozyten

⁷⁵ R. A. Rajewski, V. J. Stella, *J. Pharm. Sci.* **1996**, *85*, 1142-1169.

⁷⁶ D. R. de Araujo, S. S. Tsuneda, C. M. Cereda, F. Carvalho del G. F., P.S. Preté, S. A. Fernandes, F. Yokaichiya, M. K. Franco, I. Mazzaro, L. F. Fraceto, A. de F. A. Braga, E. de Paula, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2008**, *33*, 60-71.

⁷⁷ Fu-gen Gua, Fu-de Cuia, Yong-liang Gao, *Int. J. Pharm.* **2005**, *290*, 101-108.

hat. Um die schlechte Löslichkeit in wässrigen Medien zu umgehen und die Stabilität zu verbessern, kommen hierbei Cyclodextrine zum Einsatz.

Aus den oben genannten Gründen und den aufgeführten Anwendungsbeispielen wird ersichtlich, dass Cyclodextrine essenziell für viele verschiedene Bereiche sind und heutzutage aus dem Alltag nicht mehr wegzudenken sind.

1.2 Carbene

Aufgrund der vier Valenzelektronen, weisen Kohlenstoffatome in organischen-chemischen Verbindungen meist eine Vierbindigkeit auf. Diese Tatsache gilt jedoch nicht für eine besondere Klasse von Verbindungen, den Carbenen. Die spezielle und seltene Elektronenkonfiguration des beteiligten Kohlenstoffatoms sorgt dafür, dass nur zwei der vier Valenzelektronen kovalente Bindungen zu benachbarten Atomen ausbilden, während die restlichen zwei Elektronen in nicht-bindenden Orbitalen des Kohlenstoffatoms verbleiben. Generell sind Carbene neutrale Substanzen, die durch die oben genannten Eigenschaften einen zweiwertigen Kohlenstoff mit einem Elektronensextett besitzen.⁷⁸ Die beiden nicht-bindenden Orbitale können auf zwei verschiedene Arten besetzt werden (Abbildung 1.14). Der Besetzungszustand im Molekül hängt davon ab, in welchen beteiligten Orbitalen sich die Elektronen aufhalten. In einem Singulett-Carben sind die beiden Elektronen mit gepaartem Spin im sp^2 -Hybridorbital, wobei das p-Orbital unbesetzt bleibt (a). Im Gegensatz dazu befinden sich die Elektronen in einem Triplett-Carben mit parallelem Spin in unterschiedlichen p-Orbitalen (b).^{79,80}

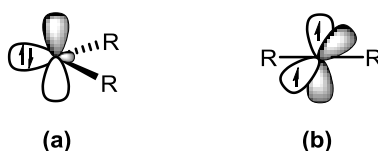


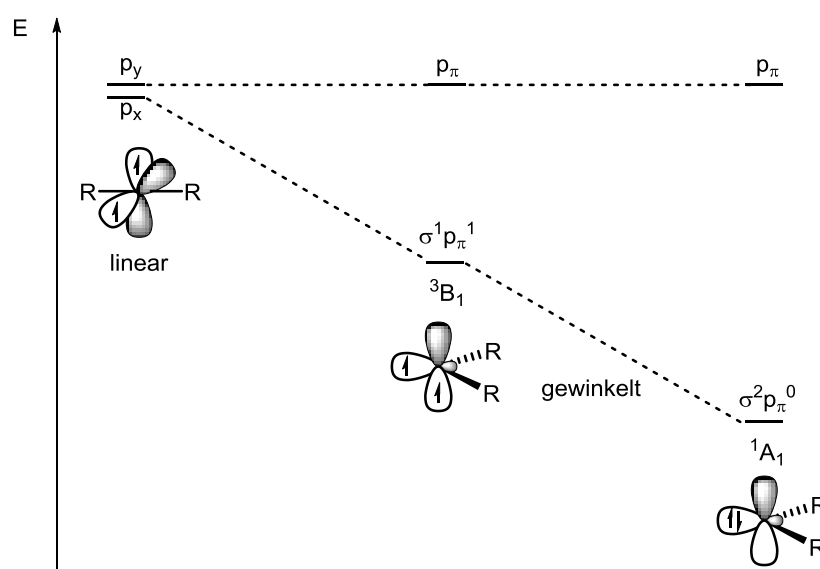
Abbildung 1.14: Singulett- (a) und Triplett-Carben (b).

⁷⁸ P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 862-8928.

⁷⁹ D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39-91.

⁸⁰ F. Glorius, *Topics in Organometallic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, **2007**.

Triplett-Carbene können durch sterische Abschirmung stabilisiert werden, wohingegen die Stabilität eines Singulett-Carbens hauptsächlich durch die elektronischen Faktoren am Carbenkohlenstoff bestimmt wird und dabei sowohl mesomere als auch induktive Effekte zum Tragen kommen. Die energetische Lage beider Carbene wird stark durch die Substituenten beeinflusst. Aufgrund des Hybridisierungszustandes können die Carbene gewinkelt oder linear vorliegen.⁸¹ Das Kohlenstoffatom im Triplett-Carben ist sp -hybridisiert und besitzt zwei entartete nicht-bindende Orbitale (p_x , p_y). Diese lineare Geometrie des Triplettzustandes stellt jedoch eine Ausnahme dar, sodass der gewinkelten Geometrie höhere Bedeutung zugeschrieben wird. Generell kann man zwischen einigen gewinkelten Konfigurationen differenzieren, bei denen die beiden nicht-bindenden Elektronen die leeren Orbitale p_π und σ unterschiedlich besetzen können. Die Grenzorbitale und die mögliche elektronische Konfiguration von Carbenen werden zum besseren Verständnis im folgenden Schema dargestellt.⁸¹ Elektronen mit parallelem Spin jeweils im p_π - und σ -Orbital weisen einen Triplett-Grundzustand ($\sigma^1 p_\pi^1$) auf, auch als 3B_1 bezeichnet. Hierbei liegt das Kohlenstoffatom sp^2 -hybridisiert vor und das p_π -Orbital (analog zu p_y) der sp^2 -Hybridisierung besitzt eine ähnliche energetische Lage wie die beiden entarteten nicht-bindenden Orbitale der sp -Hybridisierung. Das neue sp^2 -Hybridorbital wird durch den partiellen s -Charakter in eine energetisch günstigere Lage gesenkt und als σ -Orbital bezeichnet (Schema 1.4).



Schema 1.4: Energieprofil der Grenzorbitale und mögliche Elektronenkonfiguration.

⁸¹ F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chem.*, **2008**, *120*, 3166–3216; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3122–3172.

Alternativ hierzu können die beiden Elektronen mit antiparallelem Spin im σ -Orbital verweilen und führen somit zu einem Singulettzustand ($\sigma^2 p_{\pi}^0$, 1A_1). Zusätzlich sind die weniger stabilen Singulettzustände $\sigma^0 p_{\pi}^2$, 1A_1 , mit Elektronen im p_{π} -Orbital und die $\sigma^1 p_{\pi}^1$ -Konfiguration (1B_1) mit antiparalleler Besetzung des p_{π} - und σ -Orbitals bekannt. Da die beiden letzteren Zustände jedoch energetisch sehr ungünstig sind und nicht den Grundzustand beschreiben, weisen sie im Rahmen dieser Arbeit keine Relevanz auf. Der Grundzustand hängt also stark von der Energiedifferenz zwischen den p_{π} - und σ -Orbitalen ab, wie oben dargestellt. Ein Singulettzustand tritt ein, wenn der energetische Abstand zwischen dem p_{π} - und σ -Orbital (auch HOMO-LUMO) deutlich vergrößert ist. Die Arbeitsgruppe um HOFFMANN konnte mittels quantenchemischer Berechnungen zeigen, dass eine Energiedifferenz von 2 eV die Stabilisierung des Singulettzustandes (1A_1) hervorruft.⁸² Hingegen wird bei einer Differenz von weniger als 1.5 eV der Orbitale eher der Triplettzustand (3B_1) bevorzugt. Diese relativen Energien der Orbitale und demnach auch die Multiplizität eines Carbens, werden durch elektronische und mesomere Effekte der Substituenten stark beeinflusst und begünstigt. Durch elektronenziehende Substituenten (-I-Effekt) liegt ein Singulettgrundzustand vor, indem diese für die energetische Absenkung des nicht-bindenden σ -Orbitals sorgen, während die Energie des p_{π} -Orbital nahezu unverändert bleibt. Im Gegensatz hierzu wird der Triplettgrundzustand von elektronenschiebenden Substituenten (+I-Effekt) stabilisiert, da der Abstand zwischen den beiden Orbitalen verringert wird.⁸³

Die Stabilität des Grundzustandes wird neben den elektronischen Einflüssen auch durch mesomere Effekte der Substituenten beeinflusst. In Bezug auf ein Singulett-Carben werden stabilisierende Substituenten am Carbenkohlenstoff in drei verschiedene Kategorien klassifiziert.⁷⁹

1. Singulett-Carben mit zwei π -Akzeptor- σ -Donorsubstituenten

Hierbei handelt es sich um Substituenten, die π -Akzeptor- σ -Donor Eigenschaften aufzeigen. Solche Carbene, die Borane oder Silylether als elektronenziehende Substituenten besitzen, weisen einen positiv polarisierten

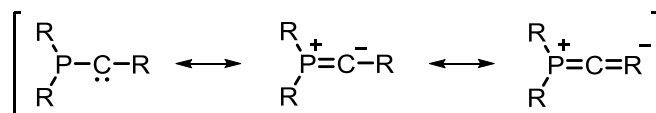
⁸² R. Hoffmann, G. D. Zeiss, G. W. Van Dine, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1485-1499.

⁸³ a) J. F. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4112-4119; b) C. W. Bauschlicher Jr., H. F. Schaefer III, P. S. Bagus, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7106-7110; c) J. F. Harrison, R. C. Liedtke, J. F. Liebman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7162-7168; d) D. Feller, W. T. Borden, E. R. Davidson, *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *71*, 22-26.

Carbenkohlenstoff mit elektrophilem Charakter auf und haben eine lineare Geometrie. Die Stabilisierung wird durch die Interaktion des p_π -Orbitals mit den leeren p-Orbitalen der Substituenten hervorgerufen.

2. Carben mit je einem π -Donor- σ -Akzeptor- und π -Akzeptor- σ -Donor-substituenten

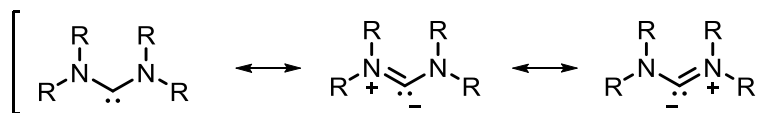
Carbene, die jeweils von einem π -Akzeptor und einem π -Donor Substituenten eingeschlossen



werden, wie Phosphinosilylcarbene⁸⁴, gehören zu dieser Kategorie. Diese befinden sich in einer quasi-linearen Struktur und weisen ein negativ geladenes Carbenkohlenstoffatom auf.

3. Carben mit zwei π -Donor- σ -Akzeptorsubstituenten

Die dritte Kategorie der Singulett-Carbene zeichnet sich durch die



zwei π -Donor- σ -Akzeptor Substituenten aus, die vor allem π -Elektronen für das Carbenkohlenstoffatom bereitstellen können, wie Amine oder Ether. Durch die Wechselwirkung zwischen dem freien Elektronenpaar der Substituenten und dem unbesetzten p-Orbital (push-pull-Effekt) kommt es energetisch zu einem großen σ - p_π -Abstand. Die Darstellung der Resonanzstruktur führt zu einer negativen Ladung am Carbenkohlenstoff, wodurch die nucleophilen Eigenschaften dieser Verbindungen deutlich werden. Als bekannteste Vertreter dieser Kategorie sind die *N*-Heterocyclischen Carbene (NHCs) zu nennen, auf die in den nächsten Kapiteln näher eingegangen wird.

Im Gegensatz zu den Singulettcarbenen treten Triplettcarbene in der Regel als reaktive Zwischenstufe auf und können nur sehr schwer isoliert werden. Durch ihren diradikalischen Charakter neigen sie stark zur Dimerisierung und weisen somit eine hohe Reaktivität auf. Die Isolierung solcher Verbindungen kann jedoch durch die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Substituenten bewerkstelligt werden, wenn auch nur für eine kurze Dauer.

⁸⁴ a) Y. Canac, M. Soleilhavoup, S. Conejero, G. Bertrand, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3857; b) G. Bertrand, R. Reed, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, 137, 323.

In den letzten 20 Jahren wurde die Forschung der Triplett-Carbene vor allem von TOMIOKA vorangetrieben. Anfänglich konnten lediglich Verbindungen wie **1.3** oder **1.4** erhalten werden, die eine Halbwertszeit von einer Sekunde bzw. 16 Sekunden besaßen (Schema 1.15).⁸⁵

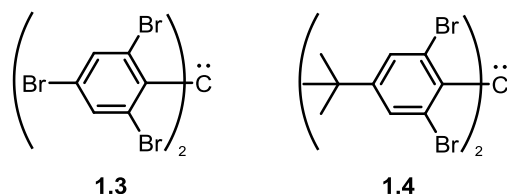


Abbildung 1.15: Erste isolierte Triplett-Carbene.

Das Team um TOMIOKA erkannte im Jahre 2000, dass Anthracen-basierte Substituenten die Lebensdauer von Triplett-Carbenen verlängern.⁸⁶ Dieses Anthracen-basierte Triplett-Carben konnte mit einer Halbwertszeit von 19 Minuten stabilisiert werden.⁸⁷

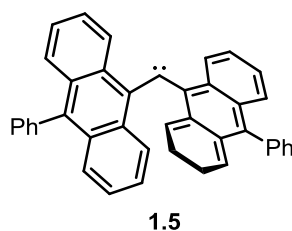


Abbildung 1.16: Triplett-Carben mit stabilisierenden Anthracenresten.

Später konnte durch die Kombination von elektronenziehenden und elektronenschiebenden Substituenten ebenfalls eine deutliche Steigerung der Langzeitstabilität erzielt werden (Abbildung 1.17).

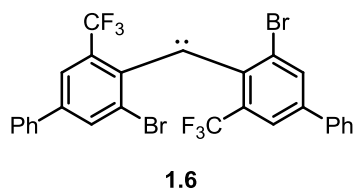


Abbildung 1.17: Triplett-Carben mit elektronenziehenden und elektronenschiebenden Gruppen.

⁸⁵ a) H. Tomioka, T. Watanabe, K. Hirai, K. Furukawa, T. Takui, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6376-6377;

b) H. Tomioka, M. Hattori, K. Hirai, S. Murata, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8723-8724.

⁸⁶ H. Itakura, H. Tomioka, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2995-2997.

⁸⁷ E. Iwamoto, K. Hirai, H. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14664-14665.

Es gelang der Arbeitsgruppe die Isolierung des Carbens **1.6** mit einer Halbwertszeit von 40 Minuten.⁸⁸

Mit zwei benachbarten Stickstoffatomen gehören *N*-Heterocyclische Carbene, oder kurz NHCs, zu den bekanntesten cyclischen Carbenen, die in ihrem Singulettzustand stabilisiert sind. Wie aus dem Namen *N*-Heterocyclisches Carben hervorgeht, befindet sich die Diaminocarbenereinheit in einem Ringsystem. NHCs liegen im 1A_1 -Grundzustand ($\sigma^2p_\pi^0$) als stabilisierte Singulett-Carbene vor und weisen besondere Eigenschaften auf. Diese Stabilisierung wird durch die beiden π -Donor- σ -Akzeptor-Substituenten hervorgerufen, wie bereits im Abschnitt zuvor beschrieben. Für die Wechselwirkung der Substituenten mit dem Carbenkohlenstoff ist ein thermodynamischer Effekt verantwortlich, der auch als „push-pull Effekt“ bekannt ist. Dieser ist maßgeblich bedeutend für die Stabilität eines jeden NHCs (Abbildung 1.18).⁸⁹

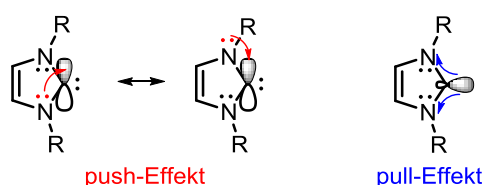


Abbildung 1.18: Konzept des „push/pull-Effekts“.

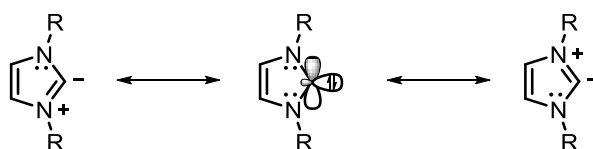
Dabei wird der Elektronenmangel des leeren p_π -Orbitals durch die Wechselwirkung zwischen den freien Elektronenpaaren der Donoratome mit dem unbesetzten p_π -Orbital des Carbenkohlenstoff über das π -System ausgeglichen (+M-Effekt), worauf die besondere Stabilität beruht. Zusätzlich dazu bewirken die elektronegativeren Stickstoffatome einen negativen induktiven Effekt und senken das σ -Orbital energetisch ab (-I-Effekt). Dieser Effekt lässt sich auch als +M/-I-Effekt bezeichnen.

Das Schema 1.5 zeigt die Resonanzstabilisierung im NHC, die über eine zwitterionische Struktur zu einer formal negativen Ladung am Kohlenstoffatom führt und daher auf den nucleophilen Charakter dieser Klasse von Carbenen hindeutet.⁹⁰

⁸⁸ T. Itoh, Y. Nakata, K. Hirai, H. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 957-967.

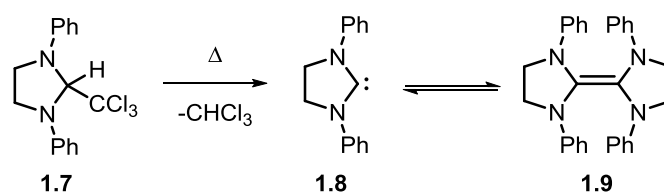
⁸⁹ S. Díez-González, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874-883.

⁹⁰ W. Kirmse, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1799-1801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1767-1769.



Schema 1.5: Resonanzstabilisierung im NHC.

Die ersten NHCs wurden von WANZLICK in den frühen 60er Jahren hergestellt und als reaktive Zwischenprodukte studiert. Er versuchte, wie in Schema 1.6 dargestellt, durch thermische α -Eliminierung von Chloroform das freie Carben zu synthetisieren.



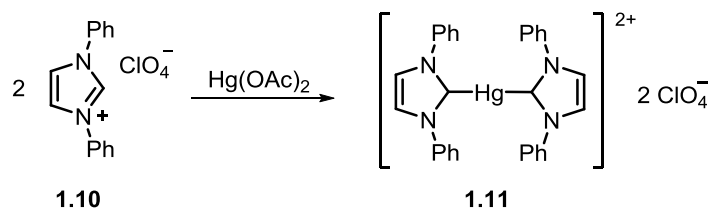
Schema 1.6: Darstellung eines NHC-Dimers **1.9** nach WANZLICK und „WANZLICK-Gleichgewicht“.

Jedoch stellte er mittels Raman-Spektroskopie fest, lediglich das entsprechende Dimer isoliert zu haben. WANZLICK publizierte daraufhin seine Theorie, dass das Dimer *in situ* über die Bildung des freien Carbens entstanden sein muss und führte den Begriff des „WANZLICK-Gleichgewichts“ ein, in dem die Dimerisierung des NHCs beschrieben wird.⁹¹ Es folgte eine Reihe von Untersuchungen mittels unterschiedlicher Dimere, die allerdings zeigten, dass das Gleichgewicht der Reaktion vollständig auf der Seite des Dimers liegt.

Im Jahre 1968 gelang es WANZLICK erstmals NHCs als Liganden für Übergangsmetalle zu verwenden.⁹² Die Darstellung der ersten NHC-Quecksilber-Verbindung **1.11** erfolgte ausgehend von 1,3-Diphenylimidazoliumperchlorat **1.10** in Anwesenheit von Quecksilberdiacetat (Schema 1.7). Das Imidazoliumsalz bietet sich hervorragend zur Deprotonierung des Carbenkohlenstoffs an, um das freie Carben zu bilden, welches in den NHC-Quecksilber-Komplexen umgewandelt wird.

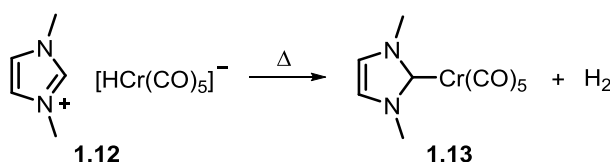
⁹¹ a) H. W. Wanzlick, E. Schiroka, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 494; b) H. W. Wanzlick, E. Schiroka, *Chem. Ber.* **1960**, 94, 2389-2393.

⁹² H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 154; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 141-142.



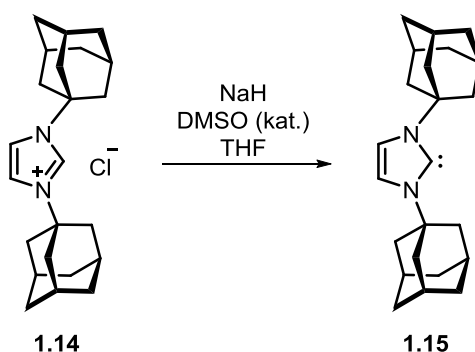
Schema 1.7: NHC-Quecksilber-Komplex **1.11** nach WANZLICK.

Parallel zu diesen Studien veröffentlichte auch ÖFELE seine Ergebnisse bezüglich NHC-Übergangsmetall-Komplexen.⁹³ Durch den Einsatz eines 1,3-Dimethylimidazoliumhydrogen-pentacarbonylchromat(II)salzes gelang ihm die erste Synthese eines NHC-Chrom-Komplexes **1.13** (Schema 1.8).



Schema 1.8: NHC-Chrom-Komplex **1.13** nach ÖFELE.

Erst 1991 gelang es ARDUENGO, das erste freie *N*-Heterocyclische Carben zu isolieren und zu charakterisieren.⁹⁴ Hierzu wurde Bis(adamantyl)imidazoliumchlorid **1.14** in Anwesenheit einer katalytischen Menge DMSO und Natriumhydrid deprotoniert. Das in Schema 1.9 dargestellte Carben **1.15** wurde als thermisch stabile Verbindung erhalten und die Struktur durch Kristallstrukturanalyse nachgewiesen. Die gewählten sterisch anspruchsvollen Adamantyl-Reste verhindern dabei die Dimerisierung und stabilisieren das freie Carben.



Schema 1.9: Darstellung des ersten isolierten freien *N*-heterocyclischen Carbens.

Nach der Isolierung des ersten stabilen *N*-Heterocyclischen Carbens haben die hohe Stabilität der NHCs und die interessante Carbenchemie diese in den nachfolgenden Jahren

⁹³ K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42-43.

⁹⁴ A. J. Arduengo, M. Kline, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 362-363.

populär gemacht und zur Herstellung einer Vielzahl von analogen Verbindungen geführt, sodass inzwischen verschiedene Strukturen der NHCs existieren.⁹⁵ Bekanntermaßen werden Verbindungen auch als NHCs bezeichnet, wenn ein Stickstoffatom durch ein anderes Heteroatom (z.B. O, S, P) ersetzt wird, wie in einem Thiazol- oder Oxazolring.^{79,96} Neben den bekannten NHCs mit zwei Heteroatomen können diese Carbene auch Triazol-basierte Strukturen aufweisen oder nur ein Heteroatom beinhalten. Eine Auswahl von diversen häufig verwendeten NHCs ist in Abbildung 1.19 dargestellt.^{81,97}

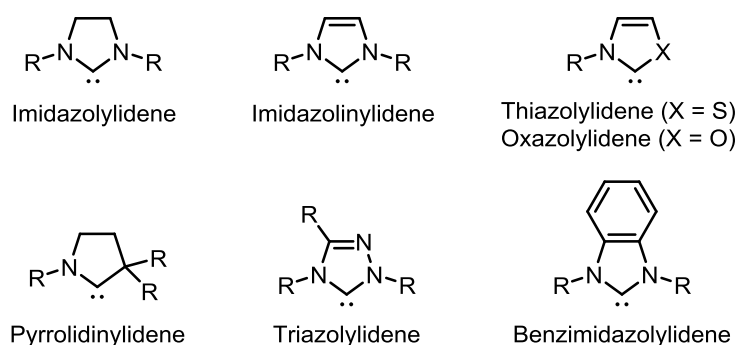


Abbildung 1.19: Diverse Strukturen von *N*-Heterocyclischen Carbenen.

Darüber hinaus existieren weitere Analoga der NHCs, die besondere Strukturen aufweisen.⁹⁸ Nach aktuellem Forschungsstand sind fünfgliedrige NHCs die am häufigsten untersuchten Vertreter. Neben den aufgeführten fünfgliedrigen Strukturen, wurden ebenfalls Studien über sechs- oder siebengliedrige NHCs publiziert.^{99,100} Zu einer weiteren Substanzklasse kann durch die Änderung des Carbenrückgrates gelangt werden, nämlich zu den sogenannten „nicht-klassischen NHCs“, die im Vergleich zu den bisher beschriebenen einfachen NHCs keine gewöhnliche Struktur aufweisen (Abbildung 1.20). Hierbei werden die Kohlenstoffatome der C4- und C5-Position der NHCs durch Heteroatome wie Bor, Phosphor oder Schwefel ersetzt (b).¹⁰¹ Als eine weitere Unterklasse sind die abnormalen NHCs zu nennen. Das

⁹⁵ a) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2256-2282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2162-2187;

b) A. Berndt, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1034-1058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 985-1009; c) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655.

⁹⁶ a) O. Schuster, L. Yang, H. G. Raubenheimer, M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3445-3478; b) M. Melaimi, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8810-8849.

⁹⁷ a) D. J. Nelson, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 6723-6753; b) J. Izquierdo, G. E. Hudson, D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11854-11866; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2-15.

⁹⁸ O. Schuster, L. Yang, H. G. Raubenheimer, M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3445-3478.

⁹⁹ S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676.

¹⁰⁰ T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7094-7107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940-6952.

¹⁰¹ C. Präsang, B. Donnadieu, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10182-10183.

Carbenkohlenstoffatom befindet sich bei diesen NHCs, nicht wie bisher beschrieben in der C2-Position, sondern in der C4- oder C5-Position (c).¹⁰²

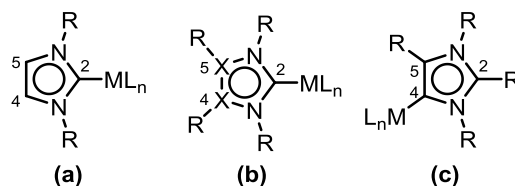
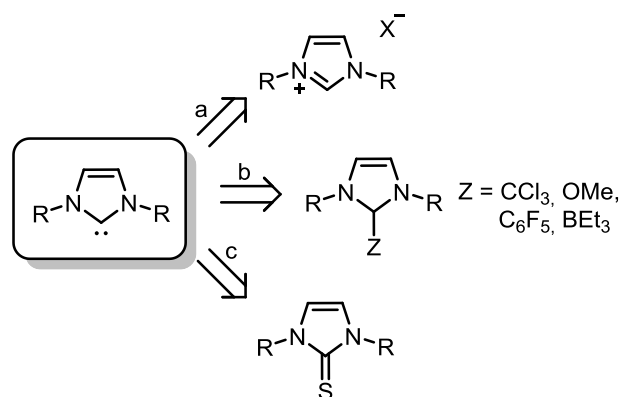


Abbildung 1.20: NHC-Metall-Komplexe: (a) Einfaches NHC, (b) „nicht-klassisches“ NHC (X = B, P, S), (c) abnormales NHC.

An dieser Stelle wird nicht näher auf die oben genannten Unterklassen der NHCs eingegangen, da sie im Rahmen dieser Arbeit nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Da die Forschung der NHCs seit mehreren Jahren sehr intensiviert wurde, sind unterschiedliche Syntheserouten für die Darstellung von NHCs bekannt. Vor allem für den Einsatz von NHC-Übergangsmetall-Komplexen in unterschiedlichsten Reaktionen, wurden diverse Methoden für die Herstellung der NHC-Vorstufen studiert, um die Eigenschaften der Liganden den jeweiligen Reaktionen besser anpassen zu können. Einige Methoden, die sich erfolgreich durchgesetzt haben, sind im Folgenden zusammengetragen.⁸¹ Allgemein lässt sich sagen, dass aus unterschiedlichen Vorstufen *in situ* das freie Carben generiert wird, das dann von einem Übergangsmetall abgefangen und zu einem NHC-Übergangsmetall-Komplex umgesetzt werden kann. Die Bildung des freien Carbens ist jedoch keine Voraussetzung für die Isolierung eines solchen Komplexes, was im nächsten Abschnitt näher erläutert wird.



Schema 1.10: Diverse Vorstufen für NHCs.

a. Deprotonierung von Imidazoliumsalzen

Eine der beliebtesten Methoden zur Darstellung freier Carbene ist die Deprotonierung eines Imidazoliumsalzes nach ARDUENGO (Schema 10, a).¹⁰³ Mit Hilfe von Basen wie

¹⁰² E. Aldeco-Perez, A. J. Rosenthal, B. Donnadieu, P. Parameswaran, G. Frenking, G. Bertrand, *Science* **2009**, 326, 556-559.

¹⁰³ A. J. Arduengo III, H. V. R. Dias, J. C. Calabrese, F. Davidson, *Organometallics* **1993**, 12, 3405-3409.

Natriumhydrid, Kalium-*tert*-butanolat, K/Li/Na-HMDS oder *n*-Buli, können freie NHCs generiert werden.¹⁰⁴

b. α -Eliminierung

Zu einer recht eleganten Methode hat sich die α -Eliminierung von flüchtigen Abgangsgruppen entwickelt. Dabei können NHC-Addukte durch thermische Aktivierung zu freien Carbenen umgesetzt werden, wobei bereits viele Beispiele bekannt sind (Schema 10, b). WANZLICK veröffentlichte die α -Eliminierung von Chloroform⁹², während ENDERS Methoxy-Addukte zur Darstellung von NHCs verwendete.¹⁰⁵ HEDRICKS und seine Mitarbeiter schlugen eine weitere Vorstufe für die basenfreie Methode vor, bei der Pentafluorophenylimidazolidin-Addukte zersetzt wurden.¹⁰⁶ Im Gegensatz zu den zuvor genannten Strukturen, erwies sich diese Vorstufe als besonders stabil gegenüber Luftsauerstoff und Feuchtigkeit. Auch Boran-Addukte konnten als Ausgangsstoffe bei der α -Eliminierung erfolgreich von der Arbeitsgruppe um ITO eingesetzt werden.¹⁰⁷

c. Entschwefelung von Thioharnstoffen

Eine weitere Methode zur Synthese von 1H-Imidazol-2-ylidenen studierten KUHN und KRATZ.¹⁰⁸ Entsprechende Thioharnstoffderivate wurden dabei mit elementarem Kalium reduziert (Schema 10, c). Ein Vorteil dieser Variante ist die heterogene Reaktionsführung, da sich das Koppelprodukt in dem Reaktionsmedium THF nicht löst und somit das Produkt leichter abgetrennt werden kann. Auf der anderen Seite ist diese Methode durch ihre drastischen Reaktionsbedingungen nicht auf alle Verbindungen anwendbar.

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Darstellungsmethode der Carbene über die Imidazoliumsalze genutzt. Daher werden diese im folgenden Abschnitt näher unter die Lupe genommen. Generell stehen mehrere Syntheserouten zur Auswahl, um Imidazoliumsalze herzustellen. Eine der einfachsten Methoden ist die sukzessive Alkylierung unsubstituierter Heterocyclen. Diese Reaktion wird meist ausgehend von Imidazolderivaten durchgeführt, die zunächst Basen-katalysiert an der NH-Gruppe deprotoniert werden. Das erhaltene Nucleophil kann somit mittels *N*-Alkylierung zu einem Alkylimidazoliumsalz umgesetzt

¹⁰⁴ A. J. Arduengo III, M. Thamm, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3625-3626.

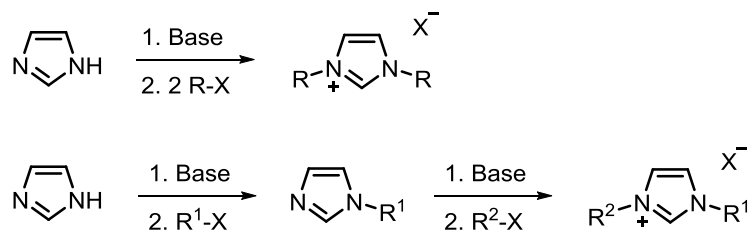
¹⁰⁵ D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J. P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1119-1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1021-1023.

¹⁰⁶ a) G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4073; b) A. P. Blum, T. Ritter, R.H. Grubbs, *Organometallics* **2007**, *26*, 2122.

¹⁰⁷ Y. Yamaguchi, T. Kashiwabara, K. Ogata, Y. Miura, Y. Nakamura, K. Kobayashi, T. Ito, *Chem. Comm.* **2004**, *19*, 2160.

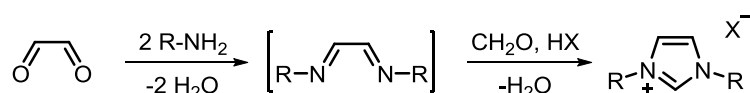
¹⁰⁸ N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, 561-562.

werden. Ob ein symmetrisches oder ein unsymmetrisches Imidazoliumsalz entsteht, wird durch die entsprechende Reaktionsführung bestimmt (Schema 1.11).



Schema 1.11: Sukzessive Alkylierung von Imidazolderivaten.

Werden der Reaktionslösung die Base und zwei Äquivalenten Alkylhalogenid zugegeben, so erhält man ein symmetrisch substituiertes Dialkylimidazoliumsalz,¹⁰⁹ wohingegen eine schrittweise Führung der Reaktion die unsymmetrischen Vorläufer liefert.¹¹⁰ Diese Darstellungsmethode ist jedoch nur auf primäre und sekundäre Alkylhalogenide beschränkt. Daher müssen für die Einführung tertiärer Alkyl- oder aromatischer Reste andere Reaktionsbedingungen herangezogen werden. An dieser Stelle kann die Methode der Mehrkomponentenreaktion zum Einsatz kommen, bei der ein Ringschluss von Iminen mit Hilfe von C1-Bausteinen erfolgt.¹¹¹ Dabei lassen sich *N*-Arylimidazole ausgehend von dem entsprechenden Amin in einer Glyoxalreaktion durch Kondensation synthetisieren (Schema 1.12).¹¹²



Schema 1.12: Ringschlussreaktion zur Synthese von symmetrischen Imidazoliumsalzen.

Durch die Reaktion von Glyoxal und zwei Äquivalenten eines Alkyl- oder Arylamins, führt die Synthese zunächst über eine *in situ* gebildete Zwischenstufe des Diimins, das nach der Kondensationsreaktion und Cyclisierung mittels Formaldehyd und einer Säure wie Salzsäure ein symmetrisches Imidazoliumsalz ergibt. Diese Synthese bietet einen einfachen und flexiblen Zugang zu symmetrisch substituierten NHC-Vorläufern und ist für zahlreiche Amine

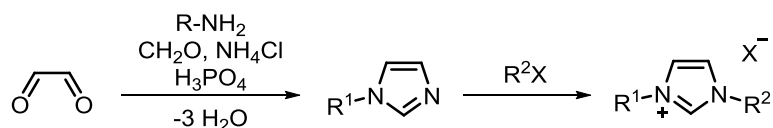
¹⁰⁹ B. K. M. Chan, N. H. Chang, M. R. Grimmett, *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 2005-2013.

¹¹⁰ a) M. R. Haque, M. Rasmussen, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5535; b) W. A. Herrmann, L. J. Gooßen, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 357-366; c) F. E. Hahn, B. Heidrich, T. Lügger, T. Pape, *Z. Naturforsch. B* **2004**, *9*, 1519-1523; d) B. Cetinkaya, S. Demir, I. Özdemir, L. Toupet, D. Sémeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2323-2330.

¹¹¹ A. A. Gridnev, I. M. Mihaltseva, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1547-1555.

¹¹² L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 49-54.

anwendbar.¹¹³ Wie auch in der obigen Methode, können unsymmetrische Imidazoliumsalze durch die Variation der Reaktionsführung bei der Mehrkomponentensynthese hergestellt werden (Schema 1.13).¹¹¹



Schema 1.13: Ringschlussreaktion zur Synthese von unsymmetrischen Imidazoliumsalzen.

Durch die Umsetzung des Glyoxals mit dem gewünschten Amin, Formaldehyd, Ammoniumchlorid und Phosphorsäure, bildet sich nach der Kondensationsreaktion zunächst das einfach substituierte Imidazol. Anschließend wird eine *N*-Alkylierung am zweiten Stickstoffatom durchgeführt und der unsymmetrische NHC-Vorläufer erhalten.¹¹⁴

Im Allgemeinen finden NHCs einen sehr breiten Anwendungsbereich, sodass sie durch die starken σ -Donoreigenschaften oftmals Einsatz als Liganden in der Übergangsmetallchemie finden. Sie werden oft mit den in der Organometallkatalyse eingesetzten Phosphinliganden verglichen. Aus dem Grund ist es sehr interessant, die Eigenschaften beider Liganden gegenüberzustellen und miteinander zu vergleichen. Während die Reaktivität der NHCs durch die Resonanzstabilisierung herabgesetzt wird, sind Phosphinliganden im Gegensatz dazu reaktiver und somit anfälliger gegenüber Nebenreaktionen, da sie von Luftsauerstoff sehr schnell zu Phosphinoxiden oxidiert werden können.¹¹⁵ NHC-Liganden haben den Vorteil, dass sie hohen Temperaturen standhalten können und verhältnismäßig stabil gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit sind.¹¹⁶ Nicht nur durch ihre elektronischen Eigenschaften unterscheiden sich beide Liganden voneinander, sondern auch durch ihre Sterik. Daher liegt ein weiterer wichtiger Unterschied beider Liganden in der Position der Substituenten und in deren Auswirkung auf die Koordinationssphäre des Metalls (Abbildung 1.21).

¹¹³ L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 22.

¹¹⁴ S. Warsink, I. H. Chang, J. J. Weigand, P. Hauwert, J. T. Chen, C. J. Elsevier, *Organometallics* **2010**, *29*, 4555-4561.

¹¹⁵ W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. K. Artus, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2602-2605; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2371-2374.

¹¹⁶ E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768-2813.

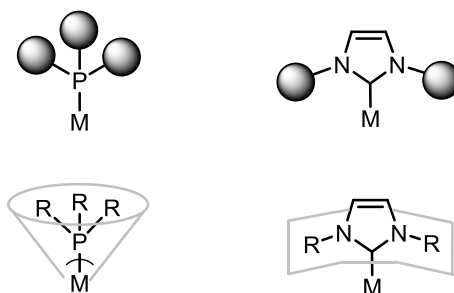


Abbildung 1.21: Raumanpruch und Geometrie von Phosphinen vs. NHCs.

Bei Phosphinliganden sind die Substituenten direkt an das Donoratom gebunden und zeigen kegelförmig vom Phosphoratom weg. Dadurch resultiert, dass die elektronischen und sterischen Eigenschaften der Phosphinliganden stark von den Substituenten abhängen. Für eine besser Vergleichbarkeit von Liganden wird der allgemeine Raumanpruch durch das Konzept des TOLMAN'schen Kegelwinkels beschrieben, welches sich beispielweise bei Triphenylphosphin auf 87° beläuft.¹¹⁷ Auf der anderen Seite befinden sich die Substituenten der NHCs an den Stickstoffatomen und sind zum Metall hin gerichtet. Da das Metall durch die Position der Substituenten abgeschirmt ist, ist es möglich, mit NHC-Liganden weiter in die Koordinationssphäre des Metalls vorzudringen. Des Weiteren können NHC-Liganden aufgrund ihrer σ -Donor- und π -Akzeptoreigenschaften eine stärkere Bindung mit dem Metall eingehen als ihre Phosphinanaloga.^{118,119} Diese Beobachtungen sind damit zu begründen, dass Phosphinliganden weniger starke σ -Donoren sind und somit eine schwächere Metall-Ligand-Bindung ausbilden. Im Gegensatz zu sterischen Veränderungen spielen daher elektronische Einflüsse durch die Substituenten der NHCs eine geringere Rolle. Um eine bessere Vergleichbarkeit von verschiedenen Liganden zu erzielen, haben NOLAN und COVALLO das Konzept des verdeckten Volumens $\%V_{bur}$ (engl: *buried volume*) entwickelt, um den benötigten Raumbedarf von Liganden beschreiben zu können (Abbildung 1.22).¹²⁰

¹¹⁷ a) C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313-348; b) C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2953-2956.

¹¹⁸ W. A. Hermann, *Angew. Chem.* **2002**, 1342-1363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290-1390.

¹¹⁹ M. F. Lappert, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5467-5473.

¹²⁰ A. C. Hillier, W. J. Sommer, B. S. Yong, J. L. Petersen, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics* **2003**, 22, 4322-4326.

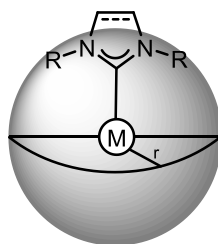


Abbildung 1.22: Konzept des verdeckten Volumens V_{bur} nach NOLAN und CAVALLO.

Die Herleitung dieses Konzeptes ist quantenchemischer Natur, in die auch kristallographische Daten einfließen. Dabei wird der räumliche Anspruch des jeweiligen Liganden berechnet, den dieser um das Metallzentrum einnimmt. Durch dieses Modell konnte NOLAN zeigen, dass NHCs einen größeren Raumbedarf besitzen, als das ziemlich sperrige Tris-*tert*-butylphosphin. Dabei wurde erkannt, dass die Reaktivität der NHCs von sterischen Einflüssen im Molekül abhängt. Auch ein Zusammenhang zwischen den Bindungsdissoziationsenergien und der Sterik wurde in unterschiedlichen Metallkomplexen bewiesen.¹²¹

Der Unterschied der Koordinationseigenschaften von NHCs und den Phosphinen wird durch den Einsatz des jeweiligen Metall-Ligand-Komplexes in der Olefinmetathese ersichtlich. Die dabei verwendeten Rutheniumkatalysatoren werden nach ihrem Entdecker GRUBBS benannt und werden in zwei Generationen unterteilt (Schema 1.23).

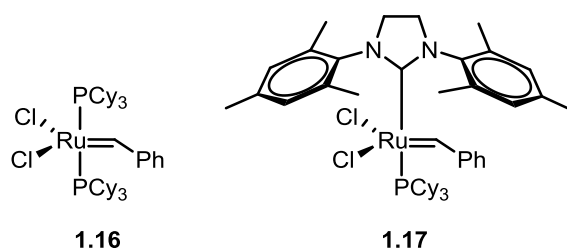


Abbildung 1.23: GRUBBS-Katalysatoren der ersten (links) und zweiten Generation (rechts).

Zum einen gibt es den Rutheniumalkydidkomplex **1.16**, der auch als GRUBBS I oder GRUBBS-Katalysator der ersten Generation bezeichnet wird.¹²² Dieser Katalysator ist ziemlich luftstabil, was die Handhabung vereinfacht. 1999 ersetzte GRUBBS einen PCy_3 -Rest durch ein NHC (GRUBBS II) und erhielt einen thermisch deutlich stabileren Komplex **1.17**, der zusätzlich eine höhere Aktivität in der Metathesereaktion aufweist.¹²³ Der Grund hierfür liegt in der

¹²¹ A. Poater, B. Cosenza, A. Correa, S. Giudice, F. Ragone, V. Scarano, L. Cavallo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1759-1766.

¹²² P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

¹²³ M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

größeren Affinität des NHC-substituierten Katalysators zu π -Akzeptor-Olefinen im Gegensatz zu σ -Donor-Phosphinen.¹²⁴ All diese Aspekte führten zu einer häufigen Verwendung der NHC-Liganden als eine beliebte Alternative zu den Phosphinliganden in der Organometallkatalyse.

Verglichen mit den freien NHCs sind die Metall-NHC-Komplexe bereits Jahrzehnte vorher studiert und isoliert worden. Wie im obigen Abschnitt vorgestellt, konnte WANZLICK in den 80er Jahren ein Quecksilber-NHC-Komplex synthetisieren,⁹² während parallel dazu auch ÖFELE sich mit NHC-Komplexen beschäftigte und einen Chrom-NHC-Komplex erhalten konnte.⁹³ Neben den vielseitigen Einsatzbereichen von NHC-basierten Übergangsmetallkomplexen spielt das Verständnis über die Bindungssituation komplexierter NHCs eine bedeutende Rolle.¹²⁵ Lange Zeit wurde angenommen, dass die Bindung von NHC-Metall-Komplexen analog zu Phosphinliganden starke σ -Donoreigenschaften und vernachlässigbar schwache π -Akzeptoreigenschaften aufweisen. Nach den ersten theoretischen Untersuchungen konnte lediglich festgestellt werden, dass die π -Donation über die Donorsubstituenten und das freie p-Orbital des Carbenkohlenstoffs erfolgt. Durch die hohe Elektronendichte wurde die π -Rückbindung vom Metall zunächst als unbedeutend angesehen. 2006 wurde jedoch eine entscheidende Studie von CAVALLO bezüglich der π -Rückbindung publiziert, bei der unterschiedliche NHC-Metallkomplexe untersucht und miteinander verglichen wurden.¹²⁶ Er wählte Metalle, die sich in der Anzahl der d-Elektronen (d^0 - d^{10}) unterscheiden und konnte einen Zusammenhang zwischen dem Metall und der π -Rückbindung beobachten. Mit steigender d-Elektronenzahl erfolgte auch ein Anstieg der π -Rückbindung, sodass festgehalten werden konnte, dass der Grad der Rückbindung von der Natur des Metalls abhängt. Mit Hilfe einer detaillierten Darstellung der drei Bindungszustände in diesen Komplexen kann die Bindungssituation und somit auch die Stabilisierung besser verdeutlicht werden (Abbildung 1.24).¹²⁷

¹²⁴ G. C. Voulioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746-1787.

¹²⁵ a) M. J. Clarke, H. Taube, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1397-1403; b) C. Boehm, G. Frenking, *Organometallics* **1998**, *17*, 5801-5809; c) X.L. Hu, Y.J. Tang, P. Gantzel, K. Meyer, *Organometallics* **2003**, *22*, 612-614.

¹²⁶ H. Jacobsen, A. Correa, C. Costabile, L. Cavallo, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4350-4358.

¹²⁷ H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 687-703.

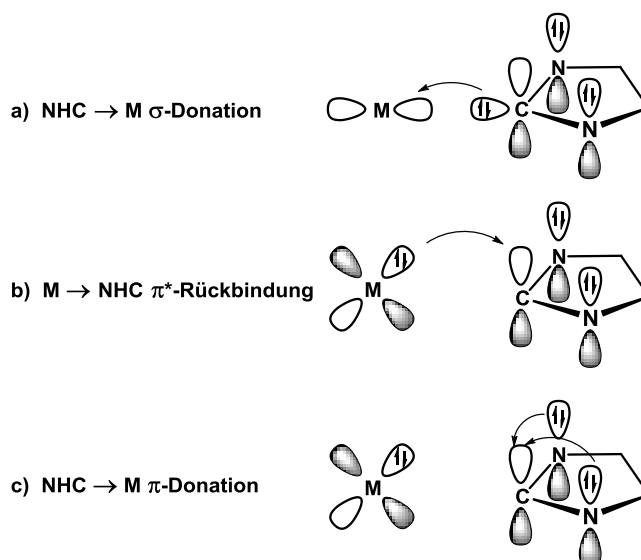


Abbildung 1.24: Bindungszustände in NHC-Übergangsmetallkomplexen nach CAVALLO.

Die besondere Stabilität in einem NHC-Metall-Komplex erfolgt durch die Wechselwirkung des leeren d-Orbitals des Metalls mit dem besetzten sp^2 -Orbital des Carbons (a). Hinzu kommt eine Rückbindung, die durch die Interaktion des besetzten d-Orbitals des Metallzentrums mit dem leeren p-Orbital des Liganden hervorgerufen wird (b). Durch die Heteroatome wird eine zusätzliche Stabilisierung erhalten, da diese für mehr Elektronendichte im p-Orbital sorgen (c), wodurch die π -Donoreigenschaften beeinflusst werden.

Mittlerweile sind Komplexe mit Carbenliganden aller Übergangsmetalle bekannt. Um diese charakterisieren zu können, müssen zunächst die Carbenklassen vorgestellt werden. Komplexe auf Basis von Carbenen wurden ursprünglich in zwei Klassen unterteilt, die Mitte der 1960er nach ihren Entdeckern benannt wurden: FISCHER- bzw. SCHROCK-Carbene (Abbildung 1.25).

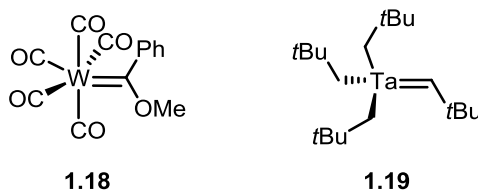


Abbildung 1.25: FISCHER- (links) und SCHROCK-Carben (rechts).

Die Bindung zwischen dem Metallzentrum und dem Carbenkohlenstoffatom stellt eine formale Doppelbindung dar. Grundlegende Unterschiede bestehen in dem Aufbau dieser Komplexe, wodurch sie verschiedene Reaktivitäten von nucleophil bis elektrophil aufweisen

können. Die jeweilige Ausprägung in Bezug auf die Reaktivität hängt hauptsächlich von der Oxidationsstufe des Metallatoms und den koordinierten Liganden ab.¹²⁸ FISCHER-Carbenkomplexe besitzen Metallzentren, die sich in niedrigen Oxidationsstufen befinden und π -Akzeptorliganden wie CO aufweisen.¹²⁹ Zusätzlich werden diese Komplexe durch Heteroatomsubstituenten am Carben stabilisiert (Abbildung 1.26).

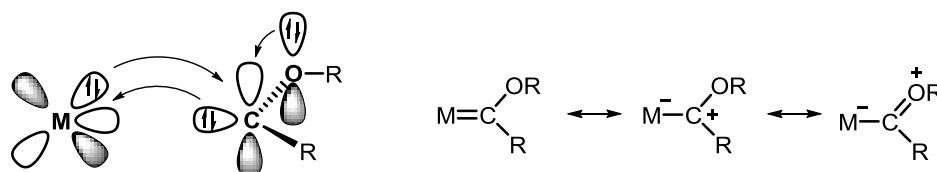


Abbildung 1.26: Bindungsverhältnisse und mesomere Grenzformeln eines FISCHER-Carben-Komplexes.

Die Bindungssituation in Carbenen des FISCHER-Typs ähnelt dem Verhältnis in einem NHC-Metall-Komplex und weist durch einen Donorsubstituenten ebenfalls eine π -Donation auf.¹³⁰ Durch den π -Donorsubstituenten erhält das positiv polarisierte Carbenkohlenstoffatom einen elektrophilen Charakter. Die Heteroatomstabilisierung lässt sich mit Hilfe der mesomeren Grenzformeln veranschaulichen.⁷⁸ Durch die stärkeren π -Donoreigenschaften der Substituenten resultiert eine formale Doppelbindung zwischen dem Carbenkohlenstoff und dem Heteroatom. Die Bindung zum Metall wird dadurch verkürzt und das Carben kann als Elektrophil reagieren.

Carbene des SCHROCK-Typs hingegen weisen Metalle mit einer hohen Oxidationsstufe auf.¹³¹ An das Metallzentrum gebunden befinden sich Alkylcarbene ohne ein stabilisierendes Heteroatom, wodurch ein negativ polarisiertes Carbenkohlenstoffatom resultiert und diese Komplexe somit als Nucleophile fungieren können. Durch die Darstellung der Bindungsverhältnisse im Molekül wird der Sachverhalt näher beschrieben (Abbildung 1.27).⁷⁸

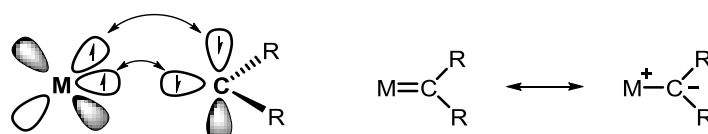


Abbildung 1.27: Bindungsverhältnisse und mesomere Grenzformeln eines SCHROCK-Carben-Komplexes.

¹²⁸ E. Riedel, *Moderne Anorganische Chemie* 2. Auflage, de Gruyter, Berlin, **2003**.

¹²⁹ E. O. Fischer, A. Maasbol, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 580-581.

¹³⁰ E. O. Fischer, G. Kreis, C. G. Kreiter, J. Müller, G. Huttner, H. Lorenz, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 618-620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 564-565.

¹³¹ R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796-6797.

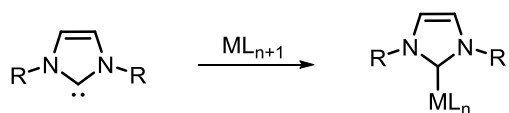
Durch die Interaktion der beiden einfach besetzten Orbitale des Metalls mit dem Triplett-Carben wird eine formale Doppelbindung ausgebildet. Durch die Abwesenheit von π -Akzeptorliganden am Metall und dem Heteroatom am Carben wird eine starke Rückbindung ermöglicht und es resultiert eine negative Partialladung am Carbenkohlenstoffatom. Dadurch weist der Carbenkohlenstoff einen nucleophilen Charakter auf.

Überträgt man die Merkmale beider Komplexklassen auf die NHCs, kann festgestellt werden, dass ein Vergleich sich als sehr schwierig erweist. Einerseits fällt aufgrund der π -Donorsubstituenten am Carbenkohlenstoff eine große strukturelle Ähnlichkeit mit den FISCHER-Carbenen auf, wobei der Effekt durch zwei Donorsubstituenten deutlich ausgeprägter ist. Andererseits besitzen NHCs durch ihre Resonanzstabilisierung einen nucleophilen Charakter, wie die SCHROCK-Carbene. Des Weiteren erfolgt die Synthese der FISCHER- und SCHROCK-Carben-Komplexe direkt am Metall, sodass freie Carbene dieser Komplexe weder als Vorstufe noch als Intermediate existieren können. Aus den genannten Gründen lassen sich die NHC-Metall-Komplexe keiner Klasse eindeutig zuordnen und bilden somit eine eigenständige Carbenklasse.

In der Vergangenheit wurden zahlreiche Carben-Metall-Komplexe beschrieben, die über unterschiedliche Routen hergestellt wurden. Im Folgenden werden einige wichtige Darstellungsmethoden der NHC-Komplexe vorgestellt.

1. Freies Carben

Eine klassische Herstellung geht von dem freien NHC aus. Solange die Stabilität der freien Carbene gewährleistet ist und diese in freier Form isoliert werden, können sie aufgrund der σ -Donoreigenschaften problemlos von Metall-Komplexen abgefangen werden (Schema 1.14).

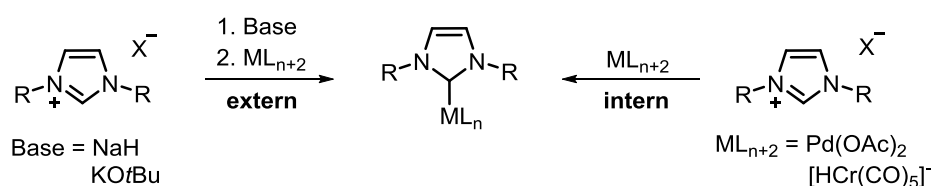


Schema 1.14: Darstellung von NHC-Metall-Komplexen über das freie Carben.

2. Deprotonierung (extern, intern)

Als eine alternative Route bietet sich die *in-situ*-Bildung des freien Carbens aus den entsprechenden Imidazoliumsalzen an (Schema 1.15). Dabei lassen sich NHC-Metall-Komplexe durch Deprotonierung des NHC-Vorläufers mit einer Base wie KO^tBu und der

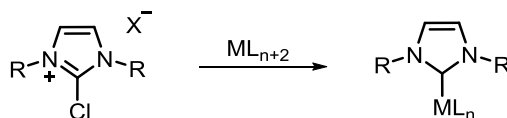
anschließenden Umsetzung mit dem entsprechenden Metall-Komplex darstellen.¹³² Diese Methode wird als externe Deprotonierung bezeichnet und stellt eine einfache Darstellungsmöglichkeit dar. Eine weitere elegante Methode ist der Einsatz von sogenannten internen Basen, um Imidazoliumsalze *in situ* zu deprotonieren.¹³³ Dabei kommen basische Metall-Salze zum Einsatz, die das freie Carben generieren und diese zum gewünschten NHC-Metall-Komplex umsetzen können. Die Metall-Salze fungieren dabei als Base, aber zeitgleich auch als Ligandenakzeptor. Als Liganden können Acetate, Alkoholate oder Hydride verwendet werden. Über diese Route war es WENZLICK und ÖFELE überhaupt möglich, die ersten NHC-Metall-Komplexe von zu synthetisieren.^{92,93}



Schema 1.15: Deprotonierung von Imidazoliumsalzen.

3. Oxidative Addition

Um die Bildung des freien Carbens zu umgehen, kann für die Herstellung von NHC-Metallkomplexen die Methode der oxidativen Addition nach FÜRSTNER herangezogen werden (Schema 1.16).¹³⁴ Dabei werden 2-Chloro-NHC-Vorläufer eingesetzt, die ohne großen Aufwand aus cyclischen Thioharnstoffderivaten gewonnen werden können. In einer Reaktion mit elektronenreichen Metallkomplexen können sie zu den gewünschten Komplexen umgesetzt werden. Diese Route erlaubt einen Zugang zu einer Vielzahl von NHC-Komplexen mit unterschiedlichen Metallen.^{134,135}



Schema 1.16: Darstellung von NHC-Metall-Komplexen mittels oxidative Addition.

¹³² K. Öfele, W. A. Herrmann, D. Mihailios, M. Elison, E. Herdtweck, W. Scherer, J. Mink, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 459, 177-184.

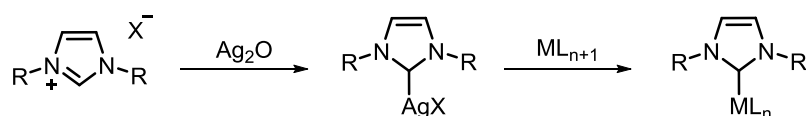
¹³³ K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42-43.

¹³⁴ A. Fürstner, G. Seidel, D. Kremzow, C.W. Lehmann, *Organometallics* **2003**, 22, 907-909.

¹³⁵ a) P. J. Fraser, W. R. Roper, F. G. Stone, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 102-105; b) P. J. Fraser, W. R. Roper, F. G. Stone, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 760-764; c) M. F. Lappert, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 100, 139-159.

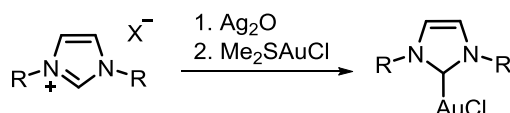
4. Transmetallierung

Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit der Transmetallierung, bei der es sich um eine beliebte Syntheseroute handelt (Schema 1.17). Diese Methode von WANG und LIN erlaubt den jeweiligen Metallkomplex über die Stufe eines Silberkomplexes herzustellen, wodurch auf eine vorherige Erzeugung des jeweiligen freien Carbens verzichtet werden kann.¹³⁶



Schema 1.17:: Darstellung von NHC-Metall-Komplexen mittels Transmetallierung.

Das Imidazoliumsalz wird zunächst mit Silber(I)oxid und schließlich mit dem entsprechenden Metallsalz umgesetzt, um den gewünschten NHC-Metallkomplex herzustellen. Dabei ist die Triebkraft der Reaktion die Bildung des unlöslichen Silberhalogenids. Das verwendete Silberoxid ist in der Lage, das acide Proton des Imidazoliumsalzes abzuspalten, während das Silberion diese Position komplexiert. Der Vorteil dieser Methode liegt in der höheren Ausbeute, da keine Darstellung des freien Carbens notwendig ist und somit die Synthese über die anschließende Transmetallierungsreaktion eine gewisse Stabilität gegenüber Luft und Feuchtigkeit zeigt. Des Weiteren wird keine zusätzliche Base benötigt und die Deprotonierung erfolgt ausschließlich am Carbenkohlenstoff, so dass diese Reaktion eine Toleranz gegenüber einer Vielzahl an funktionellen Gruppen, wie primäre Amine oder Ester, aufweist. Diese Methode lässt sich auch problemlos auf Münz- und Edelmetalle anwenden.¹³⁷ Während den Arbeiten zu NHC-Goldkomplexen, berichtete NOLAN über die Reaktion zwischen AuCl und einem freien Carben, wobei zwar der NHC-Goldkomplex erhalten werden konnte, jedoch nur in geringen Ausbeuten und unter Dimerisierung zu $[\text{Au}(\text{NHC})_2]\text{Cl}$ als Nebenreaktion.¹³⁸ Daher wurde der Umweg über die Transmetallierung eingeschlagen.



Schema 1.18: Synthese eines NHC-Gold-Komplexes mittels Transmetallierung.

¹³⁶ H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics* **1998**, *17*, 972-975.

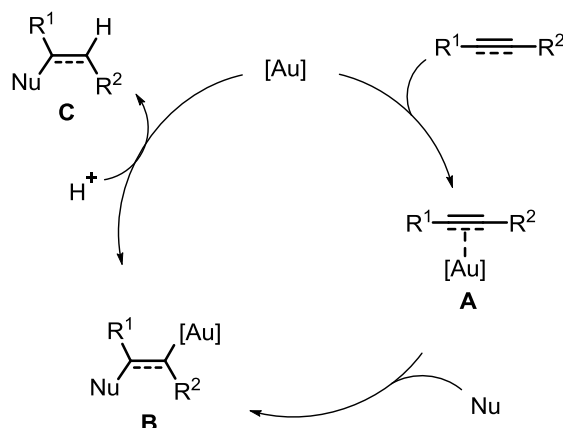
¹³⁷ a) I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 642-670; b) J. C. Y. Lin, R. T. W. Huang, C. S. Lee, A. Bhattacharyya, W. S. Hwang, I. J. B. Lin, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561-3598.

¹³⁸ P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, *24*, 2411-2418.

Nachdem *in situ* zunächst der NHC-Silberkomplex erzeugt und anschließend mit einer äquimolaren Menge Dimethylsulfidgold(I)chlorid versetzt wurde, konnte der gewünschte NHC-Goldkomplex mit hoher Ausbeute erhalten werden. Diese Darstellungsmethode für NHC-Metallkomplexe spielt in der vorliegenden Arbeit eine bedeutende Rolle und wird als Schlüsselschritt für die Darstellung von NHC-Goldkomplexen angewendet.

1.3 Goldkatalyse

Aufgrund des hohen Preises und seiner Reaktionsträgheit spielte Gold lange Zeit keine große Rolle in der organischen Chemie und galt als katalytisch inert. Erst in den letzten Jahrzehnten wurden die Möglichkeiten von Gold und seinen Salzen angewendet und zeigten erhebliche katalytische Aktivität in der homogenen und heterogenen Katalyse.¹³⁹ Häufig sind diese Goldspezies bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit anderen Metallen überlegen.¹⁴⁰ Dabei stellen Phosphine und NHCs die meistgenutzten Liganden in diesem Anwendungsgebiet dar. Aufgrund ihrer π -aciden Eigenschaften können Goldkatalysatoren π -Systeme aktivieren und nucleophile Angriffe an diesen ermöglichen, sodass sie für einen Einsatz in der organischen Chemie besonders geeignet sind.¹³⁹ In den meisten Gold-katalysierten Reaktionen werden spezifische Stufen durchlaufen, die in einem allgemein anerkannten Katalysecyclus dargestellt werden (Schema 1.19).¹⁴¹



Schema 1.19: Gold-katalysierte Aktivierung von Mehrfachbindungen.

¹³⁹ A. S. K. Hashmi, J. G. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064- 8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896-7936.

¹⁴⁰ A. E. Echavarren, C. Nevado, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 431-436.

¹⁴¹ L. P. Liu, G. B. Hammond, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129-3139.

Mechanistisch koordiniert dabei die katalytisch aktive Goldspezies an die C-C-Mehrfachbindung, worauf der π -Komplex **A** entsteht. Durch die π -Acidität des Goldkomplexes wird dem Mehrfachbindungssystem unter Bildung einer positiven Teilladung Elektronendichte entzogen,¹⁴² wodurch nun ein nucleophiler Angriff begünstigt wird und das Intermediat **B** entsteht. Nach der Protodemetallierung (Protodeaurierung), die meistens den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt, wird das *trans*-Additionsprodukt **C** erhalten und der Katalysator zurückgewonnen.¹⁴³ Die Protodeaurierung ist typisch für Gold-katalysierte Reaktionen, bei der es nur zu einer Substitution des Goldes mit einem Proton kommt und die Oxidationszahl unverändert bleibt.

Inzwischen ist bekannt, dass die katalytische Aktivität von Goldsalzen das Resultat von relativistischen Effekten ist.¹⁴⁴ Für das Element Gold erreichen diese Effekte ihr Maximum, wodurch viele Eigenschaften von Goldspezies erklärt werden können. Dazu zählt unter anderem die typisch goldene Farbe des Metalls. Die selektive π -Aktivierung von Alkinen, Allenen und Alkenen gehört ebenfalls zu den Besonderheiten von Gold(III)- und Gold(I)-Komplexen. Diese katalytisch aktiven Komplexe können in vielen Reaktionen eingesetzt werden und ermöglichen durch ihre starke Carbophilie und der Lewis-Acidität oftmals eine milde Reaktionsführung.¹⁴⁵ Dadurch, dass Gold im Gegensatz zu den klassischen Lewis-Säuren weniger oxophil ist, zeichnen sich Goldkatalysatoren durch ihre Toleranz gegenüber Sauerstoff und Wasser aus. Aufgrund dessen rückten diese Katalysatoren somit mehr und mehr in den Vordergrund.¹⁵⁰ Eine weitere besondere Eigenschaft von Gold ist die Aurophilie. Dieses Phänomen erläutert die starke attraktive Wechselwirkung zwischen d^{10} -konfigurierten Goldatomen mit anderen Goldverbindungen. Dabei wird die Tendenz von Organogoldverbindungen beschrieben, weitere Gold(I)-Spezies an einem Kohlenstoffzentrum aufzunehmen. Solche Dimere weisen relativ enge Molekülkonformationen auf, die mittels spektroskopischer Daten ermittelt wurden.¹⁴⁶

¹⁴² N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 2779-2782.

¹⁴³ C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett* **2007**, *11*, 1790-1794.

¹⁴⁴ a) P. Pyykkö, J. P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276-281; b) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395-403; c) A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 636-685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614-635.

¹⁴⁵ A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387-391.

¹⁴⁶ N. Rösch, A. Görling, D.E. Ellis, H. Schmidbaur, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1410-1412; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1357-1359.

Durch die vielseitigen Vorteile, finden Goldkatalysatoren Einsatz in C-C-Bindungsformationen,¹⁴⁷ wie beispielsweise der nucleophilen Addition an π -Systemen,¹⁴⁸ Cycloisomerisierungen, Cycloaddition und Umlagerungen.¹⁴⁹ Auch gibt es zahlreiche Goldkatalysierte Reaktionen, bei denen neue C-O-, C-N-, oder C-S-Bindungen erzeugt werden und die eine Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen.^{145,150}

Die qualitative Beschreibung der Bindungsverhältnisse zwischen π -Systemen und Übergangsmetallkomplexen geht auf DEWAR, CHATT und DUNCANSON zurück und kann mit Hilfe des sogenannten DCD-Modells veranschaulicht werden.¹⁵¹ Dabei wird die chemische Bindung als Donor-Akzeptor-Wechselwirkung zweier Grenzstrukturen mit gradzahliger Elektronenkonfiguration dargestellt. Die Bindung wird aus vier Bindungszuständen zusammengesetzt (Abbildung 1.28).¹⁵²

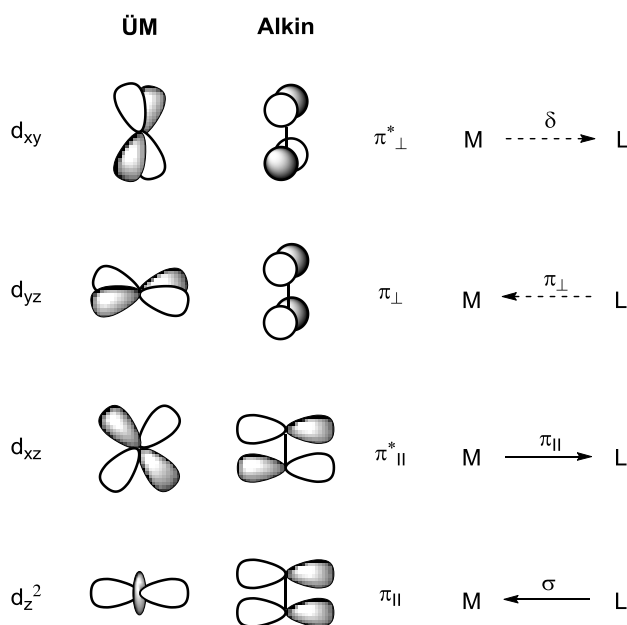


Abbildung 1.28: Orbitaldiagramm für die Wechselwirkung zwischen Übergangsmetall und Alkin.

Dabei erfolgt zunächst die Koordination durch die Interaktion des π_{\parallel} -Systems (HOMO) mit unbesetzten Orbitalen geeigneter Symmetrie des Metalls (M \leftarrow L σ -Hinbindung). Eine zusätzliche Wechselwirkung besetzter d-Orbitale des Metalls mit dem π^* -Orbital (LUMO) der

¹⁴⁷ M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448-2462.

¹⁴⁸ a) A.S.K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211; b) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239-3265; c) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350.

¹⁴⁹ Y. Yu, W. Yang, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7735-7738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7586-7589.

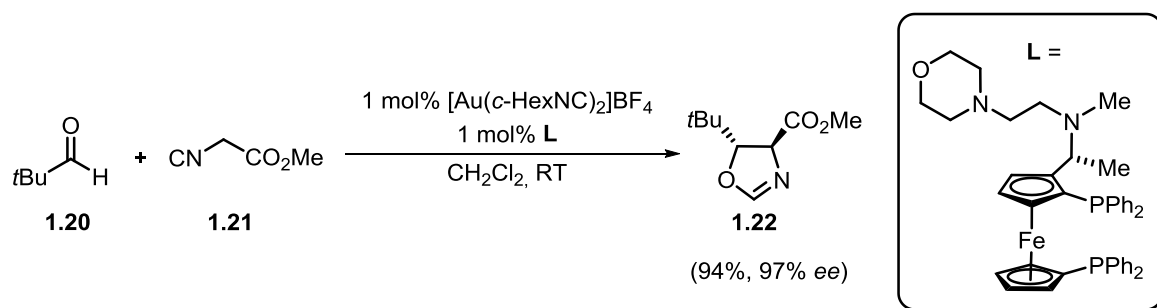
¹⁵⁰ A. Corma, A. Leyva-Perez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657-1712.

¹⁵¹ a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71-C79; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939-2947.

¹⁵² A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478-3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449.

koordinierenden Mehrfachbindung, bildet die $M \rightarrow L$ π -Rückbindung. Die Wechselwirkung der orthogonalen π_{\perp} -Orbitale hingegen, führen zu einer $M \leftarrow L$ π_{\perp} -Interaktion. Weiterhin erfolgt die Überlappung des d-Orbitals des Metalls mit dem unbesetzten π^* -Orbital des Alkins und ergibt eine zusätzliche $M \rightarrow L$ Rückbindung. Diese ist jedoch aufgrund der δ -Symmetrie äußerst schwach und trägt kaum zur Stabilisierung des Komplexes bei. Mittels computerchemischer Analysen konnten FRENKING und seine Mitarbeiter veranschaulichen, wie hoch die Beiträge der einzelnen Bindungszustände bei der Koordination sind.¹⁵³ Hierfür wurde ein einfacher Au^+ -Acetylen-Komplex untersucht, bei der die σ -Bindung den größten Anteil von ca. 65% ausmacht. Die π -Rückbindung lieferte einen ca. 27%igen Anteil an der Gesamtkoordination, wohingegen der Anteil der orthogonalen π -Orbitale mit ca. 7% ziemlich klein ausfiel. Der Beitrag der δ -Bindung wurde nach der Untersuchung als vernachlässigbar angesehen, da hierfür ca. 1% berechnet wurde. Daher konnte festgestellt werden, dass Alkine starke Zweielektronen- σ -Donoren sind, jedoch auf der anderen Seite schwache π -Akzeptoren für Metalle wie Gold(I) bilden. Generell ist der Anteil der synergistischen σ - und π -Bindungen zweier Fragmente stark von anderen Faktoren abhängig. Neben der elektronischen Natur des Metalls und den Coliganden spielen die Einflüsse der Substituenten ebenfalls eine große Rolle.

Die ersten Erfolge im Bereich der homogenen Goldkatalyse wurden von ITO publiziert (Schema 1.20).¹⁵⁴ Ihm gelang die Durchführung einer asymmetrischen Aldolreaktion zwischen Aldehyden und Isocyanoacetaten unter Verwendung eines Gold(I)-Katalysators mit chiralen Ferrocen-Diphosphanliganden.



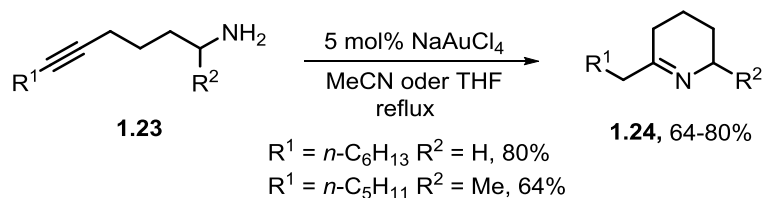
Schema 1.20: Asymmetrische Aldolreaktion nach ITO.

Der chirale Katalysator wurde *in situ* gebildet und es konnten nicht-racemische Oxazoline mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität erhalten werden.

¹⁵³ a) G. Frenking, N. Fröhlich, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 717-774; b) A. Dedieu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 543-600.

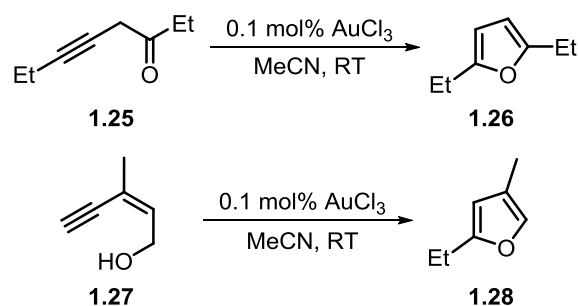
¹⁵⁴ Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405-6406.

Eine der ersten Gold-katalysierten intramolekularen Additionen von Aminen wurde 1991 von UTIMOTO berichtet.¹⁵⁵ Er erreichte einen Zugang zu Tetrahydropyridinen durch den Einsatz von Natriumtetrachloroaurat (Schema 1.21).



Schema 1.21: Intramolekulare Addition von Aminen an Alkine nach UTIMOTO.

Im Jahre 2000 veröffentlichte HASHMI seine Untersuchungen bezüglich Gold-katalysierter Cyclisierungen unter Verwendung von Gold(III)chlorid, die zuvor von verschiedenen Übergangsmetallen katalysiert wurden.¹⁵⁶ Die Gold-katalysierten Reaktionen erwiesen sich als sehr effektiv und erlaubten milde Reaktionsbedingungen. Sowohl das Homopropargylketon **1.25** als auch das Eninol **1.27** konnten nach kurzer Reaktionszeit in guten Ausbeuten zum entsprechenden Furan umgesetzt werden. Die Beispiele hierfür sind in Schema 1.22 dargestellt.



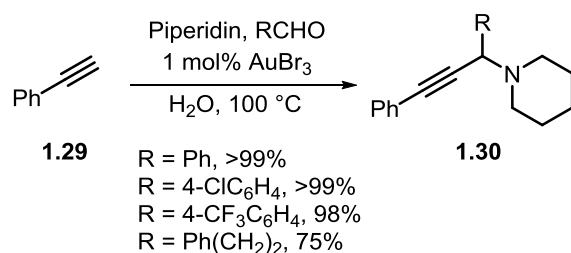
Schema 1.22: Gold-katalysierte Cycloisomerisierungen nach HASHMI.

WEI und LI veröffentlichten Studien über eine Drei-Komponenten-Eintopfreaktion in Wasser.¹⁵⁷ Dabei erfolgte eine Reaktion zwischen einem terminalen Alkin, einem Aldehyd und einem sekundären Amin zu tertiären Propargylaminen. Hierbei konnten Gold(I)- und Gold(III)-Halogenide als Präkatalysatoren eingesetzt werden, die unter vollständigem Umsatz die gewünschten Produkte lieferten (Schema 1.23).

¹⁵⁵ a) Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, *25*, 297-300, b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 975-978.

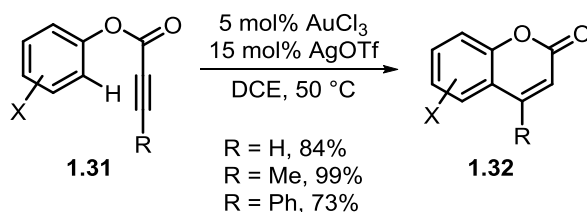
¹⁵⁶ A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J. H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2382-2385; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285-2288.

¹⁵⁷ C. Wie, C. J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584-9585.



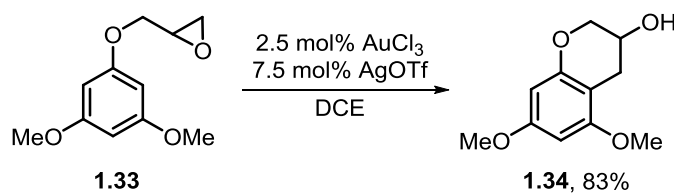
Schema 1.23: Drei-Komponenten-Eintopfreaktion nach Wie und Li.

2004 berichteten Shi und He von der Hydroarylierung von Alkinen zu Cumarinderivaten.¹⁵⁸ Mittels mechanistischer Studien, konnte nachgewiesen werden, dass die Reaktion über eine Arengoldspezies abläuft, welche anschließend die Dreifachbindung aktiviert. Dabei wurde Gold(III)chlorid und AgOTf eingesetzt und sehr gute Ausbeuten von 73-99% erreicht (Schema 1.24).



Schema 1.24: Gold-katalysierte Hydroarylierung nach Shi und He.

Oxirane können ebenfalls einer Gold-katalysierten Reaktion unterzogen werden.¹⁵⁹ Dabei wurde Phenoxymethyloxiran **1.33** mit Gold(III)chlorid und Silbertriflat umgesetzt, um mittels Cycloalkylierung Cromanolderivate herzustellen (Schema 1.25).



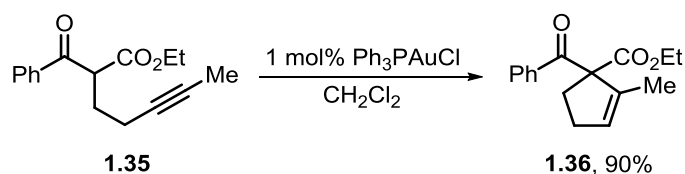
Schema 1.25: Gold-katalysierte Cycloalkylierung.

Die Arbeitsgruppe um Toste untersuchte die C-C-Aktivierung von Alkinen und berichtete von Gold-katalysierten Carbocyclisierungen.¹⁶⁰ Sie waren in der Lage, β -Ketoester mit katalytischen Mengen Ph₃PAuCl zu den entsprechenden Cyclopentenderivaten mit guten Ausbeuten umzuwandeln (Schema 1.26).

¹⁵⁸ Z. Shi, C. He, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669-3671.

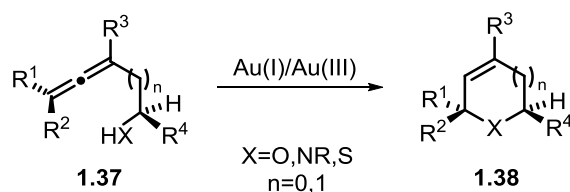
¹⁵⁹ Z. Shi, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5964-5965.

¹⁶⁰ J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526-4527.



Schema 1.26: Gold-katalysierten Carbocyclisierungen nach TOSTE.

Neben den oben genannten Alkinen und Alkenen finden auch Allene Einsatz in der Goldkatalyse. KRAUSE und seine Mitarbeiter beschäftigten sich mit der Gold-Aktivierung von C-C-Mehrfachbindungen und konnten aus verschiedenen α - und β -funktionalisierten Allenen ein weites Spektrum an Heterocyclen gewinnen.¹⁶¹ Diese Reaktion zeichnet sich durch seine milde Reaktionsbedingung und der geringen Katalysatorbeladung aus. Hierbei können verschiedene Goldkomplexe als Katalysatoren verwendet werden (Schema 1.27).



Schema 1.27: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung nach KRAUSE.

Die katalysierte Cycloisomerisierungsreaktion von Allenen stellt eine oft genutzte Methode zur Darstellung von carbo- und heterocyclischen Verbindungen dar und kommt auch in dieser Arbeit zum Einsatz. Mit Hilfe dieser Methode konnten bereits diverse Heterocyclen hergestellt werden, die ein Sauerstoff-¹⁶², Stickstoff-¹⁶¹ oder Schwefelatom¹⁶¹ beinhalten. Zusätzlich war es möglich, bicyclische Heterocyclen zu generieren.¹⁶³ Diese Reaktion bietet einen einfachen Zugang für enantioselektive Synthesen, da sie unter vollständigem Chiralitätstransfer die gewünschten Heterocyclen liefert. Dabei wird der Achsen-zu-Zentrum-Chiralitätstransfer der Allene ausgenutzt, um so chirale Moleküle zu erzeugen.

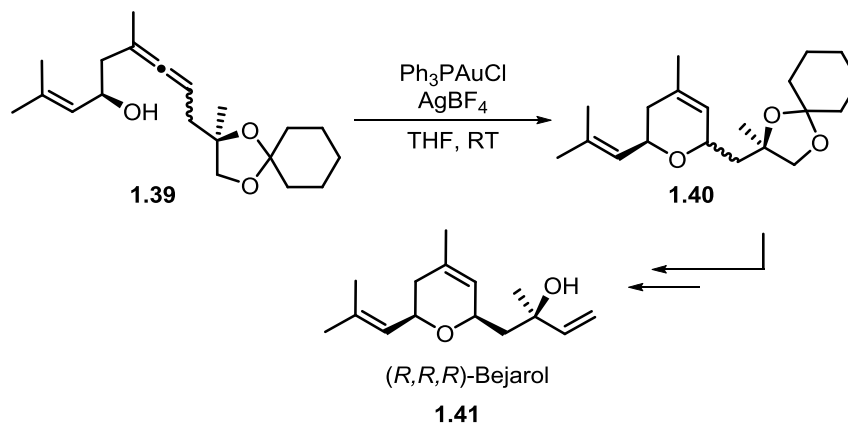
Die Goldkatalyse wird als besonders effektive Methode geschätzt, die großes Potential für komplexe Synthesen und die Naturstoffchemie bietet. Hierzu ist die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von Allenen zu nennen. Sie findet breite Anwendung in der

¹⁶¹ a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2537-2538; b) N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4121-4123; c) N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1930-1933; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1897-1899; d) N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4634-4641.

¹⁶² a) B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4485-4488; b) C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett* **2007**, 1790-1794.

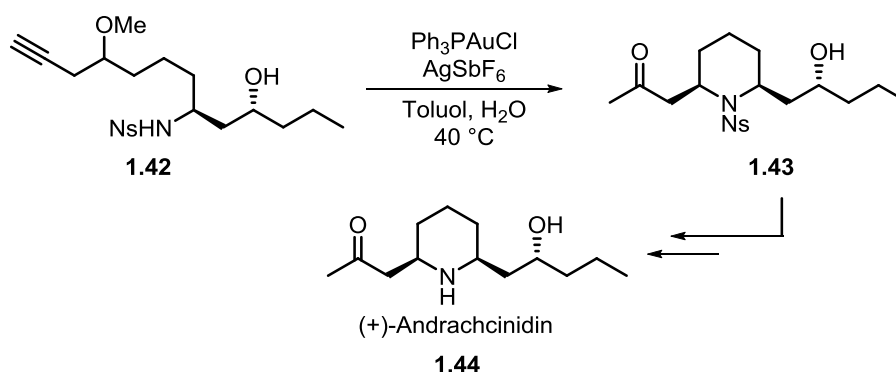
¹⁶³ M. Poonoth, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 117-122.

Totalsynthese von Naturstoffen zum Aufbau neuer hochsubstituierter Ringstrukturen, die biologisch aktiv sind. Ein Beispiel hierfür ist die Synthese des natürlich vorkommenden Sesquiterpenoids (*R,R,R*)-Bejarol **1.41** aus β -Hydroxyallen **1.39** (Schema 1.28).¹⁶⁴



Schema 1.28: Totalsynthese von (*R,R,R*)-Bejarol.

Des Weiteren ist es möglich, Gold-katalysierte Naturstoffsynthesen über Alkine durchzuführen. Im nächsten Beispiel wird die Totalsynthese von Andrachcinidin **1.44** dargestellt, welche über zwei Gold-katalysierte Schritte erfolgt (Schema 1.29).¹⁶⁵



Schema 1.29: Totalsynthese von (+)-Andrachcinidin.

Hierbei wird eine interessante Kombination dargestellt, bei der zunächst eine Gold-katalysierte Addition von Wasser an den Homopropargylether erfolgt. Nach Eliminierung von Methanol tritt der zweite Gold-katalysierte Schritt ein, bei der eine intramolekulare 1,4-Addition eines Stickstoff-Nucleophils an die aktivierte Doppelbindung stattfindet, um den Heterocyclus zu erzeugen. Nach Entfernen der Schutzgruppe wird (+)-Andrachcinidin **1.44** erhalten.

¹⁶⁴ N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994-2009; b) Y. Sawama, Y. Sawama, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3573-3579.

¹⁶⁵ a) H. H. Jung, P. E. Floreancig, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7359-7366; b) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766-1775.

Um die Effizienz der Goldkatalyse zu verbessern, wurden einige Methoden zur *in-situ*-Bildung der katalytischen Goldspezies entwickelt, bei denen eine Erhöhung der Lewis-Acidität der Goldspezies erreicht werden kann. Eine etablierte Methode hierfür ist die Aktivierung des Goldkatalysators mittels Silbersalze, die aus einem neutralen Gold-Komplex eine kationische und somit katalytisch aktive Goldspezies generieren.¹⁶⁶ Dabei wird das stark koordinierende Gegenion am Goldatom gegen ein schwächer koordinierendes ausgetauscht. Die Triebkraft dieser Reaktion ist die gleichzeitige Bildung eines Silberhalogenids, das aus der Reaktionslösung ausfällt. Die Tatsache, dass Silbersalze oftmals eine Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit vorweisen, zieht gewisse Herausforderungen nach sich. Eine weitere alternative Methode für die Aktivierung von Gold-Präkatalysatoren sind kationische Gold(I)-Komplexe zu nennen, die durch koordinierende Gegenionen stabilisiert werden. Dabei kommen Gold(I)-Komplexe mit Bis(trifluoromethansulfonyl)imidat-Einheiten (Tf_2N^-) zum Einsatz, die über eine Metathesereaktion hergestellt und als stabile kristalline Verbindung erhalten werden können.^{167,168} Auch durch Lösungsmittelmoleküle kann eine kationische Goldspezies erhalten werden.¹⁶⁹ Mit $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Me}]$ als Katalysator und einer Säure wie HBF_4 und Alkoholen als Lösungsmittel, wird der Komplex $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{ROH})]^+$ erhalten und kann in Cyclisierungsreaktion eingesetzt werden. Des Weiteren kann die Aktivierung von Gold-Komplexen mit Isocyanaten *in situ* erfolgen.¹⁷⁰ Im Rahmen dieser Arbeit wird die Aktivierung zur katalytisch aktiven Goldspezies jedoch über den Zusatz von Silbersalzen herangezogen.

¹⁶⁶ a) S. Gaillard, J. Bosson, R. S. Ramón, P. Nun, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13729-13740;

b) M. B. T. Thuong, A. Mann, A. Wagner, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 434-436.

¹⁶⁷ L. Ricard, F. Gagosz, *Organometallics* **2007**, *26*, 4704-4707.

¹⁶⁸ N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136.

¹⁶⁹ C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gomez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693.

¹⁷⁰ Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405-6406.

1.4 Nachhaltige Chemie

Nachhaltigkeit ist in der modernen organischen Chemie von großer Bedeutung und prägt die Entwicklung neuer Synthesestrategien. Vor allem erfordert die globale Knappheit an Ressourcen einen schonenden Umgang mit der Umwelt. Die Nutzung erneuerbarer Rohstoffe und ihre Entwicklung sollten im Sinne künftiger Generationen umweltschonend und energieeffizient umgesetzt werden. Die nachhaltige Chemie steht im Einklang mit den zwölf Prinzipien der Grünen Chemie, die von ANASTAS und WARNER im Jahre 1998 formuliert und zusammengefasst wurden (Abbildung 1.29).¹⁷¹

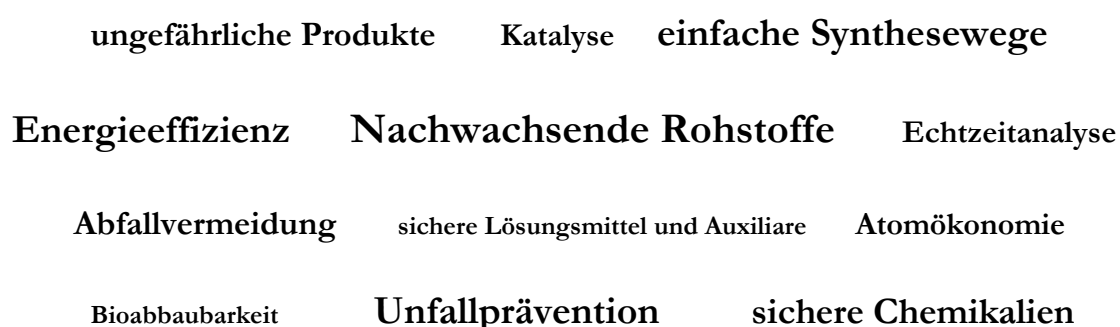


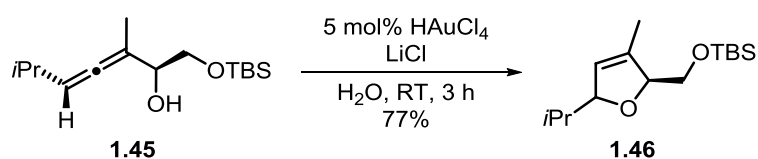
Abbildung 1.29: Die zwölf Prinzipien der Grünen Chemie.

Ein bedeutender Punkt ist der Einsatz von Katalysatoren im Gegensatz zu stöchiometrischen Reagenzien, um eine effiziente atomökonomische Reaktion zu gewährleisten. Grundsätzlich bewirkt die Verwendung von Katalysatoren eine Herabsetzung der Reaktionstemperatur und eine Steigerung der Selektivität und erfüllt bereits einige Prinzipien der Grünen Chemie. Dabei liegt das Augenmerk auf der Rückgewinnung des Katalysators, das Katalysatorrecycling. Zusätzlich ist es erstrebenswert, im Sinne der Grünen Chemie Wasser als Lösungsmittel zu verwenden, da Wasser in Bezug auf die Wirtschaftlichkeit und die Sicherheit viele Vorteile mit sich bringt. Ein Nachteil bei der Verwendung von Wasser als Lösungsmittel liegt in der begrenzten Löslichkeit von organischen Verbindungen und der Beeinträchtigung der Reaktivität von Katalysatoren. Eine diesbezügliche Studie wurde von der Arbeitsgruppe um KRAUSE durchgeführt, bei der die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen in Wasser untersucht wurde (Schema 1.30).¹⁷² Dabei konnten zwar gute Ausbeuten erreicht werden, eine Wiederverwendung des

¹⁷¹ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**.

¹⁷² C. Winter, N. Krause, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1309-1312.

Katalysators scheiterte jedoch. Bei diesem System kam es bei der Extraktion des Produktes zur Zersetzung des Katalysators und zur Bildung von elementarem Gold.



Schema 1.30: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen **1.45** in Wasser.

Eine weitere Möglichkeit zur Katalysatorrecycling ist in dem Zusammenhang die sogenannte mizellare Katalyse.¹⁷³ Hydrophobe Substrate können effektiv in Wasser als Lösungsmittel umgesetzt werden, während der Katalysator zurückgewonnen werden kann. Befinden sich Amphiphile in Wasser, so bilden sie Mizellen, die sich oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (enlg.: *critical micelle concentration*, CMC) bilden. Sie besitzen einen hydrophoben Kern und eine hydrophile Außenhülle, sodass die Reaktion der organischen Verbindungen und des Katalysators in dem hydrophoben Reaktionsraum stattfinden kann.¹⁷⁴ Nach beendeter Reaktion können die Produkte durch Extraktion entfernt und die Reaktionslösung zusammen mit dem Katalysator wiederverwendet werden. Eine vollständige Abtrennung des Produktes wird sowohl aus finanzieller, als auch aus ökologischer Sicht angestrebt. Die Lösungsmittel der zurückbleibenden Katalysatorphase und der Produktphase werden so gewählt, dass sie nicht miteinander mischbar sind.

Als eine Alternative für grüne Reaktionsmedien ist die Verwendung von ionischen Flüssigkeiten als Reaktionsmedium ebenfalls von Bedeutung.¹⁷⁵ Hierbei handelt es sich um Salze mit sehr niedrigen Schmelzpunkten, die in vielen Reaktionen eingesetzt werden können. Die Produkte werden auch hier durch Extraktion entfernt, wobei der Katalysator in der Lösung verbleibt und die Produkte mit einem geeigneten Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden.

Als ein weiterer neuartiger Lösungsansatz für das Katalysatorrecycling konnte in den letzten Jahren die homogene Reaktionsführung weiterentwickelt werden. Da das Recycling von Goldkatalysatoren in Wasser in der Vergangenheit nicht zu gewünschten Ergebnissen führte,

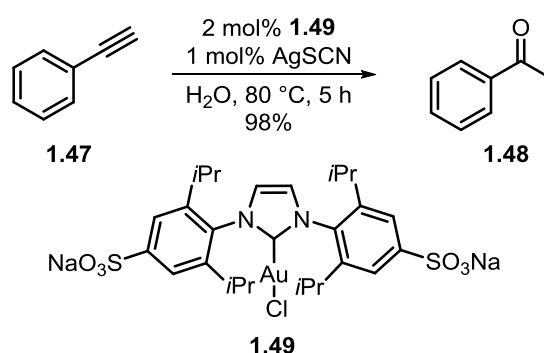
¹⁷³ S. R. K. Minkler, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7966-7969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7820-7823.

¹⁷⁴ M. N. Khan, *Micellar Catalysis*, CRC, Boca Raton, **2006**.

¹⁷⁵ a) Ö. Aksun, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1106-1112; b) X. Moreau, A. Hours, L. Fensterbank, J. P. Goddard, M. Malacria, S. Thorimbert, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 561-565.

wurde der Fokus auf das Design von neuartigen wasserlöslichen Liganden gelegt. Die ersten wasserlöslichen Liganden basierten auf Phosphinen und legten auf dem Gebiet die ersten Meilensteine. Durch ihre ähnlichen Eigenschaften mit den Phosphinen rückten auch NHCs immer mehr in den Vordergrund als Liganden in Metallkomplexen.¹⁷⁶ Jedoch sind die NHCs den Phosphinliganden einen Schritt voraus, da sie eine stärkere Bindung zu Metallzentren ausbilden und die Dissoziation des Metalls verhindern können, wie bereits zuvor ausführlich erläutert.^{177,178} NHC-Komplexe mit den Übergangsmetallen Silber, Gold, Palladium oder Ruthenium wurden bereits erfolgreich entwickelt und weisen teilweise antikanzerogene und antibakterielle Eigenschaften auf.¹⁷⁹

Um die Wasserlöslichkeit von NHC-Metallkomplexen zu erreichen, wird oftmals auf ionische Reste zurückgegriffen, die Ammonium- oder Sulfonium-basierte Gruppen aufweisen können.¹⁸⁰ Ein Beispiel für einen wasserlöslichen NHC-Goldkomplex wurde von der Arbeitsgruppe um SILBESTRI publiziert (Schema 1.31).¹⁸¹ Sie stellten die Darstellung des Komplexes **1.49** und die Wiederverwendung des Katalysators in wässrigem Reaktionsmedium bei der Hydratation von Alkinen vor.



Schema 1.31: Hydratation von Phenylacetylen.

Bei der Hydratation von Phenylacetylen konnte eine Ausbeute von 98% erzielt werden. Zusätzlich konnte der Katalysator in mindestens neun Cyclen ohne eine Abnahme der Aktivität wiederverwendet werden.

¹⁷⁶ S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676.

¹⁷⁷ M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, *510*, 485-496.

¹⁷⁸ D. M. Khranov, V.M. Lynch, *Organometallics* **2007**, *26*, 6042-6049.

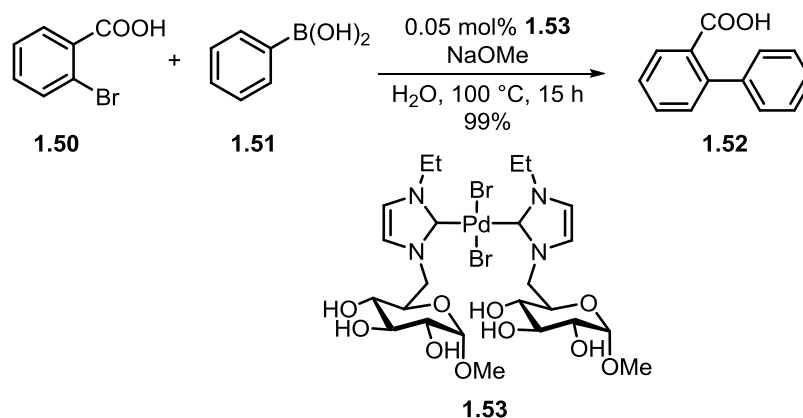
¹⁷⁹ a) L. Oehninger, R. Rubbiani, I. Ott, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 3269-3284; b) A.R. Kapdi, I.J.S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4751-4777.

¹⁸⁰ a) K. Belger, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 220-225. b) K. Belger, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8556-8560.

¹⁸¹ G. A. Fernández, A. B. Chopa, G. F. Silbestri, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 1921-1929.

Die Kombination von NHC-Liganden mit Kohlenhydratresten bildet eine weitere effiziente Methode zur Erhöhung der Hydrophilie und führt somit zur Generierung von wasserlöslichen Katalysatoren. Zusätzlich zeichnen sich Kohlenhydrate durch ihre Biokompatibilität aus, besitzen eine definierte Chiralität und sind kaum toxisch. Diese Eigenschaften sind vor allem in der medizinischen Chemie von großer Bedeutung, da sie in biologischen Systemen beispielsweise als Erkennungseinheit dienen können.¹⁸² Zudem ist die Funktionalisierung von Kohlenhydraten ein etabliertes Forschungsgebiet, da bereits zahlreiche Verbindungen mit Aziden, Alkinen oder Aminen bekannt sind.

LIN präsentierte die Synthese von verschiedenen Silber- und Palladiumkomplexen, die D-Glucopyranose-NHC-Liganden enthielten (Schema 1.32).¹⁸³ Die Komplexe wurden hinsichtlich ihrer Reaktivität untersucht und in der SUZUKI-MIYAURA-Kupplung eingesetzt.



Schema 1.32: Suzuki-Miyaura-Kupplung.

Dabei fiel auf, dass die Kohlenhydrat-basierten NHC-Komplexe wie **1.53** im Gegensatz zu dem üblicherweise verwendeten Katalysator Pd(OAc)₂ in Wasser eine höhere katalytische Aktivität aufweisen. Die Wiederverwendung des Katalysators konnte mit einem geringen Reaktivitätsverlust über drei Cyclen erreicht werden, wobei durch den Zusatz von Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) der Katalysator stabilisiert wurde und die Ausbeuten während des Recyclings nahezu konstant blieben.

NHC-Komplexe, die kleinere Kohlenhydratstrukturen wie D-Glycopyranose aufweisen, haben einerseits den Vorteil wasserlöslich zu sein und finden durch ihre Reaktivität in diversen

¹⁸² a) T. Storr, C. L. Fisher, Y. Mikata, S. Yano, M. J. Adam, C. Orvig, *Dalton Trans.* **2005**, 654-655; b) M. Gottschaldt, U. Schubert, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1548-1557.

¹⁸³ C. Yang, P. Lin, F. Liu, I. Lin, *Organometallics* **2010**, *29*, 5959-5971.

Reaktionen Einsatz. Andererseits jedoch zeigen sie bei enantioselektiven Synthesen keine zufriedenstellenden Resultate, obwohl sie chiral sind. Um dieses Problem zu lösen, werden oft komplexere Substrate als Liganden verwendet, wie Oligosaccharide oder größere Verbindungen. Aus diesen Gründen wurde in dieser Arbeit geeignete Zugänge zu Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen studiert und diese auf ihre Wiederverwendung überprüft. Durch diese neutralen Liganden kann eine exzellente Wasserlöslichkeit erreicht werden, ohne spezielle Funktionalitäten in das Molekül einführen zu müssen.

1.5 Enantioselektive Synthese

Eine der bedeutenden Eigenschaften von chemischen Verbindungen ist die Chiralität. Die Chiralität ist ein Phänomen der Natur, das das Verhalten von Objekten mit ihrem Spiegelbild beschreibt. Chirale Objekte sind mit ihrem Spiegelbild nicht deckungsgleich.¹⁸⁴ Dabei unterscheiden sie sich im räumlichen Aufbau, ähnlich wie sich die linke und rechte Hand (Abbildung 1.30).

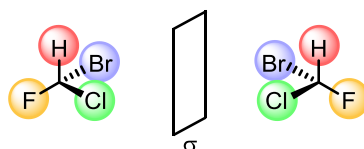


Abbildung 1.30: Chirale Verbindung.

Das Interesse an Enantiomeren stieg erst seit den 1960er Jahren, als der Contergan®-Skandal ans Licht kam. Der Wirkstoff Thalidomid wurde als Schlafmittel eingesetzt und als racemisches Gemischt verabreicht, doch während das (*R*)-Thalidomid eine beruhigende und angstlösende Wirkung hat, führte das (*S*)-Enantiomer zur Fehlbildung von Embryos.¹⁸⁵ Nach dieser Erkenntnis erfuhren chirale Verbindungen eine große Aufmerksamkeit, woraufhin die Forschung intensiviert wurde.

Lange Zeit konnten Enantiomere nicht voneinander getrennt werden, da sie gleiche physikalische Eigenschaften aufweisen. Heutzutage hat die Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen im Bereich der organischen und pharmazeutischen Synthese eine hohe

¹⁸⁴ N. E. Schore, K. P. C. Vollhardt, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.

¹⁸⁵ I. Agranat, H. Caner, J. Caldwell, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 753-768.

Relevanz. Dabei können zwei Möglichkeiten verfolgt werden. Zum einen kann die Methode der Racematspaltung verwendet werden, bei der Enantiomere in Diastereomere überführt werden, die unterschiedliche physikalische Eigenschaften besitzen und mittels Verfahren wie die Kristallisation, Chromatographie oder Destillation getrennt werden können.¹⁸⁶ Auf der anderen Seite kann eine enantioselektive Synthese durchgeführt werden, bei der durch chirale Induktion eines der Enantiomere bevorzugt gebildet wird.¹⁸⁷ Hierbei kann die Synthese entweder substratkontrolliert oder reagenzkontrolliert durchgeführt werden. Bei der reagenzkontrollierten enantioselektiven Katalyse, die auch im Rahmen dieser Arbeit vorgenommen wurde, kommen chirale Metallkomplexe zum Einsatz, die aus einem chiralen Liganden und einem Metallzentrum bestehen und idealerweise für die Bildung von nur einem Enantiomer sorgen. Als chiraler Ligand waren Kohlenhydrate lange Zeit kaum von Bedeutung, bedingt durch die vielen Funktionalitäten und der hohen Hydrophilie. Doch mit der Möglichkeit, gezielte Modifizierung durchzuführen, wurden die Vorteile von Kohlenhydraten in der enantioselektiven Synthese erkannt. Heutzutage ist die Klasse der Kohlenhydrate für biochemische und medizinische Forschungen von großer Bedeutung.¹⁸⁸ Mit der Entwicklung von supramolekularen Katalysatoren rückten auch zunehmend Cyclodextrin-Verbindungen in den Fokus der Wissenschaftler.¹⁸⁹ Neben der Polarität und damit einhergehenden Löslichkeit der Verbindungen in wässrigen Medien, erfolgt zusätzlich die reversible Bindung von Gast-Molekülen in der Kavität. Ein weiteres Merkmal der Cyclodextrine, im Hinblick auf Anwendungsmöglichkeiten, ist ihre molekulare Asymmetrie, die bedingt durch den Aufbau aus chiralen Glucopyranoseeinheiten zustande kommt und eine chirale Erkennung von Enantiomeren ermöglicht.¹⁹⁰ Diese Eigenschaften findet man auch in biologischen Ablaufprozessen wieder, bei denen ebenfalls eine chirale Erkennung zu Grunde liegt. Dabei wird oft der Begriff des Schlüssel-Schloss-Prinzips verwendet. Viele Rezeptoren können Enantiomere voneinander unterscheiden und nur mit denen, die eine kompatible Struktur aufweisen, wechselwirken. Durch ihre Chiralität und ihre Fähigkeit, Wirt-Gast-Moleküle zu bilden, werden Cyclodextrine beispielsweise bei der Trennung von Enantiomeren in der enantioselektiven Gaschromatographie (GC) und

¹⁸⁶ L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1853**, *38*, 437-488.

¹⁸⁷ P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248-5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.

¹⁸⁸ D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1235-1238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210-1212.

¹⁸⁹ C. C. Bai, B. R. Tian, T. Zhao, Q. Huang, Z. Z. Wang, *Molecules* **2017**, *22*, 1475.

¹⁹⁰ F. Macaev, V. Boldescu, *Symmetry* **2015**, *7*, 1699-1720.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) eingesetzt.^{60,191} Cyclodextrine wurden bislang auch erfolgreich in der Entwicklung von katalytischen Prozessen verwendet. Die katalytischen Eigenschaften der Cyclodextrine werden für entsprechende Reaktionen modifiziert und angepasst, indem funktionelle Gruppen eingeführt oder Metallkomplexe an das Cyclodextrin verknüpft werden. Die meisten Synthesen mit Cyclodextrin-Bausteinen sind durch eine exzellente Reaktivität und hohe Stereoselektivität gekennzeichnet. Die Kombination aus molekularer Erkennung, Übergangsmetall- und Phasentransferkatalyse eines Katalysators ist von großem Interesse. Diese drei Eigenschaften finden sich oftmals in Cyclodextrinkatalysatoren wieder, wodurch die Entwicklung und das Design neuer Cyclodextrin-basierter Komplexe vorangetrieben werden. Einige nennenswerte Beispiele sind im Folgenden zusammengetragen.

SCHLATTER berichtete von einem β -Cyclodextrin-basierten Rutheniumkomplex, der in der enantioselektiven Reduktion von aromatischen und aliphatischen Ketonen Einsatz fand.¹⁹² Die Reaktionen konnten mit einem *ee* von bis zu 97% und Ausbeuten zwischen 51%-90% durchgeführt werden (Abbildung 1.31).

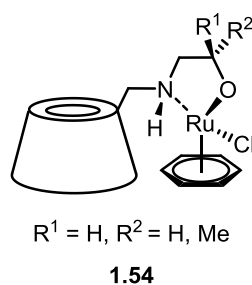


Abbildung 1.31: Chiraler Cyclodextrin-Rutheniumkomplex von SCHLATTER.

WONG und seine Mitarbeiter stellten einen Katalysator auf Rhodiumbasis her, der in der Hydrierung von ungesättigten Zimtsäure-Derivaten verwendet wurde und dabei Enantioselektivitäten bis zu 92% *ee* erreicht werden konnten (Abbildung 1.32).¹⁹³

¹⁹¹ Z. Juvancz, J. Szejtli, *Trend Anal. Chem.* **2002**, *21*, 379-388.

¹⁹² A. Schlatter, M. K. Kundu, W. D. Woggon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 6899-6902.

¹⁹³ Y. T. Wong, C. Yang, K. C. Ying, G. Jia, *Organometallics* **2002**, *21*, 1782-1787.

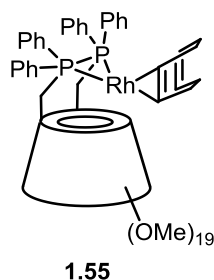


Abbildung 1.32: Chiraler Cyclodextrin-Rhodiumkomplex von Wong.

Ferner konnte die Arbeitsgruppe um SOLLOGOUB NHC-verbrückte Metallkomplexe herstellen, die Metalle wie Silber, Gold oder Kupfer enthalten (Abbildung 1.33).¹⁹⁴

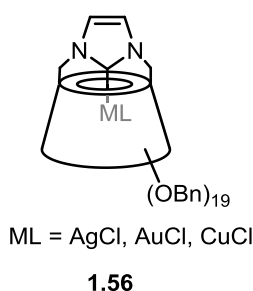


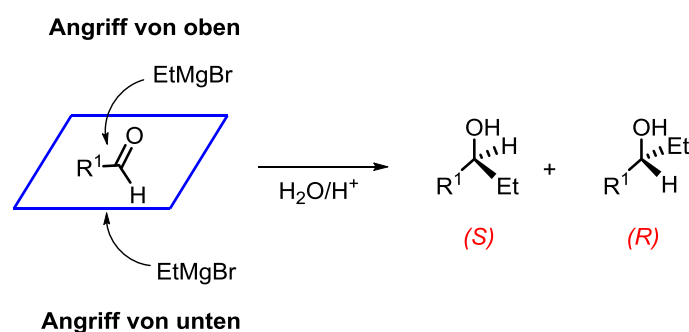
Abbildung 1.33: Chiraler Cyclodextrin-Metallkomplex von SOLLOGOUB.

Spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass das Metallzentrum tatsächlich in der Kavität lokalisiert ist. Der korrespondierende Goldkomplex wurde in Umlagerungs- und Cycloisomerisierungsreaktionen als Katalysator verwendet und zeigte gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten bis zu 59% *ee*.

Als ein beliebtes Verfahren für asymmetrische Reaktionen entwickelte sich die Umsetzung von prochiralen Verbindungen mittels chiraler Katalysatoren, die eine Vielfalt an unterschiedlichen Strukturen hervorbringen. Verbindungen, die selbst keine Chiralität aufweisen, jedoch durch eine Reaktion ein Chiralitätszentrum ausbilden können, werden als prochiral bezeichnet. Sie besitzen eine Symmetrieebene, welche die Verbindung in zwei spiegelbildliche Halbräume (Hemisphären) zerlegt. Typische Beispiele sind zum einen tetraedrische angeordnete Verbindungen mit vier Liganden, von denen jedoch zwei identisch sind. Auch planare Verbindungen mit drei unterschiedlichen Liganden, wie Carbonylverbindungen werden zu prochiralen Verbindungen gezählt, bei der die Spiegelebene (blau markiert) in der Molekülebene liegt. Eine beispielhafte Grignard-Reaktion mit

¹⁹⁴ M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez-Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mourès-Mansuy, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, Y. Zhang, S. Roland, M. Ménand, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7213-7218.

Acetaldehyd als prochiralem Molekül, führt zu enantiomeren Verbindungen und wird in Schema 1.32 verdeutlicht.

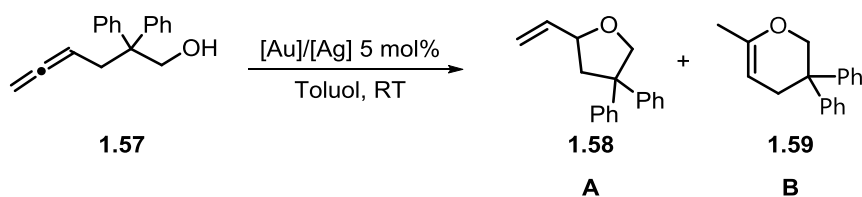


Schema 1.32: Beispielhafte Grignard-Reaktion mit Acetaldehyd.

Abhängig von der Seite des Angriffs auf das Carbonylkohlenstoffatom, entstehen enantiomere Alkohole. Bei einem Angriff von oben erfolgt die Bildung des (*S*)-Isomers, während der Angriff von unten das (*R*)-Enantiomer erzeugt. Wird keine der beiden Seiten der Spiegelebene bevorzugt angegriffen, haben die enantiomeren Übergangszustände gleiche Energien und es entsteht ein racemisches Gemisch im Verhältnis von 1:1 der beiden Enantiomere.

Allene zählen auch zu den prochiralen Verbindungen, sobald ein endständiges Kohlenstoffatom zwei identische Substituenten aufweist. Diese Stoffklasse, auf die in Kapitel 6 näher eingegangen wird, ist zum einen wegen ihrer Reaktivität und zum anderen wegen ihrer axialen Chiralität von Interesse. WIDENHOEFER und seine Mitarbeiter berichteten, dass prochirale γ - und δ -Hydroxyallene besonders geeignete Substrate für eine stereoselektive Gold-katalysierte Umsetzung darstellen. Zunächst beschäftigten sie sich mit der Regioselektivität, indem ein Katalysatorsystem aus (2-(Di-*tert*-butylphosphino)-biphenyl)gold(I)chlorid (JohnPhos-AuCl) und AgOTs verwendet wurde (Schema 1.33).¹⁹⁵ Dabei konnte eine effiziente *exo*-Hydroxyalkoxylierung von 96% zu **A** beobachtet werden, während mit dem Silberadditiv AgOTf eine mäßige Selektivität von 48% (**A**) zu 37% (**B**) erhalten werden konnte und beide Produkte gebildet wurden.

¹⁹⁵ Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 9066-9073.



Schema 1.33: Intermolekulare Hydroalkoxylierung.

In einer weiteren Studie wurde eine analoge Untersuchung bezüglich der enantioselektiven Hydroalkoxylierung des Substrates unternommen.¹⁹⁶ Dabei wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht, bei denen eine Variation der Liganden, Lösungsmittel und Temperatur erfolgte. Nach einigen Screeningreaktionen konnte mit dem Katalysatorsystem $[\text{Au}_2(\text{P-P})\text{Cl}_2]$ und AgOTs bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ nach 18 Stunden das *exo*-Hydroxyalkoxylierungsprodukt **A** mit einer Ausbeute von 67% und einem Enantiomerenüberschuss von 93% isoliert werden. Der dabei verwendete Ligand wird in Abbildung 1.34 verdeutlicht.

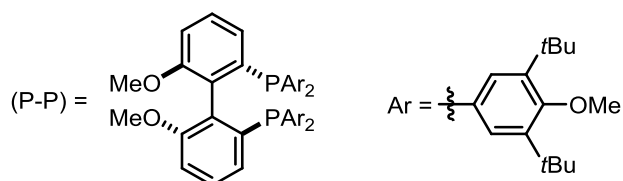


Abbildung 1.34: Chiraler Ligand in der enantioselektiven Hydroalkoxylierung.

Durch diese Untersuchungen wurde der enorme Einfluss der Reaktionsparameter auf die Selektivität der Goldkatalyse hervorgehoben.

¹⁹⁶ Z. Zhang, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 287-289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 283-285.

Kapitel 2

**β -Cyclodextrin-basierte
NHC-Goldkomplexe**

2.1 Zielsetzung

Die wesentliche Zielsetzung dieser Doktorarbeit liegt auf der Synthese von neuartigen, wasserlöslichen β -Cyclodextrin-basierten *N*-Heterocyclischen Carben-Goldkomplexen. In diesem Kapitel soll eine kleine Bibliothek an katalytisch aktiven, wiederverwendbaren Goldkomplexen hergestellt werden. Dabei soll die Hydrophilie des Cyclodextrins und der stabilisierende Effekt des NHCs auf das Metallzentrum ausgenutzt werden, um Goldkatalyse in wässrigem Milieu zu ermöglichen. Eine allgemeine Struktur eines β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes wird in Abbildung 2.1 verdeutlicht.

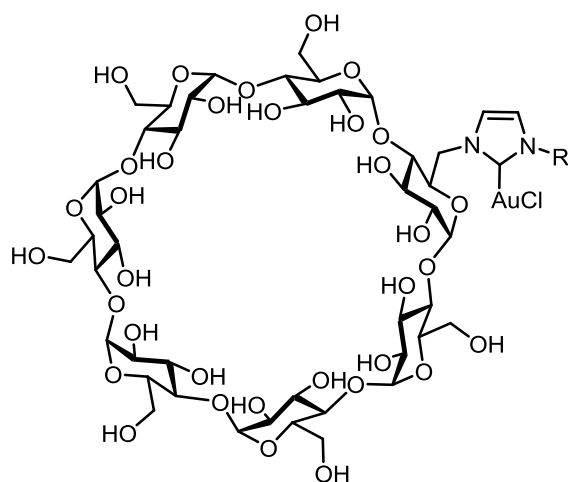


Abbildung 2.1: β -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)-Komplex als mögliches Zielmolekül.

Es ist wichtig, zunächst eine geeignete Synthesestrategie zu entwickeln, um einen effizienten Zugang zu den gewünschten Verbindungen zu erhalten. Zur Herstellung der Ligandenvorläufer wird die Route über das Imidazoliumsalz gewählt, da über diese Synthese in früheren Arbeiten gute Ergebnisse erzielt wurden. Anschließend bleibt zu untersuchen, durch welche Darstellungsmethode die Goldkomplexe erhalten werden können. Zum einen kann der Katalysator über das freie Carben dargestellt werden oder *in situ* über einen Silber(I)-Komplex. Da die Hydrophilie des zu synthetisierenden Goldkomplexes durch die Cyclodextrineinheit gewährleistet ist, stellt sich dabei die Frage, ob die freien Hydroxygruppen des β -Cyclodextrins die Bildung des Goldkomplexes beeinflussen. Die Herstellung der wasserlöslichen Verbindung in organischen Lösungsmitteln stellt eine zusätzliche Herausforderung dar, da die Aurierung bisher nur in organischen Lösungsmitteln betrieben wurde. Ferner sollen weitere β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe hergestellt werden, die sich in der Imidazoleinheit unterscheiden und unterschiedliche Reste besitzen.

Die synthetisierten NHC-Goldkomplexe sollen daraufhin in einer Testreihe auf ihre katalytische Aktivität in Wasser und das Katalysatorrecycling in Cycloisomerisierungsreaktionen untersucht und miteinander verglichen werden. Ein bedeutendes Merkmal der Cyclodextrine im Hinblick auf Anwendungsmöglichkeiten ist ihre molekulare Asymmetrie, die bedingt durch den Aufbau aus chiralen Glucopyranose-Einheiten zustande kommt. Daher soll im Bereich der enantioselektiven Katalyse erste Untersuchungen vorgenommen werden, um mittels β -Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen eine enantioselektive Cycloisomerisierung zu ermöglichen.

2.2 Ergebnisse und Diskussion

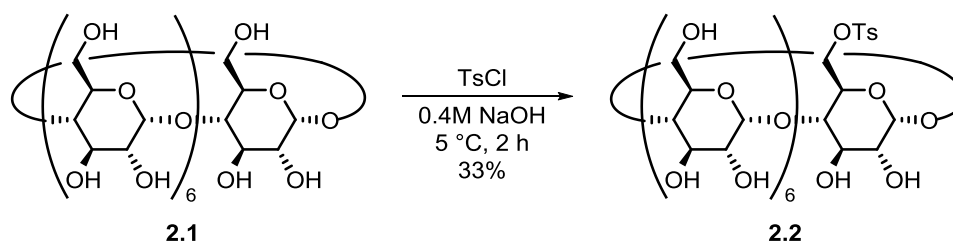
2.2.1 Synthese β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe

Das β -Cyclodextrin ist mit den 21 freien Hydroxygruppen gewiss schwierig selektiv zu modifizieren. Aufgrund dessen kommt es oft zur Bildung von Nebenprodukten und somit zur Dezimierung der Ausbeute. Daher gibt es inzwischen zahlreiche Publikationen, die sich mit der vollständigen Substitution der Cyclodextrine beschäftigen. Es ist von essenzieller Bedeutung, gezielte selektive Veränderungen im Cyclodextrinmolekül vorzunehmen. Die drei Hydroxygruppen der Glucoseeinheiten des Cyclodextrins, die sich in den Positionen C2, C3 und C6 befinden, können aufgrund der unterschiedlichen chemischen Umgebung selektiv modifiziert werden. Da diese Hydroxygruppen als Nucleophile fungieren, können sie mit elektrophilen Verbindungen Reaktionen eingehen. Auch die C2- und die C3-Position unterscheiden sich in ihrer Acidität deutlich voneinander und können somit durch unterschiedliche Reaktionsführung in das gewünschte Produkt überführt werden. Die sterisch günstigere Position für Substitutionen ist die sich am C6-Atom befindende primäre Hydroxygruppe, welche selektiv derivatisiert werden kann und dessen Modifikation im Rahmen dieser Untersuchung vorgenommen wurde.

Als Startmaterial wurde das kommerziell erhältliche β -Cyclodextrin verwendet und dieses zunächst an der C6-Position einer Monosubstitution unterzogen. Hinsichtlich der selektiven Funktionalisierung einer primären Hydroxygruppe ist das monotosylierte Cyclodextrin (β -CD-OTs) eines der wichtigsten und weit verbreiteten Zwischenprodukte. Das Tosylat zeichnet sich durch seine Eigenschaft aus, eine sehr gute Abgangsgruppe zu sein und kann mühelos durch diverse Nucleophile substituiert werden.¹⁹⁷ Die selektive Tosylierung des Cyclodextrins erfolgte mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in einem basischen Medium (0.4M NaOH) zu einem Sulfonsäureester. Hierbei geht das Reagenz einen Wirt-Gast-Komplex mit dem Cyclodextrinmolekül ein, wodurch es in die Nähe einer primären Hydroxygruppe gebracht wird. Aufgrund der sterischen Abschirmung der sekundären Hydroxygruppen können diese nicht mit dem Sulfonylchlorid reagieren und durch die Reaktionskontrolle über die Temperatur bzw. der Reaktionsführung, kann eine selektive Monotosylierung

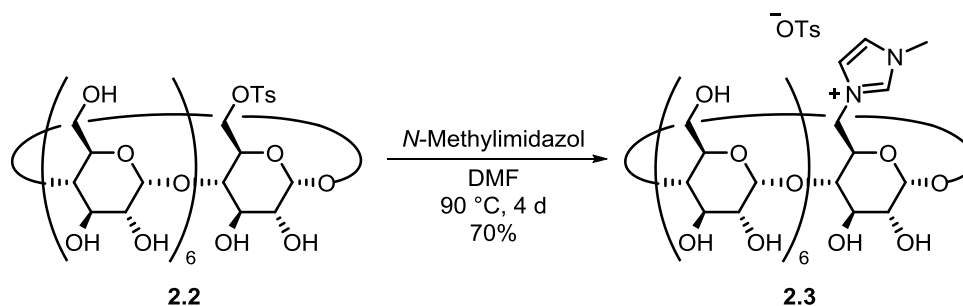
¹⁹⁷ M. Raoov, S. Mohamad, M. R. Abas, *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*, 100-119.

gewährleistet werden. Das Produkt **2.2** konnte, bedingt durch die Konkurrenzreaktion der Mehrfachtosylierung, mit einer Ausbeute von 33% erhalten werden (Schema 2.1).



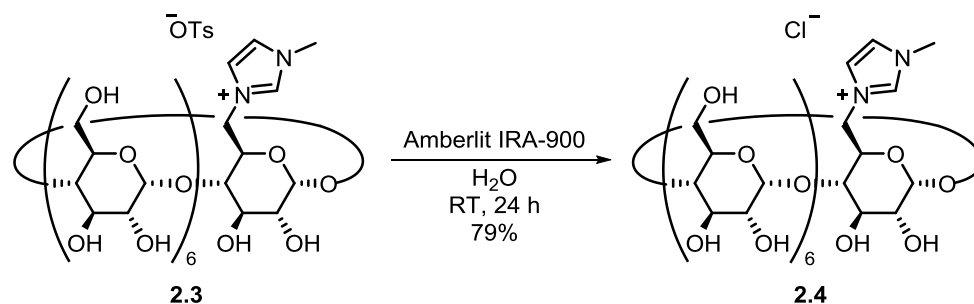
Schema 2.1: Tosylierung von β -Cyclodextrin.

Für die Darstellung eines NHC-basierten Cyclodextrins wurde die Syntheseroute einer Substitutionsreaktion herangezogen. LEGRAND et al. stellten diese vor und berichteten von NHC-verknüpften β -Cyclodextrinsalzen, die in Organometall-katalysierten Prozessen, wie beispielsweise der SUZUKI-Kupplung eingesetzt wurden. Um die NHC-Komponente mit der Cyclodextrin-Einheit zu verknüpfen, wurde *N*-Methylimidazol in das Molekül eingeführt und somit das Imidazoliumsalz **2.3** mit einer Ausbeute von 70% isoliert (Schema 2.2).



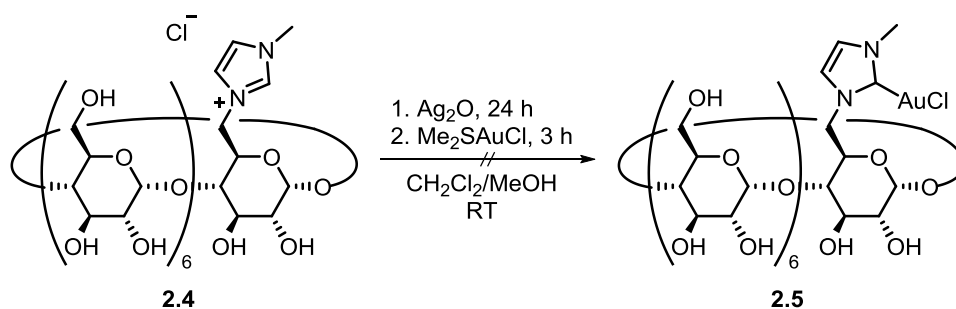
Schema 2.2: Darstellung des β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes.

Um den Vorläufer des Goldkomplexes zu synthetisieren, musste nun ein Anionenaustausch durchgeführt werden. Hierzu wurde Amberlit IRA-900, ein Polystyrolharz, verwendet, welches eine makrovernetzte Struktur aufweist und quartäre Ammoniumchloridgruppen beinhaltet. Die somit erhaltene Eigenschaft einer starken Base ermöglicht die vollständige Entfernung aller Anionen, einschließlich schwach dissoziierter Ionen. Die Reaktion lieferte mit einer Ausbeute von 79% das gewünschte Imidazoliumsalz **2.4** mit Chlorid als Gegenion (Schema 2.3).



Schema 2.3: Anionenaustausch.

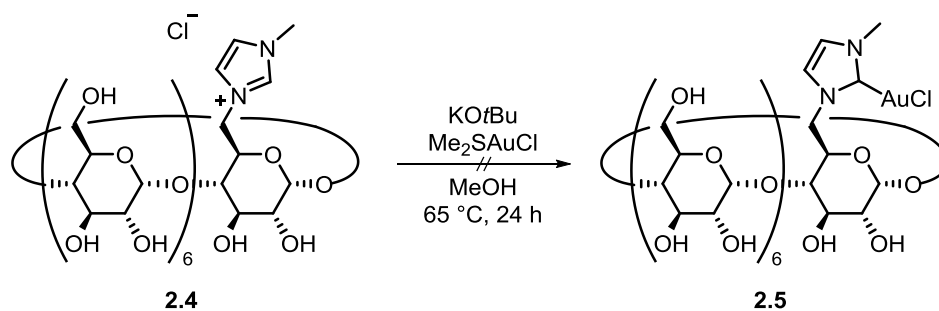
Anschließend wurde die Synthese des NHC-Goldkomplexes nach S. P. NOLAN et al. durchgeführt. Hierzu sollte zunächst *in situ* der Silberkomplex mit Silber(I)oxid gebildet und schließlich durch eine Transmetallierung mit Dimethylsulfidgold(I)chlorid der NHC-Goldkomplex **2.5** erhalten werden. Laut Vorschrift wurde CH_2Cl_2 als Lösungsmittel verwendet, doch aufgrund der schlechten Löslichkeit des NHC-Vorläufers in CH_2Cl_2 wurde zum einen ein Gemisch aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ und zum anderen reines MeOH verwendet. Jedoch konnte der gewünschte NHC-Goldkomplex trotz unterschiedlichen Versuchsansätzen unter diesen Reaktionsbedingungen nicht isoliert werden (Schema 2.4).



Schema 2.4: Versuchsansatz zur Synthese des β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes nach NOLAN.

Die Herausforderung der Reaktion lag in der Löslichkeit des Moleküls, da bedingt durch die freien Alkoholgruppen diese in Dichlormethan nicht gegeben war. Als Alternative wurde eine weitere, in der Arbeitsgruppe bereits angewendete Methode nach NOLAN zur Herstellung von NHC-Goldkomplexen mit K_2CO_3 als Base und Dimethylsulfidgold(I)chlorid in Methanol untersucht.¹⁹⁸ Hierbei sollte das freie Carben als Zwischenstufe entstehen und von der Goldspezies abgefangen werden, um den NHC-Goldkomplex **2.5** zu bilden (Schema 2.5).

¹⁹⁸ A. Collado, A. Gomez-Suarez, A. R. Martin, A. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5541-5543.



Schema 2.5: Versuchsansatz zur Synthese des β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes.

Über diese Methode konnten in der Arbeitsgruppe KRAUSE bereits erfolgreiche Synthesen von wasserlöslichen Goldkatalysatoren durchgeführt und publiziert werden, u.a. Biotin-basierte NHC-Goldkomplexe oder ammoniumsalzverknüpfte NHC-Goldkomplexe.^{180,199}

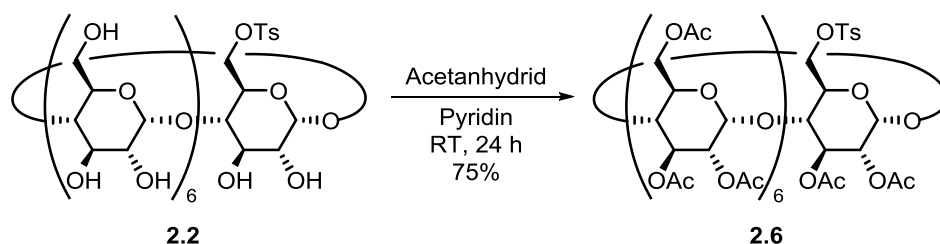
Auch das protische Lösungsmittel Methanol stellte dabei keinen Störfaktor dar. Doch der gewünschte NHC-Gold-Komplex **2.5** konnte unter diesen Bedingungen ebenfalls nicht erhalten werden. Möglicherweise liegt der Grund hierfür in der Acidität. Da die Protonen der Hydroxygruppen ($pK_a \approx 15$)²⁰⁰ acider sind, als das Imidazolproton ($pK_a \approx 23$),²⁰¹ werden sie bevorzugt deprotoniert. Auch der Einsatz von einem großen Überschuss an K_2CO_3 lieferte ebenfalls nicht das gewünschte Produkt.

Da die Synthese des β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes mit den freien Alkoholgruppen keine brauchbaren Ergebnisse lieferte, sollte nun eine Schutzgruppe in das Molekül eingeführt werden, die nach der Synthese des Goldkomplexes abgespalten werden kann, um den gewünschten β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen zu erhalten. Die Abspaltung sollte erst nach erfolgter Synthese des Goldkomplexes durchgeführt werden, da die freien Hydroxygruppen des Cyclodextrins einen großen Einfluss auf die Bildung des NHC-Goldkomplexes haben und dessen Bildung verhindern. In diesem Zusammenhang kam eine weit verbreitete Schutzgruppe für Kohlehydrate und Zucker zum Einsatz, die Acetylenschutzgruppe. Die Acetylierung ist eine bedeutende Modifikation in der Schutzgruppenchemie, bei der als Ausgangsprodukt oftmals Acetanhydrid eingesetzt wird und die durch Umesterung mit Alkoholen wieder entfernt werden kann. Dabei wurde das monotosylierte β -Cyclodextrin mit Acetanhydrid und Pyridin zu dem gewünschten Ester **2.6** umgesetzt und dieser mit einer Ausbeute von 75% isoliert (Schema 2.6).

¹⁹⁹ V. Breker, H. Sak, G. Baracchi-Krause, N. Krause, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3390-3392.

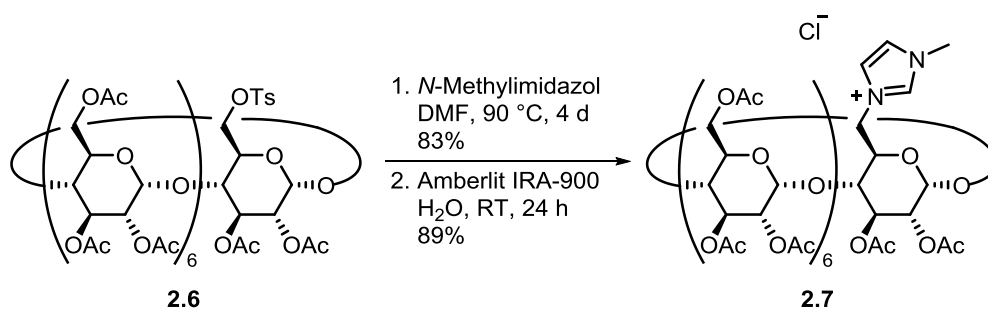
²⁰⁰ A. Hädener, H. Kaufmann, *Grundlagen der organischen Chemie*, Springer-Verlag, Basel, **2006**.

²⁰¹ R. W. Alder, P. R. Allen, S. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1267-1268.



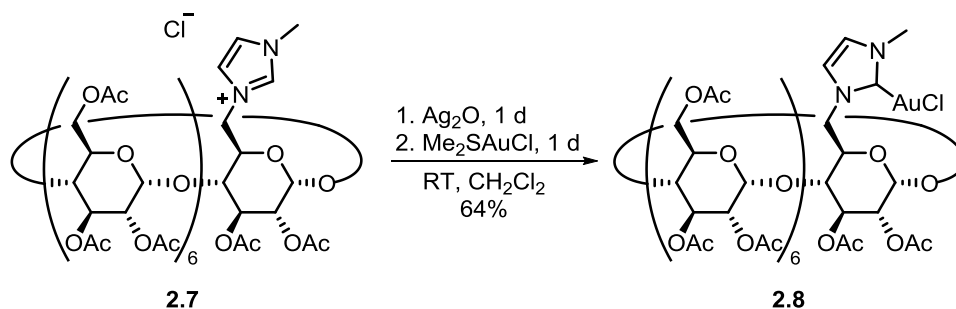
Schema 2.6: Acetylierung.

Die sogenannte Peracetylierung zeigt, dass die Hydroxygruppen, trotz unterschiedlicher Reaktivitäten allesamt funktionalisiert werden können. Streng genommen, stellt die Peracetylierung nicht nur eine Reaktion dar, sondern 20 Acetylierungen, die parallel oder nacheinander ablaufen. Die weiteren Syntheseschritte verliefen analog zu den Reaktionen des freien Cyclodextrins und konnten mit guten Ausbeuten von 83% bei der Substitutionsreaktion beziehungsweise 89% bei dem Anionenaustausch durchgeführt werden (Schema 2.7).



Schema 2.7: Darstellung des PAc- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes 2.7.

Da der β -Cyclodextrin-Vorläufer für den Goldkomplex somit erhalten wurde, konnte nun die Transmetallierung durchgeführt werden. Die Reaktion lieferte das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 64% (Schema 2.8).



Schema 2.8: Synthese des PAc- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes 2.8.

Die Charakterisierung des erhaltenen Produktes erfolgte neben der NMR-Spektroskopie auch über die Massenspektrometrie. Die Analyse zeigte, dass für die berechnete Masse $[M]^+$ $C_{86}H_{114}AuN_2O_{54}^+$ 2235.5901 die Masse 2235.6045 gefunden wurde und somit das gewünschte Produkt isoliert werden konnte. Des Weiteren konnte bei der Betrachtung der 1H -NMR-Spektren des Imidazoliumsalzes und des Goldkomplexes im direkten Vergleich festgestellt werden, dass bei der Umsetzung zum Goldkomplex das Imidazolproton bei $\delta \approx 10$ ppm nicht mehr vorhanden war und somit das gewünschte Produkt erfolgreich synthetisiert werden konnte. Ein weiteres Indiz für die Isolierung des β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes lieferten die 1H - ^{15}N -HMBC-Spektren. Dabei werden die Kopplungen der Stickstoffatome mit den umgebenen Protonen im Molekül dargestellt. Auch hier sollte durch das Fehlen des charakteristischen Carbensignals die Bildung des Produktes nachgewiesen werden. Zunächst wird das 2D-Spektrum des Imidazoliumsalzes dargestellt (Abbildung 2.2).

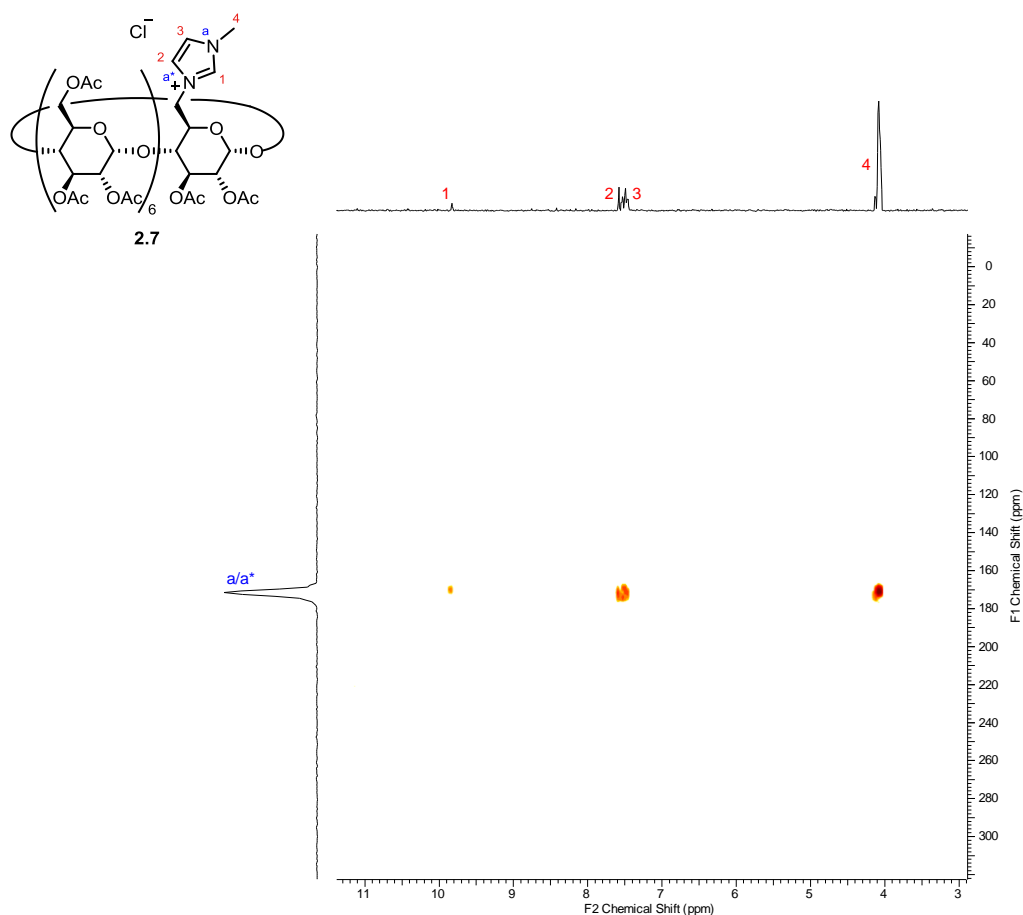


Abbildung 2.2: 1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des Imidazoliumsalzes **2.7**.

Aus dem Spektrum können die 2J , 3J und 4J Kopplungen zwischen Protonen und den Stickstoffatomen entnommen werden. Das horizontale Spektrum veranschaulicht dabei die chemische Verschiebung der Protonen und das vertikale die der Stickstoffatome, mit denen

Kopplungen auftreten. Das einzige auftretende Stickstoffsignal a/a^* gehört zu den beiden Stickstoffatomen des Imidazols. Da die Elektronen im Imidazolring delokalisiert sind, befinden sich die Signale der Stickstoffatome dicht beieinander, doch aufgrund der moderaten Auflösung des Spektrums taucht nur ein Singulett auf. Charakteristisch ist bei dem Imidazoliumsalz die Kopplung von a/a^* mit dem Wasserstoffatom 1, das an der durch die beiden Stickstoffatome getrennten CH-Gruppe des Imidazols gebunden ist. Bei den Signalen 2 und 3 handelt es sich um die Protonen der ungesättigten CH-Bindungen des Imidazols, die ebenfalls mit beiden Stickstoffatomen koppeln. Zusätzlich dazu ist die Kopplung der benachbarten CH_3 -Gruppe 4 am Imidazol mit den Stickstoffen zu erkennen. Nach der Reaktion der Transmetallierung wurde erneut ein ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum aufgenommen (Abbildung 2.3).

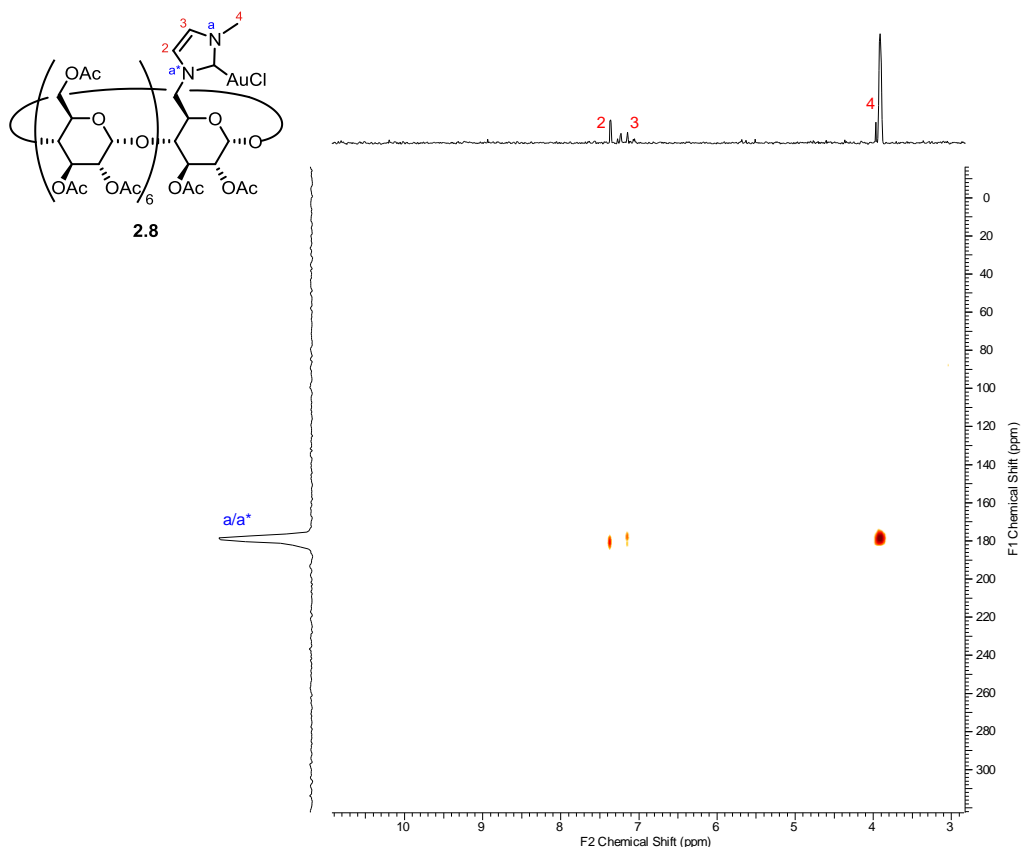
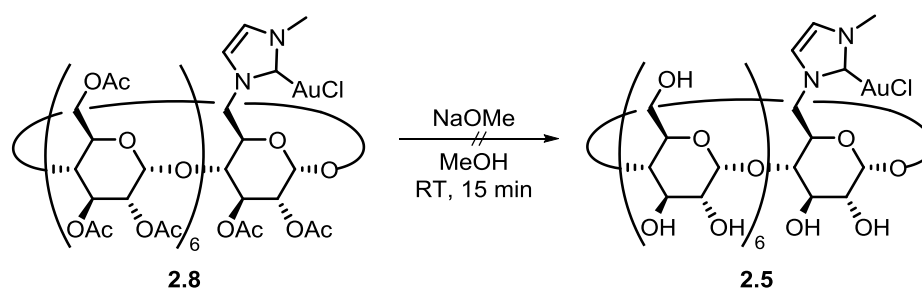


Abbildung 2.3: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.8**.

Aus dem Spektrum können ähnliche Kopplungen zwischen dem Signal der Stickstoffatome und den Protonen entnommen werden. Eine Ausnahme stellt die Kopplung zum Imidazolproton dar, denn dieses war nicht mehr vorhanden. Diese Tatsache belegt zusätzlich die erfolgreiche Bildung des gewünschten Produktes.

Der peracetylierte β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex zeigte eine gute Löslichkeit in organischen Solventien, wobei eine Wasserlöslichkeit nicht gegeben war. Daher galt es an dieser Stelle zu überprüfen, ob eine Entschützung der Acetylschutzgruppen möglich ist. Eine große Herausforderung stellte dabei jedoch die Anwesenheit des Goldkomplexes dar. Da zur Abspaltung der Acetylschutzgruppe meist Natriummethanolat zum Einsatz kommt, stellte sich die Frage, inwieweit dieses Reagenz einen Einfluss auf die Stabilität des Gold-Komplexes hat oder diesen gar zersetzt. Der Versuch zur Abspaltung der Acetylschutzgruppe wurde unternommen und in Schema 2.9 verdeutlicht.



Schema 2.9: Versuchte Abspaltung der Acetylschutzgruppen.

Der PAC- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex wurde in trockenem Methanol gelöst und mit einer 0.5M Natriummethanolat-Lösung versetzt. Es zeigte sich mittels DC-Kontrolle recht schnell, dass eine Umsetzung zu einer polaren Verbindung stattfand. Um den Goldkomplex nicht länger den Reaktionsbedingungen auszusetzen, wurde die Reaktion nach 15 Minuten abgebrochen und das Rohprodukt mittels Massenspektrometrie analysiert. Die erwartete Masse von $[M]^+ C_{46}H_{74}AuN_2O_{34}$ 1395.3788 wurde nicht detektiert. Nach einer weiteren Untersuchung wurde die Masse dem noch teilweise acetylierten β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex zugeordnet, wie in Abbildung 2.4 dargestellt.

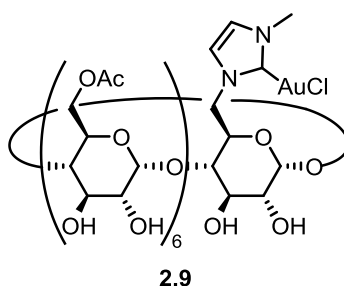


Abbildung 2.4: Teilweise entschützter β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex 2.9.

Das 1H -NMR-Spektrum zeigte, dass von 60 Wasserstoffatomen der Acetylgruppen (2.8) nach der Umsetzung mit Natriummethanolat-Lösung noch 18 Protonen vorhanden sind. Es

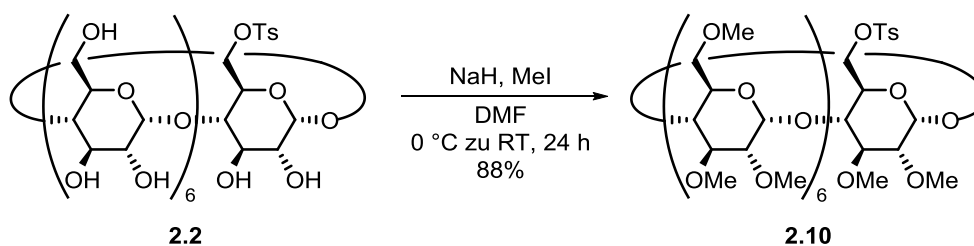
wurden lediglich die Acetylgruppen an den sekundären OH-Gruppen abgespalten, sodass noch sechs Acetylschutzgruppen an den primären Positionen festgestellt werden konnten. Für $[M]^+ C_{58}H_{86}AuN_2O_{40}$ 1647.4422 wurde somit eine Masse von 1647.4429 gefunden und in Bezug auf das tatsächliche Produkt konnte eine quantitative Ausbeute berechnet werden. Der erhaltene weiße Feststoff konnte in Wasser gelöst werden, was eine Reaktion im wässrigen Medium ermöglicht. Ein besonderes Merkmal dieser Synthese stellt tatsächlich die Entschützung der Cyclodextrin-Einheit des NHC-Goldkomplexes dar. Denn trotz der stark basischen Bedingungen mit NaOMe wurde die NHC-Gold-Bindung nicht zerstört. Nun musste der Komplex auf seine Reaktivität untersucht werden, die im weiteren Verlauf des Kapitels näher diskutiert wird.

Da bisher die Darstellung des freien *N*-Heterocyclischen Carben-Goldkomplexes scheiterte, sollte nun eine neue Synthesestrategie gewählt werden, die einen alternativen und einfachen Zugang zu den gewünschten Moleküleigenschaften bietet. Daher sollte im weiteren Verlauf der Untersuchung eine Syntheseroute herangezogen werden, die die Darstellung des Goldkomplexes ermöglicht und bei der die Abspaltung der Schutzgruppe nicht erforderlich ist. Die neue Schutzgruppe sollte möglichst dafür sorgen, dass das Cyclodextrin sowohl in organischen Lösungsmitteln als auch in wässrigem Medium eine gute Löslichkeit aufweist und somit der zusätzliche Schritt der Abspaltung eliminiert wird. In diesem Kontext stehen die methylierten Cyclodextrine im Fokus der Wissenschaft, da diese neben der guten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln auch eine sehr gute Wasserlöslichkeit aufweisen.²⁰² Daher gibt es zahlreiche Forschungsgruppen, die sich der Synthese von unterschiedlich methylierten Cyclodextrinderivaten gewidmet haben, um die Eigenschaften dieser vielseitigen Moleküle unter die Lupe zu nehmen. Neben den dimethylierten Cyclodextrinen, werden auch permethylierte und randommethylierte Cyclodextrine erforscht. Diese Moleküle bewirken eine bessere Zugänglichkeit bezüglich der Kavität der Cyclodextrine im Gegensatz zu den natürlichen Cyclodextrinen und werden somit auch bevorzugt in vielen Anwendungsbereichen, wie beispielsweise der Wirkstoffverabreichung eingesetzt.²⁰³ Um die facettenreichen Eigenschaften dieser Schutzgruppe zu untersuchen, wurden alle freien Hydroxygruppen an dieser Stelle der Untersuchung mittels Natriumhydrid und Methyliodid in den Methylether umgewandelt. In

²⁰² T. Steiner, W. Saenger, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3628-3632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3404-3407.

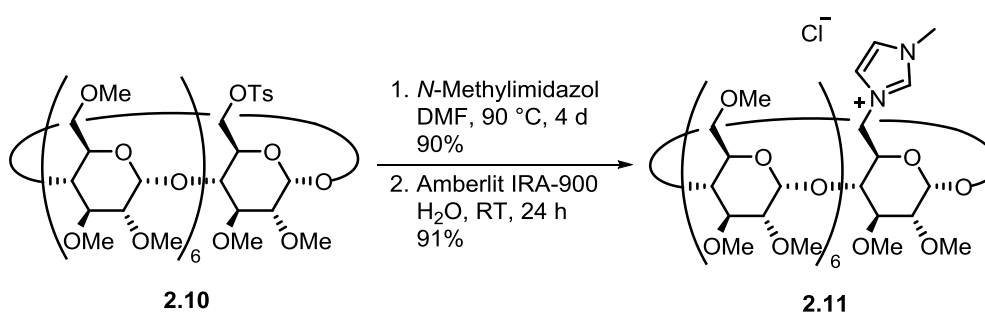
²⁰³ Y. Liu, J. Shi, D. S. Guo, *Org. Chem.* **2007**, *72*, 8227-8234.

diesem Syntheseschritt zum Methylierungsprodukt **2.10** konnte eine Ausbeute von 88% erhalten werden (Schema 2.10).



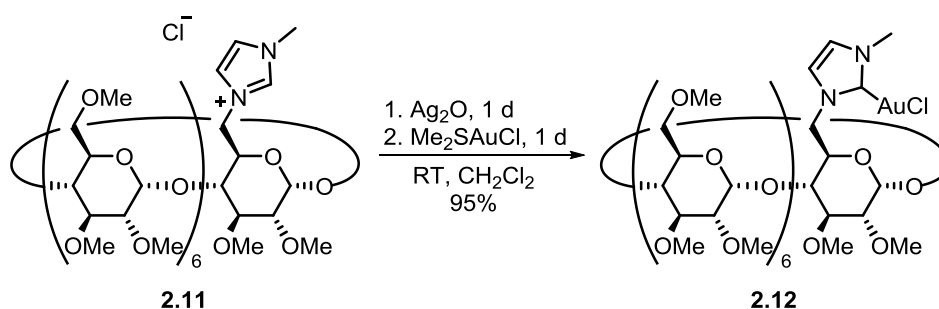
Schema 2.10: Methylierung.

Die folgenden Syntheseschritte zur Darstellung des PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes wurden analog zu der oben dargestellten Synthese durchgeführt. Die Herstellung des entsprechenden Imidazoliumsalzes erfolgte problemlos mit einer Ausbeute von 90% bzw. 91% (Schema 2.11).



Schema 2.11: Darstellung des PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes.

Schließlich erfolgte die Synthese des NHC-Goldkomplexes durch die zuvor beschriebene Transmetallierungsreaktion, bei der zunächst *in situ* der Silberkomplex nach NOLAN gebildet wird. Der gewünschte permethylierte β -CD-NHC-Goldkomplex **2.12** konnte letztlich isoliert und sogar durch eine Verlängerung der Reaktionszeit von drei Stunden auf 24 Stunden von 62% auf eine exzellente Ausbeute von 95% gesteigert werden (Schema 2.12).



Schema 2.12: Synthese des PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.12**.

Das Gelingen der Reaktion wurde mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie nachgewiesen. Das Massenspektrum zeigte für $[M]^+ C_{66}H_{114}AuN_2O_{34}^+$ eine Masse von 1675.6892 und somit die alleinige Bildung des gewünschten NHC-Goldkatalysators. Im 1H -NMR-Spektrum kann die Umsetzung zum Goldkatalysator wieder durch das Fehlen des charakteristischen Signals des Imidazolprotons nachgewiesen werden. Hierzu wurde zur Veranschaulichung im Folgenden der entscheidende Bereich beider Spektren dargestellt (Abbildung 2.5). Das Spektrum 1 demonstriert das Imidazoliumsalz **2.11** mit dem Singulett des Carbenvorläufers bei $\delta = 9.92$ ppm und den beiden CH-Gruppen des Imidazolrings jeweils mit einem Proton bei $\delta = 6.95$ und 7.27 ppm. NMR-Spektrum 2 des NHC-Goldkomplexes **2.12** zeigt durch die neu gebildete Carben-Gold-Bindung eine Verschiebung der CH-Gruppen auf $\delta = 7.46$ bzw. 7.62 ppm. Der entscheidende Punkt, der hierbei für die Bildung des Produkts spricht, ist jedoch das Verschwinden des Signals bei $\delta = 9.92$ ppm.

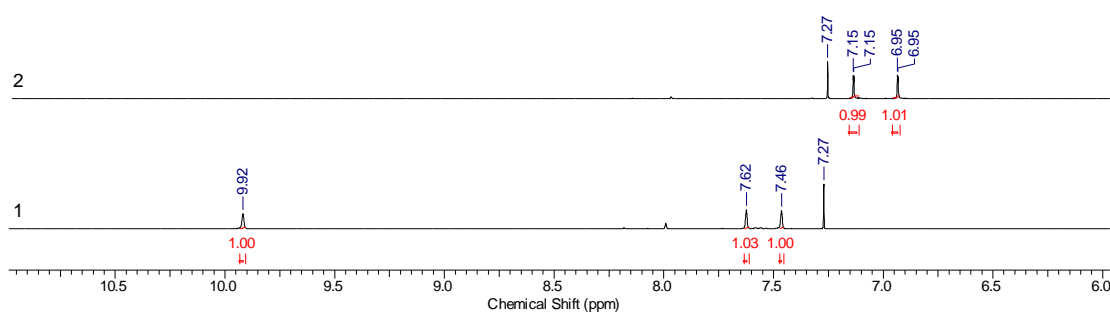


Abbildung 2.5: 1H -NMR-Spektrum des Imidazoliumsalzes **2.11** (1) und des Goldkomplexes **2.12** (2).

Zudem wird die erfolgreiche Produktbildung sehr gut in den 1H - ^{15}N -HMBC-Spektren sichtbar. Das erste Spektrum (Abbildung 2.6) zeigt das Imidazoliumsalz **2.11**, während das zweite Spektrum den NHC-Goldkatalysator **2.12** darstellt (Abbildung 2.7). Die Stickstoffatome des Imidazols a/a* koppeln mit der benachbarten CH_3 -Gruppe 4 und ebenfalls mit den beiden CH-Gruppen 2 und 3 im Imidazolring. Wie erwartet ist eine weitere Kopplung zu dem Imidazolproton 1 zu erkennen. Nachdem der Imidazolvorläufer in den Goldkomplex **2.12** umgewandelt wurde, konnte dem 2D-Spektrum entnommen werden, dass das charakteristische Signal des Imidazolprotons 1 nicht mehr vorhanden ist. Es handelt sich also tatsächlich um den gewünschten β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.12**.

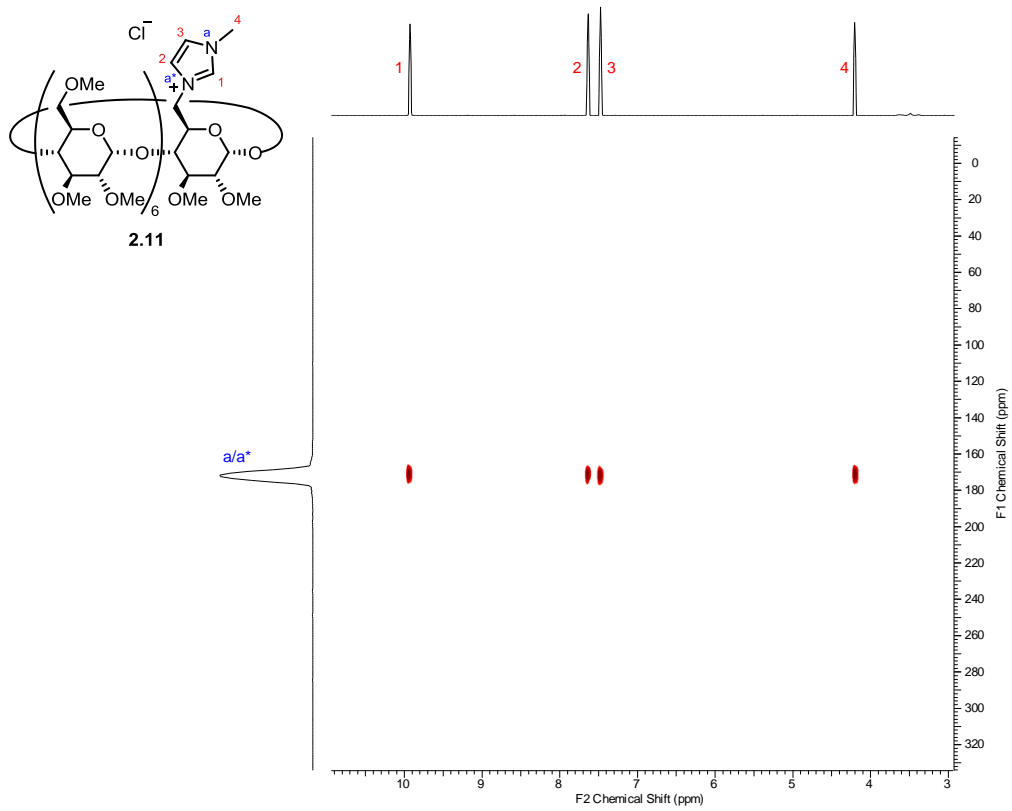


Abbildung 2.6: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des PM- β -Cyclodextrin Imidazoliumsalzes **2.11**.

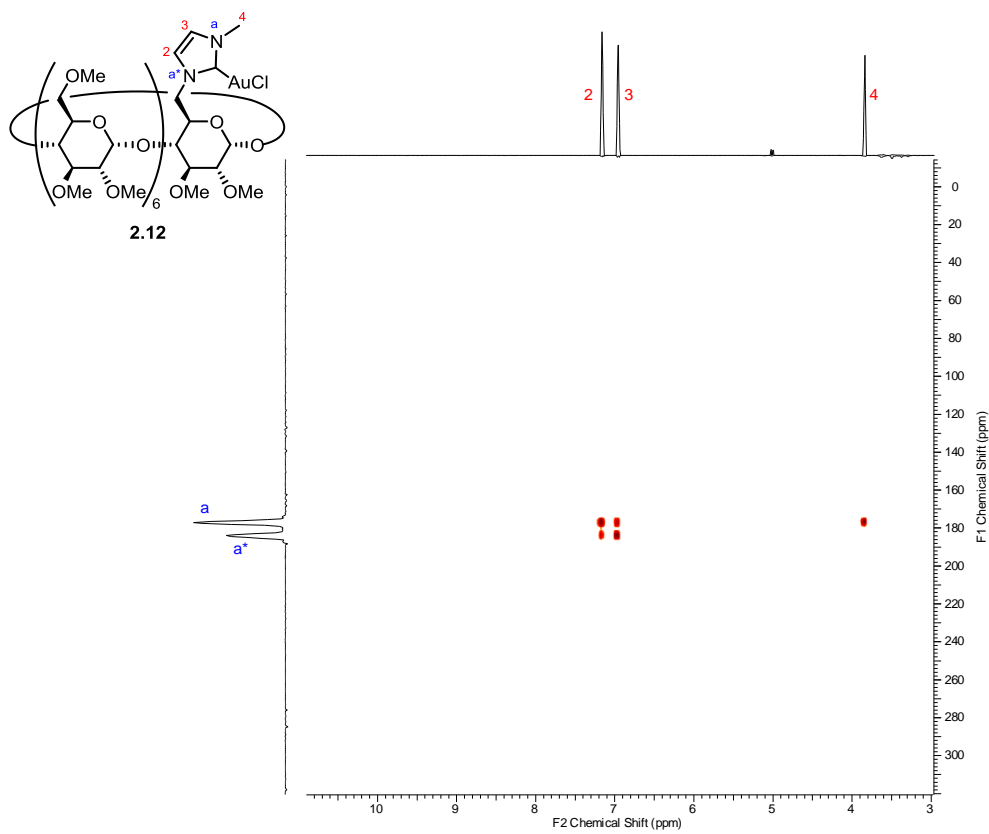
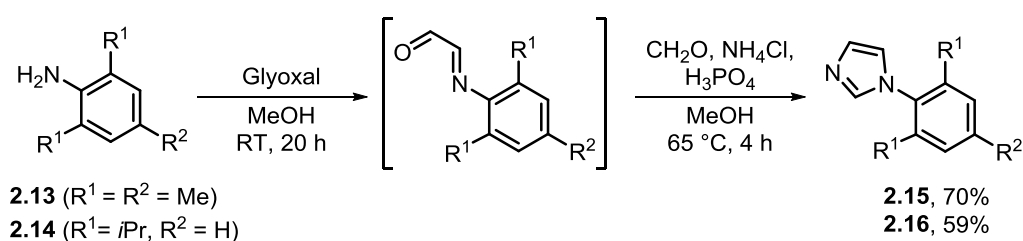


Abbildung 2.7: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.12**.

Der PM- β -Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplex **2.12** zeigte eine exzellente Löslichkeit sowohl in organischen Lösungsmitteln, als auch in wässrigem Milieu. Das angestrebte Ziel, die Wasserlöslichkeit des hergestellten Goldkomplexes ohne den zusätzlichen Schritt der Abspaltung der Schutzgruppen zu erlangen, konnte somit erfolgreich realisiert werden.

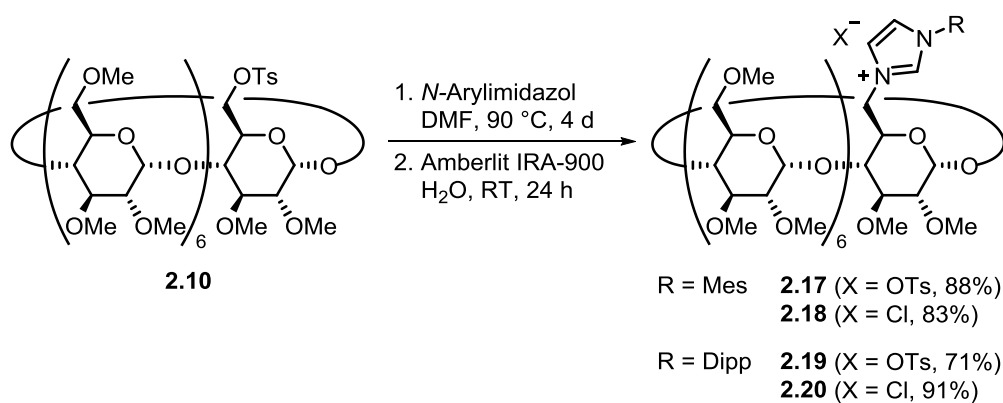
Nach der erfolgreichen Synthese des Goldkatalysators war das nächste Ziel, weitere β -Cyclodextrin-basierte Goldkomplexe herzustellen. Um einen einfachen Zugang zu einer kleinen Bibliothek an Goldkatalysatoren zu erzielen, wurde im Folgenden verschiedene Reste an das Imidazolfragment eingeführt und deren Einfluss auf die Goldkatalyse untersucht. Es wurden Arylimidazole verwendet, die sich in ihrer elektronischen Eigenschaften vom *N*-Methylimidazol deutlich unterscheiden. Hierzu wurden das Mesitylimidazol und das 2,3-Diisopropylphenylimidazol gewählt. Diese *N*-Arylimidazole lassen sich ausgehend von 2,4,6-Trimethylanilin **2.13** bzw. 2,6-Diisopropylanilin **2.14** in einer Kondensationsreaktion mit Glyoxal und Paraformaldehyd synthetisieren (Schema 2.13).²⁰⁴



Schema 2.13: Glyoxalreaktion zur Synthese von *N*-Arylimidazolen.

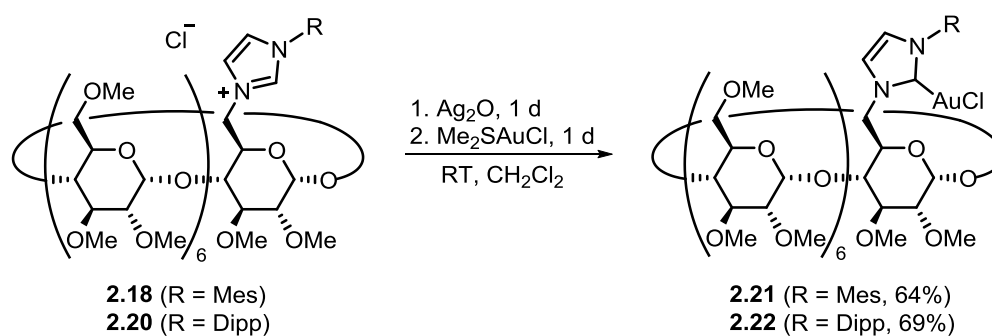
Zunächst bildet sich das entsprechende Zwischenprodukt, woraufhin nach Zugabe von Ammoniumchlorid und Phosphorsäure das Produkt **2.15** bzw. **2.16** mit Ausbeuten von 70% bzw. 59% erhalten werden konnten. Anschließend wurden die Arylimidazole analog zur bisherigen Syntheseroute in einer Substitutionsreaktion mit dem tosylierten Cyclodextrin **2.10** umgesetzt. Die entsprechenden Produkte wurden mit guten Ausbeuten von 88% für **2.17** bzw. 71% für **2.19** erhalten. Auch der Anionenaustausch beider Cyclodextrin-basierter Imidazoliumsalze konnte erfolgreich mit Ausbeuten von 83% bzw. 91% durchgeführt werden (Schema 2.14).

²⁰⁴ J. Liu, J. Chen, J. Zhao, Y. Zhao, L. Li, H. Zhang, *Synthesis* **2003**, 2661-2666.



Schema 2.14: Darstellung der Imidazoliumsalze.

Diese Cyclodextrin-basierten Imidazoliumvorläufer sollten nun ebenfalls in die jeweiligen Goldkomplexe umgewandelt werden (Schema 2.15).



Schema 2.15: Synthese der β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe.

Diese Transmetallierungen konnten mit Ausbeuten von 64% für **2.21** bzw. 69% für **2.22** durchgeführt werden. Die erhaltenen Goldkomplexe wurden durch die Massenspektrometrie bzw. NMR-Spektroskopie analysiert und mit den entsprechenden Imidazoliumsalzen verglichen. Zunächst werden die 2D-Spektren des Imidazoliumsalzes **2.18** (Abbildung 2.8) und des PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.21** (Abbildung 2.9) dargestellt.

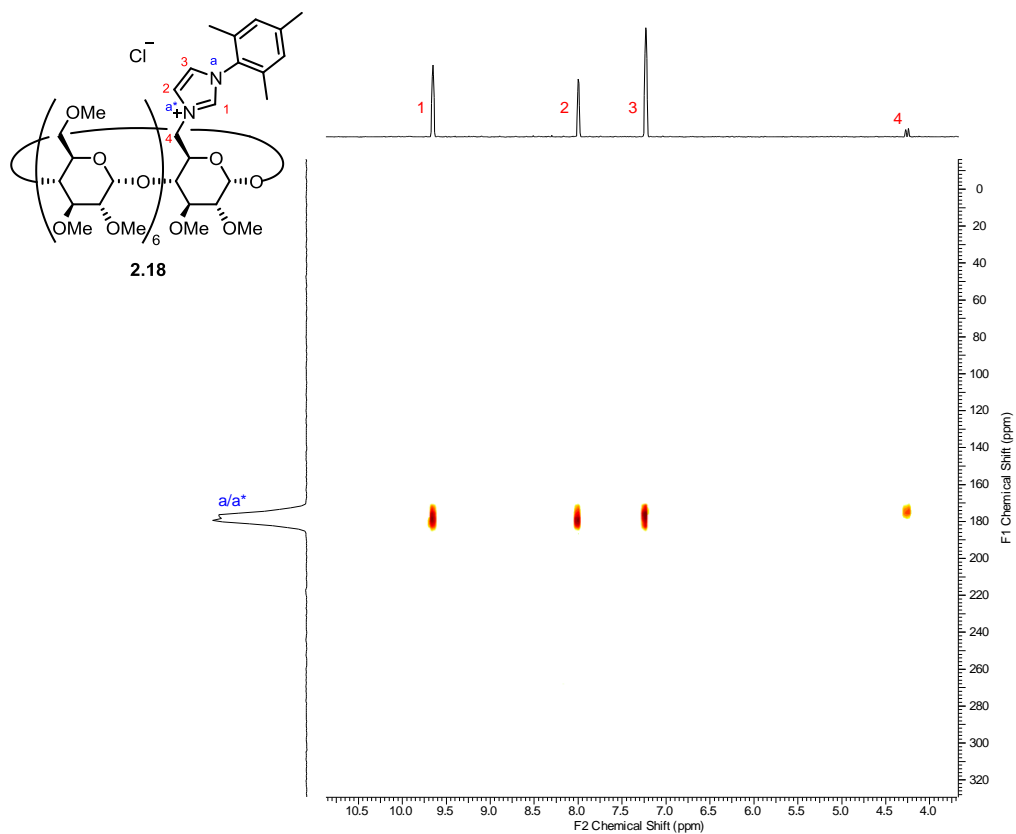


Abbildung 2.8: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.18**.

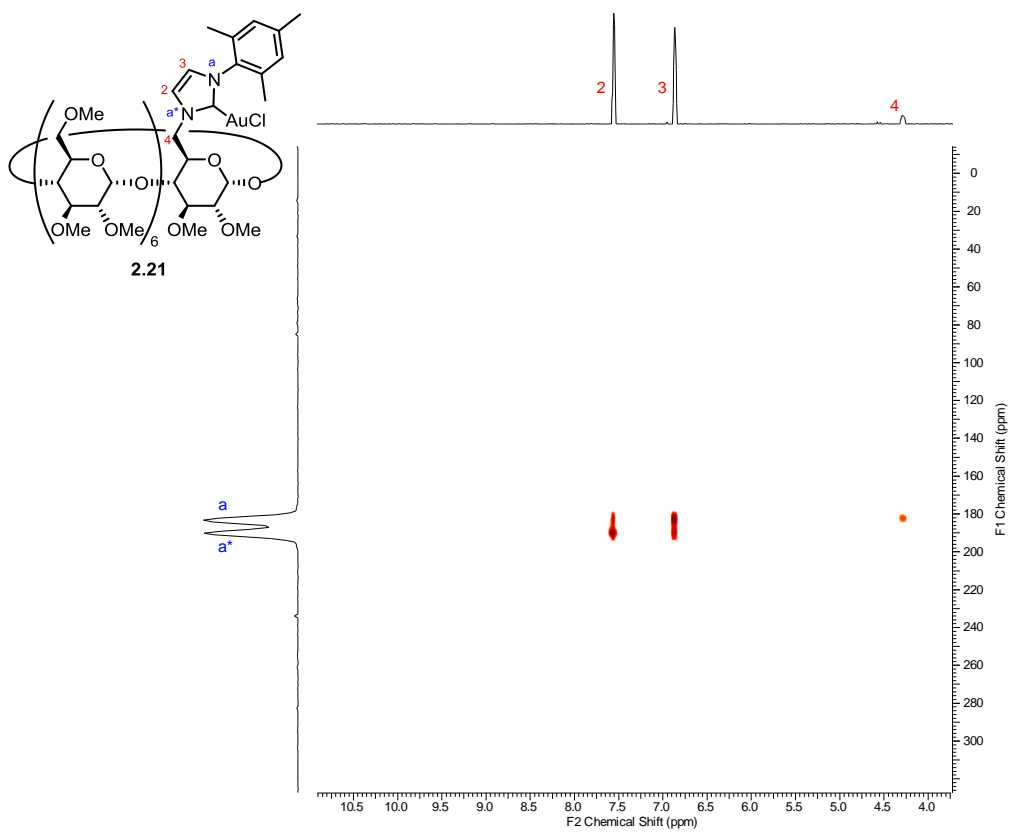


Abbildung 2.9: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.21**.

Beide Spektren können analog zu den vorherigen Spektren ausgewertet werden. Das charakteristische Signal des Imidazoliumsalzes ist nach der Transmetallierungsreaktion nicht mehr vorzufinden. Zusätzlich konnte das Gelingen der Reaktion mittels massenspektrometrische Analyse bestätigt werden, da für $[M]^+$ $C_{74}H_{122}AuN_2O_{34}^+$ eine Masse von 1779.7540 (berechnet 1779.7545) detektiert werden konnte. Die Bildung des Goldkomplexes **2.22** konnte ebenfalls über Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Für $[M]^+$ $C_{77}H_{128}AuN_2O_{34}^+$ 1821.8014 konnte eine Masse von 1821.8062 gemessen werden.

Die HMBC-Spektren des Imidazoliumsalzes **2.20** und des PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.22** werden in Abbildung 2.10 und 2.11 dargestellt. Ersichtlich werden die zu erwartenden Kopplungen der Stickstoffatome a/a* mit dem Imidazolproton 1 und den Protonen 2 und 3 des Imidazolrings. Aufgrund der geringen Auflösung des Spektrums kann die Kopplung zu der CH₂-Gruppe des Cyclodextrins wie im obigen Spektrum nicht ermittelt werden. Doch der erhaltene Komplex wurde eindeutig als das gewünschte Produkt identifiziert.

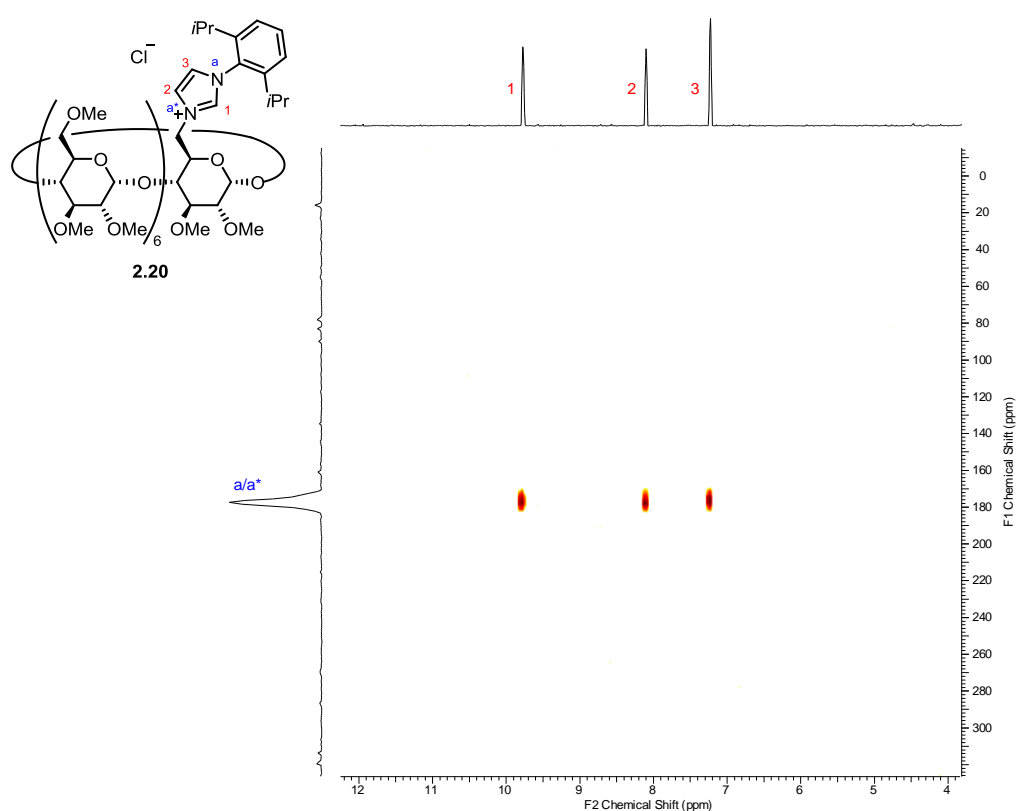


Abbildung 2.10: 1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.20**.

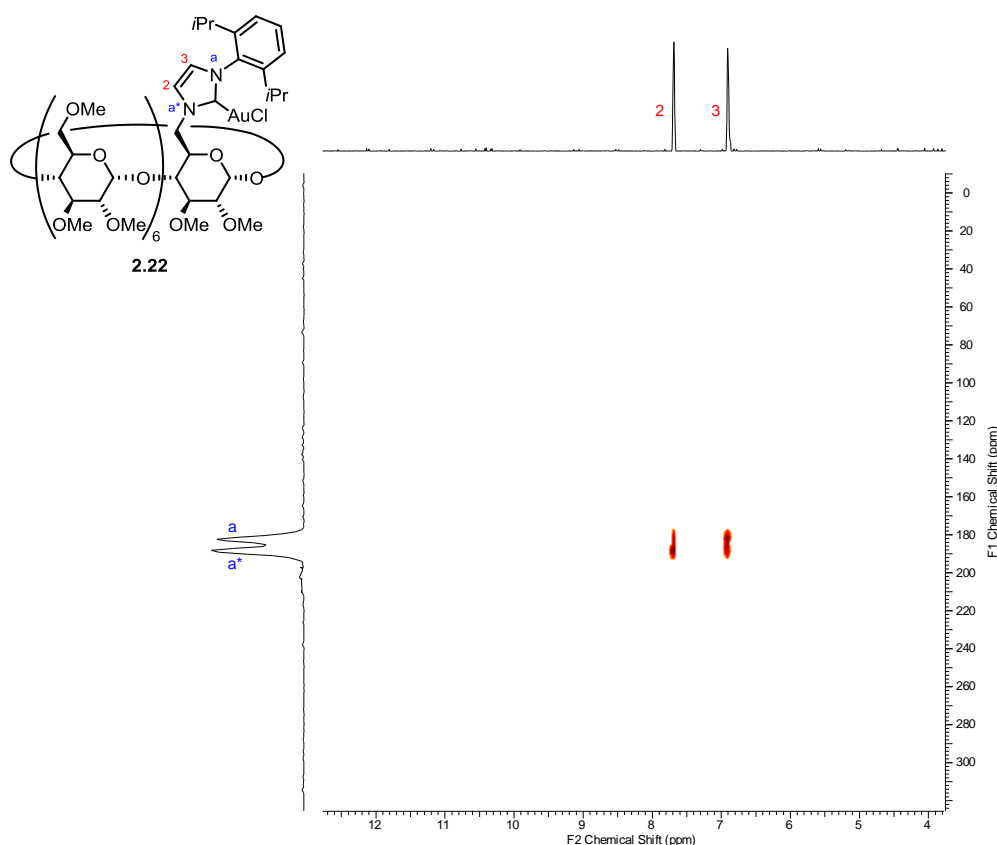
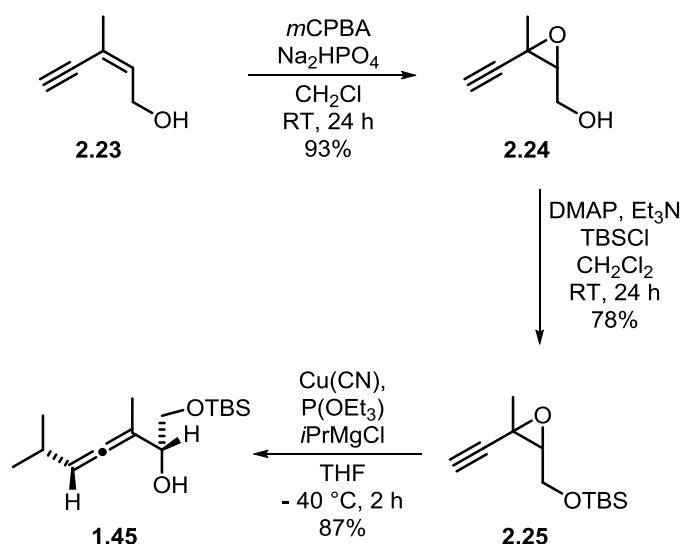


Abbildung 2.11: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.22**.

Das Spektrum bestätigt ebenfalls durch das Fehlen der Kopplung zu dem Imidazolproton das Gelingen der Reaktion zum entsprechenden PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.22**. Nachdem die Goldkomplexe erfolgreich synthetisiert wurden, wurde die katalytische Aktivität der hergestellten Komplexe untersucht.

2.2.2 Untersuchung der katalytischen Aktivität

Im zweiten Teil dieses Kapitels wurde die katalytische Aktivität der synthetisierten β -Cyclodextrin-NHC-Goldkatalysatoren in Cyclisierungsreaktionen untersucht. Hierzu wurde die Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens und einer Carbonsäure durchgeführt und die Ausbeuten miteinander verglichen. Die Synthese des verwendeten Allens erfolgte in drei Stufen (Schema 2.16).



Schema 2.16: Synthese des α -Hydroxyallens **1.45**.

Im ersten Syntheseschritt wurde das kommerziell erhältliche (*Z*)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol in Anwesenheit von *m*CPBA epoxidiert und die Verbindung **2.24** mit einer Ausbeute von 93% erhalten. Anschließend erfolgte die Schützung des freien Alkohols mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid mit einer 70%igen Ausbeute und schließlich die Kupfer-vermittelte S_N2' -Reaktion mit einem Magnesiumcuprat, wobei das gewünschte Allen **1.45** mit einer Ausbeute von 87% dargestellt werden konnte. Der Einsatz von Triethylphosphit unterdrückt dabei die Kupfer-vermittelte Epimerisierung. Diese Methode zur Darstellung von α -Hydroxyallen wurde erfolgreich von der Arbeitsgruppe um KRAUSE entwickelt und bietet einen leichten Zugang zur Herstellung von verschiedenen Allenen.²⁰⁵

Nun konnte die katalytische Aktivität der Goldkomplexe bei der Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen **1.45** zu entsprechendem Dihydrofuran **1.46** untersucht werden. Die Reaktion der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung, die ebenfalls von der Arbeitsgruppe um KRAUSE entwickelt worden ist, wird inzwischen als eine etablierte Methode in der Goldkatalyse anerkannt.¹⁴³ Die bisher hergestellten β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe sind in Abbildung 2.12 zusammengetragen.

²⁰⁵ a) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2208-2211; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2178-2181;
 b) C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916-2927.

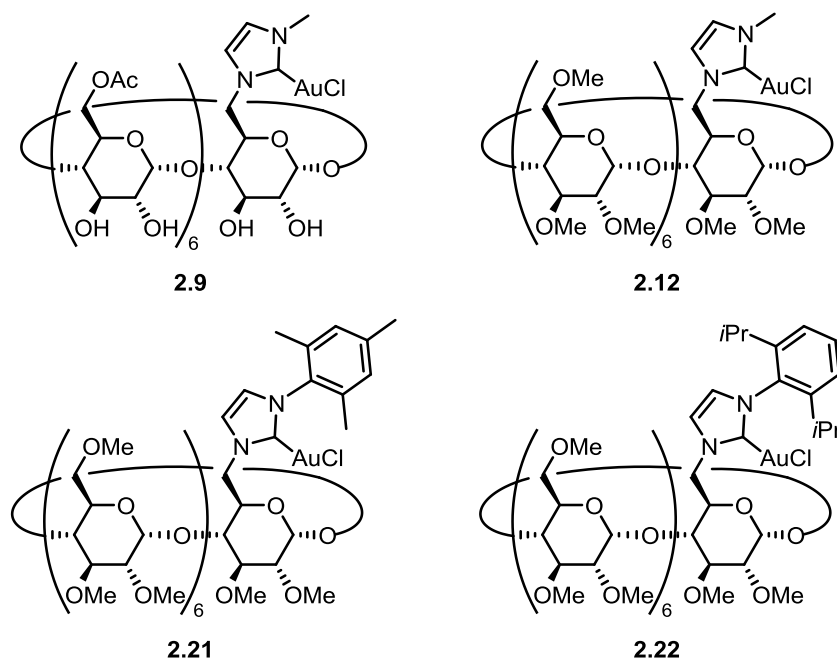
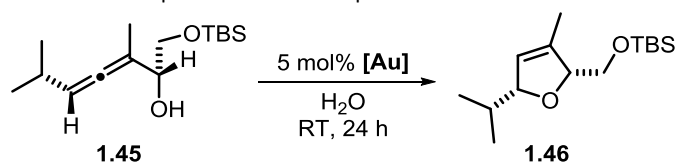


Abbildung 2.12: Synthetisierte β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe.

Die Cycloisomerisierung wurde zunächst in Dichlormethan durchgeführt, um die katalytische Aktivität in organischem Milieu zu untersuchen. Dabei wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt und jeweils 5 mol% des entsprechenden PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes und des Silbersalzes AgOTf eingesetzt. Die Katalysatoren zeigten allesamt eine exzellente katalytische Aktivität in Dichlormethan, da mit allen Goldkomplexen bereits nach fünf Minuten ein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte.

Ein bedeutender Schritt für die Untersuchung der katalytischen Aktivität ist die Umsetzung der Reaktion in Wasser im Sinne der Grünen Chemie. Durch die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel wird eine hohe Wirtschaftlichkeit und Umweltverträglichkeit erzielt. Daher sollte nun die katalytische Aktivität der hergestellten β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe anhand der Cyclisierungsreaktion in Wasser überprüft werden. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 2.1: Cycloisomerisierung des α -Hydroxyallens **1.45** mit verschiedenen β -CD-NHC-Goldkomplexen in Wasser.



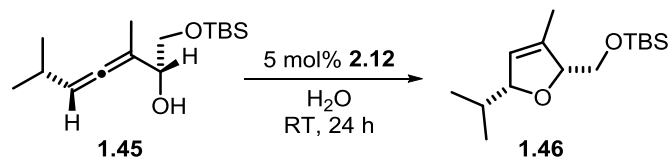
Eintrag	β -CD-NHC-Goldkomplex	Umsatz ^[a] in %	Umsatz in % mit AgOTf ^{[a],[b]}
1	2.9	54	91
2	2.12	>99	>99
3	2.21	85	82
4	2.22	81	79
5	-	-	<1

[a] Umsätze wurden mittels GC-FID ermittelt; [b] 5 mol% AgOTf.

Die Cycloisomerisierung des Allens **1.45** wurde in Wasser unter Zusatz von 5 mol% des entsprechenden NHC-Goldkatalysators bzw. 5 mol% AgOTf durchgeführt. Es zeigte sich, dass alle hergestellten Katalysatoren in Wasser gute bis sehr gute Resultate lieferten. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen wurden alle Cycloisomerisierungen nach 24 Stunden beendet und der Umsatz mittels GC-FID bestimmt. Bei der Reaktion mit **2.9** als Katalysator (Eintrag 1), konnte beobachtet werden, dass der NHC-Goldkatalysator eine moderate bis gute katalytische Aktivität in wässrigem Medium aufweist. Während der Goldkatalysator in Wasser ohne Silberadditiv nach 24 Stunden eine Ausbeute von 54% lieferte, konnte durch den Zusatz von AgOTf eine Erhöhung der Ausbeute auf 91% erzielt werden. Durch das Silberadditiv kommt es zu einem quantitativen Anionenaustausch am Goldzentrum und es bildet sich das deutlich reaktivere NHC-Gold-Triflat als katalytisch aktiver Komplex. Dadurch besitzt der Komplex üblicherweise verbesserte katalytische Eigenschaften, was die höhere Ausbeute von 91% in Gegenwart von AgOTf erklärt. Eintrag 2 stellt die Ergebnisse der Cycloisomerisierungen mit dem PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.12** dar. Dabei konnte bei dem Einsatz des Goldkatalysators mit AgOTf sowie ohne Silberadditiv sehr gute Umsätze von >99% beobachtet werden. Dadurch ergibt sich für den Katalysator **2.12**, dass ein Gegenionenaustausch nicht notwendig ist, um die katalytisch aktive Spezies zu erzeugen. Eintrag 3 verdeutlicht die Reaktion mit dem PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.21**, während die Resultate des Katalysators **2.22** dem Eintrag 4 entnommen werden können. Dabei konnten Umsätze von 79-85% erreicht werden. Beide Katalysatoren zeigen, dass der

Austausch des Gegenions nur einen geringen Einfluss auf die Produktbildung hat. Im Vergleich zu dem Katalysator **2.12** mit dem kleinen Methylrest, ergaben sich hierbei insgesamt schlechtere Umsätze (Einträge 3-4). Der Grund hierfür könnte die sterische Abschirmung des Metallzentrums durch die großen Aromaten sein. Der Eintrag 5 stellt ein Kontrollexperiment mit AgOTf ohne Goldkomplex dar, bei dem nach 24 Stunden ein vernachlässigbarer GC-Umsatz von <1% beobachtet werden konnte. Das Silbersalz zeigte kaum Umsatz, sodass eine alleinige katalytische Aktivität des Silbersalzes ausgeschlossen werden konnte.

Im weiteren Verlauf wurde das Katalysatorrecycling bei der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung des α -Hydroxyallens **1.45** untersucht. Das Hauptaugenmerk wurde bei dieser Testreihe auf die Wiederverwendbarkeit von **2.12** gelegt, da dieser in den Voruntersuchungen die besten Ergebnisse lieferte. Hierzu wurden die Cycloisomerisierungen mit dem PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.12** zusammen mit unterschiedlichen Silberadditiven in Wasser durchgeführt. Dadurch sollte untersucht werden inwiefern der Zusatz von unterschiedlichen Silberadditiven ein Effekt auf die Reaktion in Wasser hat. Daher wurden Reaktionsansätze mit den Silbersalzen AgOTf, AgSbF₆ und AgBF₄ durchgeführt, um die effektivste Gold-Spezies zu ermitteln. Dabei sollten die GC-Umsätze und die Anzahl an Reaktionscyclen untersucht und miteinander verglichen werden. In Bezug auf die Wiederverwendbarkeit des Katalysators wurde das Produkt mittels Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel (erst mit Pentan und anschließend mit Diethylether) aus der wässrigen Reaktionslösung entfernt, wobei der Katalysator in der Lösung verbleibt und somit für einen erneuten Einsatz bereitgestellt wird. Die Umsätze wurden nach kurzer Aufarbeitung gaschromatographisch bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.2 dargestellt.

Tabelle 2.2: Katalysatorrecycling von **2.12** bei der Cycloisomerisierung des α -Hydroxyallens **1.45** in Wasser.

Eintrag	Silberadditiv 5 mol%	Umsatz ^[a] in %			
		Cyclus 1	Cyclus 2	Cyclus 3	Cyclus 4
1	AgOTf	>99	86	30	8
2	AgSbF ₆	84	55	31	12
3	AgBF ₄	38	5	-	-
4	-	>99	>99	97	89

[a] Umsätze wurden mittels GC-FID ermittelt.

Einträge 1-3 geben die Reaktionen mit dem NHC-Goldkomplex **2.12** unter Zugabe von verschiedenen Silberadditiven wieder. Das Ergebnis der Cycloisomerisierung mit dem reinen NHC-Goldkomplex wird in Eintrag 4 verdeutlicht. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden auch bei dieser Testreihe alle Cycloisomerisierungen nach 24 Stunden beendet. Im Allgemeinen ist der Tabelle 2.2 zu entnehmen, dass der NHC-Goldkomplex bei der Cycloisomerisierung von Allen **1.45** in Wasser eine sehr gute katalytische Aktivität aufweist. Der Einfluss der Additive (Einträge 1-3) ist überraschenderweise eine Herabsetzung der Umsätze schon teilweise bei dem ersten Cyclus, wohingegen die Cycloisomerisierung mit dem reinen NHC-Goldkomplex (Eintrag 4) in den ersten beiden Cyclen quantitative Umsätze zeigt. Die Aktivierung des Goldkomplexes durch die Silbersalze bewirkt üblicherweise eine Verringerung der Reaktionszeit und liefert bessere Umsätze. Jedoch zeigen die obigen Einträge völlig gegensätzliche Ergebnisse, da die Cycloisomerisierung ohne den Zusatz eines Silbersalzes bessere Umsätze in den einzelnen Cyclen aufweist. Daraus lässt sich schließen, dass die kationische Goldspezies, die mittels Ionisierung des NHC-Goldkomplexes durch das Additiv gebildet wird, in Wasser vermutlich eine geringere Stabilität aufweist.

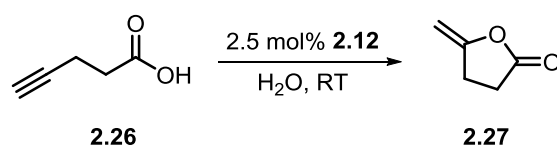
Nach jeder beendeter Reaktion wurde der Umsatz via GC-FID bestimmt und erneut Allen in die Reaktionslösung gegeben, um den nächsten Cyclus zu starten. Dabei wird ausgenutzt, dass der β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex unlöslich in Lösungsmitteln wie Diethylether und Pentan ist, während sowohl das Ausgangsmaterial als auch das Produkt sich vollständig lösen. Demzufolge wurde die Reaktion beendet, indem durch Extraktion mit Diethylether

und Pentan die Reaktionskomponenten in die organische Phase überführt wurden und der Goldkatalysator in der Reaktionslösung verblieb. Die Katalysatorlösung wurde anschließend mit neuem Startmaterial versetzt und der nächste Cyclus somit gestartet. Dieser Vorschrift folgend, wurde der Katalysator bis zu viermal eingesetzt und dabei eine gute katalytische Aktivität beobachtet.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der NHC-Goldkomplex **2.12** bei der Cycloisomerisierung des α -Hydroxyallens **1.45** ohne Additiv das beste Ergebnis mit vollständigen Umsätzen in den ersten beiden Cyclen, 97% im dritten und 89% im vierten Cyclus aufweist (Eintrag 4). In Gegenwart von Silberzusätzen zeigt der in dieser Testreihe gewählte PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex bei der Cycloisomerisierung des Allens deutlich schlechtere Resultate, sodass der Umsatz bis zum letzten Cyclus deutlich abnimmt (Einträge 1-2) oder sogar eine katalytische Aktivität nur bis zum zweiten Cyclus beobachtet werden konnte (Eintrag 3). Aufgrund der guten katalytischen Aktivität des synthetisierten PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes in einem organischen Lösungsmittel und vor allem auch in Wasser, kann der Goldkomplex somit für weitere Anwendungen eingesetzt werden.

In einer weiteren Studie wurde darüber hinaus die Cycloisomerisierung der kommerziell erhältlichen Pent-4-insäure untersucht. Die Reisolierung des Katalysators sollte auch hier im Vordergrund stehen. Da der PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.12** in der vorherigen Testreihe gute Ergebnisse lieferte und dabei die Aktivierung des Goldkatalysators mittels Silberadditiv nicht erforderlich war, kam dieser auch hier zum Einsatz. Die Resultate für die Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure **2.26** zum Lacton **2.27** sind in Tabelle 2.3 zusammengefasst.

Tabelle 2.3: Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure **2.26** zum Lacton **2.27**.



Cyclus	t	Umsatz ^[a]
1	15 min	>99
2	30 min	>99
3	45 min	>99
4	1 h	>99

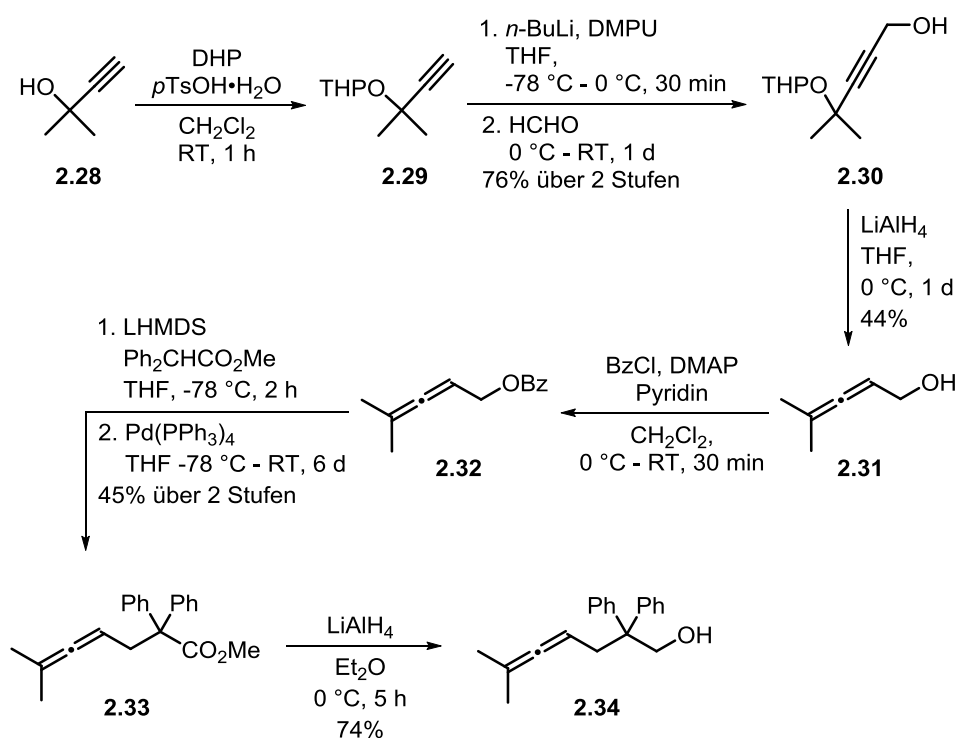
[a] Umsätze wurden mittels GC-FID ermittelt.

Es wurde 2.5 mol% des Goldkatalysators **2.12** eingesetzt und der Reaktionsverlauf mittels DC-Kontrolle detektiert. Wie in Tabelle 2.3 zu erkennen ist, konnte der Katalysator über vier Cyclen wiederverwendet werden. Dabei wurde jedoch über die Cyclen hinweg eine Verlängerung der Reaktionszeit (bedingt durch das Katalysatorleaching) bis zur vollständigen Umsetzung des Ausgangsmaterials beobachtet. Die mögliche Bildung des Nebenproduktes durch Alkin-Hydratisierung wurde bei den Cycloisomerisierungen nicht festgestellt, sodass das Edukt vollständig in das gewünschte Produkt umgewandelt werden konnte. Doch die erwartete Herausforderung war bei dieser Untersuchung das saure Reaktionsmedium, bei dem eventuell die Stabilität des Goldkatalysators nicht mehr gegeben wäre. Aus dem Grund wurden von der Arbeitsgruppe um KRAUSE bei der Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure **2.26** zum Lacton **2.27** Puffer-Lösungen eingesetzt, die den pH-Wert der Reaktion auf 7 erhöhten und somit bessere Ausbeuten in Bezug auf das Lacton lieferten.^{180b} Jedoch wurde bei dieser Untersuchung mit dem PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.12** trotz der sauren Reaktionsbedingung keine merkliche Zersetzung des Goldkatalysators beobachtet, sodass eine gewisse Stabilität des synthetisierten Goldkomplexes in saurem Milieu nachgewiesen werden konnte.

2.2.3 Enantioselektive Synthese

Im folgenden Abschnitt geht es um die Synthese und Cyclisierung von δ - und γ -Hydroxyallenen mit dem β -Cyclodextrin NHC-Goldkomplex **2.12**. Die Cyclisierungsreaktionen von Allenen können bei der Synthese diverser Naturstoffe oder biologisch aktiver Pharmazeutika hilfreich sein, vor allem zur selektiven Darstellung optisch aktiver Substanzen. Durch die Entwicklung immer neuerer und besserer Katalysatoren können Unternehmen ihre Produkte selektiver und mit höheren Ausbeuten herstellen. So kann eine höhere Wirtschaftlichkeit der Syntheseroute erzielt und die Nachhaltigkeit der Reaktion in Bezug auf die Atomökonomie gesteigert werden. Es gibt eine Vielzahl von Katalysatoren, die den nucleophilen Angriff der Hydroxygruppe an eine allenische Bindung ermöglichen. Nur wenige können jedoch Substrate in einer enantioselektiven Synthese umsetzen. Um den Katalysator **2.12** in dieser Hinsicht zu testen, mussten zunächst verschiedene funktionalisierte prochirale Allene synthetisiert werden. Zunächst erfolgte die

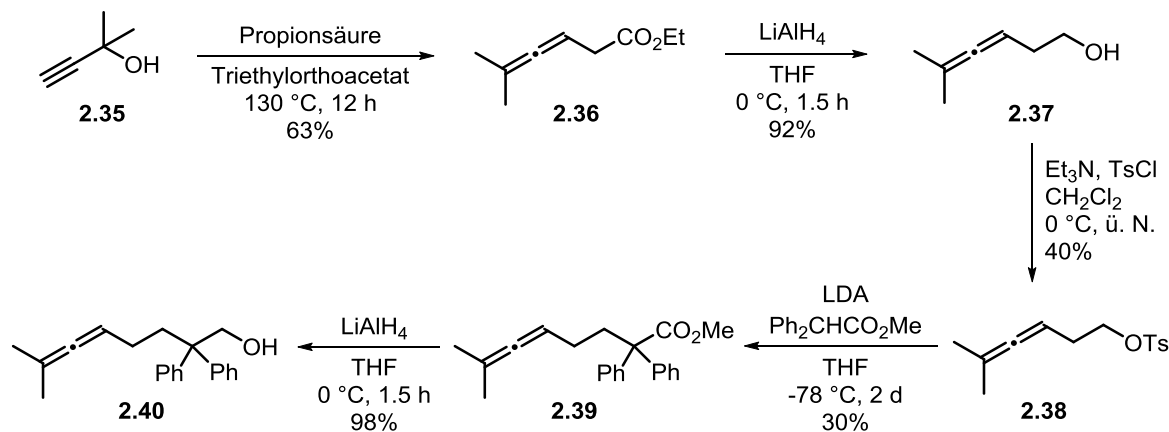
Synthese eines γ -Hydroxyallens über sechs Stufen nach Schema 2.17, ausgehend von 2-Methyl-3-butin-2-ol.



Schema 2.17: Synthese von 6-methyl-2,2-diphenylhepta-4,5-dien-1-ol **2.34**.

Die freie Hydroxygruppe des Eduktes **2.28** wurde zunächst in einer elektrophilen Additionsreaktion mit Dihydropyran geschützt. Das gewonnene Rohprodukt **2.29** wurde ohne Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt. Im zweiten Schritt erfolgte eine Formylierungsreaktion, sodass die Grundstruktur um ein Kohlenstoffatom erweitert wurde. Die Ausbeute betrug dabei über zwei Stufen 76%. Die Reduktion des Propargylalkohols **2.30** zum α -Hydroxyallen **2.31** wurde mit einer Ausbeute von 44% durchgeführt. Anschließend erfolgte die Veresterung der Hydroxygruppe des Allens mit Benzoylchlorid. Da das Produkt nicht genügend stabil war und sich der Ester bei säulenchromatographischer Aufreinigung spalten könnte, wurde das Rohprodukt **2.32** ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. Im nächsten Schritt fand eine Kupplung zwischen **2.32** und Methyl-2,2-diphenylacetat statt. Dazu wurde durch die starke Base LHMDS aus dem Ester ein Enolat gebildet, welches mittels Palladiumkatalyse unter Abspaltung der Benzoylgruppe an das Allen geknüpft wurde. Die Ausbeute über zwei Stufen betrug 45%. Der letzte Reaktionsschritt zur Synthese des γ -Hydroxyallens **2.34** ist die Reduktion des Esters **2.33** zum Alkohol, bei der eine Ausbeute von 74% erzielt werden konnte.

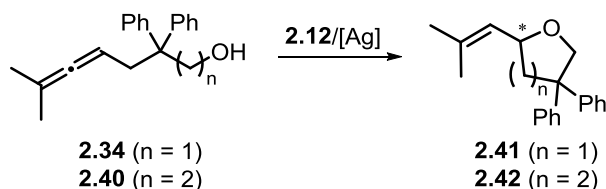
Im weiteren Verlauf der Untersuchung wurde ein zweites prochirales Allen hergestellt. Dabei handelte es sich um das δ -Hydroxyallen 7-Methyl-2,2-diphenyl-5,6-octadien-1-ol **2.40**, dessen einzelne Syntheseschritte in dem unten dargestellten Schema 2.18 aufgeführt sind.



Schema 2.18: Synthese von 7-Methyl-2,2-diphenyl-5,6-octadien-1-ol **2.40**.

Der erste Schritt stellt eine CLAISEN-Orthoester-Umlagerung von 2-Methylbutin-3-ol zu **2.36** dar, bei der eine Ausbeute von 63% erreicht werden konnte. Hierbei erfolgt ein nucleophiler Angriff des Alkohols an das Triethylorthoacetat, wodurch Ethanol aus dem Molekül eliminiert wurde und nach einer CLAISEN-Umlagerung das Produkt erhalten werden konnte. Anschließend folgte die Reduktion des Esters zum Alkohol **2.37** mit Lithiumaluminiumhydrid in einer Ausbeute von 92%. Im nächsten Schritt wurde durch Einführung der Tosylgruppe mit einer Ausbeute von 40% eine gute Abgangsgruppe im Produkt **2.38** erzeugt. Zur Synthese von **2.39** erfolgte die Deprotonierung von Diphenyllessigsäuremethylester mit LDA und eine anschließende nucleophile Substitution. Dabei konnte nur eine geringe Ausbeute von 30% erreicht werden. Eine abschließende Reduktion mit LiAlH₄ zum gewünschten δ -Hydroxyallen **2.40** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 98% realisiert werden.

Die dargestellten Hydroxyallene sollten im Folgenden mit dem Cyclodextrin-basierten Goldkomplex **2.12** cyclisiert werden, um zu überprüfen, ob der Komplex eine asymmetrische Induktion bei der Gold-katalysierten Hydroalkoxylierung bewirken kann. Ein allgemeines Reaktionsschema ist im folgenden Schema 2.19 dargestellt.

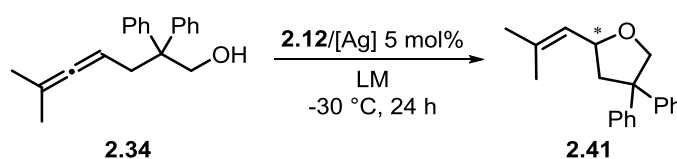


Schema 2.19: Cycloisomerisierung von Hydroxyallenen.

Beide prochirale Allene zeigten bei den ersten Versuchen bei Raumtemperatur bereits nach fünf Minuten jeweils quantitative Ausbeuten. Die Reaktionen wurden in Toluol und mit 5 mol% des Katalysatorsystem (**2.12**/AgSbF₆) durchgeführt. Die Umsetzungen wurden unter einer 5-*exo*-trig-Cyclisierung mit dem Allen **2.34** und einer 6-*exo*-trig-Cyclisierung mit dem Allen **2.40** durchgeführt. Dabei wurde jeweils ein neues Stereozentrum gebildet. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass der Goldkomplex bei Raumtemperatur racemische Produkte (bestimmt durch HPLC) bildete. Aus diesem Grund wurde beschlossen, im weiteren Verlauf der Untersuchung Tieftemperaturreaktionen durchzuführen.

Um das Katalysatorsystem, weiter zu optimieren und eine enantioselektive Synthese zu gewährleisten, wurden im nächsten Schritt die am besten geeigneten Reaktionsbedingungen gesucht. Die in der Tabelle 2.4 dargestellten Ergebnisse des γ -Hydroxyallens **2.34** zeigen erste Erfolge bezüglich des Enantiomerenüberschusses.

Die Cycloisomerisierung zum korrespondierenden Heterocyclus **2.41** wurde in Anwesenheit von unterschiedlichen Silberadditiven und Lösungsmitteln durchgeführt und die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels chiraler HPLC bestimmt. Bei der Umsetzung des prochiralen Allens wurde zunächst *in situ* die katalytisch aktive Goldspezies gebildet, indem der Goldkomplex mit einem Silberadditiv in dem entsprechenden Lösungsmittel zusammengegeben wurde. Dabei fiel die typische Trübung der Lösung auf, die bedingt durch ausgefallenes Silbersalz erfolgte. Durch den Zusatz des Allens bei der gewünschten Reaktionstemperatur startete dann die Reaktion. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden alle Ansätze bei -30 °C durchgeführt, nach 24 Stunden beendet und gegenübergestellt.

Tabelle 2.4: Optimierung der Cycloisomerisierung des Allens **2.34** mit **2.12**.

Eintrag	Silberadditiv	Lösungsmittel	Umsatz ^[a]	ee ^[b]
1	AgOTs	Toluol	14%	0%
2	AgOTs	CH ₂ Cl ₂	quant.	10%
3	AgOTs	CH ₃ CN	52%	16%
4	AgOTs	Aceton	20%	0%
5	AgOTs	EtOH	37%	18%
6	AgSbF ₆	EtOH	45%	14%
7	AgBF ₄	EtOH	14%	18%
8	AgOTf	EtOH	24%	18%
9	AgNTf ₂	EtOH	38%	16%
10	AgClO ₄	EtOH	53%	16%
11	AgCO ₂ CF ₃	EtOH	7%	12%

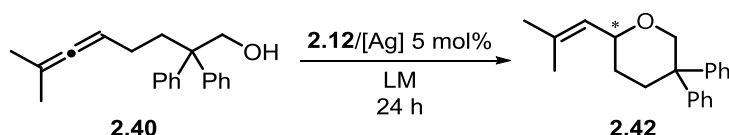
[a] bestimmt mittels GC-FID; [b] bestimmt mittels chirale HPLC.

Tabelle 2.4 zeigt, wie stark die Reaktivität und die Selektivität des Goldkomplexes durch das Silberadditiv und das Lösungsmittel beeinflusst werden. Während die erste Wahl des Lösungsmittels analog zu der Standardbedingung nach WIDENHOEFER auf Toluol fiel und als Silberadditiv AgOTs verwendet wurde (Eintrag 1), konnte die Bildung des Produktes mit einem geringen Umsatz von 14% und ohne Enantioselektivität beobachtet werden. Anschließend wurde unter Verwendung von AgOTs lediglich das Lösungsmittel variiert (Einträge 2-5), wobei nur mäßige Ergebnisse erzielt wurden. Während die Aktivität des Katalysators in Dichlormethan deutlich erhöht und dabei quantitative Ausbeute mit 10% *ee* erhalten werden konnte (Eintrag 2), wurde die Reaktion in Acetonitril mit 52%iger Ausbeute und mit 16% *ee* durchgeführt (Eintrag 3). Der Einsatz von Aceton als Lösungsmittel lieferte lediglich einen Umsatz von 20% bei einer Enantioselektivität von 0% (Eintrag 4). Im Gegensatz dazu, konnte der Enantiomerenüberschuss in Ethanol auf 18% verbessert und dabei eine Ausbeute von 37% erreicht werden (Eintrag 5). Da die Reaktionsbedingungen des Eintrages 5 bis zu diesem Zeitpunkt die beste Enantioselektivität lieferte, wurde Ethanol als Lösungsmittel beibehalten und ein Screening der Silberadditive unternommen

(Einträge 6-11). Die eingesetzten Additive lieferten Umsätze zwischen 7%-53%, während die Enantioselektivität nahezu unverändert blieb (12-18% *ee*).

Im nächsten Teil der Untersuchung wurde die Cycloisomerisierung des δ -Hydroxyallens **2.40** zum entsprechenden Tetrahydropyran **2.42** ebenfalls mit 5 mol% des Katalysatorsystems durchgeführt (Tabelle 2.5). Die Reaktionszeit betrug in allen Fällen 24 Stunden.

Tabelle 2.5: Optimierung der Cycloisomerisierung des Allens **2.40** mit **2.12**.



Eintrag	Silberadditiv	Lösungsmittel	T	Umsatz ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	AgOTs	Toluol	-16°C	98%	10%
2	AgOTf	Toluol	-16°C	57%	26%
3	AgBF ₄	Toluol	-16°C	44%	22%
4	AgSbF ₆	Toluol	-16°C	55%	32%
5	AgSbF ₆	Toluol	-30°C	35%	38%
6	AgSbF ₆	CH ₂ Cl ₂	-30°C	55%	6%
7	AgSbF ₆	Et ₂ O	-30°C	18%	8%
8	AgSbF ₆	THF	-30°C	78%	16%
9 ^[c]	AgSbF ₆	Toluol	-30°C	13%	20%

[a] bestimmt mittels GC-FID; [b] bestimmt mittels chirale HPLC; [c] unter Zusatz von 0.5 Äq. PM- β -CD.

Die Untersuchung startete in Toluol und mit der Variation des Katalysatorsystems bei -16 °C. Dabei kamen unterschiedliche Silberadditive zum Einsatz (Einträge 1-4). Während moderate bis sehr gute Reaktivitäten des Katalysators beobachtet werden konnte (44%-97%), wurde die beste Enantioselektivität in Toluol mit AgSbF₆ erreicht und betrug 32%*ee* (Eintrag 4). Bei einem weiteren Herabsenken der Temperatur auf -30 °C wurden verschiedene Lösungsmittel unter Einsatz von AgSbF₆ getestet. Dabei konnte die Enantioselektivität unter denselben Bedingungen wie in Eintrag 4 auf 38% *ee* erhöht werden, jedoch zeigte der Umsatz leichte Einbußen von 35% (Eintrag 5). Des Weiteren hatte die Reaktion in Dichlormethan zwar eine bessere Reaktivität des Katalysators zur Folge (Umsatz 55%), doch parallel dazu wurde eine Verminderung der Selektivität auf 6% *ee* bzw. in Diethylether auf 8% *ee* hervorgerufen (Eintrag 6 und 7). Durch die Reaktionsführung in THF erfolgt eine deutliche Beschleunigung der Produktbildung mit 78% Umsatz bei einem mäßigen *ee* von 16%, wohingegen die

Verwendung von PM- β -CD als zusätzliches asymmetrisches Reagenz in Toluol als Lösungsmittel lediglich 20% *ee* lieferte. Weitere Untersuchungen, die in Ethanol durchgeführt wurden, ergaben deutlich geringere Ausbeuten mit vernachlässigbaren Enantiomerenüberschüssen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Cycloisomerisierungsreaktionen lediglich mit Enantiomerenüberschüssen von 18% bei dem γ -Hydroxyallen **2.34** und 38% bei dem δ -Hydroxyallen **2.40** durchgeführt werden konnte. Weitere Optimierungsversuche wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht unternommen. Doch den Ergebnissen kann entnommen werden, dass die Durchführung einer enantioselektiven Reaktion mit dem PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.12** prinzipiell möglich ist.

2.3 Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Projektes konnte die Entwicklung neuartiger wasserlöslicher β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe präsentiert werden. Die Synthese startete mit dem nativen β -Cyclodextrin, das durch einen modularen Aufbau mit diversen Imidazolderivaten erfolgreich in folgende Goldkomplexe umgewandelt werden konnte (Abbildung 2.13).

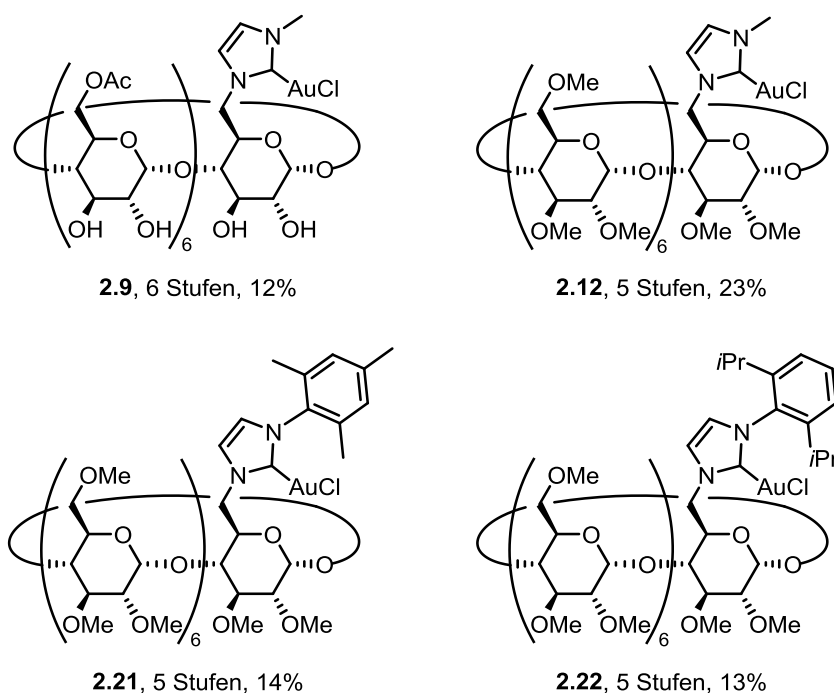


Abbildung 2.13: Synthetisierte β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe.

Die Gesamtausbeute für **2.9** belief sich über sechs Stufen auf 12%, während jeweils über fünf Stufen 23% für **2.12**, 14% für **2.21** und 13% für **2.22** erhalten wurden. Ferner ist es gelungen, die katalytische Aktivität der Goldkomplexe in der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens in Wasser zu untersuchen, da eine exzellente Wasserlöslichkeit der dargestellten Goldkomplexe gegeben war. Die Reaktionen wurden zum einen zusammen mit AgOTf als Silberadditiv und zum anderen ohne Additiv durchgeführt. Hierbei wurden moderate bis vollständige Umsätze erhalten und es konnte gezeigt werden, dass der Zusatz eines Silbersalzes, außer im Falle von **2.9**, nicht erforderlich war.

Des Weiteren wurde in dieser Cycloisomerisierungsreaktion das Katalysatorrecycling überprüft. Dabei wurde der Fokus auf den PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.12** gelegt, da dieser sowohl bei der Synthese als auch in den Voruntersuchungen zur Reaktivität die

besten Resultate lieferte. Es kamen diverse Silbersalze wie AgOTf, AgSbF₄ und AgBF₄ zum Einsatz, um das bestmögliche Katalysatorsystem in Wasser zu ermitteln. Zwar wurde bei allen Systemen eine gute katalytische Aktivität bis zu vier Cyclen beobachtet, jedoch führte die Verwendung von Silberadditiven in Wasser zu einer erheblichen Herabsetzung des Umsatzes durch den Austausch des Gegenions. Das Recycling des Goldkomplexes ohne Silberadditiv lieferte in den ersten beiden Cyclen Umsätze von >99%, während 97% im dritten und 89% im vierten beobachtet werden konnte.

Zusätzlich konnte das Katalysatorrecycling von **2.12** in einem sauren Milieu realisiert werden, indem die Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure durchgeführt wurde. Hierbei konnten exzellente Umsätze über vier Cyclen erhalten werden, ohne eine merkliche säurebedingte Zersetzung des Goldkomplexes.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung wurde der PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.12** in der enantioselektiven Cycloisomerisierung eingesetzt. Die Enantioselektivitäten zeigten eine starke Lösungsmittel- und Temperaturabhängigkeit. Bei den Reaktionen konnten Enantiomerenüberschüsse von 18% mit einem γ -Hydroxyallen und 38% mit einem δ -Hydroxyallen erzielt werden. Dadurch konnte nachgewiesen werden, dass die prinzipielle Durchführbarkeit einer enantioselektiven Reaktionsführung mit dem PM- β -Cyclodextrin-basierten Goldkomplex **2.12** möglich ist.

2.4 Experimenteller Teil

2.4.1 Vorbemerkung

Die analytischen Daten der im Folgenden aufgeführten Verbindungen wurden mithilfe nachstehender Geräte ermittelt.

Reagenzien und Lösungsmittel

Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden, sofern nicht anders angegeben, in sorgfältig ausgeheizten Apparaturen unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Die Zugabe der Reagenzien erfolgte hierbei entweder im Argongegenstrom oder durch Injektion durch ein Septum mit Kanüle. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Argon gespült. Die trockenen Lösungsmittel wurden einem Lösungsmitteltrockensystem des Typs SPS-800 der Firma MBRAUN entnommen. Dieses wird mit Stickstoff als Inertgas, aktivierten Aluminiumoxid-Säulen und Lösungsmitteln der Firma FISCHER SCIENTIFIC (HPLC Grade) betrieben. Andere trockene Lösungsmittel wurden, wenn nicht anders vermerkt, kommerziell erworben. Zum Entgasen wurden Lösungsmittel der SPS-Anlage entnommen und unter Argon mit flüssigem Stickstoff auf $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach dem Einfrieren, wurde die Kühlung entfernt und Hochvakuum angelegt. Diese Freeze/Pump/Thaw-Methode wurde bis zu fünf Cyclen wiederholt. Die eingesetzten Chemikalien wurden von ABCR, ACROS, ALFA AESAR, CHEMPUR, SIGMA ALDRICH und TCI bezogen und in der Regel direkt verwendet. Deuterierte Lösungsmittel wurden von der Firma DEUTERO bezogen.

Dünnschichtchromatographie

Die Reaktionskontrolle erfolgte mithilfe von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma MERCK. Die DC-Chromatogramme wurden zuerst unter UV-Licht ($\lambda = 254\text{ nm}$) untersucht und durch Anfärben mit verschiedenen Anfärbereagenzien analysiert. Durch das Eintauchen in die entsprechende Lösungen und anschließendes Erwärmen mittels Heißluftfön, konnte der Reaktionsfortschritt ermittelt werden. Die Anfärbereagenzien setzen sich wie folgt zusammen:

Kaliumpermanganatlösung: 9 g KMnO_4 , 12.6 g K_2CO_3 , 15 mL NaOH (5%ig in Wasser),
900 mL demineralisiertes Wasser.

Anisaldehydlösung: 12.8 mL Anisaldehyd, 4.8 mL Eisessig, 13.2 mL konz. H_2SO_4 ,
440 mL Ethanol.

Ammoniummolybdatlösung: 2 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 4.2 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$,
20 mL konz. H_2SO_4 , 20 mL demineralisiertes Wasser.

Säulenchromatographie

Die präparative säulenchromatographische Trennung erfolgte an Kieselgel der Firma MACHERY & NAGEL (Kieselgel 60M, 230-400 mesh, Korngröße 40-63 μm) als stationäre Phase und den jeweils angegebenen Eluentengemischen bei leicht erhöhtem Druck. Für Filtrationen über Celite wurde Hyflo Super Gel der Firma FLUKA verwendet.

Kernresonanzspektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an FT-NMR-Geräten der Firma BRUKER der Typen DRX-400 (400 MHz), DRX-500 (500 MHz) und Advance III HD Spektrometern (500 und 600 MHz) bei Raumtemperatur aufgenommen. Die ^{13}C -Spektren wurden ^1H -breitbandentkoppelt gemessen. Die chemischen Verschiebungen δ wurden alle in ppm und die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben, während die Signale auf das verwendete deuterierte Lösungsmittel normiert wurden. Als Lösungsmittel diente bei den Messungen Chloroform- d_1 (CDCl_3 : δ (^1H) = 7.26 ppm, δ (^{13}C) = 77.0 ppm), Dimethylsulfoxid- d_6 ($\text{DMSO-}d_6$: δ (^1H) = 2.50 ppm, δ (^{13}C) = 39.5 ppm) und Methanol- d_3 (CD_3OD : δ (^1H) = 7.26 ppm, δ (^{13}C) = 77.2 ppm). Die Spinmultiplizitäten in den ^1H -NMR-Spektren werden wie folgt gekennzeichnet:

s (Singulett)	d (Dublett)	t (Triplett)
q (Quartett)	quin (Quintett)	dd (Dublett von Dublett)
m (Multipllett)	br (breit)	td (Triplett von Dublett)

Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden am THERMO LTQ Orbitrap der Firma THERMO SCIENTIFIC mit kombiniertem Accela HPLC-System und eigeschlossener Hypersil-Goldsäule (50 mm x 1 mm Innendurchmesser, Partikelgröße 1.9 μm) aufgenommen.

Infrarot-Spektroskopie

Die Aufnahmen der IR-Spektren erfolgten als Flüssigfilm am Spektrometer „Spektrum Two“ der Firma PERKIN ELMER. Die Lage der Adsorptionsbanden wird in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

Gaschromatographie

Gaschromatographische Untersuchungen wurden an einem Chromatographen GC 8000 TOP der Firma CE INSTRUMENTS mit Helium als Trägergas (80 kPa) und der Kapillarsäule CP-SIL-5CB (30 m, 0.32 mm ID, DF 0.25 μm) vorgenommen. Chirale Messungen wurden an einem Gaschromatographen GC 8000 TOP der Firma CE INSTRUMENTS mit Wasserstoff als Trägergas (60 kPa) und der Kapillarsäule Hydrodex-beta-3P (25 m, 0.25 mm ID, DF 0.25 μm) durchgeführt.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Enantiomerenüberschüsse wurden durch chirale HPLC an einem Chromatographen der Reihe Smartline der Firma KNAUER ermittelt, der sich aus Pumpe 1000, UV-Detektor 2600 (254 nm), Autosampler 3950 und Manager 5000 zusammensetzt. Für die stationäre Phase wurde eine Cellulose-1-Säule (250x4.6 mm, 5 μm) der Firma PHENOMENEX eingesetzt. Als Software wurde CLARITY CHROM Version 7.2.0.73 verwendet.

2.4.2 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

AAV 2.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von β -Cyclodextrin-basierten NHC-Imidazoliumsalzen

Das β -CD-Derivat (1.0 Äq.) und das entsprechende Imidazol (10 Äq.) wurden in trockenem DMF (5 mL/mmol) gelöst und vier Tage bei 90 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit wässriger HCl-Lösung (1M) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

AAV 2.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung eines Anionenaustausches

Das entsprechende β -CD-MIM-OTs (1.0 Äq.) wurde in H_2O (30 mL/mmol) gelöst und bei RT über Nacht mit Amberlit IRA-900 Harz (130 mL/mmol) gerührt. Schließlich wurde das Harz abgetrennt, mit H_2O gewaschen und das Filtrat bei vermindertem Druck eingeeengt.

AAV 2.3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von β -Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen

Das entsprechende β -CD-MIM-Cl (1.7 Äq.) wurde mit Silber(I)oxid (1.0 Äq.) in trockenem Lösungsmittel (100 mL/mmol) gelöst und unter Lichtausschluss bei RT über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde inert über Celite filtriert, Dimethylsulfidgold(I)chlorid (1.6 Äq.) zugegeben und nochmals unter Lichtausschluss über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Aktivkohle wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Lösungsmittel gelöst und ausgefällt.

AAV 2.4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cycloisomerisierung des Hydroxyallens bzw. der Carbonsäure

Das Allen (1.0 Äq.) bzw. die Carbonsäure (1.0 Äq.) wurde zu einer Lösung des Goldkomplexes in Wasser (10 mL/mmol) gegeben. Nach 24 Stunden Reaktionszeit wurde die wässrige Lösung mehrmals mit Pentan und Et_2O extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Reaktionsumsatz mittels GC-FID-Analyse ermittelt. Um den nächsten Cyclus zu starten, wurde die wässrige Reaktionslösung erneut mit Startmaterial versetzt und die Vorschrift wiederholt.

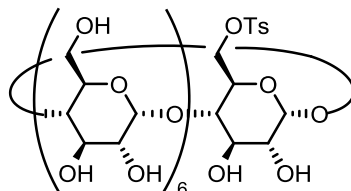
AAV 2.5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur enantioselektiven Gold-katalysierten Cycloisomerisierung

Der Goldkomplex **2.12** (5 mol%) und das Silberadditiv (5 mol%) wurden in einem trockenen Lösungsmittel (11 mL/mmol) gelöst und bei RT für 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Allens (1.0 Äq.) in gleichem Lösungsmittel (3 mL/mmol) bei entsprechender Reaktionstemperatur zugegeben und die Reaktion für 24 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch eine Pipettensäule mit Kieselgel und einen HPLC-Filter filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Reaktionsumsatz wurde durch Injektion des Produkt-Edukt-Gemisches mittels GC-Analyse bestimmt und Enantiomerenüberschuss konnte mittels chiraler HPLC-Chromatographie ermittelt werden. Ergebnisse sind Tabelle 2.4 und 2.5 zu entnehmen.

Synthese β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe

6^A-Deoxy-6^A-O-*p*-toluolsulfonyl- β -cyclodextrin (2.2)

HC-25



β -Cyclodextrin (10.0 g, 8.81 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 190 mL 0.4M NaOH-Lösung vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zur wässrigen Lösung wurde *p*-Toluolsulfonylchlorid (9.74 g, 51.1 mmol, 5.8 Äq.) gegeben und anschließend unter Eiskühlung eine Stunde kräftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat mit konz. HCl angesäuert und erneut eine Stunde unter Eiskühlung gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert und das gewünschte Produkt 6^A-Deoxy-6^A-O-*p*-toluolsulfonyl- β -cyclodextrin (3.73 g, 2.89 mmol, 33%) nach Umkristallisation aus H₂O als weißer Feststoff isoliert.

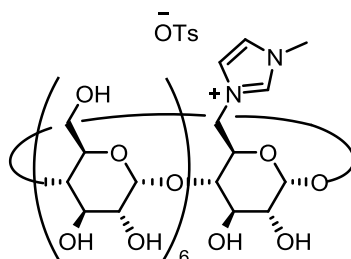
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 5.64-5.86 (m, 14 H), 4.76-4.85 (m, 7 H), 4.16-4.53 (m, 8 H), 3.37-3.65 (m, 32 H), 3.22-3.32 (m, 8 H), 2.42 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 144.9, 132.7, 130.0, 127.7, 102.3, 102.0, 101.4, 81.2-81.7, 80.8, 72.0-73.2, 60.0, 59.6, 59.3, 21.3 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁶

6^A-Deoxy-6^A-N-(1-methylimidazol-3-ium)- β -cyclodextrintosylat (2.3)

HC-2



Gemäß AAV 2.1 wurde β -CD-OTs (2.00 g, 1.55 mmol, 1.0 Äq.) in 8.0 mL trockenem DMF gelöst und mit *N*-Methylimidazol (0.40 mL, 4.65 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Anschließend

²⁰⁶ R. C. Petter, J. S. Salek, C. T. Sikorski, G. Kumaravel, F. T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3860-3868.

wurde die Reaktionslösung auf RT gekühlt und Aceton zugegeben. Zur Aufreinigung wurde der entstandene Niederschlag filtriert, in H₂O gelöst und erneut in Aceton gefällt. Schließlich wurde der Feststoff filtriert, im Vakuum getrocknet und 6^A-Deoxy-6^A-N-(1-methylimidazol-3-ium)- β -cyclodextrintosylat (1.50 g, 1.04 mmol, 70%) als weißer Feststoff erhalten.

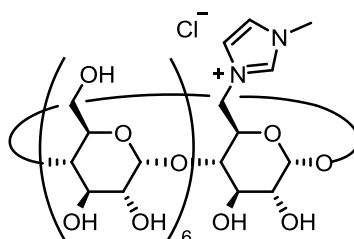
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.03 (m, 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.65-5.83 (m, 21 H), 4.77-4.85 (m, 12 H), 4.47-4.54 (m, 7 H), 3.84 (s, 3 H), 3.54-3.63 (m, 29 H), 2.29 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 145.4, 138.0, 137.2, 128.2, 125.6, 123.5, 123.1, 102.4, 102.0, 102.0, 101.5, 83.2, 93.0, 81.6, 81.5, 81.4, 71.7-73.5, 69.8, 61.0, 60.1, 59.8, 59.2, 49.9, 20.9 ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₄₆H₇₅N₂O₃₄⁺ 1199.4196, gefunden: 1199.4183.

6^A-Deoxy-6^A-N-(1-methylimidazol-3-ium)- β -cyclodextrinchlorid (2.4)

HC-3

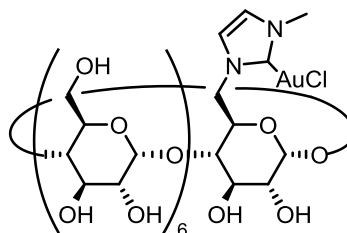


Gemäß AAV 2.2 wurden 6^A-Deoxy-6^A-N-(1-methylimidazolium)- β -cyclodextrintosylat (1.00 g, 0.73 mmol) und 95 mL Amberlit IRA-900 Harz in 22 mL Wasser zu 6^A-Deoxy-6^A-N-(1-methylimidazol-3-ium)- β -cyclodextrinchlorid (719 mg, 0.58 mmol, 79%) umgesetzt und als blassgelber Feststoff isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.06 (m, 1 H), 7.70 (s, 2 H), 5.65-5.83 (m, 21 H), 4.82-4.99 (m, 12 H), 4.46-4.57 (m, 7 H), 3.85 (s, 3 H), 3.55-3.64 (m, 29 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 138.0, 124.3, 123.9, 103.2, 102.7, 102.7, 102.2, 84.0, 83.7, 82.4, 82.2, 82.1, 72.5-73.9, 70.5, 61.7, 60.9-60.8, 59.9, 50.7, 36.7 ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₄₆H₇₅N₂O₃₄⁺ 1199.4196, gefunden: 1199.4192.

6^A-Deoxy-6^A-N-(3-methyl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)- β -cyclodextringold(I)chlorid (2.5)**(a-c)****a. HC-4**

Analog zu AAV 2.3 wurde 6^A-Deoxy-6^A-N-(1-methylimidazolium)- β -cyclodextrinchlorid (40.0 mg, 32.4 μ mol) in 3.0 mL trockenem MeOH mit Silber(I)oxid (4.40 mg, 19.0 μ mol) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (9.00 mg, 30.5 μ mol) versetzt, jedoch konnte das gewünschte Produkt **2.5** nicht erhalten werden.

b. HC-15

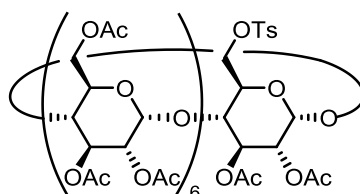
Analog zu AAV 2.3 wurde 6^A-Deoxy-6^A-N-(1-methylimidazolium)- β -cyclodextrinchlorid (20.0 mg, 16.2 μ mol) in einem 2.0 mL Gemisch aus CH₂Cl₂/MeOH (1:1) mit Silber(I)oxid (2.10 mg, 8.90 μ mol) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (4.10 mg, 14.3 μ mol) versetzt, jedoch konnte das gewünschte Produkt **2.5** nicht erhalten werden.

c. HC-30

6^A-Deoxy-6^A-N-(1-methylimidazolium)- β -cyclodextrinchlorid (30.0 mg, 24.2 μ mol, 1.0 Äq.) wurde mit K₂CO₃ (3.40 mg, 24.2 μ mol, 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (7.10 mg, 24.2 μ mol, 1.0 Äq.) in 5.0 mL trockenem MeOH unter Lichtausschluss zusammengegeben und über Nacht bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der entsprechende β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.5** konnte nicht isoliert werden.

6^A-Deoxy-6^A-*O*-*p*-toluolsulfonyl-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-*O*-acetyl- β -cyclodextrin (2.6)

HC-640



β -CD-OTs **2.2** (1.50 g, 1.16 mmol, 1.0 Äq.) und Acetanhydrid (3.56 g, 34.9 mmol, 30 Äq.) wurden in Pyridin (2 mL/mmol) gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde MeOH zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Zugabe von Ethylacetat wurde mit 1M HCl gewaschen, mit Ethylacetat extrahiert und mit H₂O gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und die gewünschte Verbindung **2.6** (1.86 g, 0.87 mmol, 75%) als weißer Feststoff isoliert.

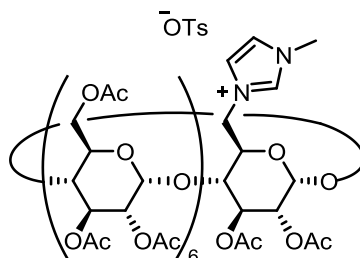
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.65 (m, 2 H), 3.36-3.40 (m, 49 H), 1.63 (s, 3 H), 1.16-1.29 (m, 60 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 170.4, 170.1, 169.4, 132.2, 129.9, 127.7, 96.8, 96.6, 76.6, 70.1, 69.5, 62.4, 59.8, 21.1, 20.7, 20.6, 20.4, 14.1 ppm.

HRMS-ESI (*m/z*): berechnet für [M+H]⁺: C₈₉H₁₁₇O₅₇S⁺ 2129.5972, gefunden: 2129.5938.

6^A-Deoxy-6^A-*N*-(1-methylimidazol-3-ium)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-*O*-acetyl- β -cyclodextrin-tosylat (2.7a)

HC-589



Analog zu AAV 2.1 wurden β -CD-OTs (300 mg, 149 μ mol, 1.0 Äq.) und *N*-Methylimidazol (0.11 mL, 1.41 mmol, 10 Äq.) in 1.0 mL trockenem DMF zusammengegeben, um Verbindung **2.7a** (274 mg, 124 μ mol, 83%) als gelber Feststoff zu erhalten.

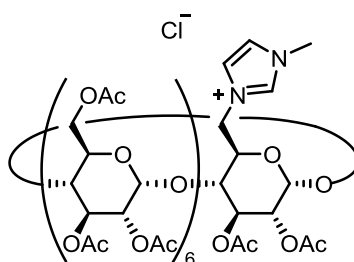
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD): δ = 9.96 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.80-5.45 (m, 52 H), 2.37 (s, 3 H), 2.00-2.19 (m, 60 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD): δ = 171.5-172.5, 143.7, 141.6, 139.6, 129.8, 126.9, 125.8, 123.9, 97.9-98.4, 71.0-72.2, 64.3, 37.0, 20.9-21.3 ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{86}\text{H}_{115}\text{N}_2\text{O}_{54}^+$ 2039.6309, gefunden: 2039.6335.

6^{A} -Deoxy- 6^{A} - N -(1-methylimidazol-3-ium)- $2^{\text{A-G}}$, $3^{\text{A-G}}$, $6^{\text{B-G}}$ -eicosa- O -acetyl- β -cyclodextrin-chlorid (2.7**)**

HC-614



Analog zu AAV 2.2 wurde **2.7a** (100 mg, 45.2 μmol) in 2.0 mL H_2O gelöst, mit 6.0 mL Amberlit IRA-900 Harz gerührt und **2.7** (82.6 mg, 39.7 mmol, 89%) als blassgelber kristalliner Feststoff isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.88 (s, 1 H), 7.42-7.56 (m, 2 H), 3.67-5.45 (m, 52 H), 1.99-2.13 (m, 60 H) ppm.

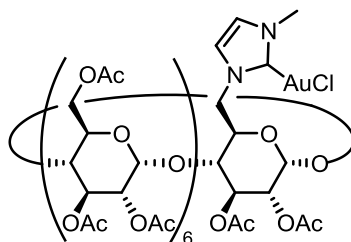
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 169.5-171.2, 124.0, 121.6, 96.1-97.0, 69.0-72.4, 62.1, 49.7, 36.7, 20.6-20.8 ppm.

IR (Film): ν = 2948, 1737, 1664, 1370, 1223, 1171, 1030 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{86}\text{H}_{115}\text{N}_2\text{O}_{54}^+$ 2039.6309, gefunden: 2039.6308.

6^A-Deoxy-6^A-N-(3-methyl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-acetyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (2.8)

HC-664



Entsprechend AAV 2.3 wurde PAc- β -CD-MIM-Cl (100 mg, 48.1 μ mol) in 5.0 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst und mit Silber(I)oxid (6.5 mg, 28.2 μ mol) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (13.3 mg, 45.1 μ mol) versetzt. Der Rückstand wurde in wenig CH_2Cl_2 gelöst und in kaltem Et_2O ausgefällt, um den gewünschten Goldkomplex **2.8** (70.4 mg, 31.0 μ mol, 64%) als hellbrauner Feststoff zu erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (s, 1 H), 7.07-7.16 (m, 1 H), 3.45-5.50 (m, 52 H), 1.97-2.19 (m, 60 H) ppm.

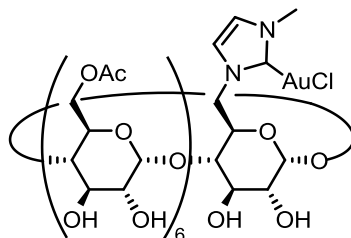
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 169.7-171.5, 126.9, 124.4, 96.3-97.9, 68.7-71.8, 62.7, 60.4, 38.4, 20.8 ppm.

IR (Film): ν = 2962, 1737, 1369, 1218, 1167, 1027 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{86}\text{H}_{114}\text{AuN}_2\text{O}_{54}^+$ 2235.5901, gefunden: 2235.6045.

6^A-Deoxy-6^A-N-(3-methyl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-6^{B-G}-hexa-O-acetyl- β -cyclodextrin-gold(I)chlorid (2.9)

HC-659



Der Goldkomplex **2.8** (50.0 mg, 22.0 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in 1.0 mL trockenem MeOH gelöst und mit 0.5M NaOMe in MeOH (3.4 μ L, 1.76 μ mol, 0.08 Äq.) versetzt. Nach 15 Minuten wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt **2.9** (37.1 mg, 22.0 μ mol, quant.) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ = 7.15 (d, J = 12.2 Hz, 2 H), 4.91-5.09 (m, 9 H), 3.49-4.56 (m, 57 H), 1.99-2.10 (m, 18 H) ppm.

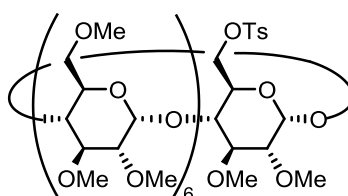
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O): δ = 172.8-173.4, 124.0, 122.3, 101.5-102.5, 81.3-85.6, 71.1-72.9, 68.9-69.3, 64.0, 51.7, 38.0, 20.1 ppm.

IR (Film): ν = 3361, 2927, 1732, 1367, 1238, 1187, 1078, 1028 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{58}\text{H}_{86}\text{AuN}_2\text{O}_{40}$ 1647.4422, gefunden: 1647.4466.

6^{A} -Deoxy- 6^{A} -*O*-*p*-toluolsulfonyl- $2^{\text{A-G}}$, $3^{\text{A-G}}$, $6^{\text{B-G}}$ -eicosa-*O*-methyl- β -cyclodextrin (2.10)

HC-87



Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 2.06 g, 51.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde langsam unter Eiskühlung zu einer Lösung aus β -CD-OTs (1.00 g, 0.78 mmol, 1.5 mol%) in 40 mL trockenem DMF gegeben und das Reaktionsgemisch zunächst eine Stunde bei 0 °C und eine Stunde bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Eiskühlung tropfenweise Methyljodid (6.70 mL, 107 mmol, 2.1 Äq.) zugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Nach Zugabe von MeOH (0.2 mL/mmol) bei 0 °C wurde das Gemisch ins Eiswasser (1.5 mL/mmol) gegossen und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 3%igen wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung und mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , EtOAc/MeOH 0.1 Vol%) wurde das gewünschte Produkt **2.10** (1.07 g, 0.68 mmol, 88%) als weißer Feststoff isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.98-5.16 (m, 7 H), 3.76-3.98 (m, 14 H), 3.32-3.65 (m, 81 H), 3.01-3.19 (m, 7 H), 2.43 (s, 3 H) ppm.

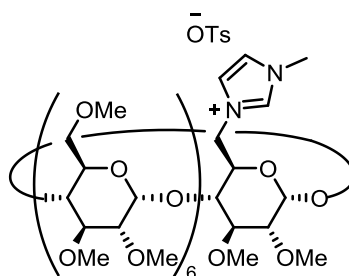
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 144.7, 133.2, 129.8, 127.8, 98.8-99.1, 98.6, 98.2, 81.4-82.1, 80.6, 80.3, 80.2, 80.2, 80.1, 79.5, 79.3, 70.5-71.3, 69.9, 69.3, 61.6, 61.5, 61.5, 61.3, 61.1, 61.1, 58.7-59.0, 58.4-58.5, 58.2, 58.1, 58.0, 21.5 ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{69}\text{H}_{117}\text{O}_{37}\text{S}^+$ 1569.6995, gefunden: 1569.6981.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁷

6^A-Deoxy-6^A-N-(1-methylimidazol-3-ium)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextrin-tosylat (2.11a)

HC-48



Nach AAV 2.1 wurden PM- β -CD-OTs (1.55 g, 0.99 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-Methylimidazol (0.78 mL, 9.87 mmol, 10 Äq.) in 5.0 mL trockenem DMF gelöst, um das gewünschte Produkt **2.11a** (1.47 g, 0.89 mmol, 90%) als gelber Feststoff zu erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.68 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 5.08-5.16 (m, 7 H), 4.98-5.00 (m, 2 H), 4.79-4.83 (br, 1 H), 4.58-4.61 (m, 1 H), 4.12 (br, 1 H), 3.75-3.97 (m, 14 H), 3.37-3.67 (m, 79 H), 3.17-3.21 (m, 7 H), 2.32 (s, 3 H) ppm.

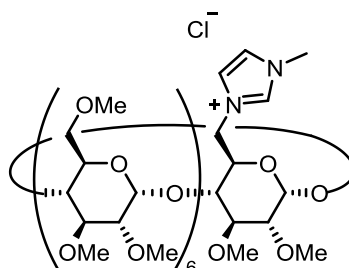
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 139.5, 139.1, 128.5, 126.0, 123.5, 122.6, 110.0, 100.2, 100.0, 99.1, 99.0, 98.0, 79.8-82.2, 72.6, 71.8, 70.9-71.4, 68.8, 61.1-61.6, 59.7, 58.3-59.2, 49.8, 37.0, 21.3 ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₆₆H₁₁₅N₂O₃₄⁺ 1479.7326, gefunden: 1479.7321.

²⁰⁷ J. A. Faiz, N. Spencer, Z. Pikramenou, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4239-4245.

6^A-Deoxy-6^A-N-(1-methylimidazol-3-ium)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextrin-chlorid (2.11)

HC-40



Nach AAV 2.2 wurde PM- β -CD-MIM-OTs **2.11a** (1.47 g, 0.89 mmol, 1.0 Äq.) in 30 mL H₂O gelöst und mit 120 mL Amberlit IRA-900 Harz gerührt und **2.11** (1.22 g, 0.81 mmol, 91%) als blassgelber kristalliner Feststoff isoliert.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.03 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 5.07-5.18 (m, 7 H), 4.99 (d, J = 3.4 Hz, 2 H), 4.82 (br., 1 H), 4.61 (br., 1 H), 4.15 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 3.74-3.97 (m, 14 H), 3.37-3.67 (m, 79 H), 3.17-3.22 (m, 7 H) ppm.

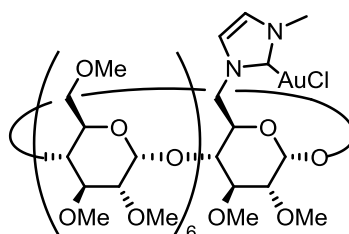
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.1, 123.4, 122.8, 100.1, 99.9, 99.0, 98.9, 98.8, 97.8, 79.6-82.1, 72.6, 71.7, 70.7-71.3, 68.6, 61.5, 61.0-61.4, 59.8, 58.2-59.1, 49.8, 37.1 ppm.

IR (Film): ν = 2919, 2829, 1659, 1454, 1369, 1137, 1025 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₆₆H₁₁₅N₂O₃₄⁺ 1479.7326, gefunden: 1479.7398.

6^A-Deoxy-6^A-N-(3-methyl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (2.12)

HC-573



Entsprechend AAV 2.3 wurde PM- β -CD-MIM-Cl **2.11** (150 mg, 99.1 μ mol) in 10 mL trockenem CH₂Cl₂ gelöst und mit Silber(I)oxid (13.5 mg, 58.3 μ mol) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (27.5 mg, 93.2 μ mol) versetzt. Der Rückstand wurde in wenig CH₂Cl₂ gelöst und in kaltem Et₂O ausgefällt, um den gewünschten Goldkomplex **2.12** (161 mg, 94.0 μ mol, 95%) als weißen kristallinen Feststoff zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.15 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.08-5.15 (m, 7 H), 5.00 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.93 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.10-4.17 (m, 2 H), 4.00 (br., 1 H), 3.76-3.94 (m, 14 H), 3.27-3.68 (m, 76 H), 3.13-3.24 (m, 7 H), 3.08-3.11 (m, 3 H) ppm.

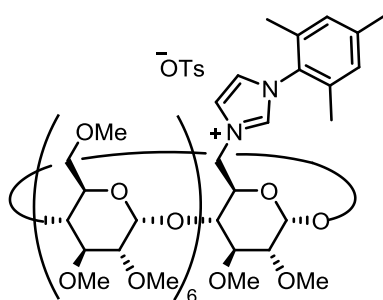
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 171.7, 122.5, 121.1, 98.3-100.4, 9, 84.5, 79.5-82.2, 72.1, 70.1-71.5, 65.8, 61.1-61.7, 58.1-59.5, 52.6, 38.1 ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{66}\text{H}_{114}\text{AuN}_2\text{O}_{34}^+$ 1675.6913, gefunden: 1675.6892.

IR (Film): ν = 2923, 2931, 1458, 1366, 1260, 1138, 1086, 1032 cm^{-1} .

6^A-Deoxy-6^A-N-(1-mesitylimidazol-3-ium)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextrin-tosylat (2.17)

HC-625



Gemäß AAV 2.1 wurden PM- β -CD-OTs **2.2** (400 mg, 0.26 mmol) und *N*-Mesitylimidazol (475 mg, 2.55 mmol) in 1.3 mL trockenem DMF gelöst, um das gewünschte Produkt **2.17** (395 mg, 0.23 mmol, 88%) als gelben Feststoff zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.40 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.97 (m, 2 H), 5.06-5.14 (m, 7 H), 4.93 (d, J = 3.4 Hz, 2 H), 4.84 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.96-3.98 (m, 1 H), 3.74-3.83 (m, 14 H), 3.36-3.64 (m, 75 H), 3.13-3.18 (m, 7 H), 2.86 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H) ppm.

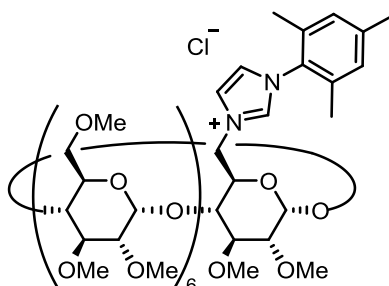
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 143.9, 141.1, 139.7, 138.5, 130.6, 129.9, 129.5, 128.1, 125.8, 124.8, 122.3, 100.1, 100.0, 99.1, 98.9-99.1, 97.7, 79.6-82.1, 70.7-71.9, 68.1, 61.0-61.6, 58.1-59.5, 49.7, 29.6, 21.1, 21.0 ppm.

IR (Film): ν = 2926, 2822, 1620, 1454, 1366, 1194, 1140, 1031 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{74}\text{H}_{123}\text{N}_2\text{O}_{34}^+$ 1583.7952, gefunden: 1583.7942.

6^A-Deoxy-6^A-N-(1-mesitylimidazol-3-ium)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextrin-chlorid (2.18)

HC-656



Gemäß AAV 2.2 wurde **2.17** (170 mg, 96.8 μ mol) in 3.0 mL H₂O gelöst, mit 13 mL Amberlit IRA-900 Harz versetzt und **2.18** (130 mg, 80.5 μ mol, 83%) als blassgelber kristalliner Feststoff isoliert.

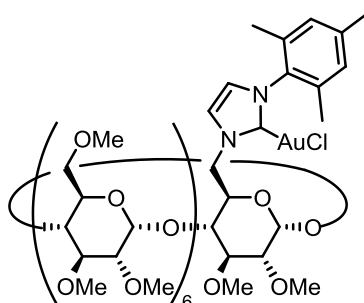
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.65 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 12.5 Hz, 2 H), 5.49 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 5.07-5.14 (m, 7 H), 4.93 (s, 1 H), 4.77 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 4.06 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.70-3.91 (m, 14 H), 3.37-3.64 (m, 75 H), 3.17-3.18 (m, 7 H), 2.83 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 141.3, 140.0, 133.9, 130.8, 129.6, 124.7, 122.2, 100.4, 100.1, 99.2-99.4, 97.9, 83.0, 79.9-82.2, 70.8-71.9, 68.0, 61.1-61.8, 58.1-59.8, 49.8, 21.1, 18.0 ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₇₄H₁₂₃N₂O₃₄⁺ 1583.7952, gefunden: 1583.7942.

6^A-Deoxy-6^A-N-(3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (2.21)

HC-660



Entsprechend AAV 2.3 wurde Imidazoliumsalz **2.18** (130 mg, 80.2 μ mol) in 8.0 mL trockenem CH₂Cl₂ gelöst und mit Silber(I)oxid (10.9 mg, 47.1 μ mol, 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (22.2 mg, 75.3 μ mol, 1.6 Äq.) versetzt. Der Rückstand wurde in

wenig Ethylacetat gelöst und in kaltem Pentan ausgefällt und das gewünschte Produkt **2.21** (92.7 mg, 51.0 μ mol, 64%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.54 (s, 1 H), 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 5.26 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 5.05-5.27 (m, 7 H), 4.97 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 4.55 (d, J = 19.2 Hz, 1 H), 4.26-4.29 (m, 1 H), 3.97-4.00 (m, 1 H), 3.71-3.92 (m, 14 H), 3.36-3.67 (m, 75 H), 3.15-3.26 (m, 7 H), 3.04 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H) ppm.

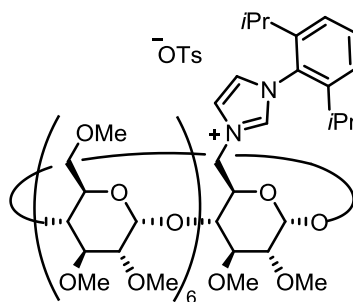
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 173.6, 139.6, 134.7, 134.5, 129.3, 122.4, 121.4, 98.9-99.8, 97.3, 79.7-82.1, 70.7-72.0, 69.3, 61.1-61.6, 58.2-59.6, 51.7, 22.3, 17.8, 17.6 ppm.

IR (Film): ν = 2925, 2825, 1451, 1472, 1186, 1132, 1031 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{74}\text{H}_{122}\text{AuN}_2\text{O}_{34}^+$ 1779.7545, gefunden: 1779.7540.

6^{A} -Deoxy- 6^{A} - N -(1-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-3-ium)-2- $6^{\text{A-G}}$,3- $6^{\text{A-G}}$,6- $6^{\text{B-G}}$ -eicosa- O -methyl- β -cyclodextrintosylat (2.19**)**

HC-596



Gemäß AAV 2.1 wurden PM- β -CD-OTs **2.2** (500 mg, 319 μ mol, 1.0 Äq.) und N -Isopropylimidazol (87.3 mg, 38 μ mol, 1.2 Äq.) in 2.0 mL trockenem DMF gelöst, um das gewünschte Produkt **2.19** (405 mg, 225 μ mol, 71%) als gelben Feststoff zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.41 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.50 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 1 H), 7.25-7.28 (m, 3 H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 5.28 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 5.03-5.13 (m, 7 H), 4.91 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 14.3 Hz, 1 H), 4.26 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.00-4.03 (m, 1 H), 3.72-4.03 (m, 14 H), 3.28-3.64 (m, 75 H), 3.12-3.16 (m, 7 H), 2.84 (dd, J = 9.8 Hz, 1 H), 2.25-2.37 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.13 (dt, 14.2, 6.9, 6.9 Hz, 12 H) ppm.

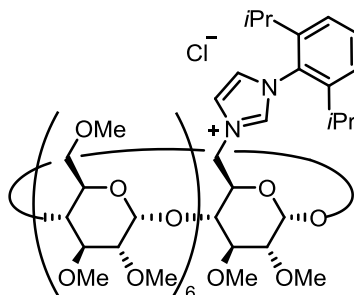
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 145.5, 145.0, 143.9, 139.6, 138.5, 131.7, 130.1, 128.1, 125.8, 124.7, 124.3, 100.1, 99.9, 99.0-99.1, 97.6, 79.5-82.7, 73.9, 70.7-71.7, 68.0, 61.0-61.6, 58.1-59.5, 49.6, 28.5, 28.4, 24.4, 24.2, 23.9, 21.1 ppm.

IR (Film): ν = 2923, 2824, 1643, 1456, 1368, 1191, 1138, 1027 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M]^+$: $C_{77}H_{129}N_2O_{34}^+$ 1625.8421, gefunden: 1625.8471.

6^A-Deoxy-6^A-N-(1-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-3-ium)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextrinchlorid (2.20)

HC-661



Gemäß AAV 2.2 wurde **2.19** (109 mg, 60.6 μ mol, 1.0 Äq.) in 2.0 mL H_2O gelöst, mit 8.0 mL Amberlit IRA-900 Harz versetzt und **2.20** (91.7 g, 55.2 μ mol, 91%) als blassgelber kristalliner Feststoff isoliert.

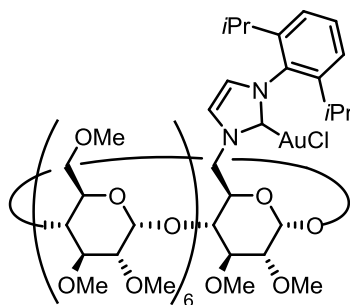
¹H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 9.60 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.3, 7.3 Hz, 2 H), 5.05-5.14 (m, 7 H), 4.82 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 14.3 Hz, 1 H), 4.28 (br., 1 H), 3.97 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.84 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 3.67-3.81 (m, 14 H), 3.23-3.54 (m, 75 H), 3.06-3.09 (m, 7 H), 3.03 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 2.12-2.31 (m, 2 H), 1.12-1.18 (m, 12 H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 145.1, 144.9, 138.9, 131.6, 130.5, 124.5, 123.6, 98.6, 98.5, 97.7-97.9, 97.2, 79.4-82.0, 78.1, 70.2-71.3, 68.4, 60.7-61.0, 57.8-58.7, 28.2, 23.8, 22.6 ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M]^+$: $C_{77}H_{129}N_2O_{34}^+$ 1625.8421, gefunden: 1625.8416.

6^A-Deoxy-6^A-N-(3-(2,6-diisopropylphenyl)-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (2.22**)**

HC-670



Entsprechend AAV 2.3 wurde Imidazoliumsalz **2.20** (84.8 mg, 51.0 μmol , 1.7 Äq.) in 5.0 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst und mit Silber(I)oxid (7.0 mg, 3.00 μmol , 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (14.1 mg, 4.80 μmol , 1.6 Äq.) versetzt. Der Rückstand wurde in wenig EtOAc gelöst und in kaltem Pentan ausgefällt und das gewünschte Produkt **2.22** (65.1 mg, 35.0 μmol , 69%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.44-7.48 (m, 1 H), 7.20-7.26 (m, 2 H), 6.89 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 5.35 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 5.05-5.17 (m, 7 H), 4.96 (dd, J = 14.3, 3.4 Hz, 1 H), 4.61-4.64 (m, 1 H), 4.28-4.30 (m, 1 H), 3.79-4.00 (m, 14 H), 3.18-3.54 (m, 75 H), 3.16-3.28 (m, 7 H), 2.96 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1 H), 2.46 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1 H), 2.33 (d, J = 13.7, 6.8 Hz, 1 H), 1.24-1.32 (m, 12 H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.1, 145.5, 134.2, 130.5, 124.3, 122.6, 122., 99.0-99.7, 96.8, 80.4-82.5, 79.8, 78.3, 70.8-71.9, 69.1, 61.1-61.7, 60.4, 58.3-59.7, 51.0, 28.4, 24.4 ppm.

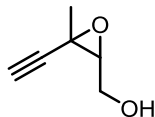
IR (Film): ν = 2927, 2835, 1459, 1365, 1139, 1087, 1031 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{77}\text{H}_{128}\text{AuN}_2\text{O}_{34}^+$ 1821.8014, gefunden: 1821.8062.

Untersuchung der katalytischen Aktivität

cis-2,3-Epoxy-3-methylpent-4-in-1-ol (**2.24**)

HC-142



Zu einer Lösung von (*Z*)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol (10.0 g, 104 mmol, 1.0 Äq.) in 150 mL CH_2Cl_2 wurden unter Eiskühlung nacheinander Na_2HPO_4 (22.1 g, 156 mmol, 1.5 Äq.) und *m*CPBA (35.1 g, 156 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT über Nacht gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger Na_2CO_3 -Lösung wurde die Reaktion beendet, jeweils mit gesättigter wässriger Na_2CO_3 - und NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Schließlich wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt **2.24** (10.8 g, 96.3 mmol, 93%) als blassgelbes Öl erhalten.

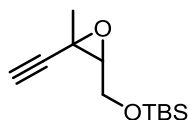
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.80-3.95 (m, 2 H), 3.10 (m, 1 H), 2.40 (s, 1 H), 1.57 (s, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 80.7, 73.2, 63.8, 62.3, 51.7, 23.2 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁶¹

tert-Butyl((3-ethynyl-3-methyloxiran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (**2.25**)

HC-144



cis-2,3-Epoxy-3-methylpent-4-in-1-ol (10.8 g, 96.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 200 mL CH_2Cl_2 gelöst und nacheinander mit DMAP (470 mg, 3.85 mmol, 0.04 Äq.), TEA (16 mL, 116 mmol, 1.2 Äq.) und TBSCl (16.0 g, 106 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde bei RT über Nacht gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung hydrolysiert. Zur Aufarbeitung wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert, mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , CH/EtOAc = 10:1) konnte **2.25** (16.9 g, 74.9 mmol, 78%) erhalten werden.

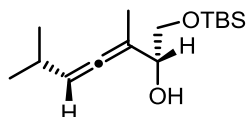
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.70-3.89 (m, 2 H), 3.02 (m, 1 H), 2.35 (s, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 0.09 (s, 6 H), 0.01 (s, 9 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 82.6, 74.4, 63.7, 62.6, 52.1, 26.5, 23.2, 18.9, -4.9$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁶¹

(2*R*,4*R*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-ol (1.45)

HC-145



Zu einer Suspension aus Kupfer(I)cyanid (2.69 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) in 300 mL THF wurde Triethylphosphit (4.99 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und 30 Minuten bei RT gerührt. Die homogene Lösung wurde auf -40 °C gekühlt, mit *i*-PrMgCl (2M in THF, 30 mL, 60.0 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und für weitere 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus **2.25** (6.79 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) in 60 mL THF (2.00 mL/mmol) hinzugegeben und das Gemisch eine Stunde bei -40 °C gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt, über Celite filtriert und säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{CH}/\text{EtOAc} = 10:1$) gereinigt. Das gewünschte Hydroxyallen **1.45** (7.07 g, 26.1 mmol, 87%) wurde als farbloses Öl erhalten.

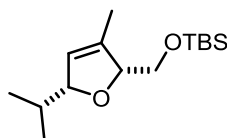
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.25\text{-}5.26$ (m, 1 H), $4.02\text{-}4.05$ (m, 1 H), 3.71 (dd, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 3.57 (dd, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 2.46 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 2.26-2.33 (m, 1 H), 1.75 (d, $J = 2.7$ Hz, 3 H), 1.56 (br., 1 H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 0.92 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 100.9, 100.7, 72.5, 66.2, 28.2, 25.9, 22.6, 18.4, 16.1, -5.4$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁶¹

***tert*-Butyl((5-Isopropyl-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (1.46)**

HC-674, HC-679, HC-680, HC-47, HC-49, HC-50, HC-51

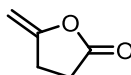


Gemäß AAV 2.4 wurden 5 mol% des entsprechenden Katalysatorsystems in 1.0 mL Wasser gelöst und mit Allen **1.45** (20 mg, 73.9 μmol) versetzt, um das Dihydrofuran **1.46** zu isolieren.

Die Ergebnisse der Cycloisomerisierungen sind Tabelle 2.1 zu entnehmen, während die Resultate der Wiederverwendbarkeit des Goldkomplexes **2.12** in Tabelle 2.2 dargestellt werden.

5-Methylenedihydrofuran-2-on (**2.27**)

HC-503

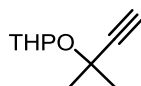


Gemäß AAV 2.4 wurde **2.12** (8.73 mg, 5.10 μ mol, 2.5 mol%) in 2.0 mL Wasser gelöst und mit Pent-4-insäure **2.26** (20.0 mg, 204 μ mol) versetzt, um das Lacton **2.27** zu isolieren. Die Ergebnisse sind Tabelle 2.3 zu entnehmen.

Enantioselektive Synthese

2-((2-Methylbut-3-in-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (**2.29**)

HC-MM7



Zu einer Lösung aus 2-Methyl-3-butin-2-ol (9.00 g, 107 mmol, 1.0 Äq.) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (14.5 mL, 161 mmol, 1.5 Äq.) in 60 mL trockenem CH_2Cl_2 wurde unter Eiskühlung p-TsOH \cdot H $_2$ O (407 mg, 2.14 mmol, 2 mol%) gegeben und für eine Stunde bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt (21.7 g) als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.06 (dd, J = 4.9, 3.4 Hz, 1 H), 3.93-3.97 (m, 1 H), 3.49-3.53 (m, 1 H), 2.44 (s, 1 H), 1.81-1.87 (m, 2 H), 1.68-1.74 (m, 2 H), 1.52-1.55 (m, 8 H) ppm.

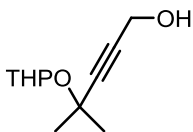
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 96.1, 86.3, 71.8, 70.8, 63.4, 31.9, 30.5, 29.7, 25.3, 20.4 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁸

²⁰⁸ J. L. Arbour, H. S. Rzepa, A. J. P. White, K. K. Hii, *Chem. Commun.* **2009**, 46, 7125-7127.

4-Methyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pent-2-yn-1-ol (2.30)

HC-MM15



Eine Lösung des Alkins **2.29** (8.00 g, 47.6 mmol, 1.0 Äq.) in 65 mL trockenem THF wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Langsam wurde *n*-Butyllithium (2.2M in Hexan, 28.1 mL, 61.8 mmol, 1.3 Äq.) zugetropft und dabei die Temperatur von $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht überschritten. Nach zwei Stunden wurde die Reaktionslösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, DMPU (10 mL, 82.6 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Die Lösung wurde mit Paraformaldehyd (2.86 g, 95.1 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und auf RT erwärmt. Nach Rühren über Nacht wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung beendet, mehrmals mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mehrmals mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen. Es wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $\text{CH}/\text{EtOAc} = 20:1$ zu $2:1$) wurde das Produkt **2.30** (5.95 g, 29.1 mmol, 76% über zwei Stufen) als blassgelbes Öl erhalten.

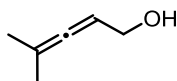
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.06$ (dd, $J = 5.2, 3.4$ Hz, 1 H), 4.30 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 3.93 - 3.98 (m, 1 H), 3.49 - 3.54 (m, 1 H), 2.00 - 2.01 (br, 1 H), 1.82 - 1.86 (m, 1 H), 1.69 - 1.73 (m, 1 H), 1.51 - 1.59 (m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 95.9, 88.0, 82.2, 70.9, 63.2, 51.1, 31.9, 30.5, 29.9, 25.3, 20.3$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁸

4-Methylpenta-2,3-dien-1-ol (2.31)

HC-MM10



Zu einer eiskühlten Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (3.45 g, 90.8 mmol, 4.0 Äq.) in 60 mL trockenem THF wurde langsam eine Lösung aus **2.30** in 30 mL trockenem THF zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktion unter Eiskühlung mit 3.2 mL Wasser und 10 mL Natronlauge (2M) beendet. Es

wurde über Celite filtriert, das Filtrate über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O = 10:1 zu 3:1) ergab das Produkt **2.31** (0.98 g, 10.0 mmol, 44%) als blassgelbes Öl.

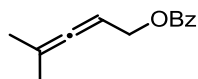
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.18-5.22 (m, 1 H), 4.08 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.48 (t, J = 5.2 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 200.4, 98.6, 89.8, 60.9, 20.6 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁸

4-Methylpenta-2,3-dien-1-yl-benzoat (**2.32**)

HC-MM19



Das α -Hydroxyallen **2.31** (1.25 g, 12.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit DMAP (156 mg, 1.28 mmol, 0.1 Äq.) und Pyridin (1.2 mL, 15.3 mmol, 1.2 Äq.) in 20 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst. Unter Eiskühlung wurde die Lösung langsam mit Benzoylchlorid (2.2 mL, 19.1 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und nach vier Stunden mit 100 mL CH_2Cl_2 verdünnt. Die organische Lösung wurde jeweils mit 1M HCl-Lösung, Wasser und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nachdem über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt wurde, konnte das Rohprodukt (3.60 g) als blassgelbes Öl erhalten werden.

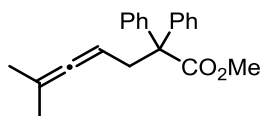
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.69-7.72 (m, 1 H), 7.52-7.57 (m, 2 H), 7.44-7.47 (m, 2 H), 5.21-5.28 (m, 1 H), 4.77 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 203.3, 166.4, 132.8, 130.4, 129.6, 128.3, 97.4, 84.8, 63.7, 20.2 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁸

Methyl-6-methyl-2,2-diphenylhepta-4,5-dienoat (2.33)

HC-MM21



Methyl-2,2-diphenylacetat (2.89 g, 12.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 30 mL trockenem THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zur kalten Lösung wurde LiHMDS (1M in THF, 22 mL, 22.4 mmol, 1.75 Äq.) zugegeben und für zwei Stunden gerührt. Parallel dazu wurde das Edukt **2.32** (2.58 g, 12.8 mmol, 1.0 Äq.) in 100 mL THF bei RT gelöst, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (738 mg, 0.64 mmol, 5 mol%) zugegeben und zwei Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde die zweite Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und in die erste überführt. Das Gemisch wurde auf RT erwärmt und sechs Tage gerührt. Die Reaktion wurde mit 100 mL EtOAc verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O = 80:1) ergab das Produkt **2.33** (1.76 g, 5.74 mmol, 45% über zwei Stufen) als gelbliches Öl.

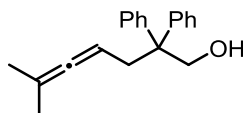
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.23-7.31 (m, 10 H), 4.68-4.72 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.07 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.47 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 203.7, 174.6, 142.4, 129.1, 127.8, 126.7, 94.5, 84.5, 60.4, 52.4, 39.0, 20.1 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁸

6-Methyl-2,2-diphenylhepta-4,5-dien-1-ol (2.34)

HC-MM23



Zu einer eisgekühlten Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (872 mg, 23.0 mmol, 4.0 Äq.) in 20 mL trockenem Et_2O wurde langsam **2.33** (1.76 g, 5.74 mmol, 1.0 Äq.) in 120 mL trockenem Et_2O hinzuge tropft. Nach fünf Stunden Reaktionszeit bei dieser Temperatur, wurde die Reaktion mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung beendet und über Celite filtriert. Die wässrige Phase des Filtrates wurde mehrmals mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über

MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Pentan/Et₂O = 50:1 zu 5:1) konnte das Produkt **2.34** (1.19 g, 4.27 mmol, 74%) als blassgelbes viskoses Öl erhalten werden.

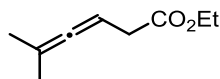
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.29-7.32 (m, 4 H), 7.21-7.24 (m, 6 H), 4.59-4.64 (m, 1 H), 4.22 (d, J = 4.6 Hz, 2 H), 2.88 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.57 (s, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 1.26 (br, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 203.4, 145.1, 128.3, 128.2, 126.3, 94.4, 84.3, 68.3, 52.1, 37.3, 20.4 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁸

Ethyl 5-methyl-hexa-3,4-dienoat (**2.36**)

HC-MK10



Ein Gemisch aus 2-Methyl-1-butin-3-ol (10.0 g, 119 mmol, 1.0 Äq.), Propionsäure (0.43 g, 5.78 mmol, 0.04 Äq.) und Triethylorthoacetat (57.9 g, 0.35 mol, 2.95 Äq.) wurde bei 130 °C für zwölf Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et₂O verdünnt und die organische Phase jeweils mit 0.1M HCl, mit gesättigter wässriger NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen. Nachdem über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, konnte das Produkt **2.36** (11.5 g, 74.4 mmol, 63%) als gelbes Öl erhalten werden.

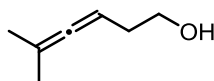
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.06-5.11 (m, 1 H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.97 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 202.9, 96.3, 81.97, 60.6, 35.3, 20.4, 14.20 ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁹

5-Methyl-hexa-3,4-dien-1-ol (**2.37**)

HC-MK11



Zu einer eisgekühlten Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (2.46 g, 64.8 mmol, 2.0 Äq.) in 40 mL trockenem Et₂O wurde Ethyl-5-methyl-hexa-3,4-dieneoate **2.36** (5.00 g, 32.4 mmol,

²⁰⁹ C. Jonasson, A. Horváth, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9600-9609.

1.0 Äq.) in 20 mL trockenem Et₂O langsam hinzugegeben. Das Gemisch wurde nach 30 Minuten langsam auf RT erwärmt und für eine Stunde gerührt. Die Reaktion wurde unter Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung beendet und anschließend mit Et₂O verdünnt. Es wurde über Celite filtriert und die Phasen anschließend getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **2.37** (2.96 g, 30.2 mmol, 92%) konnte als ein farbloses Öl erhalten werden.

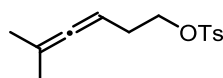
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.95-4.97 (m, 1 H), 3.69 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.22 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.60 (br, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 202.6, 95.7, 85.0, 62.1, 32.5, 20.7 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁹

5-Methyl-hexa-3,4-dien-1-p-toluensulfonat (**2.38**)

HC-MK12



5-Methyl-hexa-3,4-dien-1-ol **2.37** (1.96 g, 20.1 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (3.35 mL, 24.0 mmol, 1.2 Äq.) wurden in 40 mL trockenem CH₂Cl₂ gelöst. Unter Eiskühlung wurde p-Toluolsulfonsäurechlorid (4.01 g, 21.0 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Der entstandene Feststoff wurde filtriert und das Filtrat mit Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch (SiO₂, CH/EtOAc = 50:1 zu 10:1) gereinigt. Das Produkt **2.38** (2.13 g, 7.99 mmol, 40%) konnte als gelbes Öl isoliert werden.

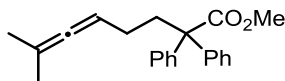
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 4.82-4.87 (m, 1 H), 4.07 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.64 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 202.7, 144.6, 133.3, 129.8, 127.9, 96.5, 83.3, 69.8, 28.9, 21.6, 20.4 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁹

Methyl 7-methyl-2,2-diphenylocta-5,6-dienoate (2.39)

HC-MK15a



Zunächst wurde LDA hergestellt, indem zu Diisopropylamin (800 mg, 7.95 mmol, 1.2 Äq.) in 20 mL trockenem THF unter Eiskühlung langsam *n*-Butyllithium (2.2M in Hexan, 3.31 mL, 7.62 mmol, 1.15 Äq.) getropft wurde. Das Gemisch wurde für 30 Minuten gerührt und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde Methyl-2,2-diphenylacetat (1.50 g, 6.63 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL trockenem THF über einen Zeitraum von einer halben Stunde hinzuge tropft und das Gemisch für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde **2.38** (2.12 g, 7.96 mmol, 1.33 Äq.) in 20 mL trockenem THF langsam zugegeben. Das Gemisch wurde langsam auf RT erwärmt und für zwei Tage gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH/EtOAc = 50:1 zu 10:1) konnte das Produkt **2.39** (0.62 g, 1.92 mmol, 30%) als ein farbloses Öl erhalten werden.

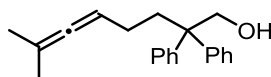
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.24-7.35 (m, 10 H), 4.87-4.98 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 2.45-2.51 (m, 2 H), 1.70-1.77 (m, 2 H), 1.69 (s, 1 H), 1.68 (s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 201.4, 174.8, 142.8, 128.9, 127.9, 126.7, 95.6, 88.5, 60.2, 52.3, 37.5, 25.2, 20.8 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²¹⁰

7-Methyl-2,2-diphenyl-5,6-octadien-1-ol (2.40)

HC-MK17



Zu einer eisgekühlten Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (0.17 g, 4.42 mmol, 2.0 Äq.) in 5.0 mL trockenem Et₂O mL wurde **2.39** (0.62 g, 1.92 mmol, 1.0 Äq.) in 5.0 mL trockenem Et₂O langsam zugegeben. Das Gemisch wurde nach 30 Minuten langsam auf RT erwärmt und für eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit gesättigter

²¹⁰ Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066-9073.

wässriger NH_4Cl -Lösung beendet und anschließend mit Et_2O verdünnt. Es wurde über Celite filtriert und die Phasen anschließend getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen jeweils mit Wasser und gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen. Anschließend wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **2.40** (0.52 g, 18.8 mmol, 98%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

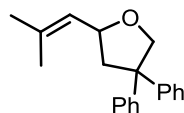
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30\text{-}7.33$ (m, 4 H), $7.20\text{-}7.25$ (m, 6 H), $4.89\text{-}4.94$ (m, 1 H), 4.17 (d, $J = 5.4$ Hz, 2 H), $2.24\text{-}2.27$ (m, 2 H), $1.70\text{-}1.75$ (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.13 (br, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.4, 145.4, 128.7, 128.3, 128.2, 126.3, 95.5, 88.9, 68.3, 52.1, 35.9, 24.4, 20.8$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²¹⁰

2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-4,4-diphenyltetrahydrofuran (2.41)

HC-397, HC-398, HC-400, HC-401, HC-406, HC-411, HC-412, HC-428, HC-429, HC-430, HC-434



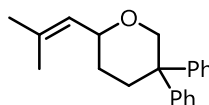
Gemäß AAV 2.5 wurden der Goldkomplex **2.12** (5 mol%) und AgOTs (5 mol%) in 0.8 mL trockenem EtOH gelöst und mit einer Lösung des Allens **2.34** (20.0 mg, 71.8 μmol , 1.0 \AA q.) in 0.2 mL trockenem EtOH bei -30 °C versetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 Stunden. Während ein GC-Umsatz von 37% erhalten wurde, konnte das Produkt chiralen HPLC Untersuchungen zufolge mit einem Enantiomerenüberschuss von 18% isoliert werden (analytische HPLC: Cellulose-1, Heptan/*i*-PrOH 99.5:0.5, Fluss: 1 mL/min, 10 μL Injektion).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.18\text{-}7.41$ (m, 10 H), $5.13\text{-}5.16$ (m, 1 H), 4.53 (d, $J = 11.5$ Hz, 2.3 Hz, 1 H), $4.08\text{-}4.11$ (m, 1 H), $3.54\text{-}3.59$ (m, 1 H), $2.38\text{-}2.44$ (m, 2 H), 1.69 (s, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.5, 141.2, 134.8, 125.8, 125.1, 124.8, 124.4, 123.6, 70.1, 49.4, 34.2, 26.7, 23.5, 19.8$ ppm.

2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-5,5-diphenyltetrahydro-2H-pyran (2.42)

HC-275, HC-298, HC-299, HC-300, HC-318, HC-320, HC-328, HC-336, HC-343



Gemäß AAV 2.5 wurden der Goldkomplex **2.12** (5 mol%) und AgSbF_6 (5 mol%) in 0.8 mL trockenem Toluol gelöst mit einer Lösung des Allens **2.40** (20.0 mg, 68.3 μmol , 1.0 Äq.) in 0.2 mL trockenem Toluol bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ versetzt. Die Reaktionszeit betrug 24 Stunden. Während ein GC-Umsatz von 35% erhalten wurde, konnte das Produkt chiralen HPLC Untersuchungen zufolge mit einem Enantiomerenüberschuss von 38% isoliert werden (analytische HPLC: (Cellulose-1, Heptan/*i*-PrOH 99.5:0.5, Fluss: 1 mL/min, 10 μL Injektion).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.44-7.46 (m, 2 H), 7.27-7.31 (m, 3 H), 7.17-7.20 (m, 5 H), 5.17-5.18 (m, 1 H), 4.68 (dd, J = 12.2 Hz, 2.3 Hz, 1 H), 4.13-4.18 (m, 1 H), 3.63 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 2.46-2.55 (m 2 H), 1.72 (s, 6 H), 1.54 (dq, J = 13.7, 3.1 Hz, 1 H), 1.32-1.40 (m, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 146.8, 145.7, 135.9, 127.9, 127.0, 126.2, 125.8, 125.6, 74.9, 45.7, 34.6, 30.9, 28.2, 25.7, 18.3 ppm.

Kapitel 3

**Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare
Cycloaddition zur Darstellung
von β -Cyclodextrin-basierten
NHC-Goldkomplexen**

3.1 Einleitung

2001 wurde erstmals der Begriff der Click-Chemie in einer Publikation von KOLB, FINN und SHARPLESS eingeführt und sofort wurde die Aufmerksamkeit vieler Wissenschaftler auf diese neuartige Synthesestrategie gelenkt.²¹¹ Im Allgemeinen werden dabei zwei molekulare Bausteine in einer einfachen und selektiven Reaktion mit hohen Ausbeuten miteinander verknüpft. Jedoch um der Bezeichnung der Click-Chemie gerecht zu werden, müssen die Reaktionen diverse Kriterien erfüllen. Zum einen müssen die gewählten Reaktionsbedingungen zumeist sehr mild sein, die Reaktion modular und eine breite Anwendungsmöglichkeit besitzen. Außerdem sollten hohe Ausbeuten erzielt und möglichst wenig Nebenprodukte gebildet werden, zudem sollte die Stabilität gegenüber Luft und Sauerstoff gewährleistet sein. Leicht zugängliche Startmaterialien, unkomplizierte Aufreinigung der Produkte und Lösungsmittel, die leicht zu entfernen sind, idealerweise Wasser als Reaktionsmedium im Sinne der Grünen Chemie gehören als Kriterien ebenfalls hinzu. In der nachfolgenden Abbildung 3.1 sind nach SHARPLESS einige Beispielreaktionen der Click-Chemie schematisch in Abhängigkeit der Energieniveaus dargestellt.²¹² Die mittels Click-Chemie aufgebauten Bindungen zwischen Kohlenstoff und einem Heteroatom wurden zu besseren Veranschaulichung rot markiert.

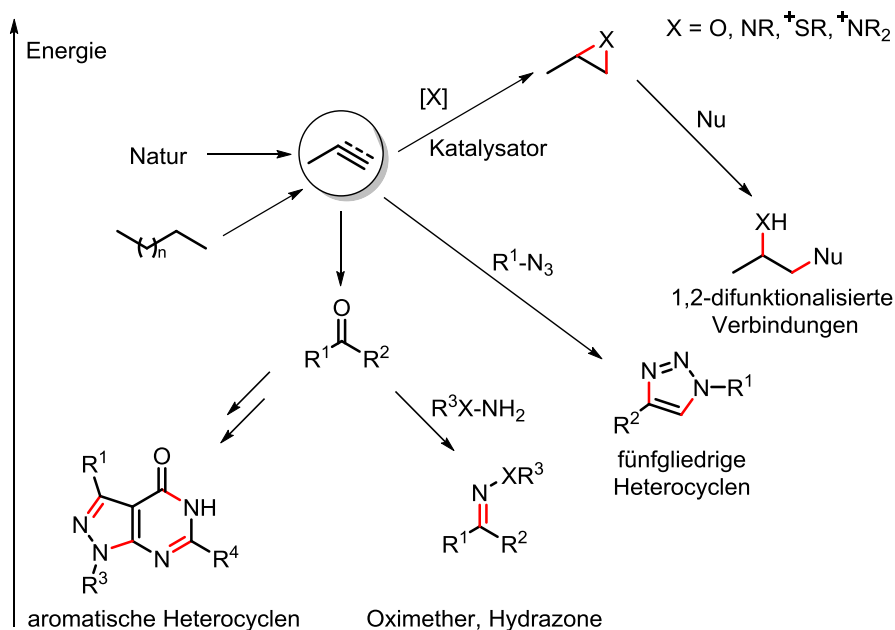
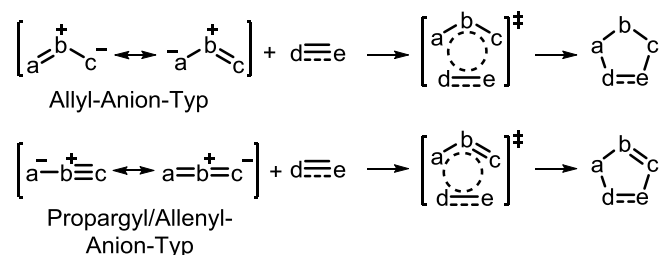


Abbildung 3.1: Energetische Betrachtung einiger Click-Reaktionen.

²¹¹ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

²¹² H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128-1137.

Eine Vielzahl von Transformationen wird den Click-Reaktionen zugeordnet. Dazu gehören beispielsweise nucleophile Ringöffnungen von gespannten heterocyclischen Elektrophilen, wie Epoxiden oder Aziridinen, sowie Carbonyl-Reaktionen (außer Aldol-Typ), wie die Bildung von Oximethern, Hydrazonen oder aromatischen Heterocyclen. Auch Additionen an C-C-Mehrfachbindungen, wie Epoxidierung und Dihydroxylierung werden zu Click-Reaktionen gezählt. Eine weitere Reaktionsart der Click-Reaktion ist die Cycloaddition, vor allem die 1,3-dipolare Cycloaddition zur Synthese fünfgliedriger Heterocyclen. Diese gehört zu den wichtigsten Reaktionen in der organischen Chemie und bietet einen einfachen Zugang zu fünfgliedrigen Heterocyclen ausgehend von einem Dipolarophil und einer 1,3-dipolaren Verbindung. Diese Reaktionsart ist bereits seit 1960 bekannt und wurde von HUISGEN untersucht. Der allgemeine Ablauf einer 1,3-dipolaren Cycloaddition wird in Schema 3.1 verdeutlicht.

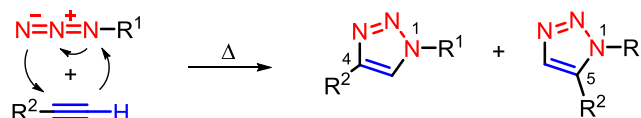


Schema 3.1: Allgemeiner Ablauf einer 1,3-dipolaren Cycloaddition.

Dabei werden 1,3-Dipole als a-b-c-Struktur dargestellt, die mit Dipolarophilen (d-e) eine Cycloaddition eingehen können. Während Alkine oder Alkene die am häufigsten verwendeten Dipolarophile darstellen, werden 1,3-Dipole in zwei Gruppen aufgeteilt. Zum einen in den Allyl-Anion-Typ und zum anderen in den Propargyl/Allenyl-Anion-Typ.²¹³ Als 1,3-Dipole können funktionelle Gruppen fungieren, die ein freies Elektronenpaar und ein Elektronensextett in 1,3-Position besitzen. Typische Beispiele von Allyl-Anion-Dipolen sind unter anderem Carbonylylide, Nitroverbindungen, Nitrone oder Ozon. Zu den Dipolen des Propargyl/Allenyl-Anion-Typs zählen Nitrilimine, Nitriloxide, Nitrilylide oder Azide. Es handelt sich bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition um eine pericyclische Reaktion, da die beteiligten zwei π -Elektronen des Dipolarophils und vier π -Elektronen des 1,3-Dipols konzertiert über einen cyclischen Übergangszustand verschoben werden.

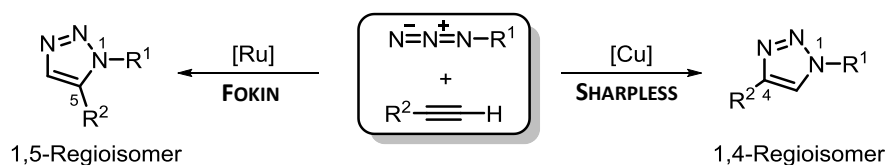
²¹³ a) R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569-593; b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-7315.

Vor über 50 Jahren erkannte HUISGEN die Anwendungsvielfalt der neu entdeckten 1,3-dipolaren Cycloaddition. Schema 3.2 zeigt den typischen Verlauf einer thermischen 1,3-dipolaren Cycloaddition nach HUISGEN zwischen einem Azid und einem Alkin.²¹⁴



Schema 3.2: Klassische 1,3-dipolare Cycloaddition nach HUISGEN.

Bei der klassischen Reaktion sind sehr hohe Temperaturen notwendig und das 1,2,3-Triazol wird als ein Gemisch von 1,4- bzw. 1,5-disubstituierten Regioisomeren im Verhältnis von 1:1 gebildet. Das Azid stellt hierbei das 1,3-Dipol dar und das Alkin das Dipolarophil. Die Regioselektivität der Reaktion hängt stark von den elektronischen und sterischen Einflüssen der Substituenten ab. Allgemein werden bei der Reaktion zwei neue σ -Bindungen aus zwei π -Bindungen gebildet. Da Azide und Alkine in bestehende Moleküle einfach einzubringen sind und zu den relativ unreaktiven funktionellen Gruppen zählen, eignen sie sich besonders gut für Cycloadditionen. Azide weisen eine Toleranz gegenüber Feuchtigkeit und Luftsauerstoff auf und reagieren mit einem geeigneten Dipolarophil, sobald es zur Verfügung steht.²¹⁵ Diese rein kinetische Stabilität ist für die niedrige Geschwindigkeit der thermischen 1,3-dipolaren Cycloaddition und die Inertheit der Verbindungen verantwortlich.²¹⁶ Die HUISGEN-Cycloaddition kann mittels Katalysatoren in die Richtung des gewünschten Regioisomers gelenkt und beschleunigt werden, wenn Katalysatoren auf Kupfer- oder Rutheniumbasis zum Einsatz kommen, wie in Schema 3.3 dargestellt.



Schema 3.3: Übergangsmetall-katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen.

Im Jahre 2002 berichteten die Arbeitsgruppen um MELDAL und SHARPLESS unabhängig voneinander über die Zugänglichkeit von 1,4-disubstituierter 1,2,3-Triazole durch

²¹⁴ R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565-598.

²¹⁵ a) E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007-2010; b) K. L. Kiick, E. Saxon, D. A. Tirrel, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 19-24.

²¹⁶ H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *DDT* **2003**, *8*, 1128-1137.

Kupfer(I)-Katalyse aus Aziden und Alkinen unter milden Reaktionsbedingungen.^{217,218} Diese als Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition (CuAAC) bezeichnete Route zur selektiven Synthese von 1,2,3-Triazolen ermöglicht somit die Anwendung der Reaktion in vielen verschiedenen Bereichen. Die regioselektive Synthese von 1,5-disubstituierten Triazolen ist hingegen durch den Einsatz von Rutheniumkatalysatoren möglich. Die Arbeitsgruppe um FOKIN veröffentlichte hierzu die Ruthenium(II)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition (RuAAC). Die beiden Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen werden als Modellbeispiele der Click-Chemie angesehen. Im Folgenden wird die CuAAC näher erläutert, während auf die RuAAC im nächsten Kapitel eingegangen wird.

Die CuAAC ermöglicht eine regioselektive Synthese von Triazolen, da die Reaktion eine große Bandbreite an funktionellen Gruppen wie Ester, Thioether oder Boc-Gruppen toleriert und in einem breiten pH-Bereich (4-12) durchführbar ist.²¹⁸ Daher wird sie meist zum Abschluss einer Synthese verwendet, wenn die Moleküle die notwendigen funktionellen Gruppen besitzen. Die Reaktionszeit beträgt in den meisten Fällen selbst bei Raumtemperatur oft nur einige Stunden. In der Literatur wird von vielen unterschiedlichen Reaktionsbedingungen berichtet, unter denen eine 1,3-dipolare Cycloaddition möglich ist. Als Kupferquelle kann eine Vielzahl an Kupfersalzen verwendet werden, wobei zwei verschiedene Ansätze verfolgt werden können. Der aktive Katalysator kann ausgehend von Kupfer(I)- oder von Kupfer(II)-Salzen generiert werden. Beim letzteren wird als Katalysator ein Kupfer(II)-Salz wie Kupfer(II)sulfat in die Reaktion gegeben, um die katalytisch aktive Kupfer(I)-Spezies *in situ* mittels eines Reduktionsmittels wie Natriumascorbat zu erzeugen. Dabei wird das Reduktionsmittel im Überschuss eingesetzt, um zu gewährleisten, dass die Kupfer(I)-Spezies durchgehend in der Reaktionslösung vorhanden ist. Die direkte Verwendung von Kupfer(I)-Salzen wie Kupfer(I)bromid oder Kupfer(I)iodid ist eine weitere Möglichkeit. Jedoch sind diese Salze in den verwendeten Lösungsmitteln zumeist sehr schwer löslich, sodass nur geringe Konzentrationen an katalytisch aktiven Spezies an der Reaktion beteiligt sind. Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist die Instabilität gegenüber der Oxidation durch den Luftsauerstoff und die Disproportionierung des Kupfer(I)-Salzes in Cu(0) und Cu(II). Daher muss die Durchführung der Reaktion unter strikt sauerstofffreien Bedingungen erfolgen.²²⁵ Aufgrund dieser Problematik werden zur Stabilisierung der Kupfer(I)-Komplexe organische

²¹⁷ C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

²¹⁸ V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

Liganden eingesetzt.²¹⁹ Diese komplexierenden Liganden bewirken eine Beschleunigung der Reaktion und stabilisieren die Oxidationsstufe des Kupfers. Dabei wird Tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amin (TBTA) als besonders effektiv angesehen und kommt als aktivierender Ligand sehr oft zum Einsatz.²²⁰ Weitere in organischen Medien lösliche Komplexe sind $(\text{EtO})_3\text{CuI}$ ²²⁰ oder $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$.²²¹ Erfolgt die Reaktion in einem wasserfreien Reaktionsmedium, ist die Verwendung von einer Base wie DIPEA oder DBU unumgänglich, da sonst die Deprotonierung des Alkins nicht erfolgen kann (siehe Katalysezyklus). Einige Studien berichten, dass unabhängig von der Reaktionslösung der Einsatz einer Base sehr sinnvoll erscheint, da diese die Reaktionszeit deutlich minimieren kann.²²² Eine weit verbreitete Reaktionsbedingung für die Kupfer-katalysierte Click-Chemie ist demnach die Kombination aus DIPEA als Base, Kupfer(II)sulfat als Kupferkatalysator und Natriumascorbat als Reduktionsmittel. Diese Reaktion fasst die Standardbedingung für die CuAAC zusammen.²²² Bedeutend für die Click-Reaktion ist, dass die Reaktionspartner in Lösung bleiben müssen. Daher ist die Wahl des geeigneten Lösungsmittels von enormer Wichtigkeit. Für die Reaktionen können über Toluol und Tetrahydrofuran bis hin zu Acetonitril, Alkoholen und sogar wässrigen Lösungen viele Lösungsmittel benutzt werden, sogar Zweiphasengemische sind möglich. Die Reaktionsbedingungen müssen an die Substrate und den Katalysator angepasst werden, um gute Ergebnisse zu erzielen. So muss das Lösungsmittelgemisch die verwendeten Azide und Alkine lösen, darf aber nicht zu stark an den verwendeten Kupferkatalysator koordinieren, da sonst die Reaktionsgeschwindigkeit herabgesetzt werden kann.²²³ Der allgemeine Reaktionsmechanismus der CuAAC ist in Schema 3.4 dargestellt.^{224,225,226}

²¹⁹ S. Diez-Gonzalez, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1.

²²⁰ T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2853-2855.

²²¹ F. Perez-Balderas, M. Ortega-Munoz, J. Morales-Sanfrutos, F. Hernandez-Mateo, F. G. Calvo-Flores, J. A. Calvo-Asin, J. Isac-García, F. Santoyo-Gonzalez, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1951-1954.

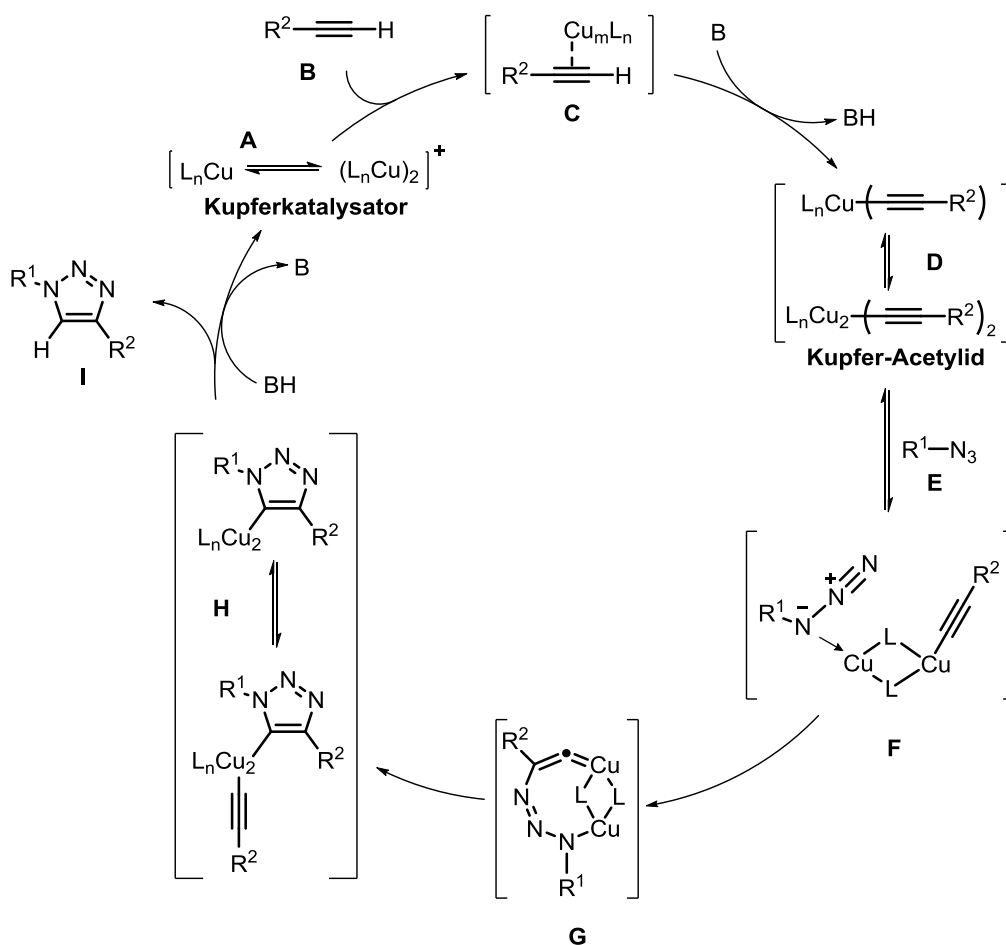
²²² R. Haag, M. Wyszogrodzka, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9202-9214.

²²³ M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952-3015.

²²⁴ V. O. Rodionov, V.V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210-2215; *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2250-2255.

²²⁵ V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1, 51-68.

²²⁶ F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210-216.



Schema 3.4: Hypothetischer Katalysezyklus der Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC).

Zu Beginn koordiniert das terminale Alkin **B** an den katalytisch aktiven Kupfer(I)-Katalysator **A** und bildet vorerst den π -Komplex **C**. Die Bildung des Kupfer-Acetylids **D** im nächsten Schritt wird durch Deprotonierung des Alkins mit einer Base erreicht, wodurch ein stabiler σ -Komplex erzeugt wird. Als Base dient das wässrige Lösungsmittel, da durch die π -Komplexierung der pK_a -Wert des Alkin-C-H-Protons so stark abgesenkt wird, sodass im wässrigen Reaktionsmedium der Zusatz einer stärkeren Base üblicherweise nicht nötig ist.²²⁶ Die Forschungsgruppe von RODIONOV konnte durch kinetische Studien und DFT-Rechnungen nachweisen, dass die Reaktion bezüglich des Kupfers zweiter Ordnung ist. Daher wird vermutet, dass zwei Kupfer(I)-Zentren am Katalysezyklus beteiligt sind.²²⁴ Die aktive Kupfer-Acetylid-Spezies ist noch nicht bekannt und ist somit Bestandteil aktueller Forschung. Im nächsten Schritt koordiniert das Azid **E** an das benachbarte, dimere Kupferatom des gebildeten σ -Komplexes, um den Kupfer-Acetylid-Azid-Komplex **F** zu erzeugen und bringt somit beide Reaktionspartner in räumliche Nähe. Die ebenfalls mögliche π -Komplexierung des Acetylids durch ein weiteres Kupferatom ändert die Reaktivität des Acetylids, da die

Elektronendichte am Alkin verringert und somit eine einfachere Cyclisierung ermöglicht wird.²²⁷ Im folgenden Schritt folgt ein nucleophiler Angriff des terminalen Stickstoffatoms des aktivierten Azids unter Bildung eines sechsgliedrigen Metallacyclus **G**. Es folgt eine Ringkontraktion durch transannulare Vereinigung des freien Elektronenpaares des Cu-N-Atoms mit dem Cu-C- π^* -Orbital.²²⁵ Aus der gebildeten Triazol-Kupfer-Verbindung **H** wird im letzten Schritt durch Protonierung und Dissoziation das Produkt **I** gebildet. Die Protonierung findet durch das zuvor protonierte Lösungsmittelmolekül statt. Der aktive Katalysator **A** wird durch die Dissoziation wieder freigesetzt und kann den Katalysezyklus erneut durchlaufen.^{224,225,226}

Die Anwendungen der Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition sind vielfältig.²²⁸ In der organischen Synthese werden sie zum Aufbau von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen verwendet. Ähnlich den Peptidbindungen aus der Natur werden in der Click-Chemie Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen geknüpft, um die einzelnen Bausteine zu verbinden. Dabei dient das Triazol als Bindungseinheit zwischen den Reaktionspartnern und bringt eine hohe Stabilität gegenüber Luftsauerstoff und Feuchtigkeit mit sich. Ein wichtiger Bereich, in der die CuAAC zunehmend Anwendung findet, ist die pharmazeutische Forschung und somit der Einsatz der Click-Chemie in biologischen Systemen. Da der Einbau von Triazolen mittels CuAAC die Präsenz vieler anderer ungeschützter funktioneller Gruppen toleriert, kann diese Methode für die Modifizierung und Markierung von Viren, DNA und Proteinen eingesetzt werden.^{229,230} Aufgrund dessen bietet sich die Click-Chemie für Wirkstoffscreenings und Wirkstoffsynthesen an.²³¹ Einige Beispiele für die Verwendung von Triazolen in der Pharmazie und Biochemie sind in Abbildung 3.2 dargestellt.

²²⁷ a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064; b) J. Bastide, O. H. Rousseau, *Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, Interscience Publishers, London, **1978**; c) J. P. Collman, N. K. Devaraj, C. E. D. Chidsey, *Langmuir* **2004**, *20*, 1051-1053.

²²⁸ a) M. V. Gil, M. J. Arévalo, Ó. López, *Synthesis* **2007**, *11*, 1589-1620; b) M. G. Finn, V.V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1231-1232; c) W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15-54.

²²⁹ M. D. Best, *Biochemistry* **2009**, *48*, 6571-6584.

²³⁰ J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249-1262.

²³¹ G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278-308.

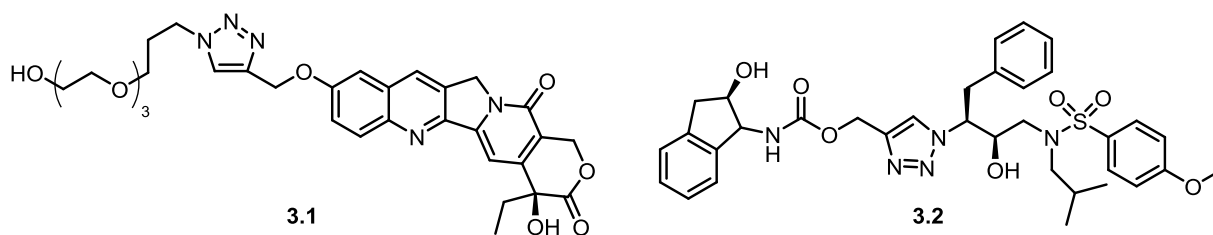


Abbildung 3.2: Lösliches Camptothecin (links) und ein HIV-1-Protease-Inhibitor (rechts).

Das Zytostatikum Camptothecin **3.1** ist ein natürlich vorkommendes Alkaloid, das durch Einführung eines Propargylethers und anschließende Click-Reaktion mit einem Azid-funktionalisiertem Oligoethylenglycol wasserlöslicher gemacht wird, ohne dass die Aktivität herabgesetzt wird.^{223,232} Da die Triazolgruppe sehr gut zur Nachahmung von Peptidbindungen geeignet, jedoch nicht anfällig gegenüber Proteinabbauprozessen ist, kann sie zur Erzeugung metabolisch stabiler Enzyminhibitoren verwendet werden.²²³ Bei dem abgebildeten HIV-1-Protease-Inhibitor **3.2** wurde der zentrale Molekülteil durch ein Triazol ersetzt und die Bindungsstelle am Substrat blockiert, um das Wachstum der Viren zu verhindern.^{223,233}

Auch in der Arbeitsgruppe KRAUSE wurden bereits Forschungen bezüglich Biomolekülen wie Biotin in Bezug der Click-Chemie veröffentlicht.¹⁹⁹ Es wurde der erste Biotin-basierte NHC-Goldkomplex durch die Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition hergestellt (Abbildung 3.3Abbildung).

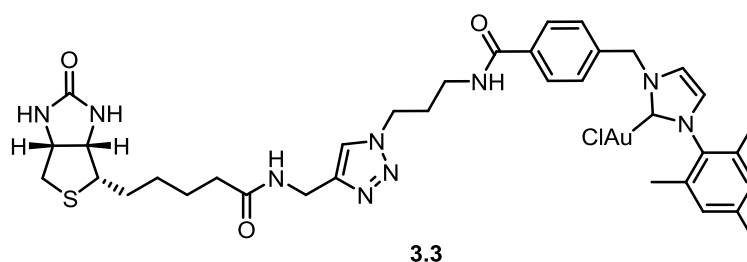


Abbildung 3.3: Biotin-basierter NHC-Goldkomplex.

Dabei war der Schlüsselschritt die Verknüpfung einer Alkin-funktionalisierten Biotinverbindung mit einem Imidazoliumsalz als Azid-Komponente. Die Reaktion wurde 24 Stunden mit CuSO_4 , Natriumascorbat und DIPEA in einem entgasten

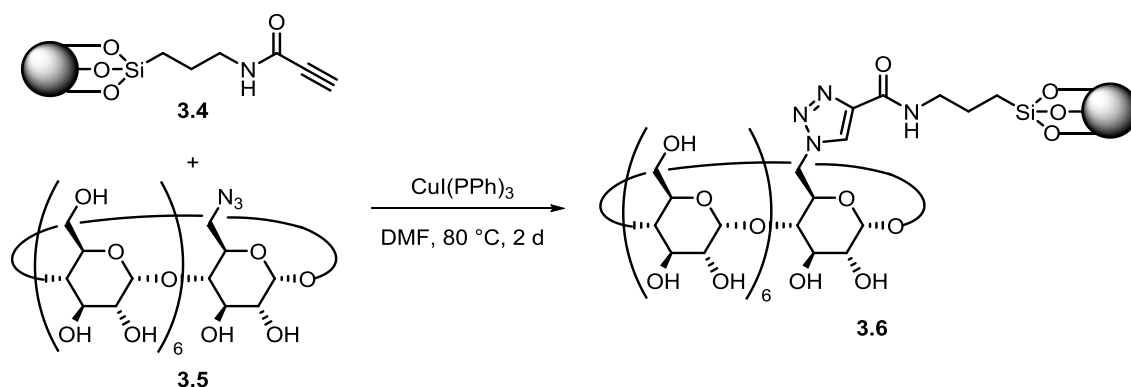
²³² C. Y. Xu, M. Z. Huang, *Chin. Chem. Lett.* **2006**, *17*, 883-886.

²³³ A. Brik, J. Muldoon, Y. C. Lin, J. H. Elder, D. S. Goodsell, A. J. Olson, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C. H. Wong, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 1246-1248.

Lösungsmittelgemisch aus THF/H₂O bei Raumtemperatur durchgeführt, wobei eine kontrollierte Reaktionsführung mit vollständigem Ausschluss von Sauerstoff essentiell war. Das Biotin-basierte Imidazoliumsalz konnte mit einer 50%igen Ausbeute erhalten werden und nach Umsetzung zum entsprechenden Gold-Komplex **3.3** konnte eine katalytische Aktivität bei der Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen zu 2,5-Dihydrofuranen beobachtet werden. Der nächste Schritt wäre die Zusammenführung des Biotin-basierten NHC-Goldkatalysators mit dem Protein Streptavidin, um Nanoreaktoren darzustellen.

In der Supramolekularen Chemie dient die Bildung von Triazolen oft zur Bindung zweier großer Molekülfragmente zu komplexen Verbindungen wie Polymeren²³⁴, Dendrimeren²³⁵ oder cyclischen Peptiden. Daher können verschiedene Makrocyclen aus kleinen Bausteinen einfach und modular aufgebaut werden. Im Bereich der Kohlenhydratchemie können Oligosaccharide, Poly-, Macro- und Bicyclen mittels CuAAC erhalten werden.^{236,237,238}

WANG et al. berichteten von der Immobilisierung von Cyclodextrinderivaten wie **3.5** an Silicaoberflächen durch die Kupfer-katalysierte Click-Chemie zur Synthese neuer chiraler Phasen für den Einsatz in der Kapillarelektrochromatographie (kurz: CEC).²³⁹ Die gebundenen Cyclodextrinderivate zeigten eine sehr hohe Stabilität und eine außerordentlich gute Trennleistung von Enantiomeren (Schema 3.5).



Schema 3.5: Immobilisierung Cyclodextrin-basierter Liganden für CEC-Anwendungen.

²³⁴ J. F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018-1025.

²³⁵ P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3863.

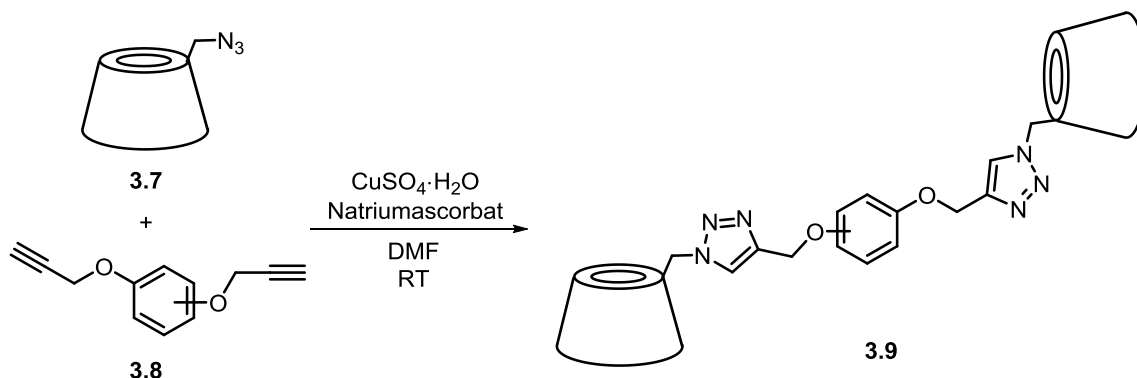
²³⁶ K. Günther, C. Schips, T. Ziegler, *J. Carbohydr. Chem.* **2008**, *27*, 446-463.

²³⁷ N. Pietrzik, D. Schmollinger, T. Ziegler, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 30.

²³⁸ V. Aragão-Leoneti, V. L. Campo, A. S. Gomes, R. A. Field, I. Carvalho, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9475-9492.

²³⁹ Y. Wang, Y. Xiao, T. Thatt Y. Tan, S. C. Ng, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5190-5191.

Im Jahre 2008 gelang der französischen Arbeitsgruppe um MOURER die Synthese von β -Cyclodextrin-Dimeren mit Hilfe der Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition.²⁴⁰ Als Azid-Komponente wurden Mono-6-azido- β -cyclodextrinderivate wie **3.7** gewählt, während Dialkinylderivate (**3.8**) die Alkin-Komponente darstellten (Schema 3.6).



Schema 3.6: Synthese von Cyclodextrin-Dimeren mittels CuAAC.

Die entsprechenden Reaktionen mit dem freien β -Cyclodextrin lieferten Ausbeuten von 53-64%, wohingegen mit dem permethylierten β -Cyclodextrin Ausbeuten bis zu 93% erhalten werden konnten.

Die Click-Chemie in Kombination mit Cyclodextrinen taucht in der Polymerchemie ebenfalls auf. Hierzu berichtete REINEKE die Synthese von Polymeren, die ein Cyclodextrinmolekül im Polymerrückgrat aufweisen.²⁴¹ Die Reaktion wird ausgehend von einem Di-6-azido- β -Cyclodextrin und Dialkinylderivaten als Oligoethylenamin-Monomer durchgeführt, sodass das Cyclodextrin-basierte Polymer **3.10** erhalten werden konnte (Abbildung 3.4).

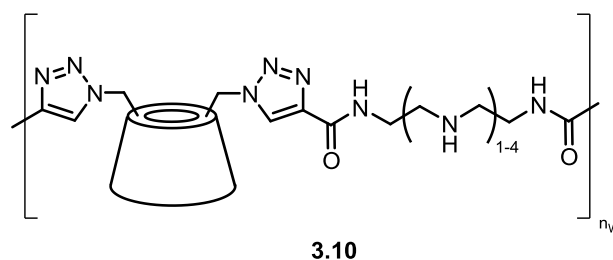


Abbildung 3.4: Cyclodextrin-basiertes Polymer.

²⁴⁰ M. Mourer, F. Hapiot, E. Monflier, S. Manuel, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7159-7163.

²⁴¹ S. Srinivasachari, T. M. Reineke, *Biomaterials* **2009**, *30*, 928-938.

Ein weiteres Beispiel für CuAAC mit Cyclodextrinen findet sich in einer Publikation von LEGROS et al.²⁴² Es wurden neue Cyclodextrinderivate hergestellt, die an Nucleobasen wie Thymin oder Adenin gekoppelt wurden (Abbildung 3.5). Als Linker fungierten dabei neben 1,2,3-Triazole auch Aminoethylgruppen.

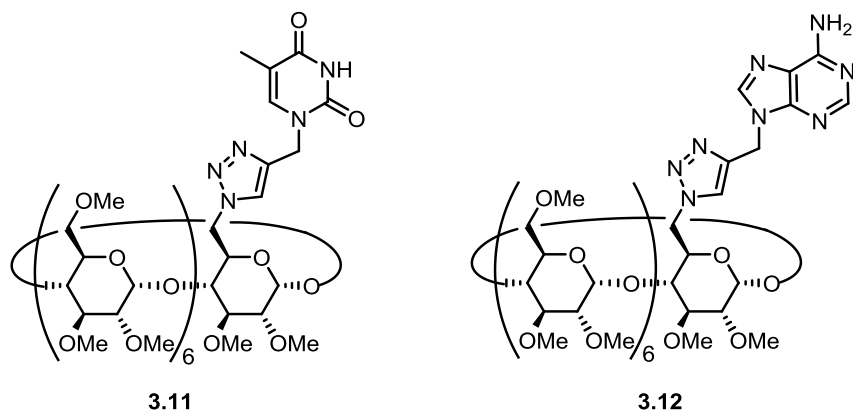


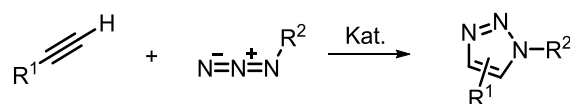
Abbildung 3.5: Synthese von Cyclodextrin-Nucleobasen mittels CuAAC.

Verbindung **3.11** stellt das Click-Produkt des permethylierten β -Cyclodextrins und der Thymin-Einheit dar. Nach einigen Optimierungsversuchen konnte mit $(\text{EtO})_3\text{PCuI}$ in DMF bei $90\text{ }^\circ\text{C}$ und nach zwei Tagen eine Ausbeute von 64% isoliert werden. Die Synthese des Adenin-basierten β -Cyclodextrins **3.12** zeigte unter den identischen Reaktionsbedingungen eine deutliche Verringerung der Ausbeute, sodass die Reaktion unter Mikrowellenstrahlung durchgeführt und optimiert werden musste. Die Reaktionspartner wurden mit Kupfer(I)iodid in einem Gemisch aus $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ für 35 Minuten bei $85\text{ }^\circ\text{C}$ in der Mikrowelle erhitzt und das gewünschte Produkt wurde mit einer Ausbeute von 61% erhalten. Diese beiden Beispiele verdeutlichen die Empfindlichkeit der Click-Reaktion bezüglich der Substrate und die Herausforderung, eine Standardbedingung für eine kleine Bibliothek an Click-Produkten zu finden, worauf später näher eingegangen wird.

²⁴² V. Legros, F. Hamon, B. Violeau, F. Turpin, F. Djedaini-Pilard, J. Désiré, C. Len, *Synthesis* **2011**, 2, 235-242.

3.2 Zielsetzung

In diesem Kapitel soll eine Methode zur Verknüpfung von zwei unterschiedlichen Strukturbausteinen entwickelt werden, um Cyclodextrine mit NHC-Einheiten über einen Linker miteinander zu koppeln. Die Art der Verknüpfung zwischen dem Cyclodextrin und den NHCs sollte so gewählt werden, dass diese möglichst einfach, mit hohen Ausbeuten und schonend durchführbar ist. Nach Möglichkeit sollte die Anbindung auch eine Vielzahl verschiedener NHCs tolerieren. Die Wahl fiel dabei auf die Kupfer- bzw. Ruthenium-katalysierte Cycloaddition, die als katalytische Reaktionen milde Reaktionsbedingungen erfordern und eine hohe Selektivität mit sehr guten Ausbeuten aufweisen. Die Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition ermöglicht den Zugang zu 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen, wohingegen die Ruthenium-katalysierte Variante überwiegend 1,5-disubstituierte Triazole generiert.



Schema 3.7: Allgemeine Darstellung der katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition.

Im folgenden Abschnitt wird die Synthese von 1,2,3-triazolverknüpfter β -Cyclodextrin-NHC-Liganden durch Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition vorgestellt und diskutiert. Anschließend soll dann die Umsetzung zum entsprechenden NHC-Goldkomplex erfolgen. Der schematische Aufbau der Zielmoleküle wird vereinfacht in der folgenden Abbildung 3.6 dargestellt.

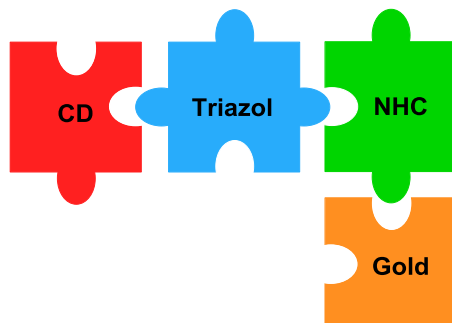


Abbildung 3.6: Schematischer Aufbau Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe.

Dabei wird das Cyclodextrin über eine Triazol-Brücke mit dem NHC-Baustein verknüpft. Die Komplexbildung dieses Vorläufers ermöglicht dann die Isolierung der gewünschten

β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe, die auf ihre katalytische Aktivität getestet werden sollen. Bevor die Verknüpfung durch Click-Chemie durchgeführt wird, muss das Cyclodextrin zunächst funktionalisiert werden. Dabei werden zwei Syntheserouten verfolgt, um monosubstituierte Verbindungen und somit die Ausgangskomponenten für die Cycloaddition zu erhalten. Die 1,3-dipolare Cycloaddition kann zum einen ausgehend von einem β -Cyclodextrin-Azid durchgeführt werden und zum anderen mit einem β -Cyclodextrin-Alkin. Die Azidierung der C6-Position des Cyclodextrins liefert die Azid-Komponente, während die Propargylierung der C6-Position das Alkin-Pendant erzeugt. Als korrespondierende Partner für diese Verbindungen werden diverse Imidazoliumsalze verwendet, die sich in ihrer Länge der Alkylkette und elektronischer Struktur unterscheiden und entweder ein terminales Alkin oder ein Azid enthalten. Eine allgemeine Darstellung der Zielmoleküle wird in Abbildung 3.7 veranschaulicht.

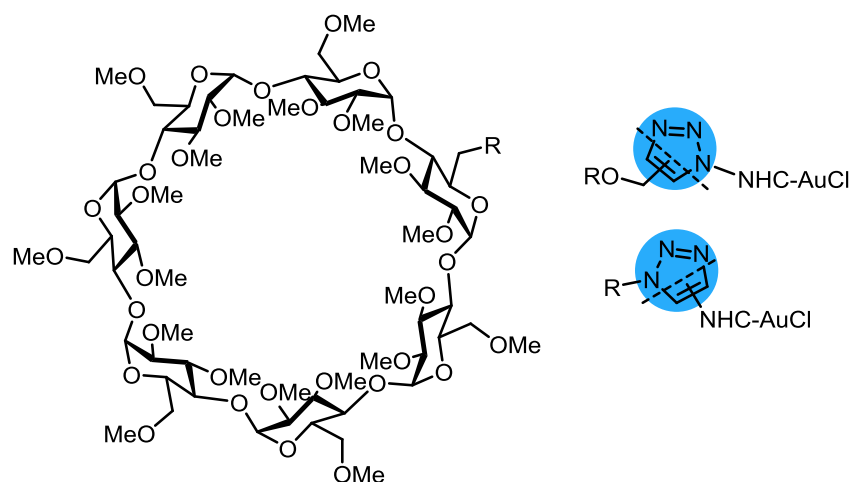


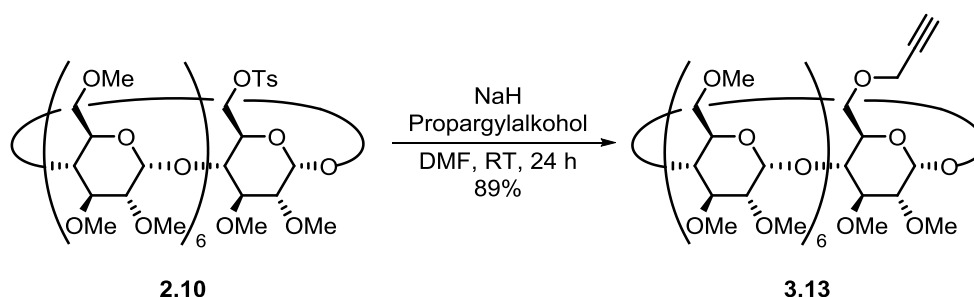
Abbildung 3.7: Zielmoleküle.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden beide Routen untersucht und optimiert, um die entsprechenden β -Cyclodextrin-NHC-basierten Triazole über zwei verschiedene Syntheserouten zu erhalten und die Regioselektivität der Reaktion zu untersuchen.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 CuAAC mit β -Cyclodextrin als Alkin-Komponente

Als Alkin Komponente für die 1,3-dipolare Cycloaddition wurde zunächst das literaturbekannte PM- β -CD-Alkin hergestellt.²⁴³ Die Darstellung erfolgte über eine WILLIAMSON-Ethersynthese, bei der ausgehend von dem monotosylierten permethylierten Cyclodextrin und Propargylalkohol durch eine S_N2 -Reaktion die Alkin-Komponente **3.13** in einer guten Ausbeute von 89% generiert wurde (Schema 3.8).



Schema 3.8: Synthese der Cyclodextrin-Alkin Komponente **3.13**.

Für diese Untersuchung wurden die entsprechenden NHC-Azid-Komponenten mit unterschiedlichen Ligandensystemen hergestellt, die sich in der Sterik und ihrer elektronischer Struktur unterscheiden und verschiedene Gerüste des Rückgrades aufweisen. In der Abbildung 3.8 sind die verwendeten Strukturen dargestellt.

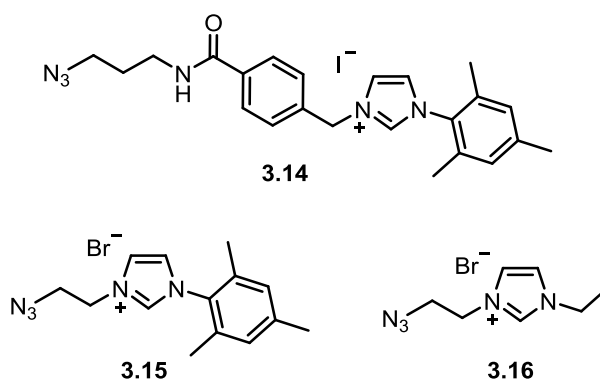
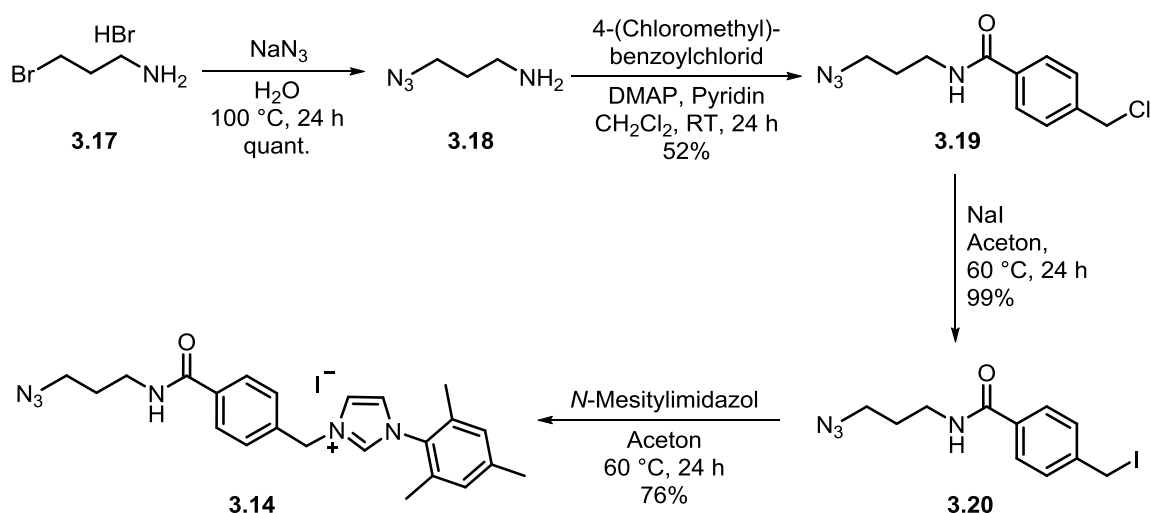


Abbildung 3.8: Verwendete NHC-Azid-Komponenten.

Die erste sterisch anspruchsvolle Azid-Komponente **3.14** wurde nach der bereits von der Arbeitsgruppe um KRAUSE publizierten vierstufigen Syntheseroute hergestellt (Schema 3.9).

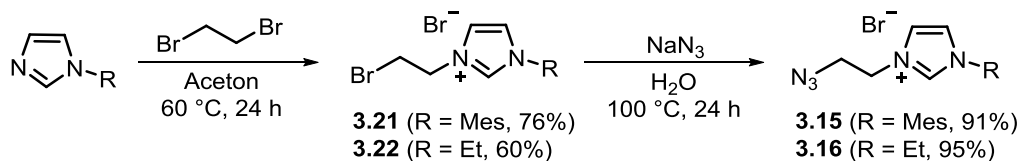
²⁴³ J. A. Faiz, N. Spencer, Z. Pikramenou, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4239-4245.



Schema 3.9: Syntheschema zur Darstellung des Imidazoliumsalzes **3.14**.

Im ersten Schritt wurde ausgehend von 3-Bromopropylamin-Hydrobromid und Natriumazid in einer nucleophilen Substitutionsreaktion das Azid **3.18** gebildet. Bei dieser Reaktion konnte eine quantitative Ausbeute erhalten werden. In dem nachfolgenden Syntheseschritt wurde aus dem primären Amin **3.18** und 4-(Chlormethyl)benzoylchlorid das Amid **3.19** erhalten. Diese Reaktion ist auch bekannt als EINHORN-Variante der SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion. DMAP diente in dieser Reaktion als nucleophiler Katalysator, durch dessen Zusatz die Reaktion schneller abläuft. Das Produkt konnte in einer moderaten Ausbeute von 52% erhalten werden. Der dritte Schritt der Synthese lieferte durch eine FINKELSTEIN-Reaktion mit Natriumiodid die Verbindung **3.20** mit einer Ausbeute von 99%. Die Reaktion wird in Aceton durchgeführt, in welchem sich Natriumiodid im Gegensatz zu Natriumchlorid löst. Dies führt zu einer Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts auf die Seite des Produktes. Das Iodid stellt in einer Substitutionsreaktion eine bessere Abgangsgruppe dar. Im nächsten Syntheseschritt wurde *N*-Mesitylimidazol durch eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion an das Molekül geknüpft und so das gewünschte Imidazoliumsalz **3.14** mit einer Ausbeute von 76% isoliert.

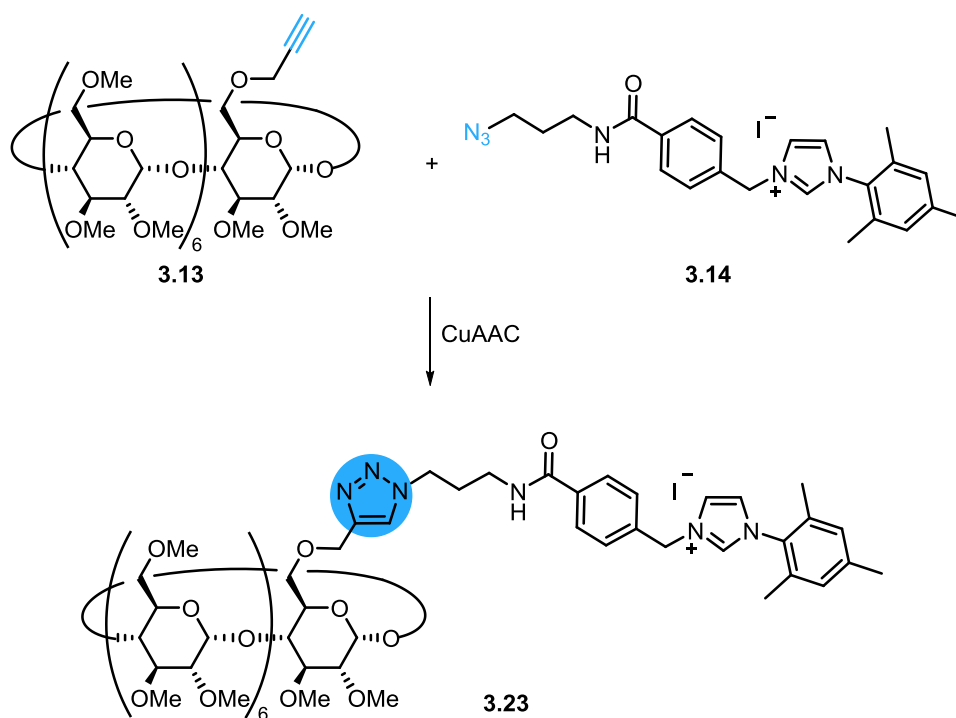
Die Azid-Komponenten **3.15** und **3.16** wurden in einer zweistufigen Synthese ausgehend von dem entsprechenden Imidazol und 1,2-Dibromethan hergestellt (Schema 3.10).



Schema 3.10: Syntheschema zur Darstellung von Imidazoliumsalzen **3.15** und **3.16**.

Das jeweilige Imidazoliumsalz wurde über eine nucleophile Substitution gebildet. Die moderaten Ausbeuten von 76% für **3.21** bzw. 60% für **3.22** lassen sich durch die Bildung des doppelt substituierten Produktes erklären. In einer weiteren nucleophilen Substitution wurden aus den Verbindungen die entsprechenden Azid-funktionalisierten unsymmetrischen Imidazoliumsalze gebildet und dabei sehr gute Ausbeuten von 91% bzw. 95% erhalten.

Die so hergestellten Bausteine galt es nun in einer Kupfer-katalysierten 1,3-dipolare Cycloaddition zusammenzuführen und dabei eine geeignete Darstellungsmethode zu finden, um Vorläufer für β -Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplexen zu erhalten. Die Click-Reaktion des NHC-Azids **3.14** mit dem PM- β -CD-Alkin **3.13** wurde von M. MAWICK im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt (Schema 3.11) und unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht.



Schema 3.11: CuAAC zur Synthese von **3.23**.

Hierbei wurden die Reaktionen unter Variation der Katalysatoren, in verschiedenen Lösungsmitteln und mit unterschiedlichen Additiven durchgeführt. In allen Fällen bildet sich dabei das 1,4-Triazol als alleiniges Produkt aufgrund der sterischen Eigenschaften der beiden Edukte und der selektiven Eigenschaften der Kupfer-katalysierten 1,3-dipolare Cycloaddition. Falls nicht anders gekennzeichnet, wurden die Reaktionsgemische einen Tag bei

Raumtemperatur gerührt und Lösungsmittelgemische in einem Verhältnis von 1:1 verwendet. Um die optimalen Reaktionsbedingungen herauszufinden, wurden zunächst Kupfer(I)-Salze untersucht, bei denen der Einsatz von Reduktionsmitteln nicht notwendig war. Der Grund hierfür ist die Stabilisierung der Oxidationsstufe des Kupfers durch die Liganden, sodass keine Oxidation zu Kupfer(II) erfolgen kann und somit die katalytisch aktive Spezies nicht zurückgebildet werden muss (siehe Katalysezyklus, Schema 3.4). In Tabelle 3.1 wurden für eine bessere Übersicht nur ausgewählte Ergebnisse der Optimierungsversuche mit dem Imidazoliumsalz **3.14** und dem PM- β -CD-Alkin **3.13** zusammengetragen.

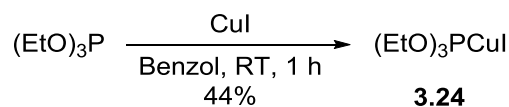
Tabelle 3.1: Optimierung der Reaktionsbedingungen der CuAAC zur Synthese von **3.23**.

Eintrag	[Cu]	Additive	Lösungsmittel	Ausbeute
1	CuI(PPh ₃) (0.3 Äq.)	-	DMF	6% ^[a]
2	(EtO) ₃ PCuI (0.5 Äq.)	-	DMF	4%
3	CuBr (2.3 Äq.)	-	THF	16%
4 ^[b]	CuSO ₄ (2.3 Äq.)	NaAsc (2.0 Äq.)	DMF/H ₂ O	27%
5 ^[c]	CuSO ₄ (0.2 Äq.)	NaAsc (0.4 Äq.) DIPEA (0.2 Äq.)	THF/H ₂ O	13%
6	CuSO ₄ (0.2 Äq.)	NaAsc (0.25 Äq.) Na ₂ CO ₃ (0.25 Äq.)	<i>t</i> BuOH/H ₂ O	11%
7	CuSO ₄ (0.1 Äq.)	Ascsäure (0.3 Äq.) TBTA (0.2 Äq.)	DMSO/H ₂ O (4:1)	23%
8	CuI (0.4 Äq.)	NaAsc (0.4 Äq.) DIPEA (1.0 Äq.)	DMF/H ₂ O	31%
9 ^{[d],[e]}	CuI (0.7 Äq.)	DIPEA (0.9 Äq.)	CH ₃ CN/EtOAc (3:1)	71% ^[d]

[a] *t* = 7 d; [b] Mikrowellenbestrahlung (*t* = 30 min, *T* = 80 °C): Zersetzung; [c] mit entgasten Lösungsmitteln: 15% Ausbeute; [d] *t* = 2 d; [e] Temperaturerhöhung auf *T* = 60°C führte zur Zersetzung (*t* = 24 Stunden).

Eintrag 1 stellt die Click-Reaktion mit Triphenylphosphinkupfer(I)iodid in trockenem DMF als polares Lösungsmittel dar. Die Verwendung von 0.3 Äquivalenten ergab nach sieben Tagen Reaktionszeit eine Ausbeute von 6% (Eintrag 1), wobei mittels Dünnschichtchromatographie ein unvollständiger Umsatz des Alkins **3.13** beobachtet wurde. Für die nächste Reaktion wurde zunächst der Kupferkatalysator Triethylphosphitkupfer(I)iodid **3.24** hergestellt. Hierzu

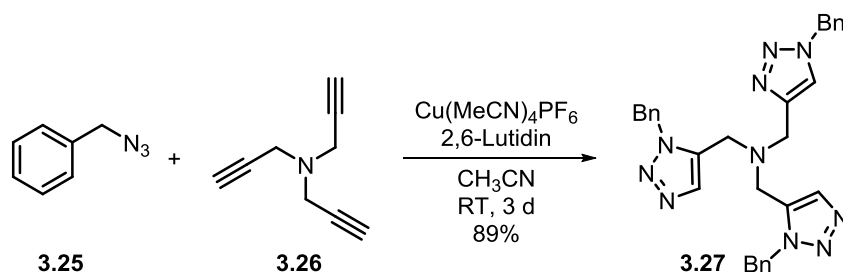
wurde Triethylphosphit mit Kupfer(I)iodid in Benzol zusammengegeben und das Produkt mit einer Ausbeute von 44% isoliert (Schema 3.12).



Schema 3.12: Synthese von Triethylphosphinkupfer(I)iodid.

In Eintrag 2 wurde bei der Click-Reaktion ebenfalls DMF als Lösungsmittel verwendet. Die Reaktion wurde nach einem Tag beendet, da die Bildung von Nebenprodukten zu beobachten war. Das Click-Produkt konnte nur mit einer Ausbeute von 4% erhalten werden. In einer weiteren Reaktion kam Kupfer(I)bromid zum Einsatz (Eintrag 3). Auch hier bestand das Problem des unvollständigen Umsatzes und das Click-Produkt konnte nur mit einer 16%igen Ausbeute isoliert werden. Trotz vielen Versuchsansätzen und möglichst inerten Reaktionsbedingungen, konnte durch den Einsatz von oxidationsempfindlichen Kupfer(I)-Salzen nur ein unvollständiger Umsatz erhalten werden. Daher wurden im weiteren Verlauf der Untersuchung mit Kupfer(II)-Präkatalysatoren gearbeitet, die mittels Reduktionsmittel *in situ* in die katalytisch aktive Spezies umgewandelt wurden. Eintrag 4 zeigt die CuAAc mit Kupfer(II)sulfat und Natriumascorbat als Reduktionsmittel. Dabei wurde als Lösungsmittel ein Gemisch aus DMF und Wasser verwendet, wobei das Wasser dazu diente, das Natriumascorbat und das Kupfer(II)sulfat für die Reduktion ausreichend zu lösen. Nach einigen Voruntersuchungen wurde festgestellt, dass eine Verringerung der Katalysatormenge (von 4 Äq. auf 2.3 Äq.) mit diesem System bis zu diesem Zeitpunkt die höchste Ausbeute von 27% lieferte und keine Nebenprodukte vorzufinden waren. Diese Tatsache zeigt, dass aufgrund der geringeren Katalysatorbeladung die Bildung von Nebenprodukten unterdrückt wird. Daher wurde im Folgenden mit geringen Katalysatormengen gearbeitet. In einer weiteren Reaktion (Eintrag 4^[b]) wurde versucht, die lange Reaktionszeit von mehr als 24 Stunden durch den Einfluss von Mikrowellenbestrahlung zu verkürzen und somit die Produktbildung zu beschleunigen. Die Reaktionslösung wurde für 30 Minuten bei 80 °C unter Mikrowellenbestrahlung erhitzt. Nach einer DC-Kontrolle konnten jedoch nur Zersetzungsprodukte beobachtet werden, sodass für weitere Untersuchung Mikrowellenstrahlung nicht mehr in Frage kam. Im nächsten Versuch (Eintrag 5) wurde zusätzlich zu Kupfer(II)sulfat und Natriumascorbat, Diisopropylethylamin als Base zugesetzt, um die Reaktion zu beschleunigen. Es wurde mit THF und Wasser ein neues

Lösungsmittelgemisch gewählt. Unter Verwendung von 0.4 Äquivalenten Natriumascorbat, 0.2 Äquivalenten Kupfer(II)sulfat und 0.2 Äquivalenten DIPEA konnte nach einem Tag eine Ausbeute von 13% erhalten werden. Des Weiteren wurden unter den gleichen Reaktionsbedingungen (Eintrag 5^[c]) entgaste Lösungsmittel verwendet um restlichen Sauerstoff auszuschließen. Die Ausbeute bei der Reaktion wurde auf nur 15% erhöht. So muss vermutet werden, dass komplett sauerstofffreie Bedingungen nur eine geringe Auswirkung auf den Reaktionsverlauf haben. Nachdem die Ausbeute weiterhin nicht erhöht werden konnte, wurde anschließend zum einen ein weiteres Lösungsmittelgemisch aus *t*BuOH/Wasser untersucht und zum anderen die Base variiert (Eintrag 6). Mit 0.25 Äquivalenten Natriumcarbonat, 0.25 Äquivalenten Natriumascorbat und 0.2 Äquivalenten Kupfer(II)sulfat wurde die Katalysatorbeladung sehr niedrig gehalten. In diesem Lösungsmittelgemisch wurden keine weiteren Reaktionen durchgeführt, da die Ausbeute mit 11% kein besseres Ergebnis lieferte. In der nächsten Testreaktion wurde der Einfluss eines stabilisierenden Liganden untersucht, da einige Liganden die Reaktionsgeschwindigkeit der CuAAC erhöhen und die Kupferquelle stabilisieren können. MATYJASZEWSKI und seine Mitarbeiter untersuchten diverse vierzählige Chelatliganden, die in Click-Reaktionen eingesetzt wurden. Der stabilisierende Ligand Tris(2-aminoethyl)amin zeigte eine 50 mal höhere Geschwindigkeitskonstante und Triamine sogar eine bis zu 250 mal höhere.²⁴⁴ Die effizientesten *N*-Donor-Liganden in der CuAAC zur Stabilisierung der katalytisch aktiven Oxidationsstufe des Katalysators sind die Tris(triazolymethyl)amin-Liganden TBTA und TTTA, die sogar eine Cycloaddition mit Iodalkinen katalysieren können.²⁴⁵ Im Rahmen dieser Arbeit wurde das TBTA **3.27** nach der Vorschrift von FOKIN hergestellt. Während TBTA Benzyl-Reste aufweist, stellt das TTTA das *tert*-Butyl-Pendant dazu dar.



Schema 3.13: Die Darstellung von TBTA nach FOKIN.

²⁴⁴ a) P. L. Golas, K. Matyjaszewski, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338-1354; b) P. L. Golas, N. V. Tsarevsky, B. S. Sumerlin, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6451-6457.

²⁴⁵ J. E. Hein, J. C. Tripp, L. B. Krasnova, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018-8021.

Die Synthese des TBTA wurde mit $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ und 2,6-Lutidin als Base durchgeführt, wobei das Produkt mit einer Ausbeute von 89% erhalten wurde (Schema 3.13). In Eintrag 7 wurde Kupfer(II)sulfat (0.1 Äq.) als Kupfersalz, 0.3 Äquivalente Ascorbinsäure und 0.2 Äquivalente TBTA **3.27** verwendet. Die Reaktion wurde in DMSO/Wasser (4:1) durchgeführt und die Ausbeute betrug nach einem Tag 23%. Anhand der geringen Ausbeute lässt sich festhalten, dass ein Zusatz von stabilisierenden Liganden nicht zwingend nötig ist, um die Produktbildung zu beschleunigen. In den nächsten Versuchen sollte eine weitere Kupfer(I)-Quelle untersucht werden. Hierzu wurde Kupfer(I)iodid als Katalysator eingesetzt. Eintrag 8 wurde mit 0.4 Äquivalenten des Katalysators, 0.4 Äquivalenten Natriumascorbat und 1.0 Äquivalente DIPEA in einem DMF/Wasser-Gemisch durchgeführt, wobei eine Ausbeute von 31% nach einem Tag Reaktionszeit erhalten wurde. Da das Katalysatorsystem mit Kupfer(I)iodid und DIPEA bis zu diesem Zeitpunkt das beste Ergebnis lieferte, wurde diese Untersuchung weiter vertieft (Eintrag 9). Es wurde auf die Verwendung von Natriumascorbat verzichtet und stattdessen die Katalysatorbeladung leicht erhöht. In einem Gemisch aus trockenem Acetonitril und technischem Ethylacetat (3:1) konnte nach zwei Tagen Reaktionszeit unter Verwendung von 0.7 Äquivalenten Kupfer(I)iodid und 0.9 Äquivalenten DIPEA das gewünschte Produkt **3.23** in einer Ausbeute von 71% erhalten werden. Es zeigte sich, dass der Zusatz von Natriumascorbat nicht nötig war, da das DIPEA zum einen die Reaktion beschleunigt, als auch das Kupfer(I)iodid in seiner Oxidationsstufe stabilisiert. In einem weiteren Ansatz wurde diese Reaktion wiederholt und es wurde erneut versucht, die Reaktionszeit von zwei Tagen durch Erwärmen auf 60 °C herabzusetzen (Eintrag 9^[e]). Dabei wurde beobachtet, dass nach einem Tag Reaktionszeit das Edukt vollständig umgesetzt wurde, jedoch zeigte die massenspektrometrische Analyse lediglich die Bildung von Zersetzungsprodukten. Diese Tatsache zeigte, dass die eingesetzten Edukte beziehungsweise das gebildete Produkt keine Stabilität gegenüber Hitze aufweisen.

Überraschend war, dass das in Eintrag 9 verwendete Ethylacetat nicht komplett wasserfrei war und trotzdem das beste Ergebnis lieferte. Der direkte Zusatz eines Kupfer(I)-Salzes schien trotz anfänglichen Zweifels vorteilhafter zu sein als die *in situ* Bildung der katalytisch aktiven Kupfer(I)-Spezies aus einem Kupfer(II)-Salz. Ob der Zusatz des tertiären Amins DIPEA als Base bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit vorteilhaft ist, ist weiterhin fraglich, jedoch machte die Zugabe eines Reduktionsmittels überflüssig und lieferte eine gute Ausbeute.

Das gewünschte Click-Produkt musste nun charakterisiert werden. Einerseits konnte über die Massenspektrometrie die Bildung des Triazols nachgewiesen werden, da für $[M]^+$ $C_{88}H_{139}N_6O_{36}^+$ 1855.9225 eine Masse von 1855.9224 gemessen wurde. Andererseits ist im 1H -NMR neben den Imidazol-Signalen und den Aromaten der Verbindung, ein zusätzliches charakteristisches Signal bei $\delta \approx 8.0$ ppm vorzufinden, welches dem 1,2,3-Triazolproton zuzuordnen ist und eine weitere Bestätigung für die erfolgte Reaktion darstellt. In Abbildung 3.9 wird ein Ausschnitt des 1H -NMR-Spektrums verdeutlicht.

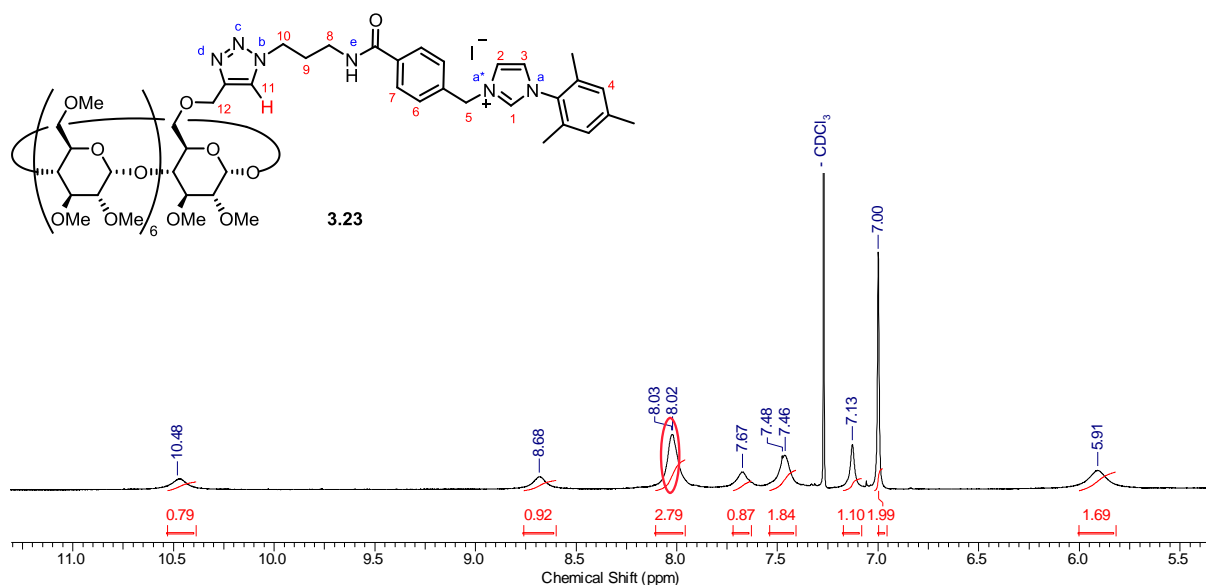


Abbildung 3.9: Ausschnitt aus dem 1H -NMR-Spektrum des Click-Produktes **3.23**.

Auch das 1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum belegt die Bildung des gewünschten Triazols. Anhand der Kopplungen der Stickstoffatome mit den benachbarten Protonen konnte das erhaltene Triazol **3.23** als das 1,4-Regioisomer identifiziert werden (Abbildung 3.10).

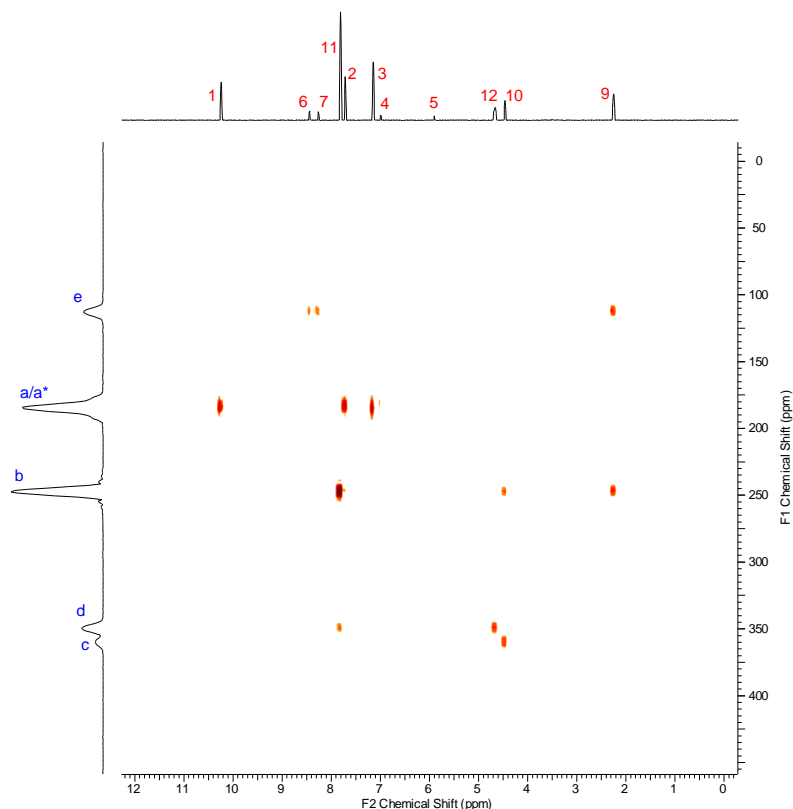
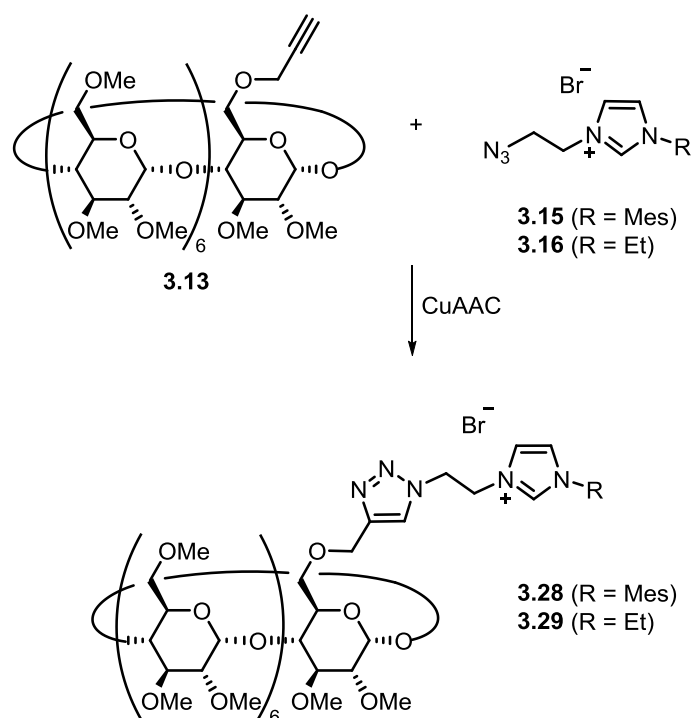


Abbildung 3.10:: ^1H - ^{15}N -HMBC Spektrum des Click-Produktes **3.23**.

Das Signal a/a* stellt erneut die Stickstoffatome des Imidazolrings dar und koppelt mit dem Imidazolproton 1 und den beiden Protonen der ungesättigten Bindung des Imidazols 2 und 3. Das Stickstoffatom b weist eine starke Kopplung mit dem Triazolproton 11 auf, wobei zusätzlich schwache Interaktionen zu den CH_2 -Gruppen 10 und 9 zu erkennen sind. Signal c zeigt lediglich eine einzige Kopplung zu der CH_2 -Gruppe 10 in unmittelbarer Nähe. Zudem koppelt das Stickstoffatom d mit dem Triazolproton 11 und mit der CH_2 -Gruppe 12 der Cyclodextrineinheit. Des Weiteren ist im Spektrum eine schwache Kopplung des Stickstoffes e mit den räumlich benachbarten Aromaten 6 und 7 zu erkennen und ebenfalls die Interaktion zu der CH_2 -Gruppe 9. Anhand der vorliegenden Kopplungen, konnte das erhaltene 1,2,3-Triazol eindeutig als das 1,4-Regioisomer identifiziert werden. Bei dem komplementären 1,5-Regioisomer müsste zusätzlich eine Kopplung des Stickstoffatoms c mit dem Triazolproton 11 zu erkennen sein. Denn das Proton 11 würde sich in dem Fall in direkter Nähe von Stickstoffatom d befinden und aufgrund der verkürzten Bindung durch die Doppelbindung zwischen c und d sollte eine Kopplung von c mit 11 ersichtlich werden. Zusätzlich würde die CH_2 -Gruppe 12 des Cyclodextrins nicht mit dem Stickstoffatom d koppeln, sondern durch die räumliche Nähe eine Interaktion mit b eingehen. Um jedoch die

2D-Spektren des 1,4-Isomers mit dem 1,5-Isomer in einem direkten Vergleich zu betrachten, wurde ebenso die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition durchgeführt und dabei die gleichen Startmaterialien verwendet. Diese Gegenüberstellung wird im nächsten Kapitel diskutiert.

Nachdem die Click-Reaktion optimiert werden konnte, wurden mit den zuvor dargestellten kürzeren Azid-Komponenten ebenfalls versucht, unter Optimierungsversuchen zu den entsprechenden 1,2,3-Triazolen zu gelangen (Schema 3.14).



Schema 3.14: CuAAC zur Synthese von **3.28** und **3.29**.

Zunächst wurde Reaktionsoptimierung der Kupfer-katalysierten 1,3-Cycloaddition des PM- β -CD-Alkins **3.13** mit dem Azid **3.15** untersucht. Bei allen Reaktionen betrug die Reaktionszeit einen Tag und es wurden Lösungsmittelgemische in einem Verhältnis von 1:1 verwendet, sofern nicht anders vermerkt. Die Optimierungsversuche wurden in der Tabelle 3.2 zusammengefasst.

Tabelle 3.2: : Optimierung der Reaktionsbedingungen der CuAAC zur Synthese von **3.28**.

Eintrag	[Cu]	Additive	Lösungsmittel	T	Ausbeute
1 ^[a]	CuI (0.7 Äq.)	DIPEA (0.9 Äq.)	CH ₃ CN/EtOAc (3:1)	50 °C	Spuren ^[b]
2 ^[a]	CuSO ₄ (1.0 Äq.)	DIPEA (1.1 Äq.) NaAsc (1.1 Äq.)	THF/H ₂ O	50 °C	Spuren ^[b]
3 ^[a]	CuSO ₄ (0.2 Äq.)	Na ₂ CO ₃ (0.25 Äq.) NaAsc (0.25 Äq.)	DMF/H ₂ O	50 °C	-
4 ^[a]	CuSO ₄ (0.2 Äq.)	DIPEA (0.4 Äq.) NaAsc (0.4 Äq.)	DMF/H ₂ O	80 °C	7%
5	CuI (1.4 Äq.)	DIPEA (0.9 Äq.) NaAsc (0.5 Äq.)	CH ₃ CN/EtOAc (3:1)	80 °C	65% ^[c]

[a] bei RT kein Umsatz; [b] mittels HRMS-ESI detektiert; [c] Reaktionszeit = 2 d.

Die ersten Versuche wurden in einem Gemisch aus Acetonitril und Ethylacetat durchgeführt, da sich dieses Lösungsmittelgemisch in der vorherigen Reaktion als geeignet erwies und die Click-Reaktion des Imidazoliumsalzes **3.14** dadurch optimiert werden konnte. Daher wurde die zuvor optimierten Reaktionsbedingungen angewandt und die Reaktion mit DIPEA und Kupfer(I)iodid bei Raumtemperatur durchgeführt (Eintrag 1^[a]). Jedoch konnte mittels DC-Kontrolle kein Umsatz beobachtet werden. Die Reaktionstemperatur wurde auf 50 °C erhöht, doch das Produkt konnte lediglich in Spuren erhalten werden (Eintrag 1). Anschließend wurden die Reaktionsbedingungen variiert und im weiteren Verlauf der Untersuchung mit Kupfer(II)-Präkatalysatoren gearbeitet, die mittels Natriumascorbat *in situ* in die katalytisch aktive Spezies umgewandelt wurden. Eintrag 2 stellt die CuAAC mit stöchiometrischen Mengen des Katalysatorsystems dar. Es kamen 1.0 Äquivalente Kupfer(II)sulfat, 1.1 Äquivalente Natriumascorbat und 1.1 Äquivalente DIPEA zum Einsatz, die in einem THF/H₂O-Gemisch zusammengegeben wurden. Bei 50 °C Reaktionstemperatur konnte die Produktbildung jedoch nur in Spuren beobachtet werden. Eintrag 3 zeigt die Reaktion mit 0.2 Äquivalenten Kupfer(II)sulfat und 0.25 Äquivalenten Natriumascorbat, wobei die Base geändert und Natriumcarbonat verwendet wurde. Nach Abbruch der Reaktion zeigte sich anhand der Massenspektrometrie, dass das gewünschte Produkt weder bei Raumtemperatur noch bei 50 °C erhalten werden konnte. Daraufhin wurden die Base und die Mengen geändert und die Reaktionstemperatur auf 80 °C erhöht (Eintrag 4). Die Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie zeigte nur einen geringen Umsatz,

wobei 7% Produkt isoliert werden konnten. Da die Temperatur von 80 °C statt der befürchteten Zersetzung der Edukte, zur Produktbildung führte, wurde als Nächstes die Reaktionsbedingungen des Eintrages 1 bei 80 °C untersucht (Eintrag 5). Zusätzlich wurde jedoch Natriumascorbat verwendet, um die mögliche Disproportionierung des Kupfer(I)-Salzes in Cu(0)- und Cu(II)-Ionen zu unterdrücken und somit das gewünschte Produkt zu generieren. Nachdem die Reaktion nach zwei Tagen beendet wurde, konnte mittels NMR- und IR-Untersuchungen und Massenspektrometrie nachgewiesen werden, dass das gewünschte Imidazoliumsalz **3.28** mit einer Ausbeute von 65% isoliert werden konnte.

Anhand der neu gewonnenen Erkenntnisse, dass „kleine“ Imidazoliumsalze wie **3.28** lediglich bei höheren Temperaturen die 1,3-dipolare Cycloaddition eingehen, wurde die Click-Reaktion des PM- β -CD-Alkins **3.13** und der Azid-Komponente **3.16** analog zu Eintrag 5 der Tabelle 3.2 durchgeführt (Tabelle 3.3, Eintrag 1).

Tabelle 3.3: Optimierung der Reaktionsbedingungen der CuAAC zur Synthese von **3.29**.

Eintrag	[Cu]	Reaktionsbedingung	Lösungsmittel	T	Ausbeute
1	CuI (1.4 Äq.)	DIPEA (0.9 Äq.) NaAsc (0.5 Äq.)	CH ₃ CN/EtOAc (3:1)	80 °C	Spuren ^[a]
2	CuI (0.8 Äq.)	DIPEA (1.0 Äq.) NaAsc (0.4 Äq.)	DMF/H ₂ O	80 °C	-
3	CuSO ₄ (0.4 Äq.)	DIPEA (0.4 Äq.) NaAsc (0.4 Äq.)	DMF/H ₂ O	80 °C	-
4 ^[d]	CuI (0.7 Äq.)	DIPEA (0.9 Äq.) NaAsc (0.5 Äq.)	CH ₃ CN/EtOAc (3:1)	RT	26% ^{[b],[c]}

[a] mittels HRMS-ESI detektiert; [b] Azid im Überschuss; [c] Reaktionszeit = 2 d, [d] mit 1.4 Äq. 18% Ausbeute.

Dabei konnten mittels massenspektrometrische Analyse nur Spuren des Click-Produktes beobachtet werden, was vermutlich auf das Reaktionsgemisch CH₃CN/EtOAc zurückzuführen war. Daraufhin wurde das Lösungsmittel variiert und ein Gemisch aus DMF/H₂O verwendet (Eintrag 2). Zusätzlich wurden katalytischen Mengen des Katalysatorsystems verwendet, um die möglich Nebenproduktbildung zu unterdrücken. Nach einem Tag konnte keine Produktbildung beobachtet werden und der Ansatz wurde verworfen. In Eintrag 3 wurde die Reaktion mit geringerer Katalysatorbeladung wiederholt und die Kupferquelle auf Kupfer(II)sulfat geändert. Auch bei dieser Methode konnte kein Umsatz festgestellt werden.

Doch als der Eintrag 1 wiederholt und die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wurde, konnte eine Ausbeute von 26% erhalten werden (Eintrag 4). Ein Überschuss an Kupfer(I)iodid begünstigte dabei die Bildung von Nebenprodukten, sodass das gewünschte Produkt in einer deutlich geringeren Ausbeute von 18% beobachtet wurde (Eintrag 4^[d]).

Zusammenfassend konnte die 1,3-dipolare Cycloaddition des PM- β -CD-Alkins **3.13** und des Azids **3.15** mit einer Ausbeute von 65% zum gewünschten Produkt durchgeführt werden, während die Reaktion der Azid-Komponente **3.16** unter den gleichen Bedingungen eine Ausbeute von 26% lieferte. Zumal die Alkin-Komponente bei den Click-Reaktionen unverändert geblieben ist und lediglich das Azid variiert wurde, konnten verglichen mit dem PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **3.23** (Ausbeute 71%) unterschiedliche Ergebnisse mit moderaten Ausbeuten erzielt werden. Beide Azid-Komponenten, die in dieser Untersuchung eingesetzt wurden, setzen sich wesentlich von dem Azid **3.14** ab und besitzen unter anderem eine kompaktere Struktur. Ein weiterer auffälliger Unterschied liegt in dem strukturellen Aufbau, da das längere Azid **3.14** eine deutliche Komplexität aufweist und zusätzliche funktionelle Gruppe beinhaltet. Mit den hier untersuchten Azid-Komponenten konnte unter den zuvor für das Azid **3.14** optimierten Reaktionsbedingungen kein Umsatz erzielt werden. Es fiel letztlich auf, dass die optimierten Bedingungen für eine Substanzklasse nicht zwangsläufig die besten Voraussetzungen für die Umsetzung ähnlicher Verbindungen darstellen. Auch untereinander zeigten die „kleinen“ Imidazoliumsalze **3.15** und **3.16** unterschiedliche Resultate unter identischen Reaktionsbedingungen. Daraus kann geschlossen werden, dass die Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition sehr substratspezifisch ist und jede Synthese an die verwendete Komponente angepasst werden muss. Auf die Durchführung weiterer Optimierungsversuche wurde an dieser Stelle verzichtet, da das Hauptaugenmerk auf die Synthese der entsprechenden PM- β -CD-NHC-Goldkomplexe gelegt wurde.

Die erhaltenen Produkte wurden zunächst mittels HRMS-ESI charakterisiert. Für das Imidazoliumsalz **3.28** wurde für $[M]^+$ $C_{79}H_{130}N_5O_{35}^+$ 1708.8541 eine Masse von 1708.8586 gemessen. Die Bildung des Triazols **3.29** konnte ebenfalls über das Massenspektrum nachgewiesen werden, da für $[M]^+$ $C_{72}H_{124}N_5O_{35}^+$ 1618.8071 eine Masse von 1618.8126 detektiert werden konnte. Nach den ersten Hinweisen für die Isolierung der gewünschten Produkte wurden NMR-Spektren aufgenommen, um die Bildung des neuen Peaks der

entsprechenden Triazole im Bereich von $\delta \approx 8.0$ ppm zu überprüfen. Tatsächlich konnten in beiden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren jeweils ein neues Singulett in dem besagten Bereich beobachtet werden. Ein Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Click-Produktes **3.28** wird in Abbildung 3.11 dargestellt.

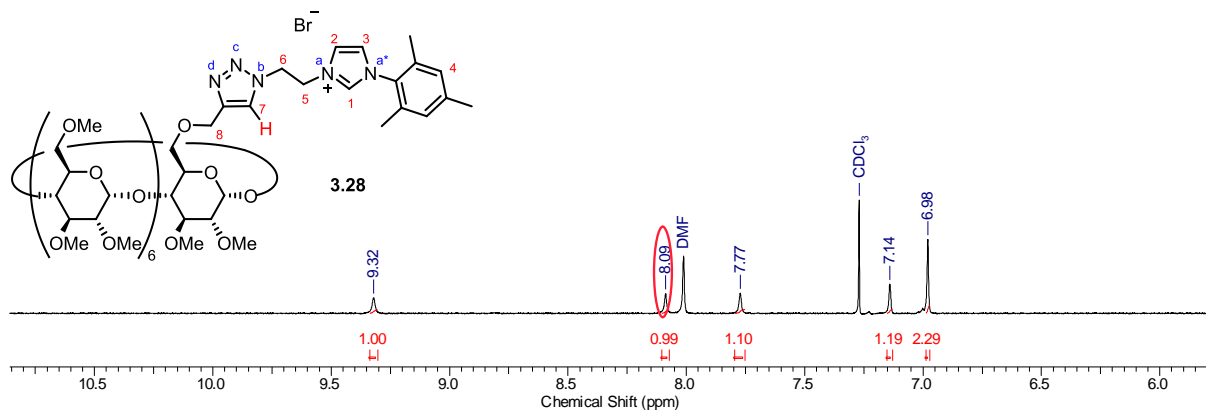


Abbildung 3.11: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Click-Produktes **3.28**.

Mittels $^1\text{H-}^{15}\text{N}$ -HMBC-Spektren konnte zusätzlich bestätigt werden, dass es sich bei dem hergestellten Produkt um das 1,4-disubstituierte Triazol handelt. Das 2D-Spektrum des 1,2,3-Triazols **3.28** ist im Folgenden dargestellt.

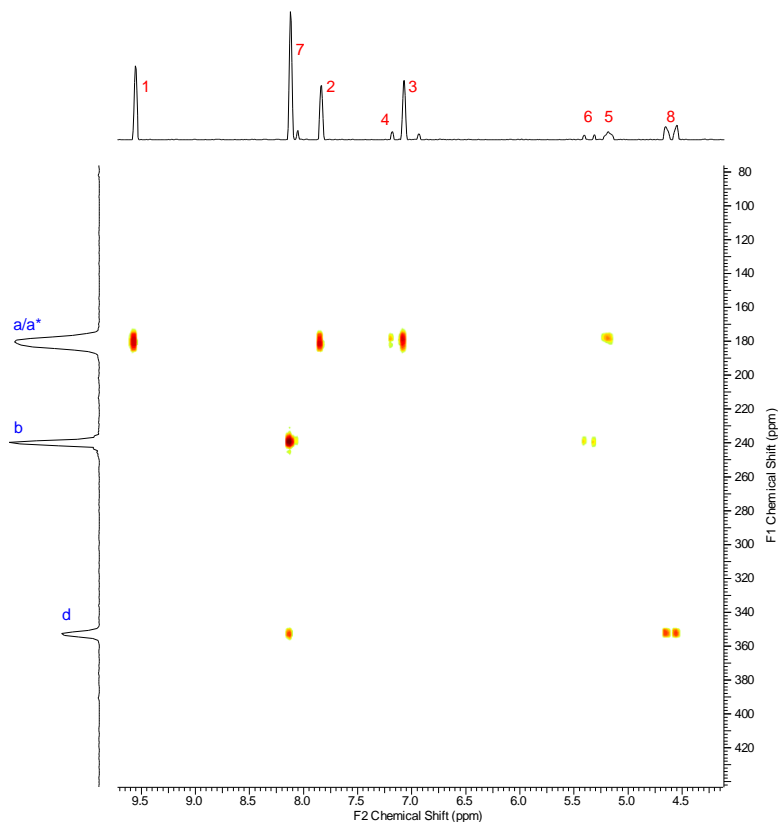


Abbildung 3.12: $^1\text{H-}^{15}\text{N}$ -HMBC Spektrum des Click-Produktes **3.28**.

Die Stickstoffatome a/a* koppeln den Erwartungen entsprechend mit den drei Protonen 1, 2 und 3 am Imidazolring, während eine schwache Kopplungen zu den Protonen 4 des Mesitylrestes und zu der CH_2 -gruppe 5 zu erkennen sind. Das Signal b koppelt mit dem Triazolproton 7 und zusätzlich mit der benachbarten CH_2 -Gruppe 6. Da das Stickstoffatom d ebenfalls mit 7 koppelt und vor allem eine Interaktion zu den diastereotopen Protonen 8 aufweist, handelt es sich hierbei um das 1,4-Regioisomer der 1,2,3-Triazols **3.28**. Die Kopplung des Stickstoffatoms c kann dem Spektrum nicht entnommen werden, da diese aufgrund der Konzentration der Probe und der räumlichen Distanz zu den Protonen sehr schwach ausfällt.

Des Weiteren wird ein Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Click-Produktes **3.29** in Abbildung 3.13 dargestellt.

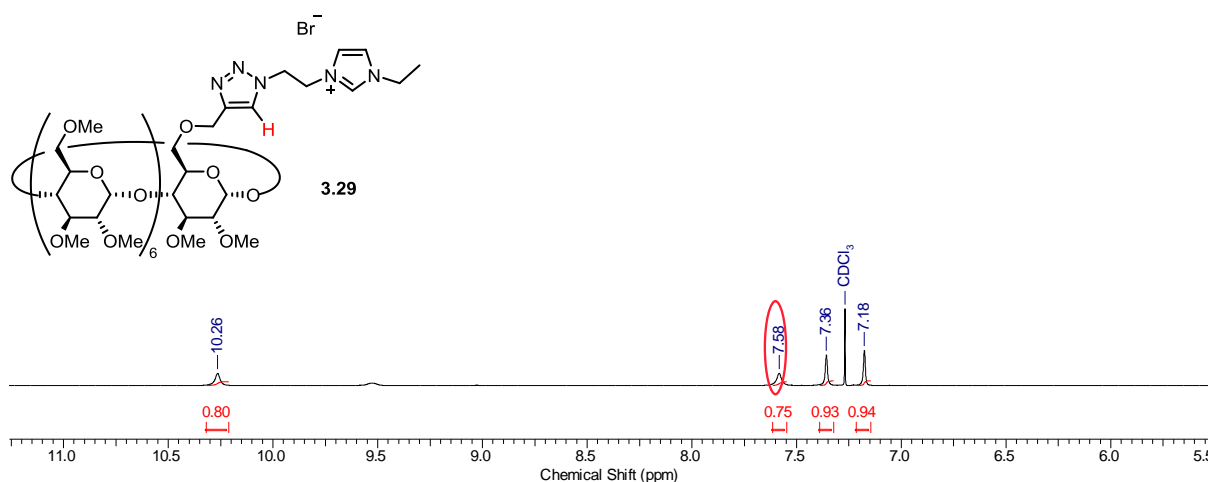


Abbildung 3.13: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Click-Produktes **3.29**.

Ein ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum konnte aufgrund der geringen Ausbeute nicht aufgenommen werden. Auch die Empfindlichkeit der Verbindung spielt eine große Rolle, da die Zersetzung der Probe unmittelbar nach der Messung beobachtet wurde.

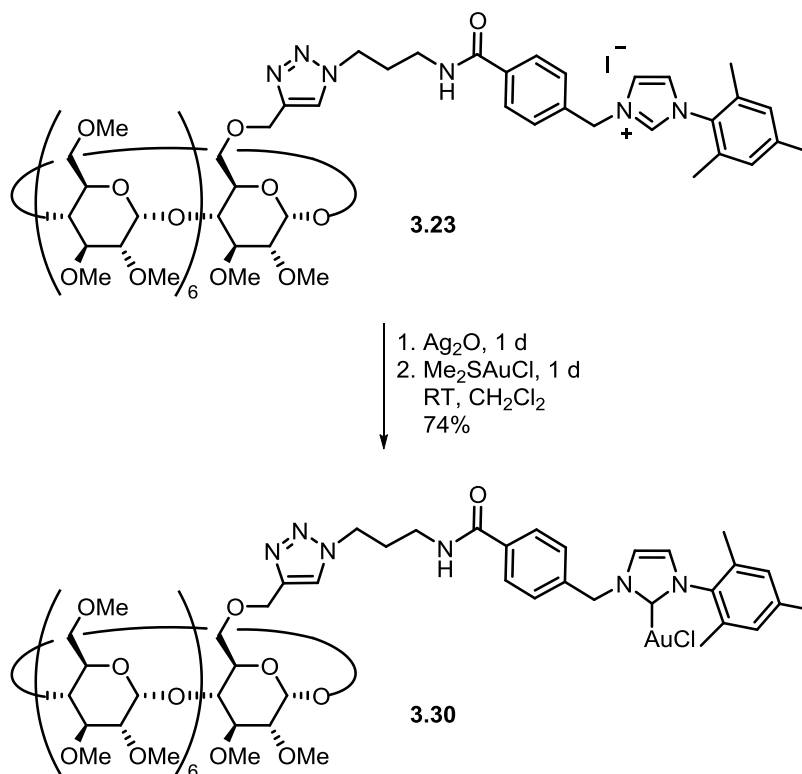
Die Herausforderung, ein Cyclodextrinbaustein mit diversen NHC-Imidazoliumsalzen mittels Click-Chemie zusammenzuführen, wurde somit gemeistert und auch die Kriterien der Click-Chemie konnten erfüllt werden. Die Edukte wurden auf eine schnelle und einfache Weise hergestellt und das Produkt konnte über die einfache Aufreinigung der Auskristallisation und in einigen Fällen über die Säulenchromatographie erhalten werden. Das Cyclodextrin war nun über einen Triazol-basierten Linker an eine Imidazoleinheit

geknüpft und konnte anschließend in die entsprechenden Goldkatalysatoren umgesetzt werden.

3.3.2 Darstellung β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe

Nachdem die Bedingungen für die Click-Reaktionen weitestgehend optimiert wurden, sollten die entsprechenden β -Cyclodextrin-NHC-Gold-Verbindungen hergestellt werden. Aufgrund früherer Untersuchungen wurde die Umsetzung nach NOLAN über die Transmetallierung herangezogen, da diese Methode bisher die besten Ergebnisse lieferte. Wie auch im vorherigen Kapitel vorgestellt, werden dabei die Imidazoliumsalze unter Verwendung von Silber(I)oxid zunächst *in situ* in die entsprechenden NHC-Silberkomplexe überführt und diese dann mit Dimethylsulfidgold(I)chlorid weiter umgesetzt, um den NHC-Goldkomplex zu erhalten. Hierbei stellt sich die Frage, ob die gewählte Synthese für die bereits hergestellten NHC-Vorläufer geeignet ist oder ob eine andere Methode angewendet werden muss.

Die Darstellung von PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen startete mit dem Imidazoliumsalz **3.23**, welches zunächst in Dichlormethan gelöst und unter Lichtausschluss mit Silber(I)oxid versetzt wurde. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden wurde der *in situ* entstandene NHC-Silberkomplex inert filtriert und mit Dimethylsulfidgold(I)chlorid für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließende Aufarbeitung lieferte dann den gewünschten PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **3.30** als weißen amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 74% (Schema 3.15).



Schema 3.15: Synthese des PM- β -CD-NHC-Goldkomplexes **3.30**.

Die Analytik gestaltete sich aufgrund der hohen molekularen Masse als sehr schwierig, da viel Substanz für die Proben benötigt wurde. Mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sollte auch hier durch das Fehlen des Imidazolprotons bei $\delta \approx 10$ ppm ein Indiz für das Gelingen der Reaktion erhalten werden, wie bereits im ersten Kapitel ausführlich besprochen. Im Folgenden ist der entscheidende Bereich des Spektrums (2) dargestellt und wird mit dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Imidazoliumsalzes (1) verglichen (Abbildung 3.14).

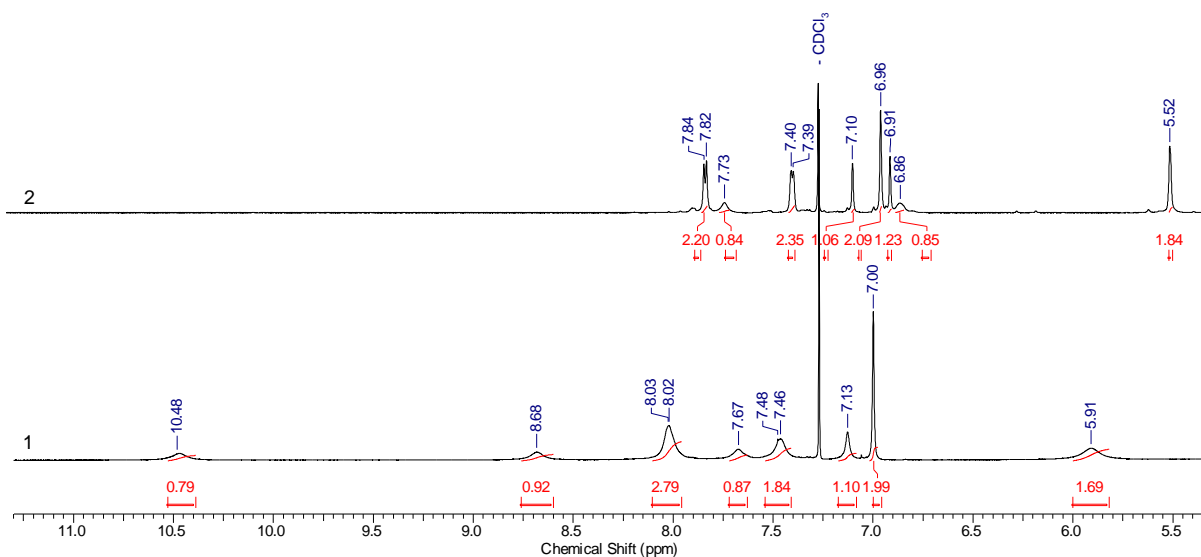
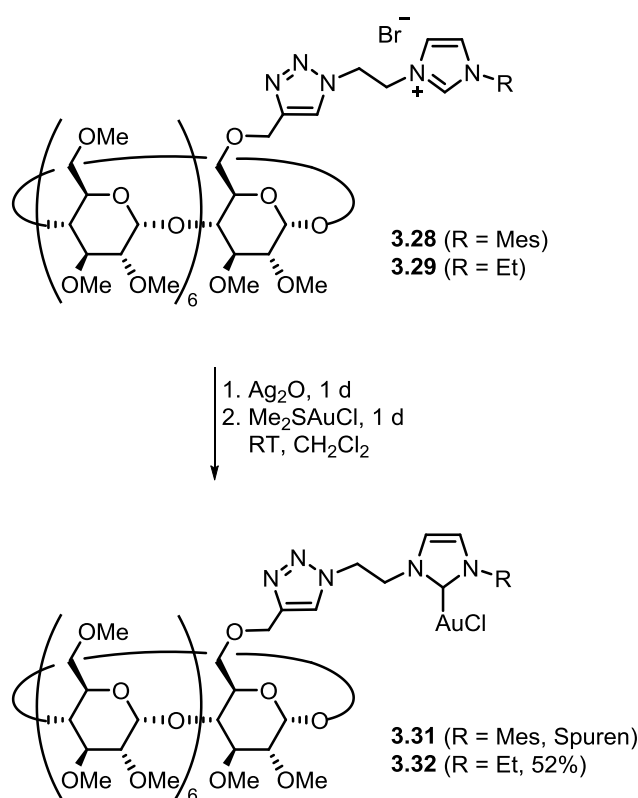


Abbildung 3.14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrien des Click-Produktes **3.23** (1) und des Goldkomplexes **3.30** (2).

Dem ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des Produktes, konnte zusätzlich entnommen werden, dass die Kopplung der Stickstoffatome des Imidazolrings zum Imidazolproton nicht mehr vorhanden ist und somit der Goldkomplex gebildet wurde. Des Weiteren lieferte die Massenspektrometrie für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{88}\text{H}_{136}\text{AuN}_6\text{O}_{36}^+$ eine Masse von 2051.8796 (berechnet 2051.8818), sodass die Bildung des Produktes zusätzlich bestätigt werden konnte.

Nachdem die Transmetallierung nach NOLAN mit dem NHC-basierten System sehr erfolgreich war, wurden die zuvor dargestellten PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalze mit kürzeren Linker **3.28** und **3.29** unter den gleichen Reaktionsbedingungen in den entsprechenden Goldkomplex umgewandelt (Schema 3.16).



Schema 3.16: Synthese der PM- β -CD-NHC-Goldkomplexe **3.31** und **3.32**.

Während die Umsetzung des PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **3.28** den entsprechenden NHC-Goldkomplex **3.31** lediglich in Spuren ergab, erfolgte die Synthese des NHC-Goldkatalysators **3.32** in einer Ausbeute von 52%. Die Bildung des gewünschten Produktes konnte mit Hilfe des Massenspektrums nachgewiesen werden, da für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{72}\text{H}_{124}\text{AuN}_5\text{O}_{35}^+$ 1815.7737 eine Masse von 1815.7677 ermittelt werden konnte. Auch hier wurden beide ^1H -NMR-Spektren im direkten Vergleich gegenübergestellt. Nach der Reaktion

ist das Imidazolproton bei $\delta = 10.26$ ppm nicht mehr vorzufinden, was einen weiteren Beweis für das Gelingen der Reaktion bietet (Abbildung 3.15).

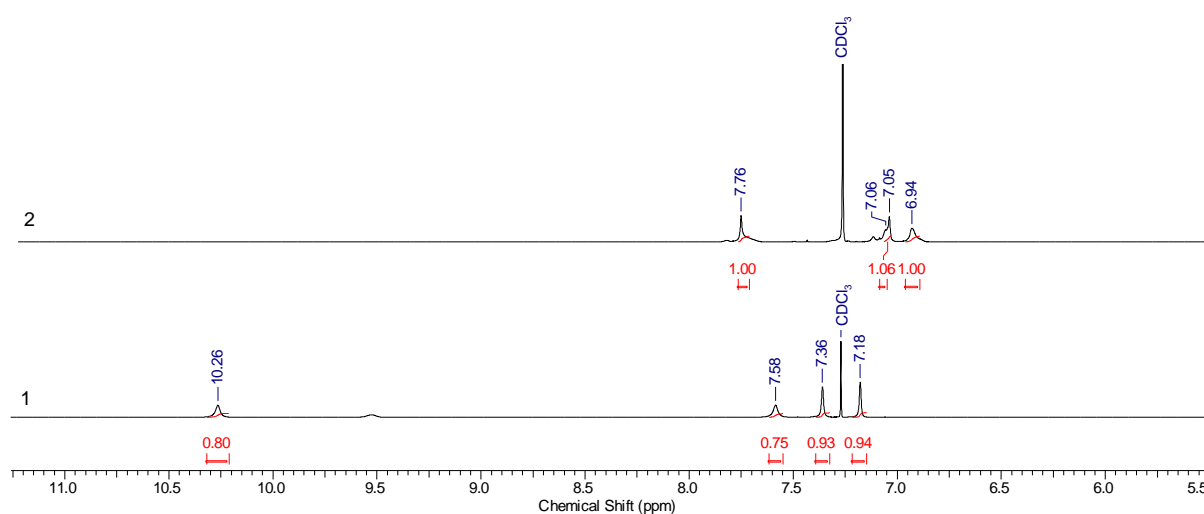
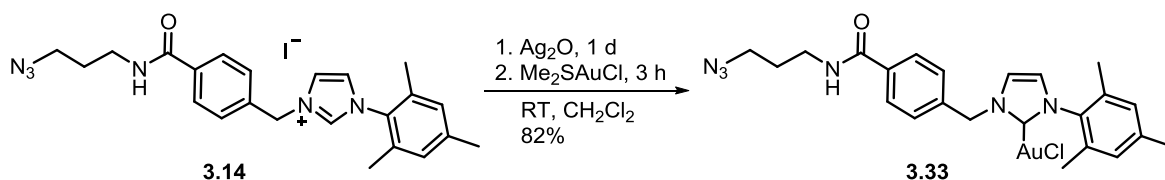


Abbildung 3.15: ¹H-NMR-Spektren des Click-Produktes **3.29** (1) und des Goldkomplexes **3.32** (2).

An dieser Stelle galt es zu klären, ob es möglich ist, einen weiteren Zugang zu β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen zu entwickeln. Hierzu sollte versucht werden, aus den Azid-Komponenten **3.14**, **3.15** und **3.16** zunächst die entsprechenden NHC-Goldkomplexe herzustellen und diese anschließend mittels Click-Reaktion an das Cyclodextringerüst zu knüpfen. Diese Syntheseroute würde sich besonders gut eignen, da die Bildung von Goldkomplexen aus diversen Azid-Komponenten bereits tiefgründig erforscht ist und die Goldkomplexe mit sehr guten Ausbeuten isoliert werden konnten.¹⁹⁹ Jedoch zeigten Studien, dass die NHC-Goldkomplexe gegenüber der Reaktionsführung der Click-Reaktion sehr instabil reagierten und die Bildung des Produktes inhibiert wurde. Ein möglicher Störfaktor könnte das Kupfersalz darstellen, welches bei der Click-Reaktion verwendet wird. Es könnte zu einer Transmetallierung mit dem eingesetzten Kupfer kommen und somit zur Bildung eines unerwünschten Kupferkomplexes.⁸⁰ Um dieses mögliche Problem zu überprüfen, mussten zunächst aus den Imidazoliumsalzen der Azid-Komponenten die Goldkomplexe hergestellt werden.



Schema 3.17: Synthese des NHC-Goldkomplexes **3.33** nach NOLAN.

Die Synthese des NHC-Goldkomplexes **3.33** erfolgte erneut nach NOLAN (Schema 3.17). Hierzu wurde wie bereits erläutert *in situ* der Silberkomplex gebildet und schließlich durch eine Transmetallierung der NHC-Goldkomplex mit einer Ausbeute von 82% erhalten. Der Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Ausgangsstoffes mit dem des erhaltenen Goldkomplexes zeigt durch die Abwesenheit des Imidazolprotons bei $\delta = 9.99$ ppm und die Verschiebung des Protons der ungesättigten Bindung (Imidazol) von $\delta = 7.82$ ppm auf $\delta = 6.91$ ppm die erfolgreiche Umsetzung (Abbildung 3.16).

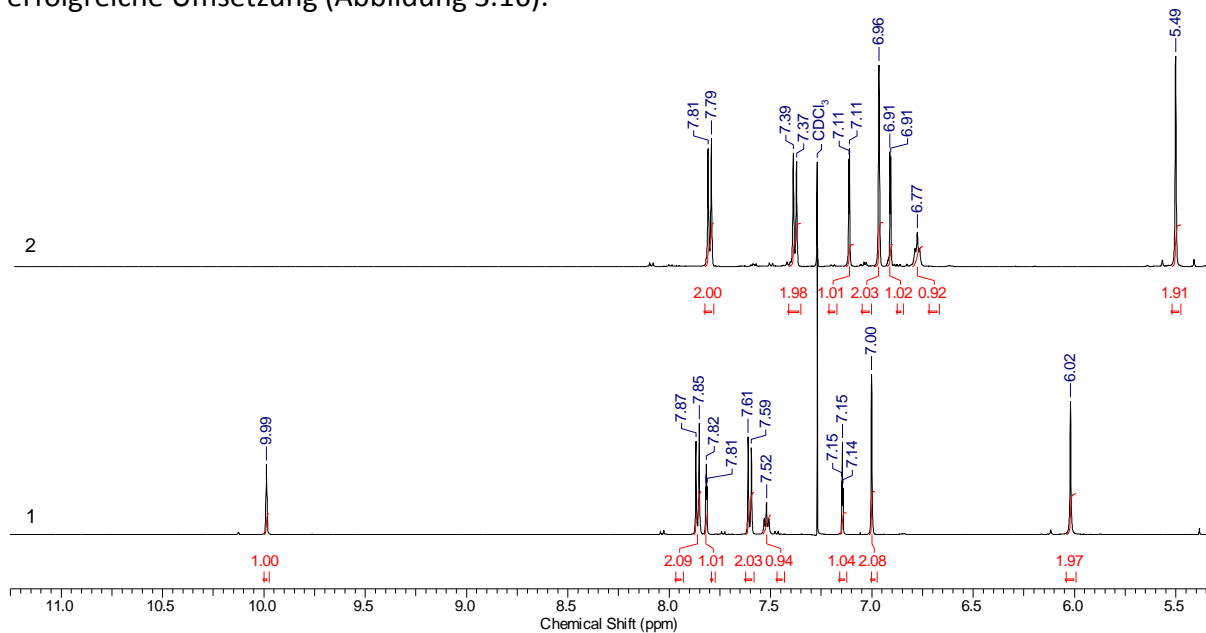
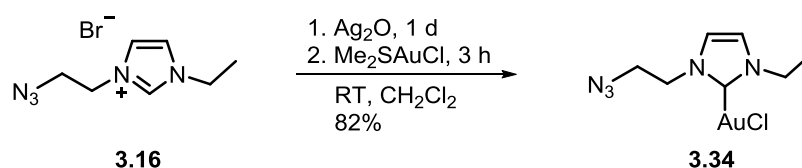


Abbildung 3.16: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Imidazoliumsalzes **3.14** (1) und des Goldkomplexes **3.33** (2).

Die Reaktion des NHC-Vorläufers **3.16** zu dem gewünschten NHC-Goldkomplex **3.34** konnte ebenfalls mit einer Ausbeute von 82% durchgeführt werden (Schema 3.18).



Schema 3.18: Synthese des NHC-Goldkomplexes **3.34** nach NOLAN.

Auch hier wurden die NMR-Spektren verglichen und es konnte festgestellt werden, dass der gewünschte NHC-Goldkomplex gebildet wurde (Abbildung 3.17).

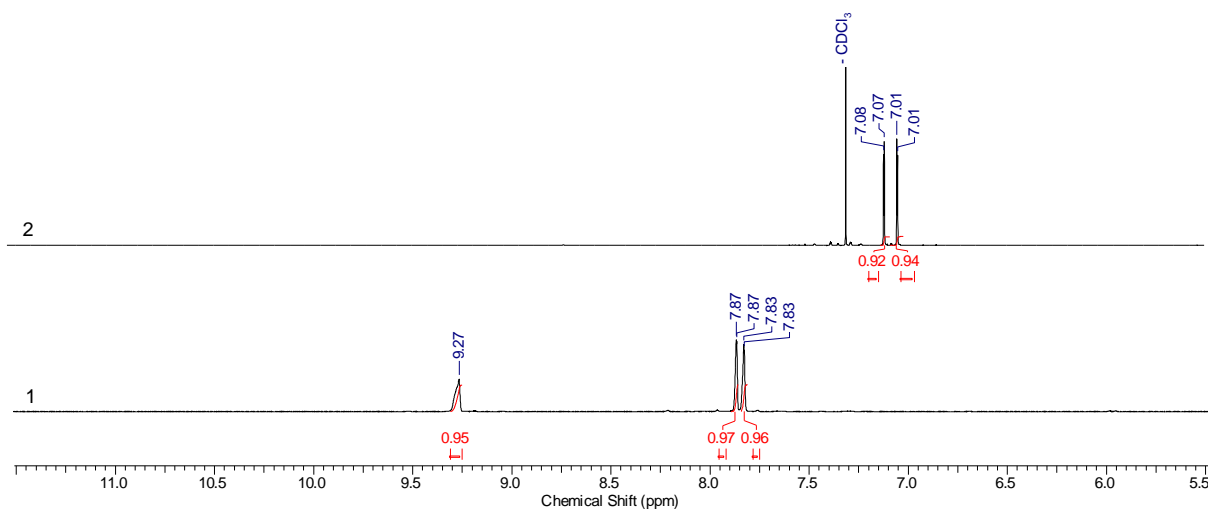
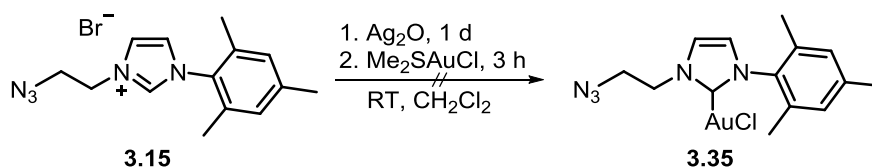


Abbildung 3.17: ¹H-NMR-Spektren des Imidazoliumsalzes **3.16** (1) und des Goldkomplexes **3.34** (2).

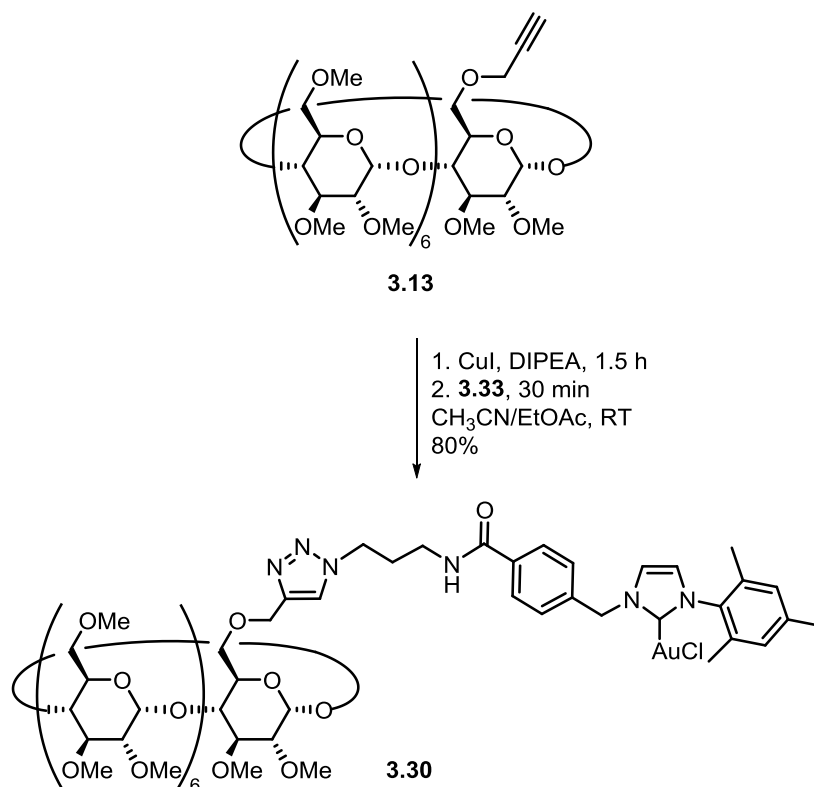
Der Versuch das Imidazoliumsalz **3.15** ebenfalls zum entsprechenden Goldkomplex **3.35** umzusetzen, ergab jedoch nicht das gewünschte Produkt (Schema 3.19).



Schema 3.19: Synthese des NHC-Goldkomplexes **3.35** nach NOLAN.

Eine zusätzliche Reaktion zur Herstellung von Goldkomplexen mit K₂CO₃ als Base und Dimethylsulfidgold(I)chlorid in Methanol über die Methode des freien Carben ergab ähnliche Ergebnisse und das Produkt konnte nicht erhalten werden.

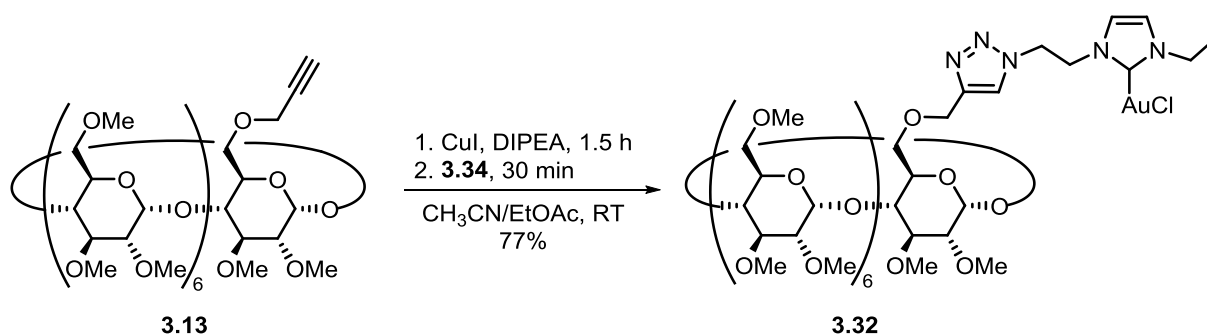
Um herauszufinden, ob die hergestellten NHC-Goldkomplexe eine gewisse Stabilität in der Kupfer-katalysierten Click-Reaktion aufweisen, oder zersetzt werden, musste nun die Click-Reaktion durchgeführt werden. Hierzu wurden die vorangegangenen und optimierten Reaktionsbedingungen der Click-Chemie herangezogen. Damit die NHC-Gold-Komponente nicht unnötigen Belastungen ausgesetzt ist, wurde zunächst nur das PM- β -CD-Alkin **3.13** mit Kupfer(I)iodid und DIPEA in einem Gemisch aus Acetonitril und Ethylacetat (3:1) für 1.5 Stunden gerührt. Erst danach wurde der Azid-funktionalisierte NHC-Goldkomplex zugegeben (Schema 3.20).



Schema 3.20: Synthese von **3.30** mittels CuAAC unter Verwendung von PM- β -CD-Alkin **3.13** und NHC-Goldkomplex **3.33**.

Unter Verwendung des Azids **3.33** wurde schon nach 30 Minuten der gewünschte β -Cyclodextrin-NHC-Goldkatalysator **3.30** in einer Ausbeute von 80% erhalten. Dieser konnte durch verschiedene Methoden, wie NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert werden.

Anschließend wurde die Reaktion des NHC-Goldkomplexes **3.34** ebenfalls unter den gleichen Reaktionsbedingungen untersucht (Schema 3.21).



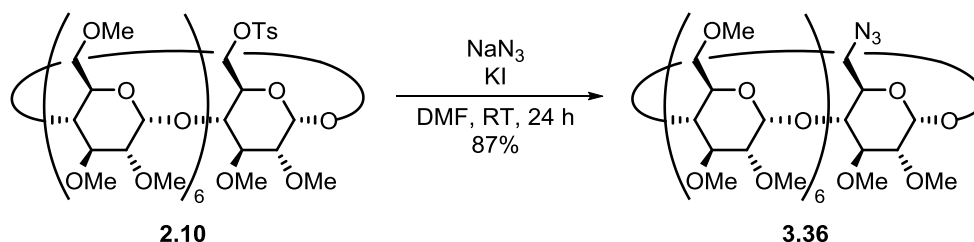
Schema 3.21: Synthese von **3.32** mittels CuAAC unter Verwendung von PM- β -CD-Alkin **3.13** und NHC-Goldkomplex **3.34**.

Bei dieser Click-Reaktion wurde der NHC-Goldkomplex **3.34** verwendet, wobei das Click-Produkt **3.32** in einer Ausbeute von 77% erhalten werden konnte. In beiden

Kupfer-katalysierten Click-Reaktionen fand keine merkliche Transmetallierung zwischen dem Goldkomplex und dem Kupfersalz statt, sondern die Ausbeute konnte im Gegensatz zur ersten Route sogar von 74% auf 80% bzw. von 52% auf 77% gesteigert werden. Tatsächlich ist es bemerkenswert, dass die Click-Reaktion mit den NHC-Goldkomplexen und dem PM- β -CD-Alkin ohne die Konkurrenzreaktion der Transmetallierung mit dem Kupfersalz problemlos durchgeführt werden konnte. Diese Ergebnisse bieten schließlich einen weiteren ergiebigen Zugang zu β -Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkatalysatoren, da die Verknüpfung zum Abschluss einer Synthesesequenz durchgeführt werden kann und neben reaktiver funktioneller Gruppen auch Gold-haltige Synthesebausteine toleriert werden.

3.3.3 CuAAC mit β -Cyclodextrin als Azid-Komponente

Die Synthese von β -Cyclodextrin-basierten NHC-Imidazoliumsalze sollte nun über eine weitere Syntheseroute untersucht werden. Das Ziel war es zu testen, ob die Synthese der Imidazolvorläufer über die Click-Reaktion auch umgekehrt durchführbar ist. Hierzu sollte zunächst eine Azidierung der C6-Position des Cyclodextrins vorgenommen werden, um die Azid-Komponente **3.36** zu erhalten (Schema 3.22).



Schema 3.22: Synthese der PM- β -Cyclodextrin-Azid-Komponente **3.36**.

Als Ausgangsverbindung diente hier, wie auch bei der Propargylierung, das geschützte monotosylierte β -Cyclodextrin **2.10**. Die Synthese des PM- β -Cyclodextrin-Azids erfolgte über eine nucleophile Substitution des Sulfonats mit einem Azid. Hierbei wurde Natriumazid als Azidquelle gewählt und Kaliumiodid diente zur Beschleunigung der Reaktion über das intermediär gebildete Iodid. Die Ausbeute des Substitutionsproduktes **3.36** betrug 87%.

Als Kupplungspartner wurden zwei NHC-Imidazoliumsalze verwendet, die sich in der Länge der Alkylkette und der elektronischen Struktur unterscheiden, sowie ein Alkin als Kupplungsstelle enthalten (Abbildung 3.18).

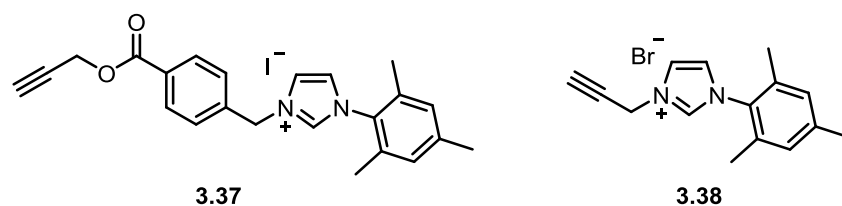
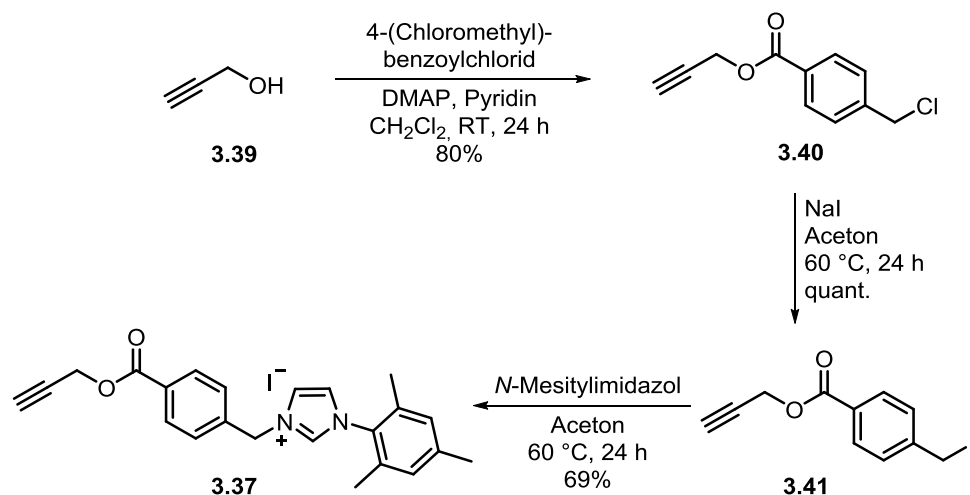


Abbildung 3.18: Verwendete NHC-Alkin-Komponenten.

Das Alkin-funktionalisierte Imidazoliumsalz **3.37** wurde über der Syntheseroute nach KRAUSE hergestellt und im folgenden Schema veranschaulicht (Schema 3.23).¹⁹⁹



Schema 3.23: Syntheschema zur Darstellung des Imidazoliumsalzes **3.37**.

Die Verbindung **3.40** wurde durch eine Veresterung ausgehend von Propargylalkohol mit 4-(Chloromethylbenzoyl)chlorid unter Bedingungen nach STEGLICH mit einer Ausbeute von 80% hergestellt. Die anschließende FINKELSTEIN-Reaktion konnte mit quantitativer Ausbeute durchgeführt werden. Bei der Umsetzung zum Imidazoliumsalz konnte **3.37** mit 69% Ausbeute isoliert werden. Um später die direkte Synthese des PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkatalysators ausgehend von dem NHC-Goldkomplex und dem PM- β -CD-Azid zu untersuchen, wäre es interessant an dieser Stelle die Transmetallierung nach NOLAN durchzuführen. Jedoch ist durch vorangegangene Arbeiten bekannt, dass aus Alkin-funktionalisierten Imidazoliumsalzen die entsprechenden NHC-Goldkomplexe trotz zahlreichen Versuchsansätzen nicht synthetisiert werden konnte.¹⁹⁹ Möglicherweise erfolgt eine Koordination des Goldsalzes an das Alkin, wodurch Folgereaktionen eingeleitet werden und die Bildung des Produktes gestört wird. Daher wird an dieser Stelle auf die Darstellung des Goldkomplexes verzichtet.

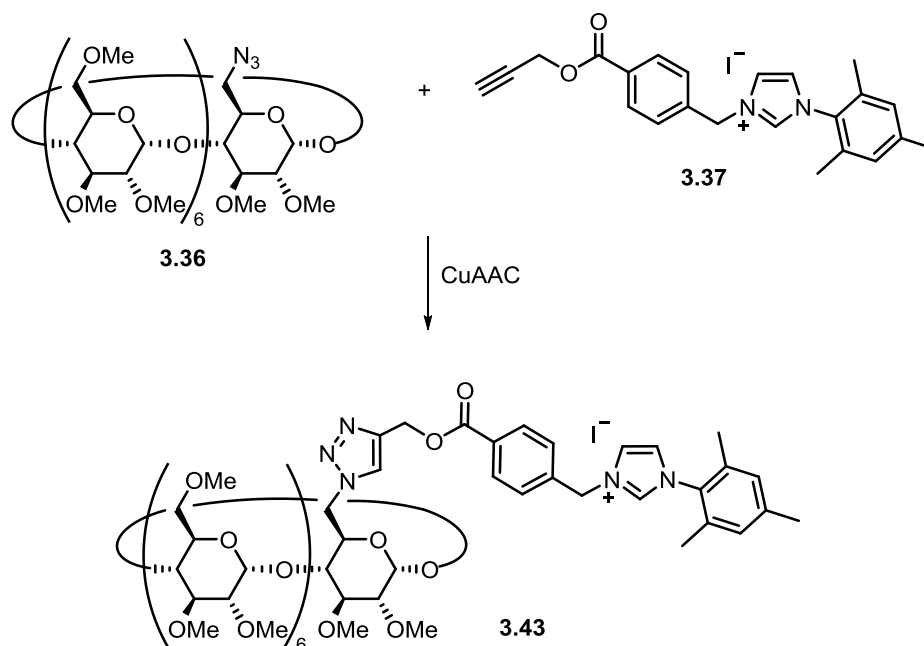
Des Weiteren wurde ein Alkin-basiertes Imidazoliumsalz hergestellt, welches kompakter ist und sich deutlich strukturell von dem zuvor dargestellten Alkin unterscheidet (Schema 3.24).



Schema 3.24: Syntheschema zur Darstellung des Imidazoliumsalzes **3.38**.

Ausgehend von *N*-Mesitylimidazol wurde durch Substitution von Propargylbromid **3.42** das gewünschte Imidazoliumsalz **3.38** mit einer 80%igen Ausbeute dargestellt.

Mit den nun verfügbaren Ausgangsmaterialien konnte die Darstellung der PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkatalysatoren untersucht werden. Wie im obigen Abschnitt, wurde die Reaktion der Imidazoliumsalze mit der Cyclodextrineinheit und anschließender Transmetallierung gewählt. Die ersten Optimierungsversuche wurden mit Imidazoliumsalz **3.37** und PM- β -Cyclodextrin-Azid **3.36** durchgeführt (Schema 3.25).



Schema 3.25: CuAAC zur Synthese von **3.43**.

Die Optimierungsreaktionen wurden allesamt mit einem leichten Überschuss an Azid durchgeführt und die Lösungsmittelgemische, falls nicht anders vermerkt, im Verhältnis von 1:1 eingesetzt. Bei dieser Versuchsreihe startete die Untersuchung mit einem Kupfer(I)-Salz,

in dessen Gegenwart der Einsatz von Reduktionsmitteln nicht erforderlich war. Die durchgeführten Synthesen wurden in der folgenden Tabelle 3.4 zusammengefasst.

Tabelle 3.4: Optimierung der Reaktionsbedingungen der CuAAC zur Synthese von **3.43**.

Eintrag	[Cu]	Additive	Lösungsmittel	T	t	Ausbeute
1	CuI(PPh ₃) (0.1 Äq.)	-	DMF	80 °C ^[a]	2 d	8%
2	CuI (0.25 Äq.)	NaAsc (0.25 Äq.) Na ₂ CO ₃ (1.0 Äq.)	DMF/H ₂ O	80 °C ^[a]	2 d	49%
3	CuSO ₄ (0.05 Äq.)	NaAsc (0.15 Äq.) TBTA (0.2 Äq.)	DMSO/H ₂ O	50 °C ^[a]	6 d	37%
4 ^[b]	CuSO ₄ (0.1 Äq.)	NaAsc (0.2 Äq.) DIPEA (0.2 Äq.)	THF/H ₂ O	RT	2 d	Spuren ^[c]
5	CuSO ₄ (0.2 Äq.)	NaAsc (0.25 Äq.) Na ₂ CO ₃ (0.25 Äq.)	tBuOH/H ₂ O	RT	2 d	40%
6	CuSO ₄ (2.3 Äq.)	NaAsc (2.0 Äq.)	DMF/H ₂ O (6:1)	RT	1 d	86%

[a] bei RT kein Umsatz; [b] entgastes Lösungsmittel; [c] mittels HRMS-ESI detektiert.

Eintrag 1 stellt die Click-Reaktion mit 0.1 Äquivalenten Triphenylphosphinkupfer(I)iodid in trockenem DMF als polares Lösungsmittel dar. Nachdem bei Raumtemperatur kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurde die Reaktionsmischung auf 80 °C erhitzt, wobei nach zwei Tagen eine Ausbeute von nur 8% erhalten wurde (Eintrag 1). Anhand der Dünnschichtchromatographie konnte ein unvollständiger Umsatz an Alkin **3.37** beobachtet werden, wodurch die geringe Ausbeute erklärt werden konnte. Schnell wurde erkannt, dass diese Methode für die zu verknüpfenden Bausteine nicht geeignet war und es wurde beschlossen das Katalysatorsystem zu variieren. Eintrag 2 zeigt den Einsatz von Kupfer(I)iodid als Kupferquelle und Natriumascorbat als zusätzliches Reduktionsmittel, da eine langsame Produktbildung vermutet wurde. Auch auf den Zusatz von Natriumcarbonat als Base wurde zurückgegriffen, um die Deprotonierung des Alkins zu beschleunigen. Während bei Raumtemperatur keine Produktbildung beobachtet wurde, konnte das PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz nach einer Reaktionszeit von zwei Tagen bei 80 °C mit einer Ausbeute von 49% isoliert werden. Mittels DC-Kontrolle ließ sich die vollständige Umsetzung der Ausgangsverbindung beobachten, allerdings auch die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten. Obwohl die Reaktion eine extrem langsame

Produktbildung aufweist, konnte auf diesem Weg zumindestens ein geringer Erfolg erreicht werden. In einem weiteren Versuch (Eintrag 3) wurde zusätzlich zu Kupfer(II)sulfat und Natriumascorbat, TBTA eingesetzt, um die Stabilisierung der katalytisch aktiven Oxidationsstufe des Katalysators zu gewährleisten. Es wurde mit DMSO und Wasser ein neues Lösungsmittelgemisch gewählt. Erst unter Temperaturerhöhung auf 50 °C konnte nach sechs Tagen eine Ausbeute von 37% erhalten werden. Auch bei dieser Reaktion wurden Nebenprodukte gebildet und via Dünnschichtchromatographie nachgewiesen. Da im vorherigen Abschnitt (CuAAC zur Synthese von **3.23**) festgestellt wurde, dass der Einfluss von erhöhter Temperatur eine inhibierende Wirkung auf die Bildung des Click-Produktes hat und zeitgleich die Bildung unerwünschter Nebenprodukte begünstigt, wurde daher im Folgenden versucht, die Optimierungsversuche bei Raumtemperatur durchzuführen. In der nächsten Reaktion (Eintrag 4) wurde die CuAAC mit 0.1 Äquivalenten Kupfer(II)sulfat als Katalysator, 0.2 Äquivalenten Natriumascorbat als Additiv und 0.2 Äquivalenten DIPEA als Base durchgeführt. Die Reaktion wurde in einem Gemisch aus THF/Wasser bei Raumtemperatur durchgeführt. Da allerdings nach zwei Tagen kaum Umsatz erkennbar war, wurde die Reaktion abgebrochen und das Produkt nur in Spuren erhalten. In einem weiteren Versuch (Eintrag 5) wurde zu Kupfer(II)sulfat Natriumascorbat und Natriumcarbonat zugesetzt und das Reaktionsgemisch in *t*BuOH/Wasser zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das gewünschte Imidazoliumsalz wurde mit 40%iger Ausbeute erhalten. Dieses Ergebnis war sehr erfolgsversprechend, da keine Nebenprodukte zu beobachten waren und ließ vermuten, dass die zu untersuchende Reaktion ohne Temperaturerhöhung optimiert werden konnte. Da bis zu diesem Punkt nur mit katalytischen Mengen Kupfer und Additiven gearbeitet wurde, sollte im Folgenden der Einsatz von stöchiometrischen Mengen untersucht werden. Der Eintrag 6 stellt die Reaktion mit 2.3 Äquivalenten Kupfer(II)sulfat und 2.0 Äquivalenten Natriumascorbat dar. Dabei wurde als Lösungsmittel ein Gemisch aus DMF/Wasser (6:1) gewählt und nach einer Reaktionszeit von einem Tag konnte das gewünschte PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **3.43** mit einer Ausbeute von 86% erhalten werden.

Zur Charakterisierung des erhaltenen Triazols wurden NMR- und Massenspektren aufgenommen. Für $[M+H]^+$: $C_{85}H_{133}N_5O_{36}^+$ 1799.8719 ergab sich eine Masse von 1799.8662. Anhand des 1H -NMR-Spektrums konnte ein neues Signal bei $\delta = 7.81$ ppm beobachtet

werden, welches sich dem Proton des Triazolrings zuordnen lässt und wie bereits erläutert ein charakteristisches Merkmal für das Gelingen der Reaktion ist (Abbildung 3.19).

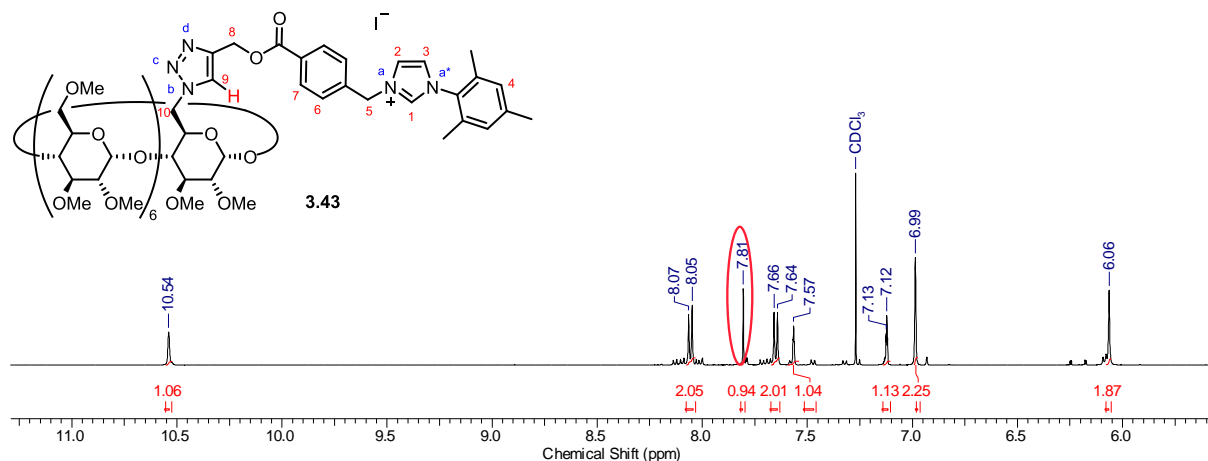


Abbildung 3.19: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Click-Produktes **3.43**.

Des Weiteren ist das Signal des Alkin-Imidazoliumsalzes **3.37** bei $\delta \approx 2.5$ ppm im Spektrum nicht mehr vorzufinden, genauso wie die beiden spezifischen Alkin-Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum im Bereich von $\delta = 75\text{--}80$ ppm, sodass die Isolierung des gewünschten Produktes kaum mehr angezweifelt werden kann. Mittels ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum konnte zusätzlich bestätigt werden, dass sich bei dem erhaltenen amorphen Feststoff um ein Triazol handeln muss, da Kopplungen der Stickstoffatome mit dem Triazolproton zu erkennen sind (Abbildung 3.20). Da der Vorteil einer Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition die selektive Synthese 1,4-disubstituierter 1,2,3-Triazole ist, sollte daher eine Aussage hinsichtlich der Regioselektivität der Reaktion getroffen und die Reaktion auf die Selektivität überprüft werden.

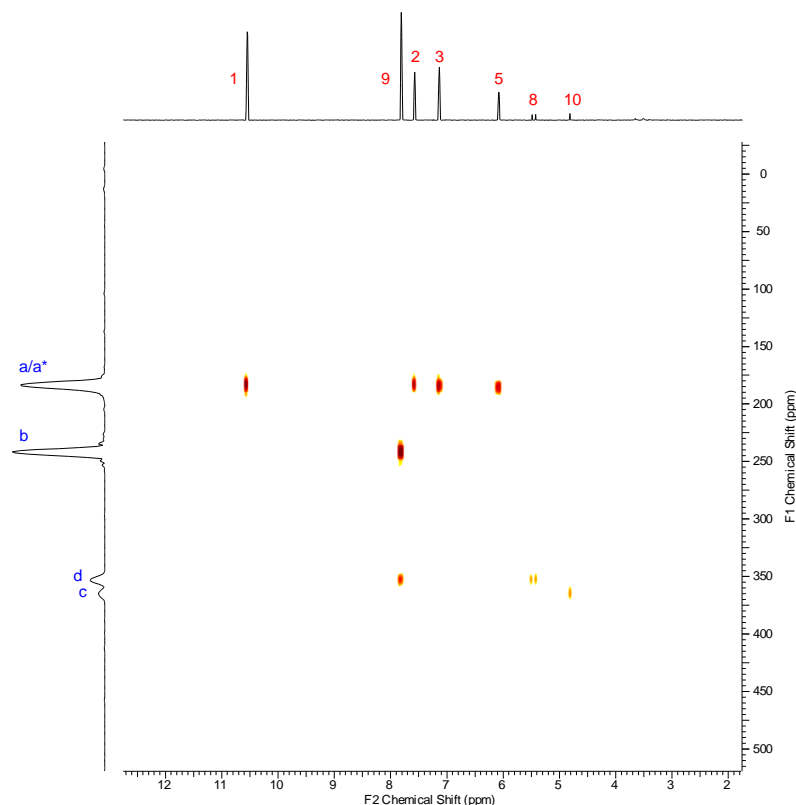


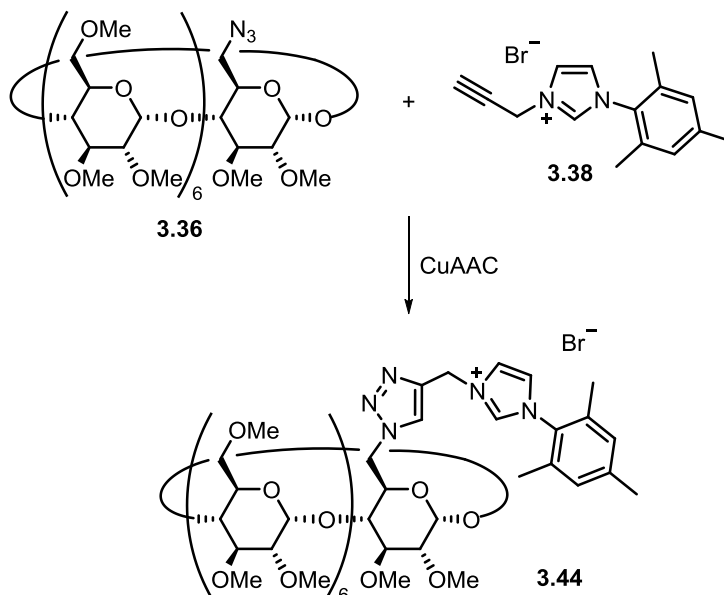
Abbildung 3.20: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des Click-Produktes **3.43**.

Das 2D-Spektrum stellt ähnliche Ergebnisse wie die im vorherigen Abschnitt durchgeführte Click-Reaktion mit **3.13** und **3.14** dar. Die Stickstoffatome a und a* gehören dem delokalisierten System des Imidazolrings an und koppeln neben dem Imidazolproton 1 auch mit den beiden Protonen 2 und 3 der ungesättigten Bindung des Imidazols. Zusätzlich wird eine Kopplung zur benachbarten CH_2 -Gruppe 5 deutlich. Signal b stellt das Stickstoffatom dar, welches eine direkte Bindung zur Cyclodextrineinheit hat. Ausschließlich die Kopplung zum Triazolproton 9 ist hierbei zu erkennen. Des Weiteren kann dem Spektrum entnommen werden, dass das Signal d ebenfalls mit dem Triazolproton 9 koppelt und auch eine schwache Interaktion mit der in näherer Umgebung befindliche CH_2 -Gruppe 8 eingeht. Das dritte Stickstoffatom im Triazolring c zeigt lediglich eine Kopplung zu der CH_2 -Gruppe 10 des Cyclodextrins. Anhand des Kopplungsmusters der Stickstoffe mit den Protonen konnte das erhaltene Triazol eindeutig als das 1,4-Regioisomer identifiziert werden.

Ein weiterer Punkt, den es zu untersuchen galt, war die Auswirkung der elektronischen und sterischen Veränderungen des Imidazoliumsalzes auf die CuAAC. Da der Versuch zur Darstellung des PM- β -Cyclodextrin-basierten Triazol-Imidazoliumsalzes **3.43** via Click-Chemie erfolgreich war und das Produkt mit einer guten Ausbeute erhalten werden konnte, wurden

diese Reaktionsbedingungen auch für die Click-Reaktion des Substrates **3.38** mit PM- β -CD-Azid **3.36** herangezogen (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: Optimierung der Reaktionsbedingungen der CuAAC zur Synthese von **3.44**.



Eintrag	[Cu]	Additive	Lösungsmittel	t	Ausbeute
1	CuSO ₄ (2.3 Äq.)	NaAsc (2.0 Äq.)	DMF/H ₂ O	1 d	25%
2	CuI (0.2 Äq.)	NaAsc (0.2 Äq.) Na ₂ CO ₃ (1.0 Äq.)	DMF/H ₂ O	2 d	10%
3	CuSO ₄ (0.3 Äq.)	NaAsc (0.6 Äq.) DIPEA (0.6 Äq.)	THF/ H ₂ O	1 d	-
4	CuI (0.7 Äq.)	NaAsc (0.5 Äq.) DIPEA (0.9 Äq.)	CH ₃ CN/EtOAc (3:1)	2 d	83%

Falls nicht anders vermerkt, wurden verwendete Lösungsmittelgemische im Verhältnis von 1:1 eingesetzt und die Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt. Da bei den Untersuchungen zuvor festgestellt wurde, dass katalytische Mengen an Kupfer für die Reaktion nicht ausreichend sind, wurde in Eintrag 1 zunächst ein Überschuss an Kupfer(II)sulfat und Natriumascorbat verwendet. Die Umsetzung zu dem entsprechenden 1,2,3-Triazol **3.44** gestaltete sich als schwierig, da mittels DC-Kontrolle beobachtet werden konnte, dass die Produktbildung im Vergleich zu dem Click-Produkt **3.43** deutlich verlangsamt war und parallel dazu Nebenprodukte gebildet wurden. Die Reaktion wurde nach zwei Tagen abgebrochen und das gewünschte Produkt konnte auf diesem Weg lediglich

mit einer Ausbeute von 25% erhalten werden. Vermutlich musste für dieses System ebenfalls eine Versuchsreihe zur Optimierung durchgeführt werden, um eine geeignete Methode zu ermitteln. Daher wurde in Eintrag 2 die Kupferquelle zu Kupfer(I)iodid geändert und zusätzlich Natriumcarbonat als Base eingesetzt. Des Weiteren wurde die Stöchiometrie des Katalysatorsystems auf katalytische Mengen reduziert, um Nebenreaktionen vorzubeugen. Es zeigte sich erneut in dem Lösungsmittelgemisch DMF/H₂O eine sehr langsame Produktbildung, sodass die Reaktion nach zwei Tagen abgebrochen wurde und dabei lediglich eine Ausbeute von 10% isoliert werden konnte. Der nächste Versuch (Eintrag 3) wurde in einem Gemisch aus THF/H₂O durchgeführt und die Base DIPEA wurde eingesetzt. Die Äquivalente wurde leicht auf 0.3 Äquivalente Kupfer(II)sulfat bzw. 0.6 Äquivalente Natriumascorbat erhöht. Jedoch zeigte die Reaktion keine Produktbildung und der Ansatz wurde verworfen. In Eintrag 4 wurde die Reaktion unter den Reaktionsbedingungen durchgeführt, die bei der ersten Syntheseroute der Triazole über das PM- β -Cyclodextrin-Alkin **3.13** und dem Imidazoliumsalz **3.14** als Azid-Komponente gute Ausbeuten lieferte. Mit Kupfer(I)iodid, Natriumascorbat und DIPEA konnte das gewünschte Imidazoliumsalz **3.44** mit einer 83%igen Ausbeute erhalten werden. Ein Ausschnitt des dazugehörigen ¹H-NMR-Spektrums wird in Abbildung 3.21 dargestellt.

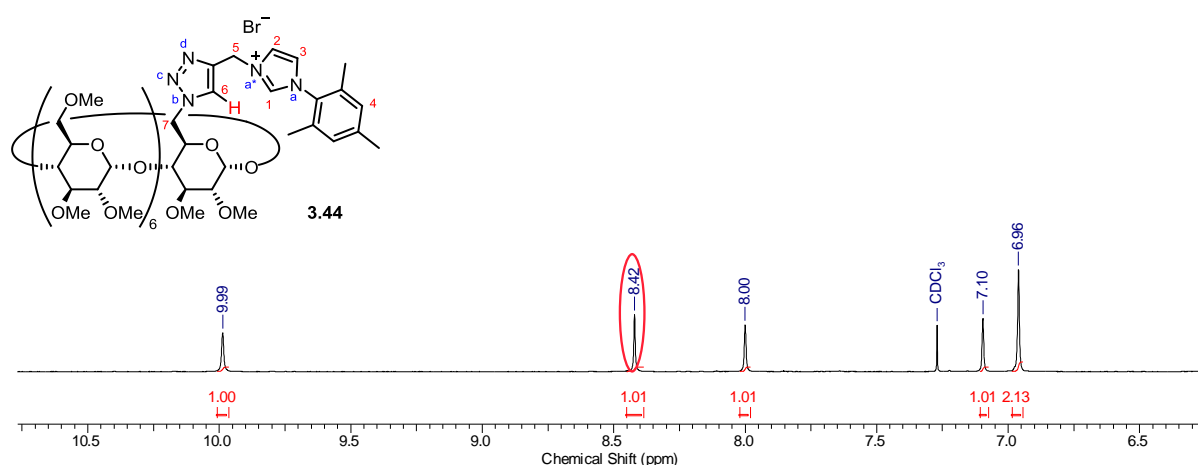


Abbildung 3.21: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Click-Produktes **3.44**.

Auch hierbei wurde ein neues Signal bei $\delta = 8.42$ ppm ersichtlich, welches dem Triazolproton zugeschrieben werden konnte. Eine zusätzliche Aussage über die Selektivität dieser CuAAC konnte anhand des ¹H-¹⁵N-HMBC-Spektrums getroffen werden (Abbildung 3.22).

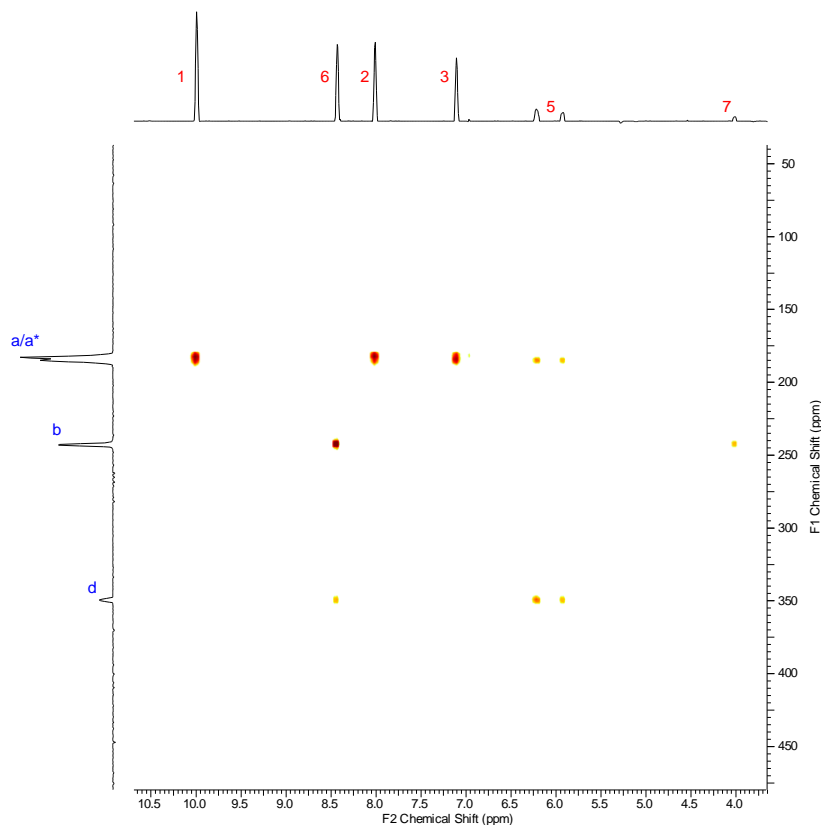


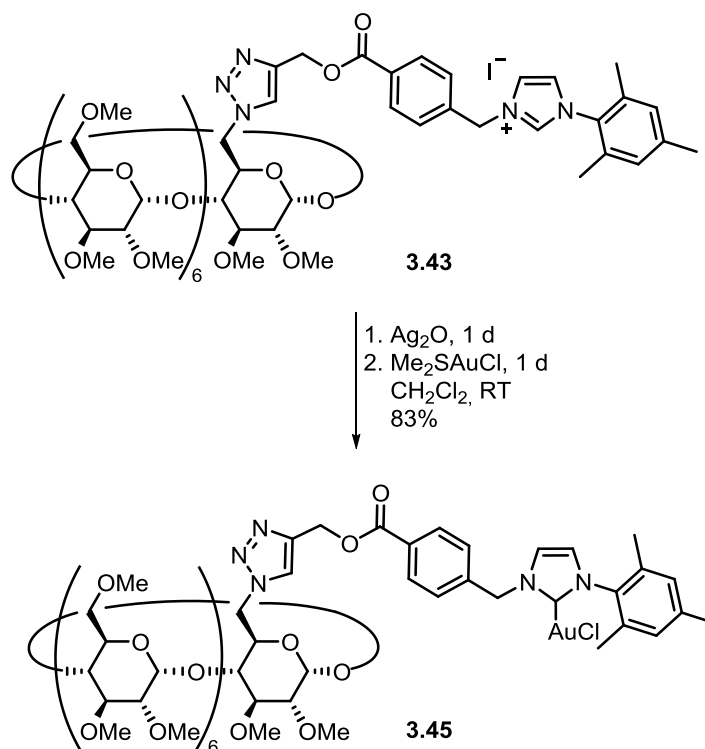
Abbildung 3.22: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des Click-Produktes **3.44**.

Wieder zeigt sich zunächst die Kopplung der beiden Imidazol-Stickstoffatome a/a* mit dem zwischen ihnen liegenden Imidazolproton 1. Die Signale 2 und 3 stehen für die beiden verbleibenden Protonen im Imidazolring und koppeln ebenfalls mit den Imidazol-Stickstoffatomen. Diese weisen noch eine weitere besondere Kopplung mit den diastereotopen Protonen 5 der verbrückenden CH_2 -Gruppe auf, die jedoch schwächer ausfällt, da nur eines der beiden Stickstoffatome a/a* über zwei Bindungen mit den Protonen interagiert. Dieses Kopplungsmuster findet sich auch bei der Betrachtung des Stickstoffatoms d wieder. Die dabei etwas stärker ausgeprägte Kopplung stammt von dem Proton, das dem Stickstoffatom zugewandt ist. Zusätzlich ist die Kopplung zu dem Triazolproton 6 zu erkennen. Dieses Proton koppelt ebenfalls mit dem Stickstoffatom b, und eine schwache Kopplung von b mit der CH_2 -Gruppe 7 des Cyclodextrins ist gleichfalls ersichtlich. Das zentrale Stickstoffatom des 1,2,3-Triazols ist im Spektrum aufgrund der sehr schwachen Interaktion nicht zu erkennen.

Des Weiteren lieferte die massenspektrometrische Analyse für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{77}\text{H}_{126}\text{N}_5\text{O}_{34}^+$ 1664.8279 eine Masse von 1664.8291, und konnte die Bildung des Produktes zusätzlich bestätigen.

3.3.4 Darstellung β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe

Anschließend sollten die erhaltenen PM- β -Cyclodextrin-basierten Imidazoliumsalze in die entsprechenden Goldkomplexe umgewandelt werden. Da die Transmetallierung nach der Methode von NOLAN bei den vorherigen Umsetzungen zu NHC-Goldkomplexen erfolgreich war, wurde diese auch hier verwendet (Schema 3.26).



Schema 3.26: Synthese des PM- β -CD-NHC-Goldkomplexes **3.45**.

Analog zu **3.30** wurde auch bei dieser Synthese das Imidazoliumsalz **3.43** zunächst 24 Stunden mit Silber(I)oxid behandelt und nach inerte Abtrennung des *in situ* gebildeten Silberkomplexes für weitere 24 Stunden mit Dimethylsulfidgold(I)chlorid versetzt. Nachdem durch Zugabe von Pentan ein blassgelber Feststoff ausgefällt wurde, konnte eine 83%ige Ausbeute des Komplexes **3.45** festgestellt werden. Die Analytik mittels Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie ergab, dass der gewünschte PM- β -Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplex tatsächlich isoliert werden konnte.

Dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnte das Fehlen des Imidazolprotons entnommen werden, welches sich bei $\delta \approx 10.6$ ppm befinden müsste (Abbildung 3.23).

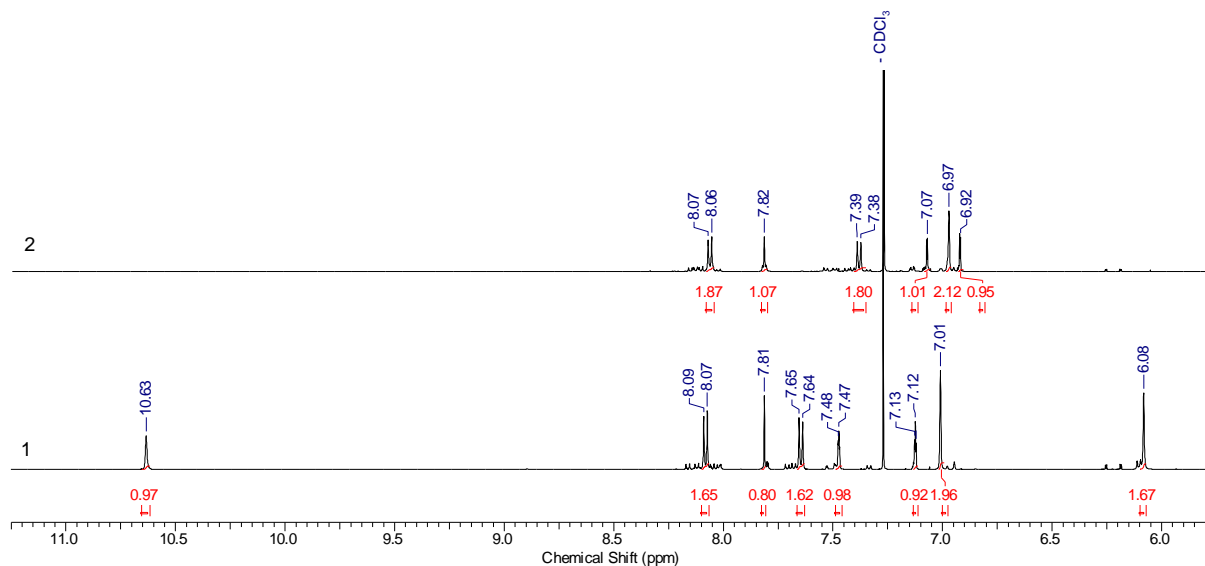
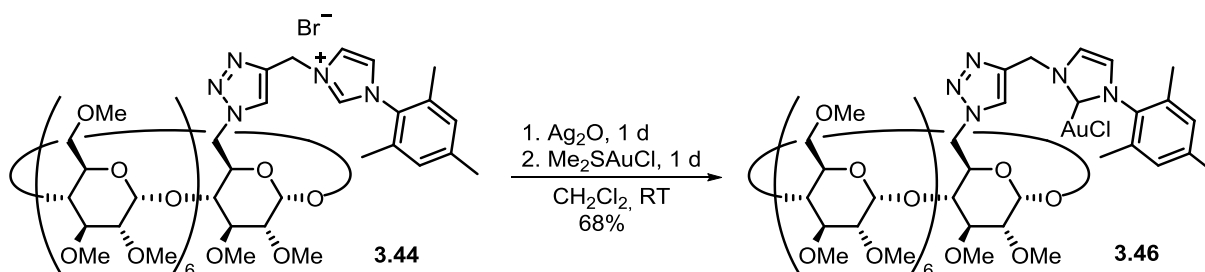


Abbildung 3.23: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Click-Produktes **3.43** (1) und des Goldkomplexes **3.45** (2).

Einen weiteren Beweis für die Bildung des gewünschten Produktes liefert die Massenspektrometrie. Die berechnete Masse für $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{85}\text{H}_{132}\text{AuN}_5\text{O}_{36}^+$ beläuft sich auf 1995.8312 und konnte als 1995.8259 ermittelt werden. Durch die oben aufgeführten Charakterisierungsmethoden konnte somit nachgewiesen werden, dass sich bei dem isolierten Feststoff um das gewünschte Zielmolekül handelt.

Die Reaktion des Imidazoliumsalzes **3.44** zu dem entsprechenden NHC-Goldkomplex **3.46** wurde analog zu den vorherigen Transmetallierung durchgeführt (Schema 3.27).



Schema 3.27: Synthese des PM- β -CD-NHC-Goldkomplexes **3.46**.

Der gewünschte Goldkomplex konnte an dieser Stelle mit einer Ausbeute von 68% isoliert werden.

Die Massenspektrometrie lieferte für $[M]^+ C_{77}H_{125}N_5O_{34}^+$ eine Masse von 1860.7876 (berechnet: 1860.7871). Das aufgenommene 1H -NMR-Spektrum des Produktes wird in Abbildung 3.24 mit dem der Ausgangsverbindung verglichen und dadurch die Bildung des gewünschten β -Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexes **3.46** nachgewiesen.

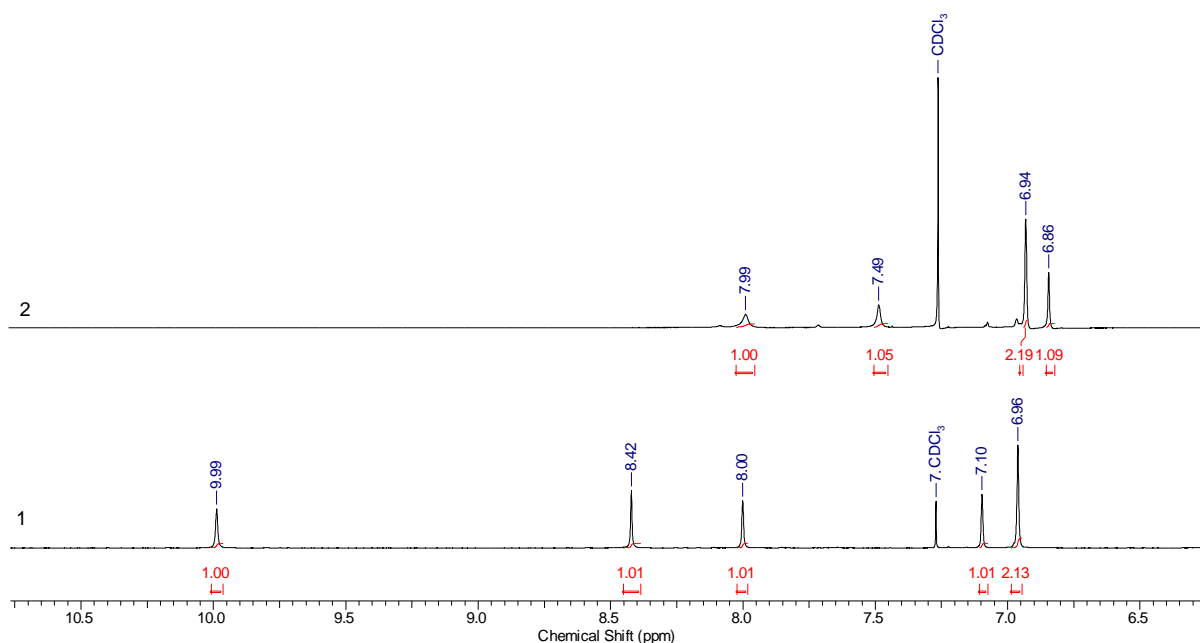


Abbildung 3.24: 1H -NMR-Spektren des Click-Produktes **3.44** (1) und des Goldkomplexes **3.46** (2).

3.3.5 Untersuchung der katalytischen Aktivität

Im weiteren Verlauf dieser Untersuchung wurde die katalytische Aktivität der synthetisierten PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe in Cycloisomerisierungsreaktionen des α -Hydroxyallens **1.45** überprüft. Die Goldkomplexe, die erfolgreich dargestellt wurden, werden zunächst in Abbildung 3.25 zusammengefasst.

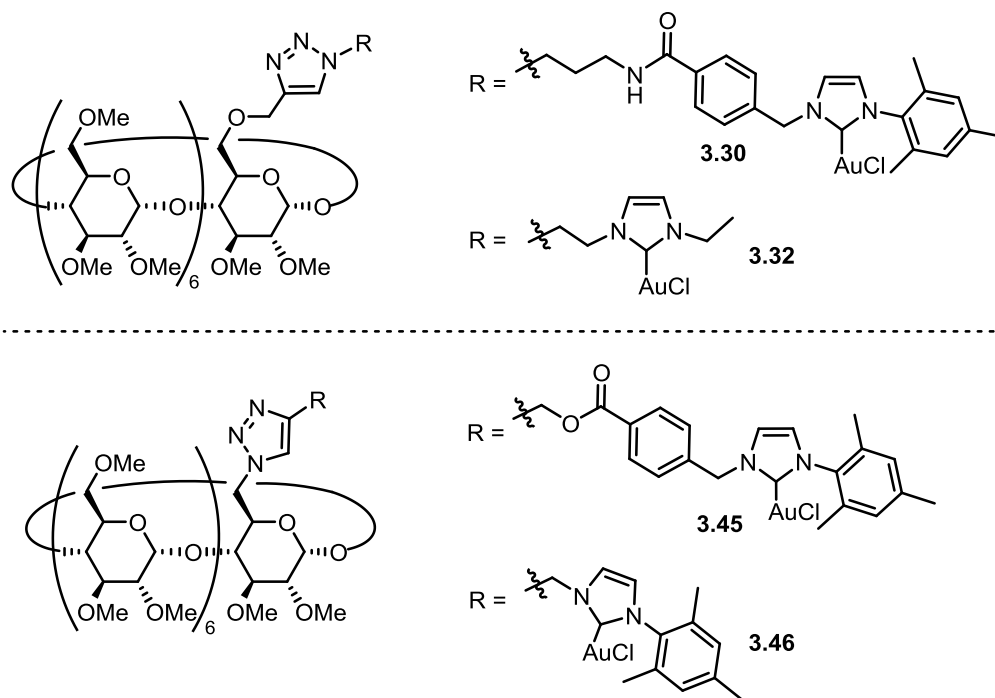
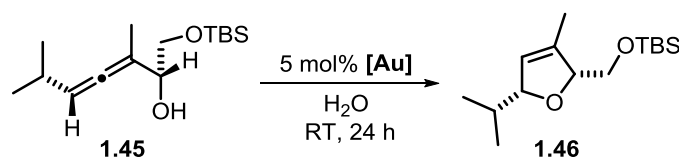


Abbildung 3.25: Mittels CuAAC synthetisierte PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe.

In den Cycloisomerisierungen, die in Dichlormethan mit 5 mol% des Katalysators und des Silbersalzes AgOTf durchgeführt wurden, zeigten alle PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe eine gute katalytische Aktivität. Doch im Vergleich zu den Goldkomplexen in Kapitel 2, die bereits nach fünf Minuten einen vollständigen Umsatz erreichen konnten, verlängerte sich hierbei die Reaktionszeit auf zwei bis vier Stunden, bis die vollständige Umsetzung des Allens erreicht werden konnte. Die Reaktionen wurden zusätzlich auch ohne den Zusatz eines Silberadditivs durchgeführt, wobei ähnliche Ergebnisse erzielt wurden. Die Aktivierung des Goldkomplexes war hierbei also ebenfalls nicht zwingend erforderlich.

Im nächsten Schritt wurde die Wiederverwendbarkeit der Goldkomplexe in Wasser untersucht. Die PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe wurden in Wasser gelöst und die Reaktionslösung anschließend mit α -Hydroxyallen **1.45** versetzt. Aufgrund der langsamen Produktbildung, wurden alle Reaktionen nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden beendet, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen. Hierbei wurde das Produkt mittels Extraktion mit Diethylether und Pentan aus der wässrigen Reaktionslösung entfernt. Der Katalysator verblieb in der Lösung und wurde somit für einen erneuten Einsatz bereitgestellt. Die Umsätze wurden mittels Gaschromatographie bestimmt und in Tabelle 3.6 veranschaulicht.

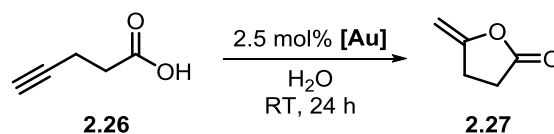
Tabelle 3.6: Katalysatorrecycling bei der Cycloisomerisierung des α -Hydroxyallens **1.45** zum Dihydrofuran **1.46** in Wasser.

Umsatz ^[a] in %				
Eintrag	PM- β -CD-NHC-Goldkomplex	Cyclus 1	Cyclus 2	Cyclus 3
1	3.30	>99	82	72
2	3.32	99	81	78
3	3.45	97	96	80
4	3.46	98	91	88

[a] Umsätze wurden mittels GC-FID ermittelt.

Der Tabelle kann entnommen werden, dass die verwendeten NHC-Goldkomplexe bezüglich ihrer Reaktivität ähnliche Resultate aufweisen. Alle Goldkomplexe konnten bei der Cycloisomerisierung in Wasser mit guten Umsätzen bis zu dreimal eingesetzt werden. Wurden die Reaktionen mit AgOTf als Silberadditiv durchgeführt, so wurden die Ausbeuten mit steigender Anzahl der Cyclen deutlich herabgesenkt, sodass die Stabilität der Goldkomplexe durch den Zusatz von Silberadditiven beeinträchtigt wurde.

Ferner wurde das Katalysatorrecycling der NHC-Goldkomplexe in der Cycloisomerisierung von Pent-4-ensäure **2.26** untersucht (Schema 3.28). Dadurch sollte die Stabilität der Verbindungen in saurem Medium überprüft werden.

**Schema 3.28:** Cycloisomerisierung von Pent-4-ensäure **2.26** zum Lacton **2.27**.

Hierbei konnten die Katalysatoren über drei Cyclen wiederverwendet werden und nach jedem Cyclus wurde ein quantitativer Umsatz erreicht. Die mögliche Bildung des Alkin-Hydratisierungsproduktes und die Zersetzung der Goldkomplexe wurden nicht beobachtet.

Aufgrund der guten katalytischen Aktivität der synthetisierten PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe in einem organischen Lösungsmittel und vor allem auch in Wasser können sie in weiteren Anwendungen Einsatz finden.

3.4 Zusammenfassung

Im diesem Kapitel lag der Fokus auf der Synthese von 1,2,3-Triazol-verknüpften PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzen mittels Kupfer-katalysierter Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC), die erfolgreich realisiert werden konnte. Anschließend wurden die Click-Produkte in die entsprechenden Goldkomplexe überführt. Die Darstellung der Imidazoliumsalze erfolgte über zwei Syntheserouten. Zum einen konnte die 1,3-dipolare Cycloaddition ausgehend von einem β -Cyclodextrin-Azid durchgeführt werden und zum anderen mit einem β -Cyclodextrin-Alkin. Als Kupplungspartner für diese Verbindungen wurden diverse NHC-Imidazoliumsalze verwendet, die eine Alkin- bzw. Azid-Funktionalität enthielten. Die dargestellten Triazol-verknüpften PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalze werden mit den bei der CuAAC erhaltenen Ausbeuten in Abbildung 3.26 verdeutlicht.

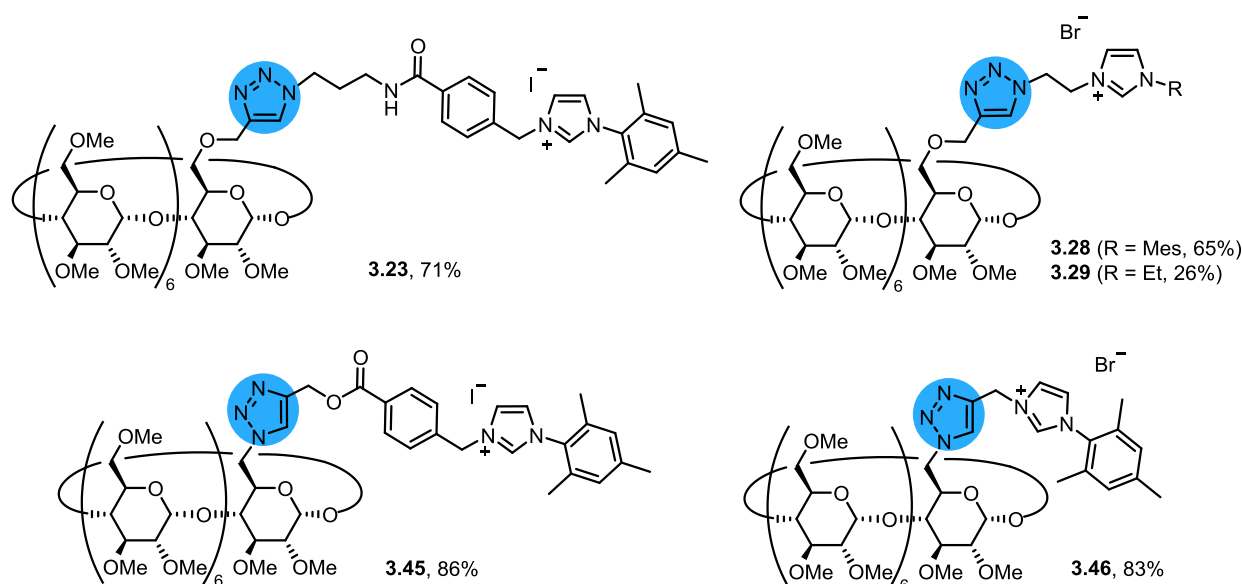


Abbildung 3.26: 1,2,3-Triazol-verknüpfte PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalze via CuAAC.

Durch Optimierung der CuAAC mit Katalysator-, Additiv-, und Lösungsmittelscreening war es möglich, Reaktionsbedingungen zu finden, die moderate bis gute Ausbeuten in der Verknüpfung der beiden Bausteine lieferten. Anhand des Kopplungsmusters in ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektren konnten die erhaltenen Produkte eindeutig als 1,4-disubstituierte Triazole identifiziert werden. Die Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition konnte somit in einer regioselektiven Synthese zu luftstabilen NHC-Vorläufern durchgeführt werden. Die Umsetzung zu den entsprechenden Goldkomplexen über die Transmetallierung gelang mit Ausbeuten zwischen 52%-83%, wobei die Reaktion von **3.28** lediglich in Spuren erfolgte.

Als ein alternativer Zugang zu Goldkomplexen wurde die Click-Reaktion am Ende der Syntheseroute zur Verknüpfung des PM- β -Cyclodextrin-Alkins **3.13** mit den NHC-Goldkomplexen **3.33** und **3.34** durchgeführt. In beiden Fällen fand keine Transmetallierung zwischen dem Goldkomplex und dem Kupfersalz statt und die Ausbeute konnte sogar im Gegensatz zur ersten Route von 74% auf 80% für **3.30** bzw. von 52% auf 77% für **3.32** gesteigert werden.

In der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens konnten alle synthetisierten Goldkomplexe erfolgreich auf ihr Katalysatorrecycling getestet werden. Analog zu den in Kapitel 2 behandelten Goldkomplexen war hierbei der Zusatz von Silberadditiven nicht erforderlich. Die Ausbeuten lagen über drei Cyclen im guten bis sehr guten Bereich. Zusätzlich zeigten die Komplexe eine erhebliche Stabilität in niedrigem pH-Bereich, da die Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure erfolgreich durchgeführt werden konnte, ohne die Zersetzung der Goldkomplexe zu beobachten.

3.5 Experimenteller Teil

3.5.1 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

AAV 3.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von NHC-Imidazoliumsalzen

Zu einer Lösung des Imidazols (1.0 Äq.) in trockenem Aceton (1.0 mL/mmol) wurde 1,2-Dibromethan (3.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 60 °C gerührt und auf RT abgekühlt. Nach Filtrieren wurde der Feststoff mit Acetonitril gewaschen im Vakuum getrocknet und das Filtrat säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 3.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Azid substituierten Imidazoliumsalzen

Zu einer Lösung des Imidazoliumsalzes (1.0 Äq.) in Wasser (3.0 mL/mmol) wurde NaN_3 (1.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 100 °C gerührt, auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt umgesetzt.

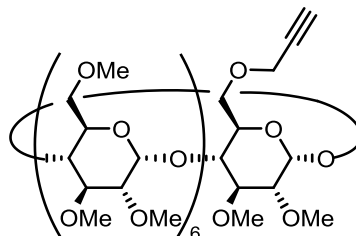
AAV 3.3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aufarbeitung der Kupfer-katalysierten Click-Reaktion

Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in einer wässrigen Natrium-EDTA-Lösung (0.1M) aufgenommen und mehrmals mit einem Gemisch aus EtOAc/MeOH (95:5) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in wenig CH_2Cl_2 oder EtOAc gelöst und das gewünschte Produkt mit Et_2O oder Pentan ausgefällt. Gegebenenfalls wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Synthese der Komponenten für die CuAAC (β -CD-Alkin und NHC-Azid)

6^A-Deoxy-6^A-O-propargyl-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextrin (**3.13**)

HC-147



Propargylalkohol (0.28 mL, 4.77 mmol, 25.0 Äq.) wurde in 20 mL trockenem DMF gelöst und NaH (60% in Mineralöl, 268 mg, 3.82 mmol, 0.8 Äq.) langsam zugegeben. Das Gemisch wurde vier Stunden bei RT gerührt und unter Eiskühlung mit PM- β -CD-OTs (300 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde über Nacht bei RT gerührt, durch Zugabe von 5.0 mL Wasser hydrolysiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl_3 aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde schließlich über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , EtOAc/MeOH 2.5 Vol%) konnte das gewünschte Alkin **3.13** (248 mg, 0.17 mmol, 89%) als weißer kristalliner Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 5.08-5.11 (m, 7 H), 4.13-4.23 (m, 2 H), 3.76-3.83 (m, 14 H), 3.34-3.63 (m, 81 H), 3.14-2.17 (m, 7 H), 2.42 (m, 1 H) ppm.

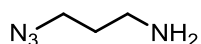
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 98.6-99.0, 81.9-82.0, 81.6-81.7, 80.0-80.5, 79.7, 74.5, 70.6-71.4, 68.7, 61.2-61.4, 58.8, 58.2-58.5 ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{65}\text{H}_{113}\text{O}_{35}^+$ 1453.7057, gefunden: 1453.7058.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴³

3-Azidopropylamin (**3.18**)

HC-209



3-Bromopropylamin-Hydrobromid (3.50 g, 16.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 mL Wasser gelöst und eine Lösung aus NaN_3 (3.43 g, 52.8 mmol, 3.3 Äq.) in 15 mL Wasser wurde langsam

zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei 100 °C gerührt und unter Eiskühlung mit 50 mL Et₂O verdünnt. Portionsweise wurde Kaliumhydroxid (4.31 g, 76.6 mmol, 4.8 Äq.) zugegeben, sodass die Innentemperatur unter 10 °C blieb. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mehrmals mit Et₂O extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Schließlich wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das gewünschte Produkt **3.18** (1.64 g, 16.0 mmol, quant.) als blassgelbes Öl isoliert.

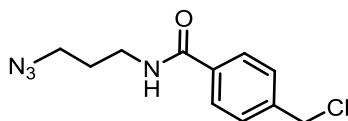
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.37 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.80 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.73 (quin, J = 6.7 Hz, 2 H), 1.21 (s, 2 H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 49.1, 39.3, 32.4 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴⁶

N-(3-Azidopropyl)-4-(chloromethyl)benzamid (3.19)

HC-218



4-(Chloromethylbenzoyl)chlorid (1.00 g, 5.29 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 mL trockenem CH₂Cl₂ gelöst und unter Eiskühlung mit DMAP (0.13 g, 1.06 mmol, 0.2 Äq.), Pyridin (0.9 mL, 10.6 mmol, 2.0 Äq.) und 3-Azidopropylamin (0.53 g, 5.29 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 50:1 zu 5:1) konnte das gewünschte Produkt **3.19** (0.70 g, 2.75 mmol, 52%) als blassgelber Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.51 (br, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.56 (quin, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.45 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.92 (quin, J = 6.5 Hz, 2 H) ppm.

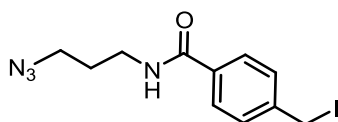
²⁴⁶ K. Zeitler, I. Mager, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1851-1857.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.0, 140.9, 134.4, 128.7, 127.3, 49.6, 45.3, 37.9, 28.7$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁹

***N*-(3-Azidopropyl)-4-(iodmethyl)benzamid (3.20)**

HC-221



N-(3-Azidopropyl)-4-(chloromethyl)benzamid (983 mg, 3.89 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 40 mL trockenem Aceton gelöst, NaI (991 mg, 6.61 mmol, 1.7 Äq.) zugegeben und die Reaktion über Nacht bei 60 °C gerührt. Nach Zugabe von Et_2O , wurde die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen und mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um das *N*-(3-Azidopropyl)-4-(iodomethyl)benzamid **3.20** (1.33 mg, 3.86 mmol, 99%) als weißer Feststoff zu erhalten.

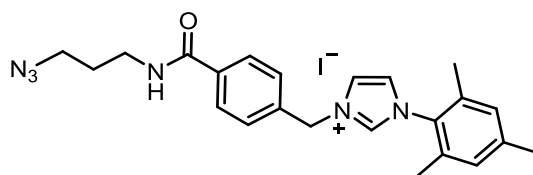
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.40 (br, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.56 (quin, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 3.46 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 1.92 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.0, 143.0, 133.8, 129.0, 127.4, 49.7, 37.9, 28.7, 3.9$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁹

3-(4-(3-Azidopropylcarbamoyl)benzyl)-1-mesitylimidazol-3-iumiodid (3.14)

HC-296



N-(3-azidopropyl)-4-(iodomethyl)benzamid (1.36 g, 3.95 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-Mesitylimidazol (810 mg, 4.35 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 40 mL trockenem Aceton gelöst und die Reaktion über Nacht bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu 5:1)

konnte das gewünschte Produkt **3.14** (1.60 mg, 3.02 mmol, 76%) als blassgelber Feststoff isoliert werden.

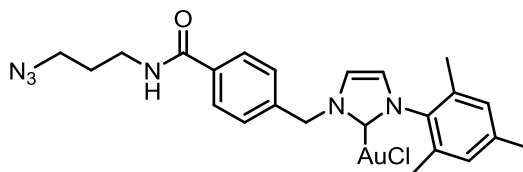
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.99 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.82 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.52 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.15 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.00 (s, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 3.52-3.56 (m, 2 H), 3.43 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.06 (s, 6 H), 1.96 (quin, J = 6.7 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.0, 141.5, 136.9, 135.5, 134.1, 130.4, 129.9, 128.9, 128.5, 123.4, 123.3, 52.6, 49.4, 37.4, 28.8, 21.1, 17.8 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁹

(1-(4-(3-Azidopropylcarbamoyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)gold(I)chlorid (**3.33**)

HC-450



Gemäß AAV 2.3 wurde das Imidazoliumsalz **3.14** (100 mg, 189 μmol , 1.7 Äq.), Silber(I)oxid (25.7 mg, 111 μmol , 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (52.2 mg, 177 μmol , 1.6 Äq.) in 10 mL trockenem CH_2Cl_2 (40 mL/mmol) zusammengegeben. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas CH_2Cl_2 aufgenommen und der NHC-Goldkomplex **3.33** (98.6 mg, 155 μmol , 82%) in kaltem Et_2O ausgefällt.

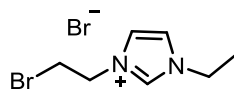
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.96 (s, 2 H), 6.91 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.77 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 3.53 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.44 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.02 (s, 6 H), 1.91 (quin, J = 6.6 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 172.3, 166.9, 139.8, 138.5, 134.8, 134.6, 134.4, 129.4, 127.9, 127.7, 122.9, 120.7, 54.4, 49.5, 37.7, 28.7, 21.1, 17.8 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁹

3-(2-Bromoethyl)-1-ethylimidazol-3-iumbromid (3.22)

HC-607



Gemäß AAV 3.1 wurden 1,2-Dibromethan (2.0 mL, 23.1 mmol, 3.0 Äq.) und *N*-Ethylimidazol (0.74 mL, 7.70 mmol, 1.0 Äq.) in 8.0 mL trockenem Aceton zusammengegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$ zu $5:1$) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das gewünschte Produkt **3.22** (1.31 g, 4.61 mmol, 60%) konnte als gelbes Öl erhalten werden.

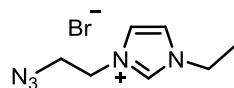
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.36$ (s, 1 H), 7.91-7.86 (m, 2 H), 7.63 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 1.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 136.7, 123.0, 122.8, 50.6, 44.8, 32.1, 15.6$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴⁷

3-(2-Azidoethyl)-1-ethylimidazol-3-iumbromid (3.16)

HC-623



Gemäß AAV 3.2 wurden das Imidazoliumsalz **3.22** (1.31 g, 4.61 mmol, 1.0 Äq.) und NaN_3 (0.30 g, 4.61 mmol, 1.0 Äq.) in 14 mL Wasser gelöst und nach beendeter Reaktion das gewünschte Produkt **3.16** (1.08 g, 4.39 mmol, 95%) als blassgelbes Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.27$ (s, 1 H), 7.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 4.37 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 4.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.87 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 1.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H) ppm.

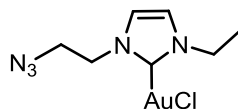
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 136.3, 122.7, 122.3, 49.8, 48.2, 44.3, 15.2$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴⁷

²⁴⁷ G. Gogolieva, J. Durand, O. Dechy-Cabaret, E. Gras, *J. Organomet. Chem.* **2014**, 769, 7-10.

(1-(2-Azidoethyl)-3-ethyl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)gold(I)chlorid (3.34)

HC-MM77



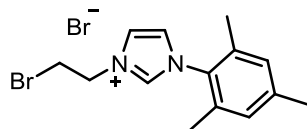
Gemäß AAV 2.3 wurde das Imidazoliumsalz **3.16** (100 mg, 406 μ mol, 1.7 Äq.), Silber(I)oxid (55.4 mg, 239 μ mol, 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (113 mg, 382 μ mol, 1.6 Äq.) in 8.0 mL trockenem CH_2Cl_2 (40 mL/mmol) zusammengegeben. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas CH_2Cl_2 aufgenommen und der NHC-Goldkomplex **3.34** (133 mg, 334 μ mol, 82%) in kaltem Pentan ausgefällt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 4.31-4.22 (m, 4 H), 3.80 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 1.49 (t, J = 7.3 Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 170.4, 121.8, 119.9, 51.7, 50.5, 46.8, 16.5 ppm.

3-(2-Bromoethyl)-1-mesitylimidazol-3-iumbromid (3.21)

HC-557



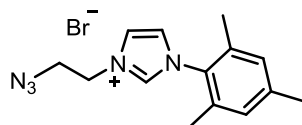
Gemäß AAV 3.1 wurden 1,2-Dibromethan (0.70 mL, 8.05 mmol, 3.0 Äq.) und *N*-Mesitylimidazol (0.50 g, 2.69 mmol, 1.0 Äq.) in 3.0 mL trockenem Aceton zusammengegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20:1 zu 5:1) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das gewünschte Produkt **3.21** (764 mg, 42.0 mmol, 76%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 10.08 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.01 (s, 2 H), 5.24 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.09 (s, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 141.5, 137.9, 134.2, 130.5, 129.8, 124.1, 122.7, 51.4, 31.8, 21.1, 17.6 ppm.

3-(2-Azidoethyl)-1-mesitylimidazol-3-iumbromid (3.15)

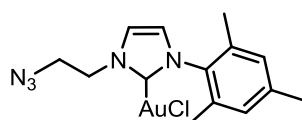
HC-560



Gemäß AAV 3.2 wurden das Imidazoliumsalz **3.21** (1.56 g, 4.17 mmol, 1.0 Äq.) und NaN_3 (271 mg, 4.17 mmol, 1.0 Äq.) in 13 mL Wasser gelöst und nach beendeter Reaktion das gewünschte Produkt **3.15** (1.28 g, 3.81 mmol, 91%) als blassgelber Feststoff isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.60 (t, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.17 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.99 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.15 (s, 2 H), 4.51 (m, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO-d_6): δ = 140.3, 138.0, 134.3, 131.1, 129.3, 124.0, 123.4, 49.7, 48.8, 20.6, 16.9 ppm.

(1-(2-azidoethyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)gold(I)chlorid (3.35)**a. HC-222**

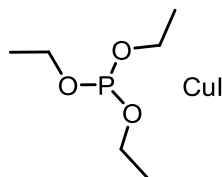
Das Imidazoliumsalz **3.15** (50.0 mg, 149 μmol , 1.0 Äq.) wurde in 8.0 mL trockenem MeOH mit Kaliumtertbutanolat (16.7 mg, 149 μmol , 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (48.2 mg, 164 μmol , 1.1 Äq.) versetzt und über Nacht bei 65 °C gerührt. Nach Zugabe von Aktivkohle wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in wenig MeOH gelöst und in Et_2O ausgefällt. Das gewünschte Produkt **3.35** konnte nur in Spuren erhalten werden.

b. HC-612

Gemäß AAV 2.3 wurde das Imidazoliumsalz **3.15** (100 mg, 297 μmol , 1.7 Äq.), Silber(I)oxid (40.5 mg, 175 μmol , 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (82.4 mg, 280 μmol , 1.6 Äq.) in 12 mL trockenem CH_2Cl_2 (40 mL/mmol) zusammengegeben. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas CH_2Cl_2 aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Der gewünschte NHC-Goldkomplex **3.35** konnte nur in Spuren erhalten werden.

Triethylphosphitkupfer(I)iodid (3.24)

HC-MM52



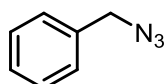
Triethylphosphit (2.7 mL, 15.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 16 mL Benzol (1 mL/mmol) gelöst. Unter Lichtausschluss wurde über einen Zeitraum von zehn Minuten Kupfer(I)iodid (3.00 g, 15.8 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Das Produkt **3.24** (2.48 g, 6.95 mmol, 44%) konnte als weißer Feststoff isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 4.05-3.95 (m, 6 H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 9 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 59.7, 16.4 ppm.

Darstellung von Tris-(benzyltriazolylmethyl)amin (TBTA)**1. Benzylazid (3.25)**

HC-333



Benzylbromid (1.00 g, 5.85 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Gemisch aus 50 mL Wasser/Aceton (1:4) gelöst, langsam mit Natriumazid (570 mg, 8.77 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 20 mL CH_2Cl_2 , wurde die Phasen getrennt, die wässrige Phase mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Schließlich wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das gewünschte Benzylazid **3.25** (760 mg, 5.71 mmol, 98%) als gelbliches Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.32-7.42 (m, 5 H), 4.3 (s, 2 H) ppm.

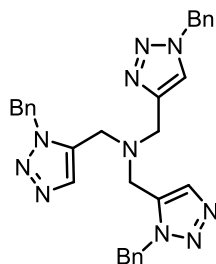
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 135.4, 128.8, 128.2, 54.8 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴⁸

²⁴⁸ L. S. Campbell-Verduyn, L. Mirfeizi, R. A. Dierckx, P. H. Elsinga, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2009**, 2139-2141.

2. Tris(benzyltriazolylmethyl)amin (3.27)

HC-371



Tripropargylamin (0.19 mL, 1.05 mmol, 1.0 Äq.), Benzylazid **3.25** (700 mg, 5.26 mmol, 5.0 Äq.) und 2,6-Lutidin (0.12 mL, 1.05 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 3.0 mL trockenem Acetonitril zusammengegeben. Unter Eiskühlung wurde die Reaktionslösung mit $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (19.6 mg, 52.6 μmol , 0.05 Äq.) versetzt und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert, mit kaltem Acetonitril gewaschen und das gewünschte Tris(benzyltriazolylmethyl)amin **3.27** (496 mg, 935 μmol , 89%) als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.60 (br, 3 H), 7.18-7.30 (m, 15 H), 5.43 (s, 6 H), 3.63 (br, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 134.6, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 128.0, 54.1 ppm.

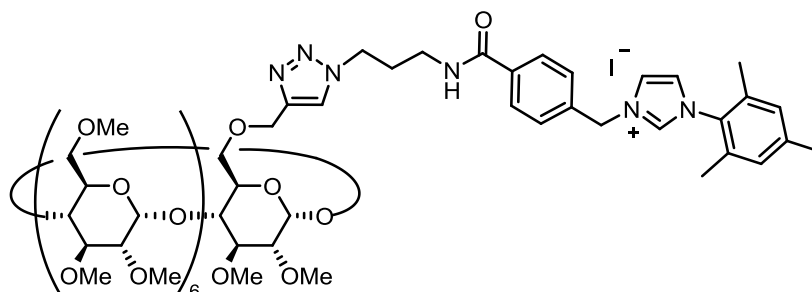
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴⁹

²⁴⁹ W. Wang, J. Wu, C. Xia, F. Li, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3440-3445.

Kupfer-katalysierte Click-Reaktionen

6^A-Deoxy-6^A-O-(3-(4-((3-(4-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbonyl)benzyl))-1-mesitylimidazol-3-ium)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextriniodid (**3.23**)

(a-I)



a. HC-MM55

PM- β -CD-Alkin **3.13** (100 mg, 68.8 μ mol, 1.1 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.14** (33.2 mg, 62.5 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 5.0 mL trockenem DMF gelöst. Zu der Lösung wurde $\text{CuI}(\text{PPh}_3)$ (8.50 mg, 18.9 μ mol, 0.3 Äq.) zugegeben und sieben Tage bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 3.3. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Das gewünschte Imidazoliumsalz **3.23** (7.43 mg, 3.75 μ mol, 6%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{88}\text{H}_{139}\text{N}_6\text{O}_{36}^+$ 1855.9225, gefunden: 1855.9255.

b. HC-MM58

PM- β -CD-Alkin **3.13** (100 mg, 68.8 μ mol, 1.1 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.14** (33.2 mg, 62.5 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 2.0 mL trockenem DMF gelöst. Zu der Lösung wurde $(\text{EtO})_3\text{PCuI}$ **3.24** (11.2 mg, 31.3 μ mol, 0.5 Äq.) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 3.3. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Das gewünschte Imidazoliumsalz **3.23** (5.21 mg, 2.63 μ mol, 4%) wurde als weißer Feststoff isoliert.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{88}\text{H}_{139}\text{N}_6\text{O}_{36}^+$ 1855.9225, gefunden: 1855.9219.

c. HC-MM56

PM- β -CD-Alkin **3.13** (100 mg, 68.8 μ mol, 1.1 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.14** (33.2 mg, 62.5 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 2.0 mL trockenem THF gelöst. Zu der Lösung wurde Kupfer(I)bromid (20.6 mg, 144 μ mol, 2.3 Äq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 3.3. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Das gewünschte Imidazoliumsalz **3.23** (19.3 mg, 9.70 μ mol, 16%) wurde als blassgelber Feststoff isoliert.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M]^+$: $C_{88}H_{139}N_6O_{36}^+$ 1855.9225, gefunden: 1855.9220.

d. HC-MM40

PM- β -CD-Alkin **3.13** (200 mg, 138 μ mol, 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.14** (60.8 mg, 115 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 20 mL trockenem DMF gelöst. Zu der Lösung wurde Kupfer(II)sulfat (42.1 mg, 264 μ mol, 2.3 Äq.) und 5.0 mL einer Lösung aus Natriumascorbat (45.4 mg, 229 μ mol, 2.0 Äq.) in DMF/H₂O (1:1) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 3.3. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Das gewünschte Imidazoliumsalz **3.23** (60.8 mg, 30.6 μ mol, 27%) wurde als blassgelber Feststoff isoliert.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M]^+$: $C_{88}H_{139}N_6O_{36}^+$ 1855.9225, gefunden: 1855.9235.

e. HC-MM53

PM- β -CD-Alkin **3.13** (100 mg, 68.8 μ mol, 1.1 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.14** (33.2 mg, 62.5 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 2.0 mL eines Gemisches aus DMF/H₂O (1:1) gelöst. Zu der Lösung wurde Kupfer(II)sulfat (11.0 mg, 68.8 μ mol, 1.1 Äq.) und Natriumascorbat (16.1 mg, 81.3 μ mol, 1.3 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Mikowellenbestrahlung 30 Minuten bei 80 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 3.3. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Das gewünschte Imidazoliumsalz **3.23** konnte nicht erhalten werden.

f. HC-MM42

PM- β -CD-Alkin **3.13** (100 mg, 68.8 μmol , 1.1 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.14** (33.2 mg, 62.5 μmol , 1.0 Äq.) wurden in 7.5 mL eines Gemisches aus THF/H₂O (1:1) gelöst. Zu der Lösung wurde Diisopropylethylamin (2.2 μL , 12.5 μmol , 0.2 Äq.) gegeben und fünf Minuten bei RT gerührt. Nacheinander wurden Kupfer(II)sulfat (2.0 mg, 12.5 μmol , 0.2 Äq.) und 2.5 mL einer Lösung aus Natriumascorbat (5.0 mg, 25.0 μmol , 0.4 Äq.) in THF/H₂O (1:1) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 3.3. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Das gewünschte Imidazoliumsalz **3.23** (16.6 mg, 8.39 μmol , 13%) wurde als orangener Feststoff isoliert.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: C₈₈H₁₃₉N₆O₃₆⁺ 1855.9225, gefunden: 1855.9224.

g. HC-MM46

PM- β -CD-Alkin **3.13** (100 mg, 68.8 μmol , 1.1 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.14** (33.2 mg, 62.5 μmol , 1.0 Äq.) wurden in 7.5 mL eines entgasten Gemisches aus THF/H₂O (1:1) gelöst. Zu der Lösung wurde Diisopropylethylamin (2.2 μL , 12.5 μmol , 0.2 Äq.) gegeben und fünf Minuten bei RT gerührt. Nacheinander wurden Kupfer(II)sulfat (2.0 mg, 12.5 μmol , 0.2 Äq.) und 2.5 mL einer Lösung aus Natriumascorbat (5.0 mg, 25.0 μmol , 0.4 Äq.) in THF/H₂O (1:1) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 3.3. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Das gewünschte Imidazoliumsalz **3.23** (18.9 mg, 9.50 μmol , 15%) wurde als blassgelber Feststoff isoliert.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$: C₈₈H₁₄₀N₆O₃₆²⁺ 928.4652, gefunden: 928.4657.

h. HC-MM45

PM- β -CD-Alkin **3.13** (100 mg, 68.8 μmol , 1.1 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.14** (33.2 mg, 62.5 μmol , 1.0 Äq.) wurden in 10 mL eines Gemisches aus *t*BuOH/H₂O (1:1) gelöst. Zu der Lösung wurden nacheinander Natriumcarbonat (1.70 mg, 15.6 μmol , 0.25 Äq.), Kupfer(II)sulfat (2.00 mg, 12.5 μmol , 0.2 Äq.) und Natriumascorbat (3.10 mg, 15.6 μmol , 0.25 Äq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 3.3. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der

Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Das gewünschte Imidazoliumsalz **3.23** (13.1 mg, 6.60 μ mol, 11%) wurde als blassgelber Feststoff isoliert.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M+H]^{2+}$: $C_{88}H_{140}N_6O_{36}^{2+}$ 928.4652, gefunden: 928.4657.

i. HC-MM54

PM- β -CD-Alkin **3.13** (100 mg, 68.8 μ mol, 1.1 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.14** (33.2 mg, 62.5 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 9.0 mL eines Gemisches aus DMSO/H₂O (4:1) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander TBTA (6.6 mg, 12.5 μ mol, 0.2 Äq.), eine Lösung aus Kupfer(II)sulfat (1.0 mg, 6.25 μ mol, 0.1 Äq.) in 0.5 mL Wasser und eine Lösung aus Ascorbinsäure (3.3 mg, 18.8 μ mol, 0.3 Äq.) in 0.5 mL Wasser zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 3.3. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Das gewünschte Imidazoliumsalz **3.23** (28.8 mg, 14.5 μ mol, 23%) wurde als blassgelber Feststoff isoliert.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M+H]^{2+}$: $C_{88}H_{140}N_6O_{36}^{2+}$ 928.4652, gefunden: 928.4654.

j. HC-MM50

PM- β -CD-Alkin **3.13** (100 mg, 68.8 μ mol, 1.1 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.14** (33.2 mg, 62.5 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 10 mL eines Gemisches aus DMF/H₂O (1:1) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander DIPEA (10.9 μ L, 62.5 μ mol, 1.0 Äq.), Kupfer(I)iodid (4.8 mg, 25.0 μ mol, 0.4 Äq.) und Natriumascorbat (5.0 mg, 25.0 μ mol, 0.4 Äq.) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 3.3. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Das gewünschte Imidazoliumsalz **3.23** (38.4 mg, 19.3 μ mol, 31%) wurde als orangener Feststoff isoliert.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M+H]^{2+}$: $C_{88}H_{141}N_6O_{36}^{2+}$ 928.9691, gefunden: 928.9576.

k. HC-515

PM- β -CD-Alkin **3.13** (100 mg, 68.8 μ mol, 1.1 Äq.) und Imidazoliumsalz **3.14** (33.2 mg, 62.5 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in einem 10 mL Gemisch aus trockenem CH₃CN und technischem EtOAc (3:1) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander DIPEA (9.6 μ L, 56.3 μ mol, 0.9 Äq.) und

Kupfer(I)iodid (8.30 mg, 43.8 μ mol, 0.7 Äq.) gegeben und die Reaktion zwei Tage bei RT gerührt. Die Aufreinigung erfolgte analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen, in kaltem Pentan ausgefällt und das gewünschte Triazol **3.23** (87.6 mg, 44.1 μ mol, 71%) konnte als brauner Feststoff isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 10.48 (br., 1 H), 8.68 (br., 1 H), 8.03 (br., 3 H), 7.67 (br., 1 H), 7.46 (br., 2 H), 7.13 (s, 1 H), 7.00 (s, 2 H), 5.91 (br., 2 H), 5.12-5.15 (m, 7 H), 4.69-4.77 (m, 2 H), 4.54 (br., 2 H), 4.11 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.73-3.87 (m, 14 H), 3.32-3.64 (m, 82 H), 3.17-3.20 (m, 7 H), 2.34 (s, 3 H), 2.29 (br., 2 H), 2.02 (s, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 167.0, 144.8, 141.5, 137.6, 136.2, 135.3, 134.0, 130.4, 129.9, 128.6, 128.6, 123.3, 123.3, 122.9, 98.8-99.0, 81.6-82.0, 79.7-80.5, 74.5, 70.6-71.4, 68.7, 64.6, 61.3-61.5, 58.9-58.69, 58.3-58.6, 52.7, 47.9, 36.7, 21.0, 17.6 ppm.

IR (Film): ν = 2917, 2830, 1749, 1652, 1550, 1453, 1306, 1186, 1121, 1028 cm^{-1} .

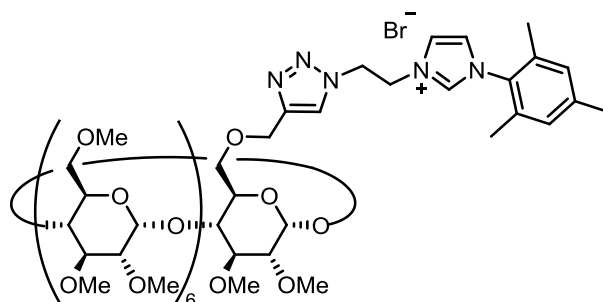
HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{88}\text{H}_{139}\text{N}_6\text{O}_{36}^+$ 1855.9225, gefunden: 1855.9224.

I. HC-MM59

PM- β -CD-Alkin **3.13** (50.0 mg, 34.4 μ mol, 1.1 Äq.) und Imidazoliumsalz **3.14** (16.6 mg, 31.3 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in einem 10 mL Gemisch aus trockenem CH_3CN und technischem EtOAc (3:1) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander DIPEA (4.8 μ L, 2.82 μ mol, 0.9 Äq.) und Kupfer(I)iodid (4.2 mg, 21.9 μ mol, 0.7 Äq.) gegeben und die Reaktion über Nacht bei 60 $^\circ\text{C}$ gerührt. Die Aufreinigung erfolgte analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt, jedoch konnte das gewünschte Triazol **3.23** nicht isoliert werden.

6^A-Deoxy-6^A-O-(3-(4-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1-mesitylimidazol-3-ium)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextrinbromid (3.28**)**

(a-e)



a. HC-MM122

PM- β -CD-Alkin **3.13** (66.0 mg, 45.1 μ mol, 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.15** (12.7 mg, 37.8 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in einem 1.0 mL Gemisch aus CH₃CN/EtOAc (3:1) gelöst und mit DIPEA (5.8 μ L, 34.1 μ mol, 0.9 Äq.) und Kupfer(I)iodid (5.04 mg, 26.5 μ mol, 0.7 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht bei 50 °C gerührt wurde, erfolgte die Aufreinigung analog zu AAV 3.3. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 50:1 zu 5:1) konnte das gewünschte Produkt **3.28** nur in Spuren erhalten werden.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₇₉H₁₃₀N₅O₃₅⁺ 1708.8541, gefunden: 1708.8541.

b. HC-274

PM- β -CD-Alkin **3.13** (60.0 mg, 41.2 μ mol, 1.1 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.15** (12.6 mg, 37.4 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 2.0 mL eines Gemisches aus THF/H₂O (1:1) gelöst und mit DIPEA (7.2 μ L, 41.2 μ mol, 1.1 Äq.), Kupfer(II)sulfat Pentahydrat (9.37 mg, 37.4 μ mol, 1.0 Äq.) und Natriumascorbat (8.18 mg, 41.2 μ mol, 1.1 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht bei 50 °C gerührt wurde, erfolgte die Aufreinigung analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Das gewünschte Produkt **3.28** konnte nur in Spuren erhalten werden.

c. HC-MM123

PM- β -CD-Alkin **3.13** (66.0 mg, 45.1 μ mol, 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.15** (12.7 mg, 37.8 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in einem Gemisch aus 1.0 mL DMF/H₂O (1:1) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander Natriumcarbonat (1.00 mg, 9.46 μ mol, 0.25 Äq.), Kupfer(II)sulfat (1.21 mg, 7.57 μ mol, 0.2 Äq.) und Natriumascorbat (1.87 mg, 9.46 μ mol,

0.25 Äq.) gegeben und über Nacht bei 50 °C gerührt. Die Aufreinigung erfolgte analog zu AAV 3.3. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu $5:1$) konnte das Produkt **3.28** jedoch nicht erhalten werden.

d. HC-MM124

PM- β -CD-Alkin **3.13** (66.0 mg, 45.1 μmol , 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.15** (12.7 mg, 37.8 μmol , 1.0 Äq.) wurden in einem Gemisch aus 1.0 mL DMF/ H_2O (1:1) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander DIPEA (2.6 μL , 15.1 μmol , 0.4 Äq.), Kupfer(II)sulfat (1.21 mg, 7.57 μmol , 0.2 Äq.) und Natriumascorbat (3.00 mg, 15.1 μmol , 0.4 Äq.) gegeben und über Nacht bei 80 °C gerührt. Die Aufreinigung erfolgte analog zu AAV 3.3. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu $5:1$) konnte das gewünschte Produkt **3.28** (4.60 mg, 2.57 μmol , 7%) als hellbrauner Feststoff erhalten werden.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{79}\text{H}_{130}\text{N}_5\text{O}_{35}^+$ 1708.8541, gefunden: 1708.8541.

e. HC-MM130, HC-MM136

PM- β -CD-Alkin **3.13** (66.0 mg, 45.1 μmol , 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.15** (12.7 mg, 37.8 μmol , 1.0 Äq.) wurden in einem Gemisch aus 1.0 mL $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOAc}$ (3:1) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander DIPEA (5.8 μL , 34.1 μmol , 0.9 Äq.), Kupfer(I)iodid (10.1 mg, 53.0 μmol , 1.4 Äq.) und Natriumascorbat (3.75 mg, 18.9 μmol , 0.5 Äq.) gegeben und zwei Tage bei 80 °C gerührt. Die Aufreinigung erfolgte analog zu AAV 3.3. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu $5:1$) konnte das gewünschte Produkt **3.28** (43.7 mg, 24.4 μmol , 65%) als hellbrauner Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.32$ (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 5.53-5.39 (m, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 5.02-5.15 (m, 9 H), 4.71 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 4.61 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 4.04-4.10 (m, 2 H), 3.75-3.87 (m, 14 H), 3.36-3.65 (m, 75 H), 3.14-3.19 (m, 7 H), 3.08-3.12 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H) ppm.

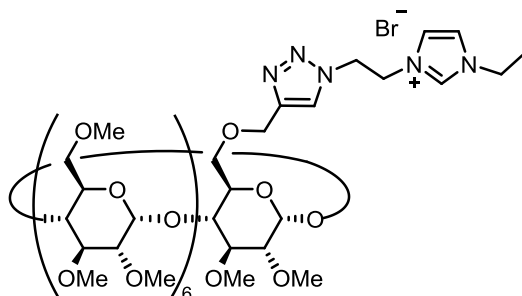
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.9, 141.2, 137.5, 134.2, 130.3, 129.6, 124.8, 123.9, 123.0, 98.3-98.9, 81.4-82.0, 80.0-80.3, 79.8, 79.4, 71.0-71.2, 70.6-70.8, 64.2, 64.1, 61.2-61.4, 58.2-59.0, 50.8, 49.6, 20.9, 17.6$ ppm.

IR (Film): $\nu = 2923, 1643, 1457, 1365, 1260, 1138, 1086, 1069 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M]^+$: $C_{79}H_{130}N_5O_{35}^+$ 1708.8541, gefunden: 1708.8586.

6^A-Deoxy-6^A-O-(3-(4-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1-ethylimidazol-3-ium)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextrinbromid (3.29**)**

(a-c)



a. HC-MM131

PM- β -CD-Alkin **3.13** (66.0 mg, 45.4 μmol , 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.16** (9.31 mg, 37.8 μmol , 1.0 Äq.) wurden in einem Gemisch aus 1.0 mL $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOAc}$ (3:1) gelöst. Zu der Lösung wurden nacheinander DIPEA (5.8 μL , 34.1 μmol , 0.9 Äq.), Kupfer(I)iodid (10.1 mg, 53.0 μmol , 1.4 Äq.) und Natriumascorbat (3.75 mg, 18.9 μmol , 0.5 Äq.) gegeben und einen Tag bei 80 °C gerührt. Die Aufreinigung erfolgte analog zu AAV 3.3. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu 5:1) konnte das gewünschte Produkt **3.29** nur in Spuren isoliert werden

b. HC-MM133

PM- β -CD-Alkin **3.13** (66.0 mg, 45.4 μmol , 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.16** (9.31 mg, 37.8 μmol , 1.0 Äq.) wurden in einem Gemisch aus 1.0 mL $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander DIPEA (6.6 μL , 37.8 μmol , 1.0 Äq.), Kupfer(I)iodid (5.76 mg, 30.2 μmol , 0.8 Äq.) und Natriumascorbat (3.00 mg, 15.1 μmol , 0.4 Äq.) gegeben und einen Tag bei 80 °C gerührt. Die Aufreinigung erfolgte analog zu AAV 3.3. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu 5:1) konnte das gewünschte Produkt **3.29** nicht isoliert werden.

c. HC-MM132

PM- β -CD-Alkin **3.13** (66.0 mg, 45.1 μmol , 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.16** (9.31 mg, 37.8 μmol , 1.0 Äq.) wurden in einem Gemisch aus 1.0 mL DMF/H₂O (1:1) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander DIPEA (2.0 μL , 15.1 μmol , 0.4 Äq.), Kupfer(II)sulfat (2.42 mg, 15.2 μmol , 0.4 Äq.) und Natriumascorbat (3.00 mg, 15.1 μmol , 0.4 Äq.) gegeben und einen Tag bei 80 °C gerührt. Die Aufreinigung erfolgte analog zu AAV 3.3. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 50:1) konnte das gewünschte Produkt **3.29** nicht isoliert werden.

d. HC-MM137

PM- β -CD-Alkin **3.13** (200 mg, 138 μmol , 1.0 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.16** (28.2 mg, 172 μmol , 1.2 Äq.) wurden in einem Gemisch aus 1.0 mL CH₃CN/EtOAc (3:1) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander DIPEA (17.9 μL , 103 μmol , 0.9 Äq.), Kupfer(I)iodid (15.3 mg, 80.3 μmol , 0.7 Äq.) und Natriumascorbat (11.4 mg, 57.3 μmol , 0.5 Äq.) gegeben und zwei Tage bei RT gerührt. Die Aufreinigung erfolgte analog zu AAV 3.3. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 50:1 zu 5:1) konnte das gewünschte Produkt **3.29** (60.6 mg, 35.7 μmol , 26%) als hellbrauner Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.26 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 5.18-5.20 (m, 2 H), 5.10 (d, J = 3.4 Hz, 2 H), 5.01-5.08 (m, 9 H), 4.75-4.85 (m, 2 H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.14 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.70-3.84 (m, 14 H), 3.35-3.63 (m, 76 H), 3.11-3.17 (m, 7 H), 3.05-3.08 (m, 1 H), 2.64 (t, J = 4.9 Hz, 1 H), 1.57 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ppm.

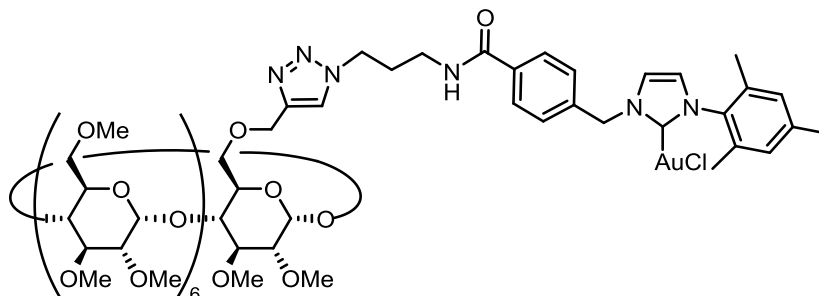
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 136.8, 123.1, 123.0, 121.3, 121.2, 98.6-99.0, 81.6-81.9, 80.1-80.4, 79.9, 79.5, 70.7-71.3, 61.3-61.6, 58.3-59.1, 50.7, 49.2, 45.6, 15.5 ppm.

IR (Film): ν = 2923, 1626, 1455, 1140, 1086, 1031 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₇₂H₁₂₄N₅O₃₅⁺ 1618.8071, gefunden: 1618.8126.

Darstellung β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe

6^A-Deoxy-6^A-O-(1-(4-((3-(4-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamoyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (3.30**)**
(a-b)



a. HC-519

Entsprechend AAV 2.3, wurde das PM- β -CD-Imidazoliumsalz **3.23** (138 mg, 69.5 μ mol, 1.7 Äq.) in 7.0 mL trockenem CH_2Cl_2 mit Silber(I)oxid (9.50 mg, 40.8 μ mol, 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (19.2 mg, 65.2 μ mol, 1.6 Äq.) versetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in etwas CH_2Cl_2 aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Der gewünschte Goldkomplex **3.30** (108 mg, 51.4 μ mol, 74%) konnte als blassgelber kristalliner Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.73 (br., 1 H), 7.40 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.96 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.86 (br. 1 H), 5.52 (s, 2 H), 5.12-5.16 (m, 7 H), 4.67-4.76 (m, 2 H), 4.46 (br., 2 H), 4.11 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 3.79-3.86 (m, 14 H), 3.35-3.64 (m, 82 H), 3.16-3.19 (m, 7 H), 2.33 (s, 3 H), 2.21-2.23 (m, 2 H), 2.02 (s, 6 H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 172.6, 167.0, 144.4, 139.8, 138.7, 135.5, 134.6, 134.5, 129.5, 127.9, 127.8, 125.3, 123.0, 120.6, 98.9-99.1, 81.7-82.1, 80.0-80.6, 70.8-71.4, 69.3, 64.3, 61.3-61.6, 58.4-59.1, 54.5, 46.0, 36.8, 34.1, 30.0, 22.3, 17.8 ppm.

IR (Film): ν = 2925, 2945, 1655, 1451, 1365, 1139, 1087, 1033 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{88}\text{H}_{138}\text{AuN}_6\text{O}_{36}^+$ 2051.8818, gefunden: 2051.8796.

b. HC-528

PM- β -CD-Alkin **3.13** (200 mg, 138 μ mol, 1.2 Äq.), DIPEA (18.0 μ L, 103 μ mol, 0.9 Äq.) und Kupfer(I)iodid (15.3 mg, 80.2 μ mol, 0.7 Äq.) wurden in 15 mL eines $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOAc}$ -Gemisches (3:1) gelöst. Nach 90 Minuten wurde der NHC-Goldkomplex **3.33** (72.9 mg, 115 μ mol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion für weitere 30 Minuten gerührt. Die Aufarbeitung

erfolgte gemäß AAV 3.3. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas CH_2Cl_2 aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Der gewünschte Goldkomplex **3.30** (191 mg, 91.7 μmol , 80%) konnte als blassgelber kristalliner Feststoff erhalten werden.

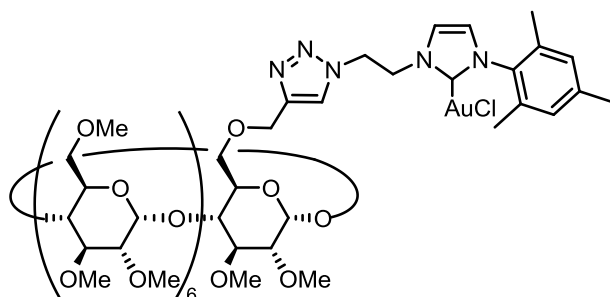
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.79-7.83 (m, 3 H), 7.34-7.41 (m, 3 H), 6.91-6.98 (m, 4 H), 6.19-6.29 (m, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 5.11-5.16 (m, 7 H), 4.91-4.93 (m, 2 H), 4.70 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.57 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 4.46-4.48 (m, 2 H), 4.11-4.12 (m, 1 H), 3.79-3.86 (m, 14 H), 3.33-3.65 (m, 79 H), 3.15-3.19 (m, 7 H), 3.10 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.21 (br., 2 H), 2.11 (s, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 172.6, 167.2, 152.0, 138.6, 136.2, 134.5, 131.8, 129.5, 129.1, 125.5, 122.9, 120.5, 112.1, 110.8, 98.9-99.0, 81.7-82.1, 80.0-80.4, 70.7-71.4, 69.0, 64.3, 61.3-61.7, 58.4-59.1, 54.5, 46.9, 36.6, 30.3, 21.0, 17.8 ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{88}\text{H}_{138}\text{AuN}_6\text{O}_{36}^+$ 2051.8818, gefunden: 2051.8783.

6^A-Deoxy-6^A-O-(1-(4-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^{A-G}, 3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (3.31**)**

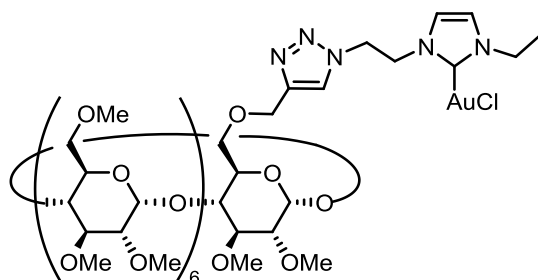
HC-586



Entsprechend AAV 2.3, wurde das PM- β -CD-Imidazoliumsalz **3.28** (120 mg, 67.1 μmol , 1.7 Äq.) in 7.0 mL trockenem CH_2Cl_2 mit Silber(I)oxid (9.14 mg, 39.4 μmol , 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (18.6 mg, 63.1 μmol , 1.6 Äq.) versetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Der gewünschte Goldkomplex **3.31** konnte lediglich in Spuren erhalten werden.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{79}\text{H}_{129}\text{AuN}_5\text{O}_{35}^+$ 1904.8134, gefunden: 1904.8142.

6^A-Deoxy-6^A-O-(1-(4-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-3-ethyl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^A-G, 3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (3.32**)**



a. HC-685

Entsprechend AAV 2.3, wurde das PM- β -CD-Imidazoliumsalz **3.29** (100 mg, 58.8 μ mol, 1.7 Äq.) in 6.0 mL trockenem CH_2Cl_2 mit Silber(I)oxid (8.02 mg, 34.6 μ mol, 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (16.3 mg, 55.4 μ mol, 1.6 Äq.) versetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in etwas CH_2Cl_2 aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Der gewünschte Goldkomplex **3.32** (56.6 mg, 30.6 μ mol, 52%) konnte als gelber kristalliner Feststoff erhalten werden.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{72}\text{H}_{124}\text{AuN}_5\text{O}_{35}^+$ 1815.7737, gefunden: 1815.7736.

b. HC-MM81

PM- β -CD-Alkin **3.13** (100 mg, 68.8 μ mol, 1.1 Äq.), DIPEA (9.8 μ L, 56.3 μ mol, 0.9 Äq.) und Kupfer(I)iodid (8.34 mg, 43.8 μ mol, 0.7 Äq.) wurden in 5.0 mL eines $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOAc}$ -Gemisches (3:1) gelöst. Nach 90 Minuten wurde der NHC-Goldkomplex **3.34** (15.4 mg, 62.6 μ mol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion für weitere 30 Minuten gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 3.3. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas CH_2Cl_2 aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Der gewünschte Goldkomplex **3.32** (89.5 mg, 48.3 μ mol, 77%) konnte als blassgelber Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.76 (s, 1 H), 7.05 (br., 1 H), 6.94 (br., 1 H), 5.06-5.13 (m, 7 H), 4.93-5.02 (m, 3 H), 4.71-4.78 (m, 2 H), 4.16-4.18 (m, 2 H), 3.73-3.85 (m, 14 H), 3.37-3.65 (m, 76 H), 3.14-3.20 (m, 7 H), 3.13-3.14 (m, 1 H), 2.65 (br., 1 H), 1.49 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 1.30 (t, J = 13.8, 6.8 Hz, 2 H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6, 121.5, 121.3, 120.7, 120.4, 98.9-99.9, 79.4-82.2, 70.7-71.9, 70.0, 69.5, 61.1-61.7, 58.4-59.5, 59.0-59.1, 50.4, 49.8, 46.6, 16.5$ ppm.

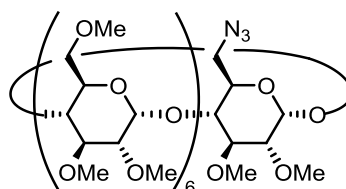
IR (Film): $\nu = 2924, 2831, 1454, 1365, 1193, 1138, 1020$ cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{72}\text{H}_{124}\text{AuN}_5\text{O}_{35}^+$ 1815.7737, gefunden: 1815.7684.

Synthese der Komponenten für die CuAAC (β -CD-Azid und NHC-Alkin)

6^{A} -Deoxy- 6^{A} -*N*-azido- $2^{\text{A-G}}, 3^{\text{A-G}}, 6^{\text{B-G}}$ -eicosa-*O*-methyl- β -cyclodextrin (**3.36**)

HC-372



PM- β -CD-OTs **2.10** (500 mg, 319 μmol , 1.0 Äq.) wurde mit Kaliumiodid (23.8 mg, 143 μmol , 0.5 Äq.) und Natriumazid (124 mg, 1.91 mmol, 6.0 Äq.) in 20 mL trockenem DMF gelöst und die Reaktion wurde zwei Tage bei 65 $^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde auf RT abgekühlt, etwas IRA 900 Harz zugegeben und 30 Minuten gerührt. Das Harz wurde mittels Filtration entfernt, mit DMF gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , EtOAc/MeOH 0.1 Vol%) konnte das gewünschte Azid **3.36** (398 mg, 276 μmol , 87%) als blassgelber kristalliner Feststoff erhalten.

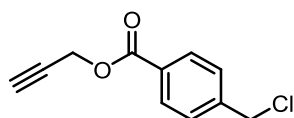
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.03-5.12$ (s, 7 H), 3.71-3.92 (m, 14 H), 3.39-3.63 (m, 81 H), 3.14-3.17 (m, 7 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 98.8-99.3, 98.3, 81.6-82.0, 81.3, 80.0-80.3, 70.7-71.5, 61.2-61.5, 58.3-58.9, 52.0$ ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{62}\text{H}_{110}\text{N}_3\text{O}_{34}^+$ 1440.6965, gefunden: 1440.7028.

Prop-2-yn-1-yl-4-(chloromethyl)benzoate (3.40)

HC-206



4-(Chloromethylbenzoyl)chlorid (1.69 g, 8.92 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 16 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst und DMAP (220 mg, 1.78 mmol, 0.2 Äq.), Pyridin (1.44 mL, 17.9 mmol, 2.0 Äq.) und Propargylalkohol (500 mg, 8.92 mmol, 1.0 Äq.) wurden bei 0 °C zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu $10:1$) konnte das gewünschte Produkt **3.40** (1.48 mg, 7.09 mmol, 80%) als gelber Feststoff erhalten werden.

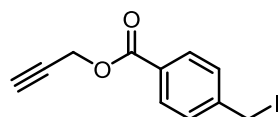
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 4.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 2.53 (t, $J = 2.5$ Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.7, 143.1, 130.7, 129.8, 128.9, 78.0, 75.5, 53.0, 45.7$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁹

Prop-2-yn-1-yl-4-(iodmethyl)benzoate (3.41)

HC-219



Verbindung **3.40** (1.48 g, 7.02 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 70 mL trockenem Aceton gelöst, NaI (1.81 g, 12.1 mmol, 1.7 Äq.) zugefügt und die Reaktion über Nacht bei 60 °C gerührt. Nach Zugabe von Et_2O , wurde die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen und mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um das gewünschte Produkt **3.41** (2.10 mg, 7.00 mmol, quant.) als gelber Feststoff zu isolieren.

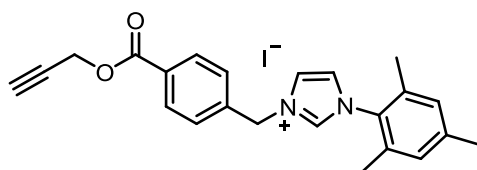
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.93 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 2.53 (t, J = 2.5 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 165.2, 144.9, 130.3, 128.8, 127.7, 77.6, 75.1, 52.5, 3.64 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁹

1-Mesityl-3-(4-((prop-2-yn-1-yloxy)carbonyl)benzyl)-imidazol-3-iumiodid (**3.37**)

HC-263B



Verbindung **3.41** (2.14 g, 7.13 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit *N*-Mesitylimidazol (1.46 g, 7.85 mmol, 1.1 Äq.) in 70 mL trockenem Aceton gelöst und die Reaktion über Nacht bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 50:1) konnte das gewünschte Produkt **3.37** (2.38 g, 4.89 mmol, 69%) als gelber Feststoff isoliert werden.

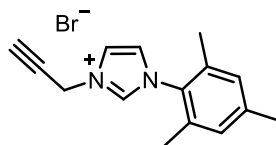
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.45 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.43 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.14 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.03 (s, 2 H), 6.12 (s, 2 H), 4.95 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 2.54 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.12 (s, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 164.9, 141.5, 138.3, 137.3, 134.1, 130.8, 130.3, 129.9, 129.1, 127.7, 123.2, 123.0, 77.4, 75.3, 52.9, 52.7, 21.1, 17.9 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁹

1-Mesityl-3-(prop-2-yn-1-yl)-imidazol-3-iumbromid (3.38)

HC-220



N-Mesitylimidazol (250 mg, 1.34 mmol, 1.0 Äq.) und Propargylbromid (80% in Toluol, 0.33 mL, 2.95 mmol, 2.2 Äq.) wurden in 10 mL trockenem CH₃CN gelöst und zwei Tage bei 85 °C gerührt. Das Lösungsmittel und das überschüssige Propargylbromid wurden bei vermindertem Druck entfernt und das gewünschte Produkt **3.38** (328 mg, 1.07 mmol, 80%) als bräunlicher Feststoff erhalten.

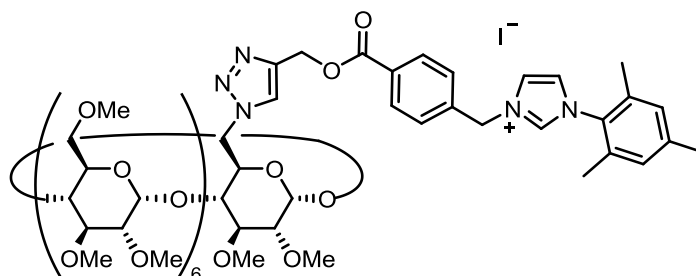
¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 10.49 (s, 1 H), 7.89 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 5.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 2 H), 2.72 (t, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, d₆-DMSO): δ = 143.0, 134.2, 131.5, 130.0, 123.0, 122.3, 114.5, 70.8, 74.3, 40.8, 21.1, 17.7 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.

Kupfer-katalysierte Click-Reaktionen**6^A-Deoxy-6^A-*N*-(3-(4-(((1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)carbonyl)benzyl)-1-mesitylimidazol-3-ium)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-*O*-methyl- β -cyclodextriniodid (3.43)**

(a-f)



a. HC-415

PM- β -CD-Azid **3.36** (200 mg, 139 μ mol, 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.37** (56.2 mg, 117 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 3.0 mL trockenem DMF gelöst und mit CuI(PPh₃) (5.24 mg,

11.5 μmol , 10 mol%) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung zwei Tage bei 80 °C gerührt wurde, erfolgte die Aufreinigung analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen, in kaltem Pentan ausgefällt und das gewünschte Triazol **3.43** (18.0 mg, 9.36 μmol , 8%) als brauner kristalliner Feststoff erhalten.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{85}\text{H}_{133}\text{N}_5\text{O}_{36}^+$ 1799.8719, gefunden: 1799.8767.

b. HC-422

PM- β -CD-Azid **3.36** (100 mg, 69.4 μmol , 1.25 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.37** (27.0 mg, 55.5 μmol , 1.0 Äq.) wurden in 2.0 mL DMF/H₂O (1:1) gelöst und mit Kupfer(I)iodid (2.64 mg, 13.9 μmol , 0.25 Äq.), Natriumascorbat (2.75 mg, 13.9 μmol , 0.25 Äq.) und Natriumcarbonat (5.89 mg, 55.5 μmol , 1.0 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung zwei Tage bei 80 °C gerührt wurde, erfolgte die Aufreinigung analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen, in kaltem Pentan ausgefällt und das gewünschte Triazol **3.43** (52.1 mg, 27.0 μmol , 49%) als brauner kristalliner Feststoff isoliert.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{85}\text{H}_{132}\text{N}_5\text{O}_{36}^+$ 1798.8647, gefunden: 1798.8724.

c. HC-392

PM- β -CD-Azid **3.36** (200 mg, 139 μmol , 1.0 Äq.), Imidazoliumsalz **3.37** (67.5 mg, 139 μmol , 1.0 Äq.) und eine Lösung aus Natriumascorbat (4.13 mg, 20.8 μmol , 0.15 Äq.) in 0.2 mL Wasser wurden in einem Gemisch aus 7.0 mL DMSO/H₂O (4:1) vorgelegt und TBTA (14.7 mg, 27.8 μmol , 0.2 Äq.) zugegeben. Nach Erwärmen auf 50 °C, wurde eine Lösung aus Kupfer(II)sulfat (1.10 mg, 6.94 μmol , 0.05 Äq.) in 1.4 mL H₂O zugetropft und das Reaktionsgemisch sechs Tage bei dieser Temperatur gerührt. Die Aufreinigung erfolgte analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen, in kaltem Pentan ausgefällt und das gewünschte Triazol **3.43** (99.1 mg, 51.4 μmol , 37%) konnte als brauner kristalliner Feststoff isoliert werden.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{85}\text{H}_{133}\text{N}_5\text{O}_{36}^+$ 1799.8719, gefunden: 1799.8765.

d. HC-484

PM- β -CD-Azid **3.36** (100 mg, 69.4 μmol , 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.37** (28.1 mg, 57.8 μmol , 1.0 Äq.) wurden in 5.0 mL eines entgasteten Gemisches aus THF/H₂O (1:1) gelöst

und mit DIPEA (2.0 μ L, 11.6 μ mol, 0.2 Äq.), CuSO₄·5H₂O (1.44 mg, 5.79 μ mol, 0.1 Äq.) und Natriumascorbat (2.29 mg, 11.5 μ mol, 0.2 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung zwei Tage bei RT gerührt wurde, erfolgte die Aufreinigung analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Jedoch konnte das gewünschte Produkt **3.43** nur in Spuren erhalten werden.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₈₅H₁₃₂N₅O₃₆⁺ 1798.8647, gefunden: 1798.8645.

e. HC-395

PM- β -CD-Azid **3.36** (200 mg, 139 μ mol, 1.1 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.37** (61.3 mg, 126 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 10 mL *t*BuOH/H₂O (1:1) gelöst und mit Kupfer(II)sulfat (4.03 mg, 25.2 μ mol, 0.2 Äq.), Natriumascorbat (6.25 mg, 31.6 μ mol, 0.25 Äq.) und Natriumcarbonat (3.34 mg, 31.6 μ mol, 0.25 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung zwei Tage bei RT gerührt wurde, erfolgte die Aufreinigung analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen, in kaltem Pentan ausgefällt und das gewünschte Triazol **3.43** (97.1 mg, 50.4 μ mol, 40%) konnte als brauner kristalliner Feststoff isoliert werden.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+H]⁺: C₈₅H₁₃₃N₅O₃₆⁺ 1799.8719, gefunden: 1799.8757.

f. HC-433

PM- β -CD-Azid **3.36** (250 mg, 174 μ mol, 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.37** (70.3 mg, 145 μ mol, 1.0 Äq.) wurden in 15 mL trockenem DMF vorgelegt und Kupfer(II)sulfat (53.0 mg, 332 μ mol, 2.3 Äq.) und eine Lösung aus Natriumascorbat (54.7 mg, 289 μ mol, 2.0 Äq.) in 5.0 mL DMF/H₂O (1:1) wurden zugefügt. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt wurde, erfolgte die Aufreinigung analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen, in kaltem Pentan ausgefällt und das gewünschte Triazol **3.43** (240 mg, 125 μ mol, 86%) konnte als brauner kristalliner Feststoff isoliert werden.

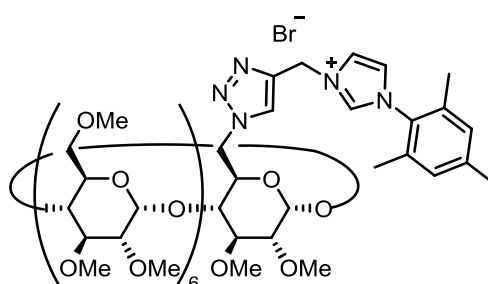
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.54 (s, 1 H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.57 (t, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.12 (t, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 6.99 (s, 2 H), 6.06 (s, 2 H), 5.45 (d, *J* = 3.7 Hz, 2 H), 5.30 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 5.11-5.15 (m, 7 H), 4.81-4.92 (m, 2 H), 3.97-4.13 (m, 1 H), 3.74-3.97 (m, 14 H), 3.36-3.64 (m, 75 H), 3.18-3.22 (m, 7 H), 3.13-3.16 (m, 1 H), 3.02 (dd, *J* = 10.1 3.4 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.05 (s, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.5, 141.9, 141.5, 138.4, 138.2, 134.1, 130.8, 130.4, 129.9, 129.0, 127.7, 126.3, 123.2, 122.5, 98.1-99.2, 79.8-82.6, 79.0, 70.6-71.5, 70.1, 61.7, 61.3-61.6, 60.3, 58.3-59.2, 53.0, 51.2, 21.1, 17.7$ ppm.

IR (Film): $\nu = 2921, 2829, 1722, 1452, 1370, 1269, 1191, 1141, 1092, 1027$ cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{85}\text{H}_{133}\text{N}_5\text{O}_{36}^+$ 1799.8719, gefunden: 1799.8662.

6^{A} -Deoxy- 6^{A} -*N*-(3-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1-mesitylimidazol-3-ium)-2 $^{\text{A-G}}$,3 $^{\text{A-G}}$,6 $^{\text{B-G}}$ -eicosa-O-methyl- β -cyclodextrinbromid (3.44**)**



a. HC-449

PM- β -CD-Azid **3.36** (183 mg, 127 μmol , 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.38** (32.3 mg, 106 μmol , 1.0 Äq.) wurden in 20 mL trockenem DMF vorgelegt und Kupfer(II)sulfat (38.9 mg, 243 μmol , 2.3 Äq.) und eine Lösung aus Natriumascorbat (42.0 mg, 212 μmol , 2.0 Äq.) in 5.0 mL DMF/ H_2O (1:1) wurden zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt wurde, erfolgte die Aufreinigung analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen, in kaltem Pentan ausgefällt und das gewünschte Triazol **3.44** (46.3 mg, 26.5 μmol , 25%) konnte als brauner Feststoff isoliert werden.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{77}\text{H}_{126}\text{N}_5\text{O}_{34}^+$ 1664.8279, gefunden: 1664.8275.

b. HC-487

PM- β -CD-Azid **3.36** (100 mg, 69.4 μmol , 1.2 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.38** (17.6 mg, 57.8 μmol , 1.0 Äq.) wurden in 20 mL trockenem DMF vorgelegt und Kupfer(I)iodid (2.20 mg, 11.5 μmol , 0.2 Äq.), Natriumcarbonat (6.13 mg, 57.8 μmol , 1.0 Äq.) und eine Lösung aus Natriumascorbat (2.29 mg, 11.7 μmol , 0.2 Äq.) in 5.0 mL DMF/ H_2O (1:1) wurden zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung zwei Tage bei RT gerührt wurde, erfolgte die Aufreinigung analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen, in kaltem Pentan

ausgefällt und das gewünschte Triazol **3.44** (10.1 mg, 5.79 μ mol, 10%) konnte als brauner Feststoff isoliert werden.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M]^+$: $C_{77}H_{126}N_5O_{34}^+$ 1664.8279, gefunden: 1664.8272.

c. HC-273

PM- β -CD-Azid **3.36** (60.0 mg, 41.7 μ mol, 1.0 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.38** (14.0 mg, 45.7 μ mol, 1.1 Äq.) wurden in 2.0 mL eines Gemisches aus THF/H₂O (1:1) gelöst und mit DIPEA (4.4 μ L, 25.0 μ mol, 0.6 Äq.), CuSO₄·5H₂O (3.12 mg, 12.5 μ mol, 0.3 Äq.) und Natriumascorbat (4.95 mg, 25.0 μ mol, 0.6 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt wurde, erfolgte die Aufreinigung analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Jedoch konnte das gewünschte Produkt **3.44** nicht erhalten werden.

d. HC-MM141

PM- β -CD-Azid **3.36** (200 mg, 139 μ mol, 1.0 Äq.) und das Imidazoliumsalz **3.38** (50.9 mg, 167 μ mol, 1.2 Äq.) wurden in 2.0 mL eines Gemisches aus CH₃CN/EtOAc (3:1) vorgelegt und Kupfer(I)iodid (18.5 mg, 97.2 μ mol, 0.7 Äq.), DIPEA (21.3 μ L, 125 μ mol, 0.9 Äq.) und Natriumascorbat (13.8 mg, 69.4 μ mol, 0.5 Äq.) zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung zwei Tage bei RT gerührt wurde, erfolgte die Aufreinigung analog zu AAV 3.3. Der Rückstand wurde in etwas EtOAc aufgenommen, in kaltem Pentan ausgefällt und das gewünschte Triazol **3.44** (202 mg, 116 μ mol, 83%) konnte als brauner Feststoff isoliert werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 9.99 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.96 (s, 2 H), 6.20 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 5.92 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 5.45 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 5.33 (dd, J = 14.5, 2.8 Hz, 1 H), 5.06-5.17 (m, 6 H), 4.52 (dd, J = 14.5, 2.8 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 3.69-4.01 (m, 14 H), 3.30-3.61 (m, 77 H), 3.13-3.24 (m, 7 H), 2.89 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.02 (s, 6 H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 141.4, 139.2, 137.2, 134.1, 130.4, 129.8, 127.8, 123.3, 122.8, 97.9-99.1, 79.6-81.9, 78.6, 70.6-71.7, 69.6, 61.1-61.7, 59.7, 58.2-59.0, 50.7, 44.6, 21.0, 17.6 ppm.

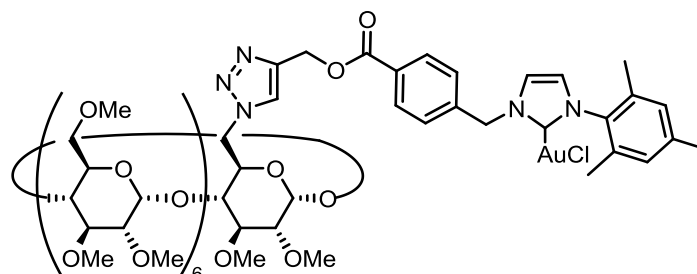
IR (Film): ν = 2920, 2829, 1452, 1369, 1196, 1139, 1092, 1029 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M]^+$: $C_{77}H_{126}N_5O_{34}^+$ 1664.8279, gefunden: 1664.8291.

Darstellung β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe

6^A-Deoxy-6^A-N-(1-(4-(((1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)carbonyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-metyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (**3.45**)

HC-464



Gemäß AAV 2.3 wurde das Imidazoliumsalz **3.43** (80.0 mg, 41.5 μ mol, 1.7 Äq.), Silber(I)oxid (5.66 mg, 24.4 μ mol, 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (11.5 mg, 39.1 μ mol, 1.6 Äq.) in 4.0 mL CH_2Cl_2 zusammengegeben. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas CH_2Cl_2 aufgenommen und der NHC-Goldkomplex **3.45** (69.8 mg, 34.3 μ mol, 83%) in kaltem Pentan ausgefällt.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.97 (s, 2 H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 5.47 (d, J = 4.6 Hz, 2 H), 5.30 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 5.12-5.16 (m, 7 H), 4.92-4.95 (m, 1 H), 4.79-4.83 (m, 1 H), 4.12-4.16 (m, 1 H), 3.74-3.98 (m, 14 H), 3.38-3.66 (m, 75 H), 3.20-3.25 (m, 7 H), 3.15-3.17 (m, 1 H), 3.04 (dd, J = 9.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H) ppm.

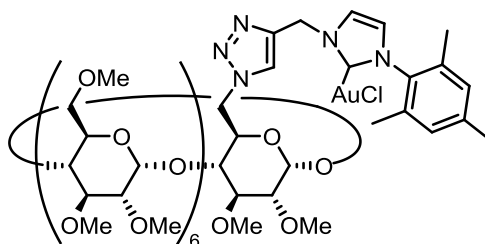
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 172.9, 165.7, 142.0, 140.4, 139.9, 134.6, 134.4, 130.6, 129.5, 129.1, 127.5, 126.4, 123.0, 120.5, 98.9-99.2, 98.2, 82.7, 81.7-82.0, 81.1, 80.2-80.3, 79.8-79.9, 79.1, 70.7-71.3, 70.1, 61.8, 61.3-61.5, 58.4-59.2, 54.5, 21.1, 17.8 ppm.

IR (Film): ν = 2925, 2833, 1721, 1451, 1366, 1270, 1139, 1102, 1034 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{85}\text{H}_{132}\text{N}_5\text{O}_{36}^+$ 1995.8312, gefunden: 1995.8259.

**6^A-Deoxy-6^A-N-(1-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^{A-G},
3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-metyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (**3.46**)**

HC-482



Gemäß AAV 2.3 wurde das Imidazoliumsalz **3.44** (60.0 mg, 34.4 μ mol, 1.7 Äq.), Silber(I)oxid (4.69 mg, 20.2 μ mol, 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (9.53 mg, 32.3 μ mol, 1.6 Äq.) in 4.0 mL CH_2Cl_2 zusammengegeben. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas CH_2Cl_2 aufgenommen und der NHC-Goldkomplex in kaltem Pentan ausgefällt. Das Produkt **3.46** (44.4 mg, 23.4 μ mol, 68%) konnte als weißer Feststoff isoliert werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.99 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 6.94 (s, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 5.52-5.60 (m, 2 H), 5.41 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.24 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.11-5.16 (m, 6 H), 4.63 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.76-3.96 (m, 14 H), 3.30-3.61 (m, 77 H), 3.16-3.22 (m, 7 H), 2.89 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.96 (s, 6 H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 171.8, 139.8, 134.6, 134.6, 129.4, 129.4, 122.3, 121.1, 98.1-99.2, 79.7-82.0, 78.6, 70.7-71.8, 69.9, 61.2-61.7, 59.7, 58.2-59.1, 53.6, 41.9, 21.1, 17.8 ppm.

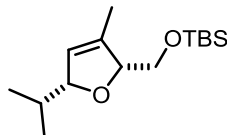
IR (Film): ν = 2924, 2834, 1450, 1365, 1194, 1139, 1094, 1031 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{77}\text{H}_{125}\text{N}_5\text{O}_{34}^+$ 1860.7871, gefunden: 1860.7876.

Untersuchung der katalytischen Aktivität

tert-Butyl((5-Isopropyl-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (**1.46**)

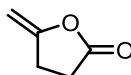
HC-481, HC-543, HC-681, HC-682



Gemäß AAV 2.4 wurden 5 mol% des entsprechenden Katalysatorsystems in 1.0 mL Wasser gelöst und mit Allen **1.45** (20 mg, 73.9 μ mol) versetzt, um das Dihydrofuran **1.46** zu isolieren. Die Resultate der Wiederverwendbarkeit der Goldkomplexe sind Tabelle 3.6 zu entnehmen

5-Methylenedihydrofuran-2-on (**2.27**)

HC-522, HC-523, HC-683, HC-684



Gemäß AAV 2.4 wurde 2.5 mol% der entsprechenden Goldkomplexe in 2.0 mL Wasser gelöst und mit Pent-4-insäure **2.26** (20.0 mg, 204 μ mol) versetzt, um das Lacton **2.27** zu isolieren. Die Goldkomplexe lieferten alle nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden quantitative Ausbeuten.

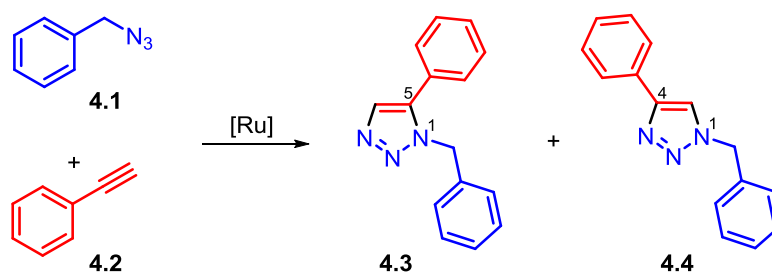
Kapitel 4

**Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare
Cycloaddition zur Darstellung von
 β -Cyclodextrin-basierten NHC-
Goldkomplexen**

4.1 Einleitung

Der große Erfolg der Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition veranlasste die Forschung nach einem selektiven Zugang zu komplementären Regioisomeren.²⁵⁰ Im Gegensatz zur CuAAC werden bei der Ruthenium(II)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC) zumeist selektiv die 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazole gebildet, sodass eine aufwändige Trennung der Konstitutionsisomere entfällt. Die RuAAC wurde erst 2005 von der Arbeitsgruppe um FOKIN und JIA entwickelt.²⁵¹ Katalytische Transformationen von Alkinen mittels Rutheniumkomplexen waren zu diesem Zeitpunkt bereits weitgehend erforscht, sodass Ruthenium-basierte Komplexe auch in der Azid-Alkin-Cycloaddition als neue Katalysatoren Verwendung fanden.²⁵² Die Forschungsgruppe untersuchte diesbezüglich die Ruthenium-katalysierte Cycloaddition von Benzylazid mit Phenylacetylen, bei der unterschiedliche Ruthenium(II)-Komplexe eingesetzt wurden, wie in Tabelle 4.1 dargestellt.

Tabelle 4.1: Ruthenium-katalysierte Cycloaddition von Benzylazid und Phenylacetylen.



Katalysator	1,5-Regioisomer	1,4-Regioisomer
Ru(OAc) ₂ (PPh ₃) ₂	-	100%
CpRuCl(PPh ₃) ₂	85%	15%
Cp* ⁺ RuCl(PPh ₃) ₂	100%	-
Cp* ⁺ RuCl(NBD)	100%	-

Die Reaktionen wurden mit 5 mol% Rutheniumkatalysator in Benzol bei 80 °C für vier Stunden durchgeführt. Der Tabelle 4.1 kann entnommen werden, dass die Ruthenium(II)-Komplexe in der Tat allesamt die Umsetzung zu 1,2,3-Triazolen ermöglichen.

²⁵⁰ a) A. Dondoni, P. P. Giovannini, A. Massi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2929; b) A. E. Wroblewski, I. E. Glowacka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1457-1464; c) J. Liu, M. M. D. Numa, H. Liu, S. J. Huang, P. Sears, A. R. Shikhman, C. H. Wong, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6273-6283.

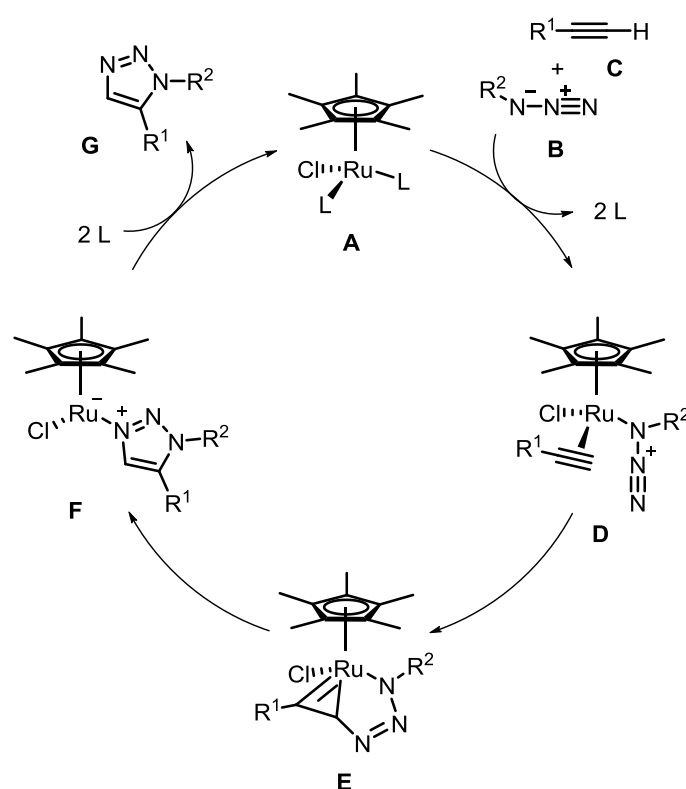
²⁵¹ L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.

²⁵² a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695-705; b) P. H. Dixneuf, C. Bruneau, S. Derien, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1065-1070.

Abweichungen bestehen lediglich in der katalytischen Aktivität und der Regioselektivität, die auf die Zusammensetzung der unterschiedlichen Komplexe zurückzuführen sind. Durch den Einsatz des Acetatkomplexes $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$, wurden die Ausgangsstoffe vollständig umgesetzt, jedoch das Produkt als 1,4-disubstituiertes 1,2,3-Triazol erhalten. Während die Katalysatoren $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ und $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ keine gute katalytische Aktivität zeigten, wurde mit $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ ein Produktgemisch von 1,4- und 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen im Verhältnis von 85:15 beobachtet. Durch den Wechsel zu Pentamethylcyclopentadien-basierten Komplexen wie $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ konnte die alleinige Bildung des 1,5-Regioisomers erreicht werden. Ähnliche Ergebnisse wurden auch mit den Katalysatoren $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$ und $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NBD})$ erhalten. Diese Cp^* -basierten Rutheniumkomplexe erwiesen sich somit als effektive Katalysatoren für einen Zugang zu 1,5-disubstituierten Triazolen und gehören zu den am häufigsten verwendeten Rutheniumkatalysatoren für die Reaktion. Die dabei anwesenden Pentamethylcyclopentadienyl-Gruppen leisten einen erheblichen Beitrag zur Produktbildung, da diese sterisch anspruchsvoller als Cyclopentadienylgruppen sind und somit den Austausch der Liganden am zentralen Rutheniumatom fördern. Fehlen die Cyclopentadienylgruppen komplett, wie zum Beispiel in $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, können durch die Ruthenium-katalysierte Click-Reaktion auch 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazole als Hauptprodukte hergestellt werden. Nach dieser Erkenntnis wurde die obige Reaktion der 1,3-dipolaren Cycloaddition soweit optimiert, sodass die Katalysatorbeladung auf 1 mol% reduziert wurde und unterschiedliche terminale Alkine mit sehr guten Ausbeuten von 80-94% selektiv zu den gewünschten 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen umgesetzt werden konnten. Auffällig bei der Studie war die Auswahl der Reaktionspartner. Während die Reste am Alkin nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Regioselektivität haben, sodass auch interne Alkine eingesetzt werden können und dabei viele funktionellen Gruppen toleriert werden, hängt das Resultat der Reaktion stark von der Natur der Azide ab. Primäre Azide wie 3-Azidopropanol ergeben in guten Ausbeuten 1,5-Triazole, während tertiäre Azide wie *tert*-Butylazid eine Verminderung der katalytischen Aktivität und der Selektivität bewirken. Die RuAAC kann ähnlich der CuAAC in einer Vielzahl von Lösungsmitteln durchgeführt werden und ermöglicht so die Synthese von 1,2,3-Triazolen aus den unterschiedlichsten Substraten.²⁵³ Üblicherweise werden Toluol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid verwendet. Protische Lösungsmittel sollten jedoch vermieden werden, da diese zu geringen

Ausbeuten und erhöhter Bildung von Nebenprodukten führen.²⁵³ Die Kriterien einer Click-Reaktion sind des Weiteren dadurch erfüllt, dass die Ausgangsverbindungen leicht synthetisierbar sind und ohne die Verwendung von Schutzgruppen umgesetzt werden können.

Ein Einblick in den mechanistischen Verlauf der Reaktion konnte mittels NMR-Untersuchungen kombiniert mit DFT-Studien geschaffen werden. Der postulierte Katalysezyklus der RuAAC wurde 2008 von FOKIN publiziert und ist in Schema 4.1 dargestellt.²⁵³



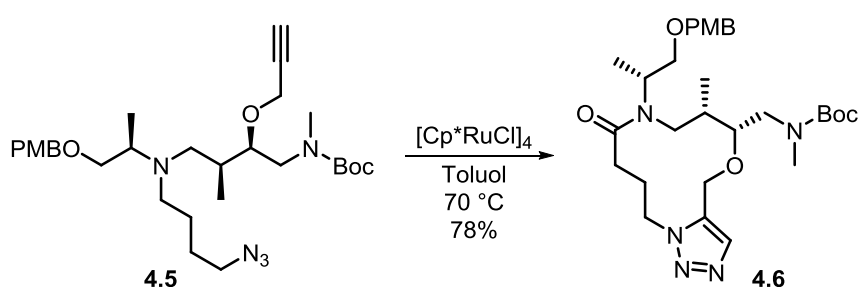
Schema 4.1: Hypothetischer Katalysezyklus der Ruthenium(II)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC).

Da in der RuAAC im Gegensatz zur CuAAC auch interne Alkine reagieren können, wird ein Katalysezyklus vermutet, der nicht über einen Ruthenium-Acetylid verläuft. Im ersten Schritt koordinieren das Azid **B** und das Alkin **C** nach einem Ligandenaustausch an das Metallzentrum des Katalysators **A**. Der entstandene Komplex **D** bildet durch oxidative Kupplung einen sechsgliedrigen Ruthenacyclus **E** als Intermediat. Dabei wird eine neue C-N- σ -Bindung zwischen dem terminalen Stickstoffatom des Azids und dem

²⁵³ B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Yang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923-8930.

elektronegativeren, sterisch weniger gehinderten Kohlenstoffatom des Alkins gebildet, sodass dieser Schritt die Regioselektivität der gesamten Reaktion kontrolliert. Der aromatische Heterocyclus **F** wird anschließend durch reduktive Eliminierung gebildet und nach erneutem Ligandenaustausch das Produkt **G**, das 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazol, erhalten. Dabei haben DFT-Berechnungen gezeigt, dass die oxidative Kupplung irreversibel ist und die reduktive Eliminierung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cycloaddition darstellt.²⁵³

Aufgrund der chronologischen Entwicklung der Übergangsmetall-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition existieren für die Kupfer-katalysierte Reaktion zurzeit noch mehr Anwendungsbeispiele als für die Ruthenium-katalysierte Variante. Die RuAAC hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen und die Anzahl der Publikationen steigt stetig. Seitdem die Katalysatoren für RuAAC kommerziell erhältlich sind, wurden zahlreiche Anwendungen in der medizinischen Chemie, der Supramolekularen Chemie und Polymerchemie publiziert, bei denen die Eigenschaften der 1,5-Triazole ausgenutzt werden. Das unten aufgeführte Anwendungsbeispiel zeigt die Synthese eines neuen Histon-Deacetylase-Inhibitors **4.6** (Schema 4.2). Dazu wurde eine Vielzahl von Verbindungen mittels RuAAC synthetisiert, um eine Bibliothek an Verbindungen zu erhalten und diese auf ihre Wirkung zu überprüfen.^{254,255}



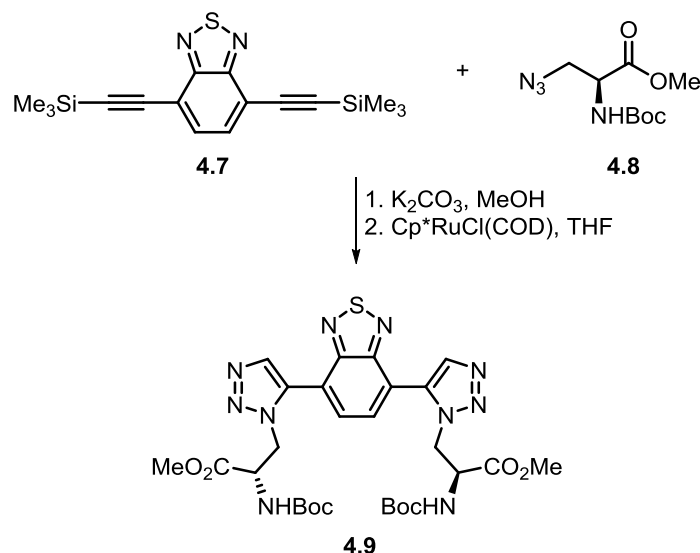
Schema 4.2: Makrocyclisierung eines Histon-Deacetylase-Hemmers durch RuAAC.

Um supramolekulare Strukturen zu entwickeln, kann die RuAAC ebenfalls als geeignete Methode in Frage kommen. Diese Verbindungen besitzen oftmals ein komplexes Gerüst und können im letzten Syntheseschritt lediglich eine einfache Reaktion eingehen. Ein Beispiel hierfür wurde von XIE und seinen Mitarbeitern vorgestellt, die sich mit beiden Cycloadditionsreaktionen, der CuAAC und der RuAAC beschäftigten. Sie berichteten von der

²⁵⁴ J. R. Johansson, T. Beke-Somfai, A. S. Stålsmeden, N. Kann, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14726-14768.

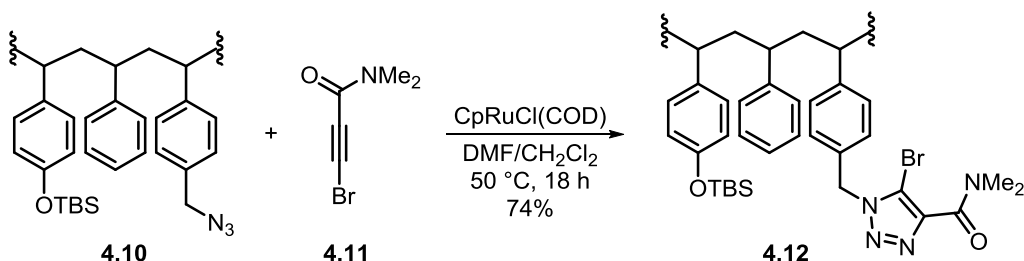
²⁵⁵ L. A. Marcaurelle et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16962-16976.

Synthese eines fluoreszierenden Chemosensors, mit dem selektiv Hg^{2+} -Ionen nachgewiesen werden können (Schema 4.3). Das 1,5-disubstituierte Produkt **4.9**, welches mittels RuAAC synthetisiert wurde, zeigt dabei eine höhere Empfindlichkeit als das durch CuAAC hergestellte 1,4-Regioisomer.²⁵⁶



Schema 4.3: Derivatisierung von Benzothiadiazolen durch RuAAC.²⁵⁶

Die Anwendung der 1,3-dipolaren Cycloaddition in der Polymerchemie wurde bereits intensiv erforscht. Dabei kann einerseits eine Verbindung mit einer Alkin- bzw. Azid-Einheit an ein Polymergerüst gekoppelt werden, andererseits kann die Reaktion für die Polymerisation verwendet werden. In Folge dessen existieren Beispiele, die über Synthesen von Triazol-basierten Monomeren und Polymeren mittels RuAAC berichten. Die Funktionalisierung eines Polystyrolharzes **4.10** wird in Schema 4.4 veranschaulicht, bei der als Azid-Komponente das Polystyrol verwendet wurde.

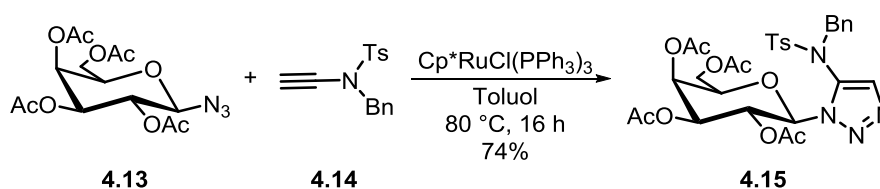


Schema 4.4: Funktionalisierung eines Polystyrol-Harzes via RuAAC.

²⁵⁶ Y.-B. Ruan, Y. Yu, C. Li, N. Bogliotti, J. Tang, J. Xie, *Tetrahedron* **2013**, 69, 4603-4608.

Mittels IR-Analyse konnte durch das Fehlen der Azid-Bande das Gelingen der Reaktion bestätigt werden.

Auch in der Kohlenhydratchemie wurde von der Click-Reaktion bereits ausführlich berichtet. Die Methode wird dabei genutzt, um Kohlenhydratreste miteinander zu knüpfen oder Saccharide mit diversen Verbindungen zu koppeln und somit neue Kohlenhydrat-basierte Derivate zu erhalten. Die erste Anwendung der RuAAC im Bereich der Kohlenhydrate berichtete CINTRAT, indem *N*-Benzyl-*N*-ethynyl-4-methylbenzylsulfonamid **4.14** als Alkin-Komponente mit β -D-Galactopyranosylazid **4.13** umgesetzt wurde (Schema 4.5).²⁵⁷ Dabei konnte das 1,5-disubstituierte Triazol in einer guten Ausbeute erhalten werden.



Schema 4.5: RuAAC von Glycosymazid **4.13** und Alkin **4.14**.

²⁵⁷ S. Oppiliart, G. Mousseau, L. Zhang, G. C. Jia, P. Thuery, B. Rousseau, J. C. Cintrat, *Tetrahedron* **2007**, 63, 8094-8098.

4.2 Zielsetzung

Dieses Kapitel widmet sich der Synthese von PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzen, die analog zu Kapitel 3 auf Basis von disubstituierten 1,2,3-Triazolen als Linker zwischen einem Cyclodextringerüst und einer Imidazoleinheit hergestellt werden sollen. Um einen modularen Aufbau dieser NHC-Vorläufer zu ermöglichen, wird die Verknüpfung neben der Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) im Folgenden auch über die entsprechende Ruthenium-katalysierte Variante (RuAAC) durchgeführt. Dabei werden unterschiedliche Ausgangsverbindungen eingesetzt, die auch bei der CuAAC zum Einsatz kamen und mittels RuAAC miteinander verknüpft werden sollen (Abbildung 4.1).

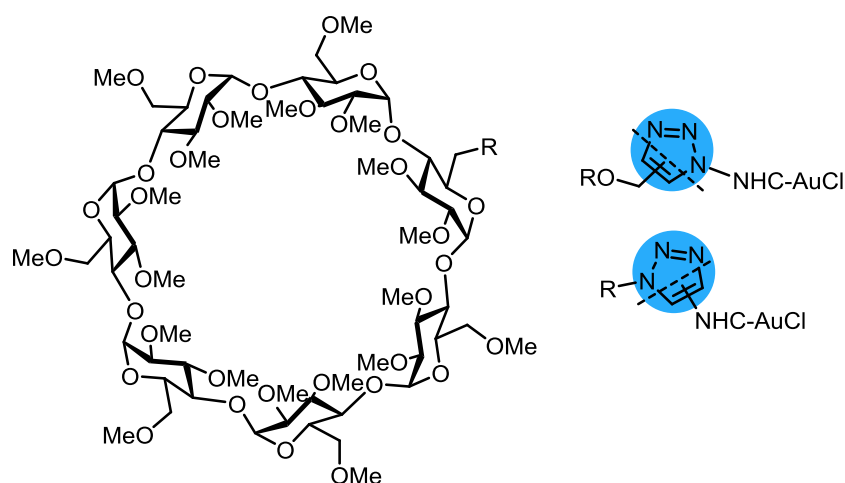


Abbildung 4.1: Zielmoleküle.

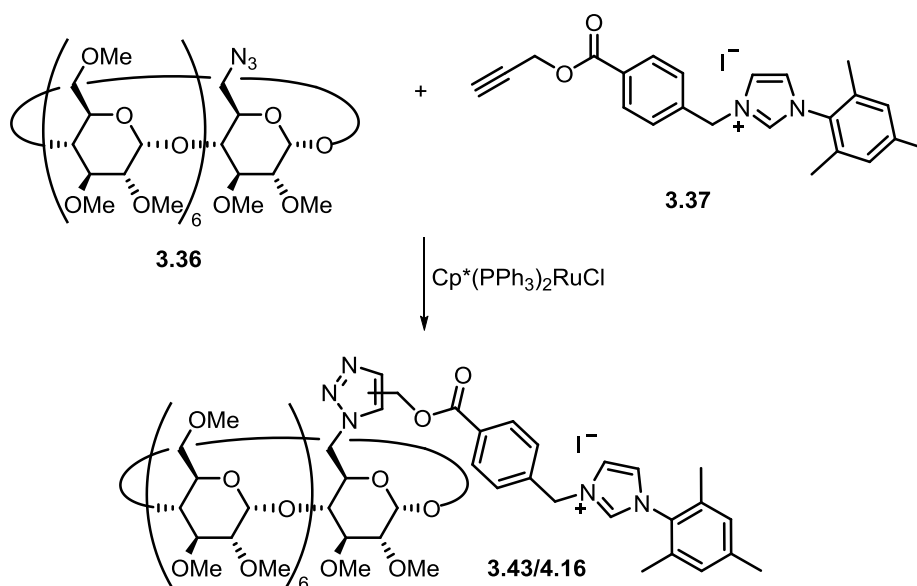
Das Hauptaugenmerk wird auf die Regioselektivität der Reaktion gelegt und mit den Resultaten der Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition verglichen. Die synthetisierten disubstituierten Triazole sollen dann durch Aurierung zu den PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen umgesetzt werden, die auf ihre katalytische Aktivität in Cycloisomerisierungsreaktionen getestet werden sollen.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

4.3.1 RuAAC mit β -Cyclodextrin als Azid-Komponente

In diesem Abschnitt wird die Ruthenium(II)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition (RuAAC) verwendet, um eine Cyclodextrineinheit an ein Imidazoliumsalz zu knüpfen und so die Vorstufe eines β -Cyclodextrin-Goldkomplexes zu generieren. Analog zu Kapitel 3 (CuAAC), wurden hierbei zwei Syntheserouten verfolgt, die zum einen ausgehend von PM- β -Cyclodextrin-Azid und zum anderen mit PM- β -Cyclodextrin-Alkin durchgeführt wurden. Dabei galt es, die zuvor hergestellten Bausteine in einer Ruthenium-katalysierten Click-Reaktion einzusetzen und dabei eine Optimierung der Reaktionsbedingungen durchzuführen. Angelehnt an die Forschungsarbeiten von FOKIN fiel die Wahl im Rahmen dieser Arbeit auf den Katalysator Pentamethylcyclopentadienylbis(triphenylphosphin)-ruthenium(II)chlorid ($\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$), da dieser bei der Synthese von 1,2,3-Triazolen hohe Selektivitäten zu 1,5-Regioisomeren lieferte.

Die Untersuchung der RuAAC startete mit PM- β -Cyclodextrin-Azid **3.36** und dem Imidazoliumsalz **3.37** als Alkin-Komponente. Nachdem einige Voruntersuchungen durchgeführt wurden, die in Bezug auf das Lösungsmittel Aufschluss gaben, diente bei den Optimierungsversuchen DMF als Lösungsmittel. Es zeigte eine gewisse Stabilität im benötigten Temperaturbereich und stellte zeitgleich ein Lösungsmittel dar, welches alle Komponenten gut lösen kann. Neben der Variation der Stöchiometrie, wurden die Reaktionstemperatur und die Katalysatorbeladung untersucht. Die Ruthenium-katalysierte Reaktion von Benzylazid und Phenylacetylen wurde von FOKIN unter einem leichten Überschuss der Alkin-Komponente durchgeführt. Daher wurde bei dieser Testreihe die Stöchiometrie der Ausgangskomponente ebenfalls untersucht und das Alkin bzw. das Azid jeweils in einem Überschuss eingesetzt, um den Einfluss auf die Reaktion zu überprüfen. Die Tabelle 4.2 fasst die Optimierungsversuche zusammen.

Tabelle 4.2: Optimierung der Reaktionsbedingungen der RuAAC mit PM- β -CD-Azid **3.36** und Alkin **3.37**.

Eintrag	Azid/Äq.	Alkin/Äq.	[Ru]/mol%	T/°C	t	Ausbeute/%
1	2.0	1.0	10	100	1 d	Spuren ^[a]
2	2.0	1.0	10	120	2 d	36
3	2.0	1.0	15	120	2 d	40
4	2.0	1.0	10	120 MW	5 h	Spuren ^[a]
5	1.0	2.0	10	120	2 d	39
6	1.0	2.0	10	140	2 d	21

[a] mittels HRMS-ESI detektiert.

In Eintrag 1 wurde zunächst geprüft, welche Reaktionstemperatur benötigt wird, um die Reaktion durchzuführen. Es wurden 2.0 Äquivalente des Azids **3.36** und 1.0 Äquivalente des Alkins **3.37** zusammen mit 10 mol% Katalysator verwendet. Da die Voruntersuchungen bei geringen Temperaturen (RT-90 °C) keine brauchbaren Ergebnisse lieferten, wurde das Reaktionsgemisch einen Tag bei 100 °C gerührt. Nach Aufarbeitung der Reaktionslösung konnte das Click-Produkt **3.43/4.16** lediglich in Spuren nachgewiesen werden, sodass in den Folgereaktionen die Temperatur weiter gesteigert wurde. Der Eintrag 2 stellt die Wiederholung der Reaktionsbedingungen von Eintrag 1 dar, jedoch bei einer erhöhten Temperatur von 120 °C. Da nach einem Tag Reaktionszeit noch kein vollständiger Umsatz mittels DC-Kontrolle zu beobachten war, wurde die Reaktion einen weiteren Tag bei angegebener Temperatur gerührt. Das Produkt **3.43/4.16** konnte in einer moderaten Ausbeute von 36% erhalten werden. Anschließend wurde getestet, inwiefern die Katalysatorbeladung einen Einfluss auf die Ausbeute hat (Eintrag 3). Um eine bessere

Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Reaktionsparameter beibehalten und lediglich die Katalysatormenge von 10 auf 15 mol% erhöht. Nach zwei Tagen wurde ebenfalls kein vollständiger Umsatz via DC-Kontrolle detektiert und das Produkt **3.43/4.16** wurde mit einer Ausbeute von 40% isoliert. Aufgrund der geringen Steigerung der Ausbeute von nur 4% im Gegensatz zu Eintrag 2, wurde auf eine Erhöhung der Katalysatorbeladung verzichtet und die folgenden Optimierungsversuche mit 10 mol% Katalysator durchgeführt. Im nächsten Schritt (Eintrag 4) wurde untersucht, ob eine Beschleunigung der Reaktion unter Mikrowellenerhitzung möglich ist. Unter den Reaktionsbedingungen von Eintrag 2 wurde die Reaktion in der Mikrowelle gestartet und schon nach fünf Stunden bei 120 °C alle Ausgangsstoffe umgesetzt. Bei der Aufarbeitung zeigte sich jedoch, dass sich das komplexe Produktgemisch nur sehr schlecht auftrennen ließ. Auch in dem anschließend aufgenommenen Massenspektrum zeigte sich das Produkt nur in Spuren und sehr stark verunreinigt mit entstandenen Neben- bzw. Zersetzungsprodukten. Mit den zuvor erhaltenen Erkenntnissen wurde anschließend die Variation der Stöchiometrie untersucht. Nun sollte das Alkin im Überschuss eingesetzt werden, um den Einfluss auf die Reaktion zu überprüfen. Eintrag 5 zeigt die Ergebnisse der Reaktion mit 2.0 Äquivalenten des Alkins **3.37** und 1.0 Äquivalente des Azids **3.36** und einer Katalysatormenge von 10 mol%. Auch in dieser Konstellation betrug die Reaktionszeit zwei Tage und es wurde eine Ausbeute des Produktes **3.43/4.16** von 39% erhalten. Die erzielte Ausbeute zeigt also keine wesentliche Steigerung verglichen mit Eintrag 2, bei der die Azid-Komponente **3.36** im Überschuss verwendet wurde (36% Ausbeute). Ein Einfluss der Variation der Stöchiometrie lässt sich also nicht klar erkennen. In der letzten durchgeführten Optimierungsreaktion (Eintrag 6) wurde die Temperatur weiter auf 140 °C erhöht. Die Reaktion wurde analog zu Eintrag 5 mit 2.0 Äquivalenten Alkin **3.37** und 1.0 Äquivalent Azid **3.36** durchgeführt und lieferte nach zwei Tagen das Produkt lediglich mit einer Ausbeute von 21%. Im Vergleich zu Eintrag 5, bei der die Reaktion bei 120 °C durchgeführt wurde, konnte die Reaktionszeit durch Erhöhung der Temperatur nicht verkürzt werden, sondern die Ausbeute wurde sogar nahezu halbiert.

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen der Optimierungsreaktionen für die Synthese des Imidazoliumsalzes **3.37** festhalten, dass weder die Reaktion bei erhöhter Temperatur, noch die Mikrowellenbestrahlung einen positiven Einfluss auf die Produktbildung haben. Die Reaktionstemperatur sollte bei 120 °C liegen.

Die Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie lieferte ausreichende Beweise für die Bildung des Triazols. Während für $[M]^+ C_{85}H_{132}N_5O_{36}^+$ 1798.8647 eine Masse von 1798.8600 detektiert werden konnte, wurde anhand des 1H -NMR-Spektrums die Bildung des Triazolprotons nachgewiesen (Abbildung 4.2).

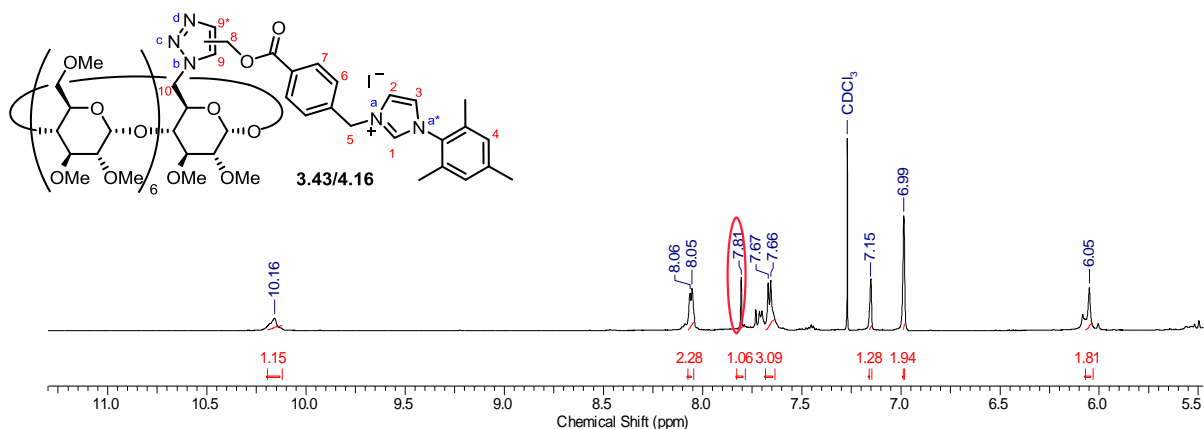


Abbildung 4.2: Ausschnitt aus dem 1H -NMR-Spektrum des Click-Produktes **3.43/4.16**.

Hinsichtlich der Selektivität der Reaktion, konnte das 1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum Aufschluss geben. Das aufgenommene 2D-Spektrum ist in Abbildung 4.3 abgebildet und stellt die Kopplungen der Stickstoffatome mit den Wasserstoffatomen im Molekül dar.

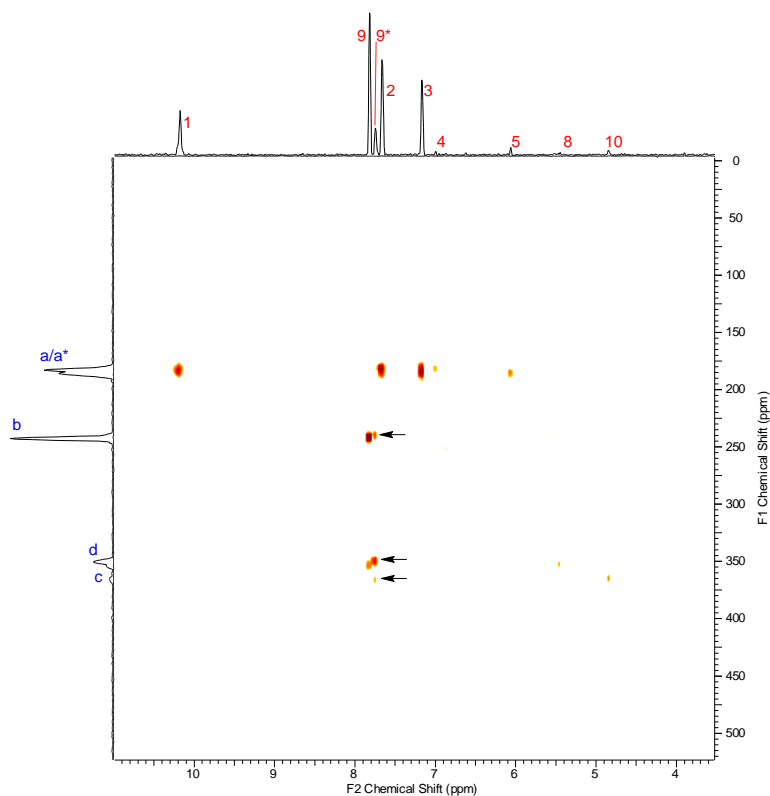


Abbildung 4.3: 1H - ^{15}N -HMBC Spektrum des Click-Produktes **3.43/4.16** (RuAAC).

Wie auch bereits im vorherigen Kapitel erläutert, gehört das Signal a/a* zu den beiden Stickstoffatomen des Imidazols. Charakteristisch ist die Kopplung mit Wasserstoffatom 1, das an der durch die beiden Stickstoffatome getrennten CH-Gruppe des Imidazols gebunden ist. Es koppelt zusätzlich mit den beiden CH-Gruppen des Imidazols 2 und 3. Sowohl eine schwache Kopplung zu den aromatischen Protonen 4 der Mesitylgruppe, als auch eine stärkere Interaktion zu der benachbarten CH₂-Gruppe 5 sind ebenfalls ersichtlich. Weiter ist eine Kopplung des Triazolprotons 9 mit den Stickstoffatomen b und d sichtbar. Die Kopplung von d und dem Wasserstoffatom 8 als benachbarte Gruppe liefert, analog zur Kupfer-katalysierten Click-Reaktion, ein Indiz für die Bildung des 1,4-substituierten Triazols-**3.43**. Zusätzlich ist ein weiteres Triazolproton 9* erkennbar, welches mit allen Stickstoffatomen im Triazolring (durch Pfeile gekennzeichnet) interagiert und typische Kopplungsmuster des 1,5-substituierten Triazols aufweist. Zum Vergleich wird in der folgenden Abbildung 4.4 das ¹H-¹⁵N-HMBC Spektrum des Click-Produktes **3.43** dargestellt, das durch die CuAAC erhalten wurde.

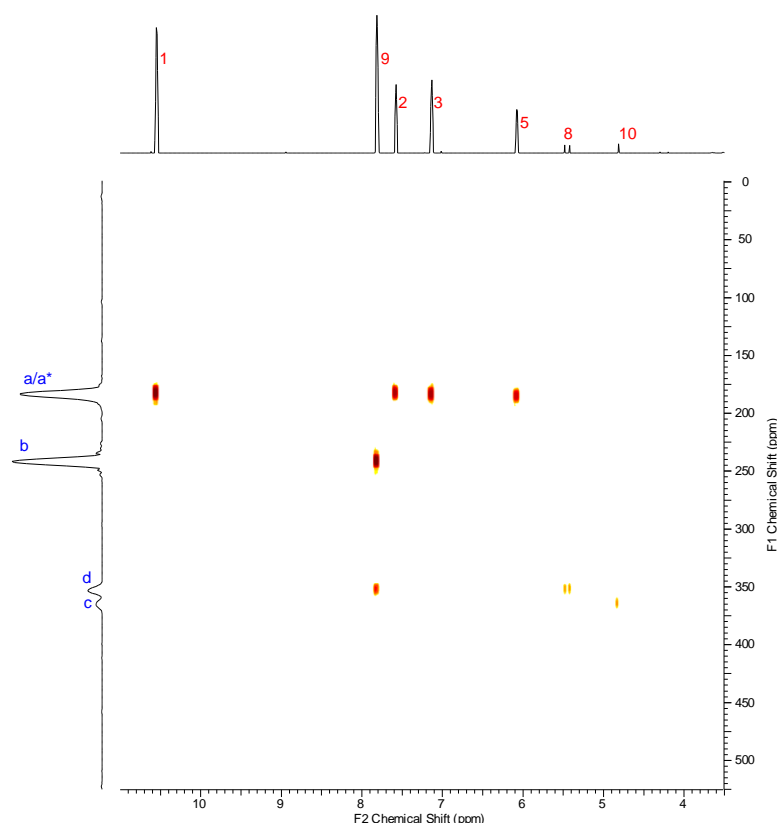


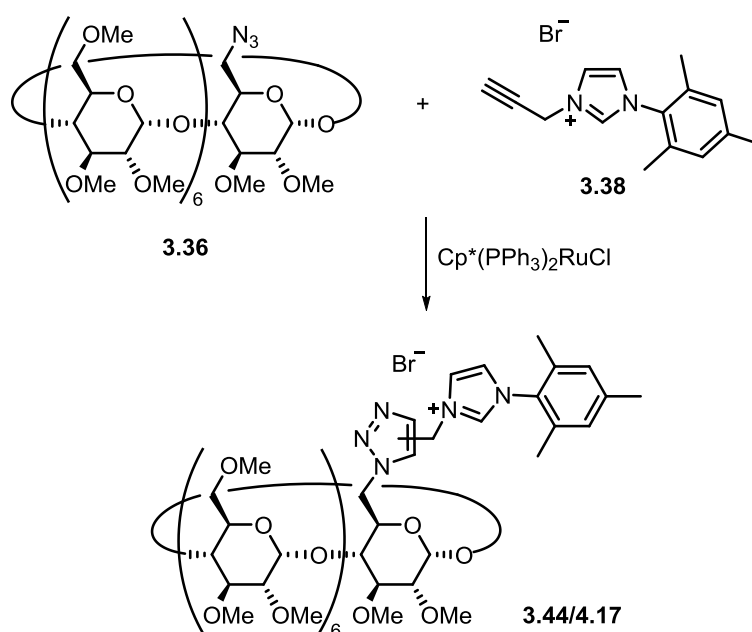
Abbildung 4.4: ¹H-¹⁵N-HMBC Spektrum des Click-Produktes **3.43** (CuAAC).

Es kann davon ausgegangen werden, dass bei der RuAAC das 1,4-disubstituierte Triazol **3.43** als Hauptprodukt entstanden ist, während das 1,5-Regioisomer **4.16** als Nebenprodukt

gebildet wurde. Aus diesem Grund konnte mit den Substraten **3.36** und **3.37** keine regioselektive Click-Reaktion durchgeführt werden, da ein Gemisch aus beiden 1,2,3-Triazolen erhalten wurde. Das Verhältnis der 1,4- und 1,5-Regioisomere zueinander beläuft sich auf 2.25:1 und konnte anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums identifiziert werden.

Anschließend sollte die Click-Reaktion mit dem „kurzen“ Imidazolium-Alkin **3.38** durchgeführt werden. Auch hier sollte die Reaktion des RuAAC mit $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ untersucht und optimiert werden (Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3: Optimierung der Reaktionsbedingungen der RuAAC mit PM- β -Azid **3.36** und Alkin **3.38**.



Eintrag	Azid/Äq.	Alkin/Äq.	[Ru]/mol%	T/°C	t	Ausbeute/%
1	2.0	1.0	10	120	2 d	45
2	2.0	1.0	15	120	2 d	59
3	2.0	1.0	10	120 MW	5 h	73
4	1.0	2.0	10	120	2 d	45
5	1.0	2.0	10	140	2 d	65
6	1.0	4.0	10	140	2 d	62

Die Optimierungsreaktionen der RuAAC mit dem Alkin **3.38** wurden nach demselben Prinzip durchgeführt, wie die Reaktion zu **4.16**. Die Untersuchungen starteten mit einem Überschuss an Azid (Einträge 1-3). Da die Temperatur von 120 °C bei der RuAAC zuvor vielversprechende Ergebnisse lieferte, wurden auch hier die Reaktionen zunächst bei 120 °C durchgeführt und diese nach zwei Tagen beendet.

Eintrag 1 stellt die optimierte Reaktionsbedingung für die RuAAC des zuvor untersuchten NHC-Alkins **3.37** dar. Nach zwei Tagen konnte eine Ausbeute von 45% isoliert werden. Die Variation der Katalysatorbeladung wurde in Eintrag 2 untersucht. Dabei wurden 15 mol% $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ eingesetzt, wobei eine deutliche Erhöhung der Ausbeute auf 59% festgestellt werden konnte. Im Vergleich zu der RuAAC mit dem Alkin **3.37**, bei dem die Steigerung in der Ausbeute gerade einmal 4% betrug, beträgt sie bei dem Alkin **3.38** 14%. Auch hier wurden jedoch aufgrund der Vergleichbarkeit der Ergebnisse die Folgereaktionen mit nur 10 mol% des Katalysators durchgeführt. Nachfolgend wurde der Versuch unternommen, die Reaktion in der Mikrowelle durchzuführen, um die Reaktionszeit zu verkürzen. Die Reaktionsmischung wurde für fünf Stunden bei 120 °C unter Mikrowellenbestrahlung gerührt, bis ein vollständiger Umsatz mittels DC-Kontrolle zu beobachten war. Die Reaktion lieferte das Triazol **3.44/4.17** in einer Ausbeute von 73% (Eintrag 3). Diese Mikrowellenreaktion ergab also bei deutlich geringerem Zeitaufwand eine erheblich höhere Ausbeute als die analoge Reaktion ohne Mikrowellenbestrahlung (Eintrag 1). Bei den Einträgen 4-6 wurde im Folgenden ein Überschuss an Alkin **3.38** eingesetzt und dessen Einfluss auf die Reaktion untersucht. Eintrag 4 zeigt die Reaktion mit 2.0 Äquivalenten Alkin bei 120 °C. Nach zwei Tagen Reaktionszeit konnten 45% des gewünschten Triazols erhalten werden. Wird diese Reaktion mit Eintrag 1 verglichen, so kann festgestellt werden, dass der Überschuss einer der reagierenden Komponenten keinen Einfluss auf die Ausbeute hat. Die Erhöhung der Temperatur auf 140 °C wurde in den Einträgen 5 und 6 überprüft. Unter Verwendung von 2.0 Äquivalenten des Alkins **3.38** konnten nach zwei Tagen eine Ausbeute von 65% erhalten werden, während die Reaktion mit 4.0 Äquivalenten Alkin mit einer 62%igen Ausbeute durchgeführt werden konnte. Anders als bei der RuAAC mit Alkin **3.37** bei 140 °C bringt die erhöhte Temperatur hier einen klaren Vorteil. Zwar wird die Reaktion nicht stark beschleunigt, doch die Bildung des gewünschten Produktes erfolgt zu einem höheren Anteil.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Optimierung der RuAAC zwischen der Cyclodextrinkomponente **3.36** und dem Alkin **3.38** gelungen ist und unter Mikrowellenbestrahlung bei 120 °C mit 73% Ausbeute das beste Ergebnis erzielt wurde. Auch war keine Zersetzung des Produktes oder einer der Komponenten aufgetreten, wie es bei dem Alkin **3.37** der Fall war. Eine Erhöhung der Temperatur wirkt sich in diesem Fall auch zu Gunsten der Produktbildung aus und führt zur Steigerung der Ausbeute, hat jedoch keinen merklichen Einfluss auf die Reaktionszeit.

Zur Charakterisierung der isolierten Verbindung konnte anhand des Massenspektrums für $[M]^+$: $C_{77}H_{126}N_5O_{34}^+$ 1664.8279 eine Masse von 1664.8182 erhalten werden. Im 1H -NMR-Spektrum ließ sich das charakteristische Signal des Triazolprotons bei $\delta = 8.45$ ppm finden und gab somit ein weiteres Indiz für den Erfolg der Reaktion (Abbildung 4.5).

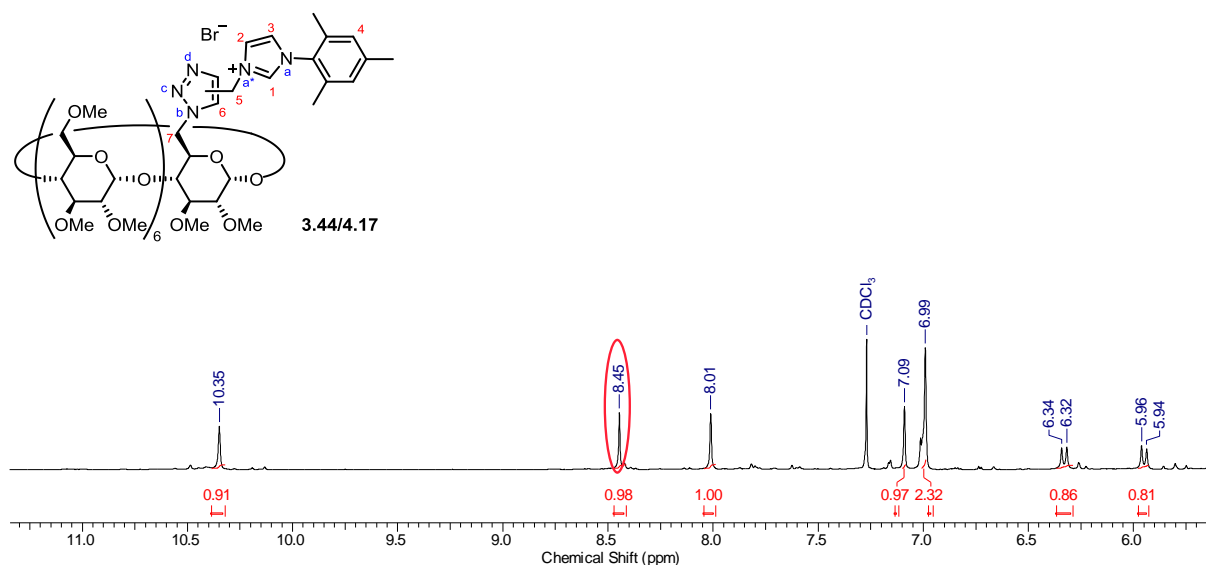


Abbildung 4.5: Ausschnitt aus dem 1H -NMR-Spektrum des Click-Produktes **3.44/4.17**.

Des Weiteren konnte mittels 1H - ^{15}N -HMBC-NMR eine Aussage über die Regioselektivität der Click-Reaktion getroffen werden. Auffällig ist an diesem Spektrum im direkten Vergleich zum 2D-NMR des Produktes **3.44** der Kupfer-katalysierten Click-Reaktion, das identische Kopplungsmuster der Stickstoffatome mit den Wasserstoffatomen im Molekül. Entgegen den Erwartungen mit einer kompakteren NHC-Verbindung eine selektive Cycloadditionsreaktion zu dem 1,5-disubstituierten Triazol **4.17** durchzuführen, wurde folgendes Spektrum (Abbildung 4.6) erhalten und mit dem der CuAAC (Abbildung 4.7) verglichen. Beide Reaktionen lieferten das 1,4-Regioisomer **3.44**.

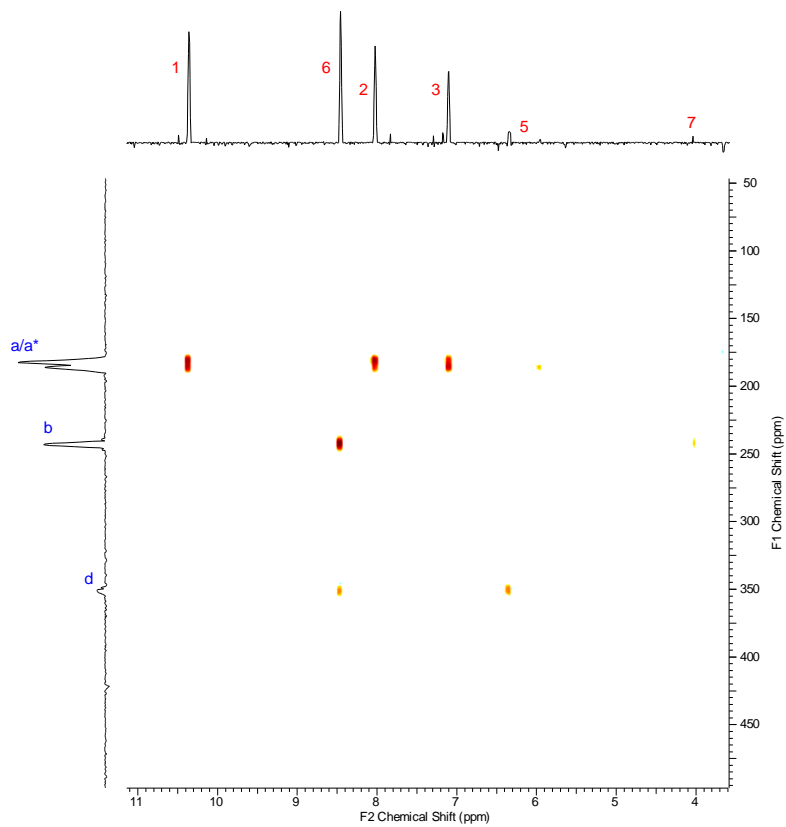


Abbildung 4.6: ^1H - ^{15}N -HMBC Spektrum des Click-Produktes **3.44** (RuAAC).

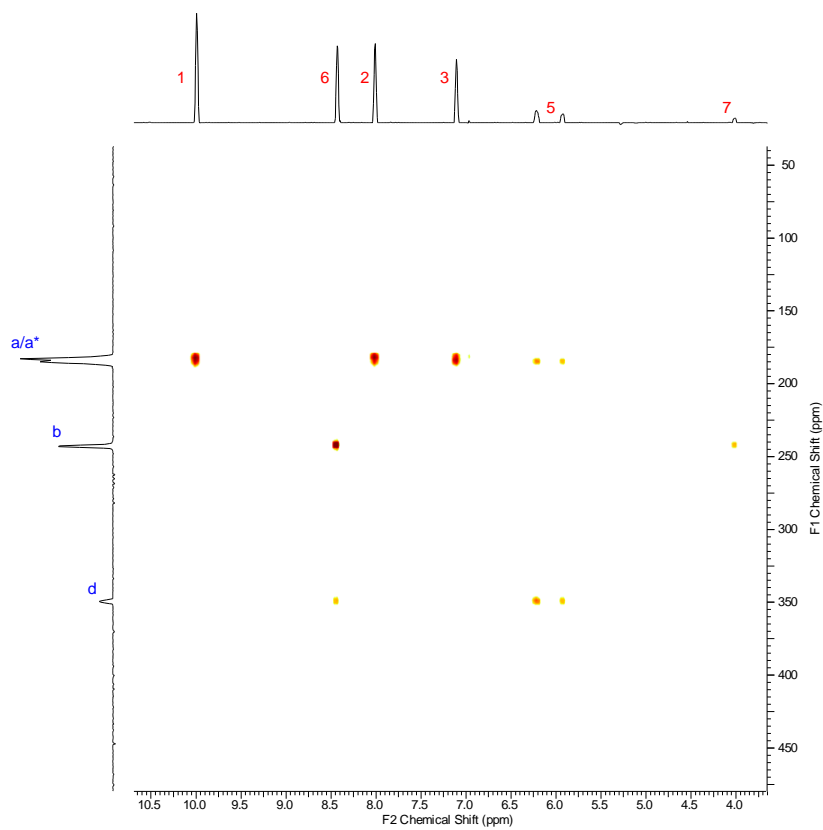
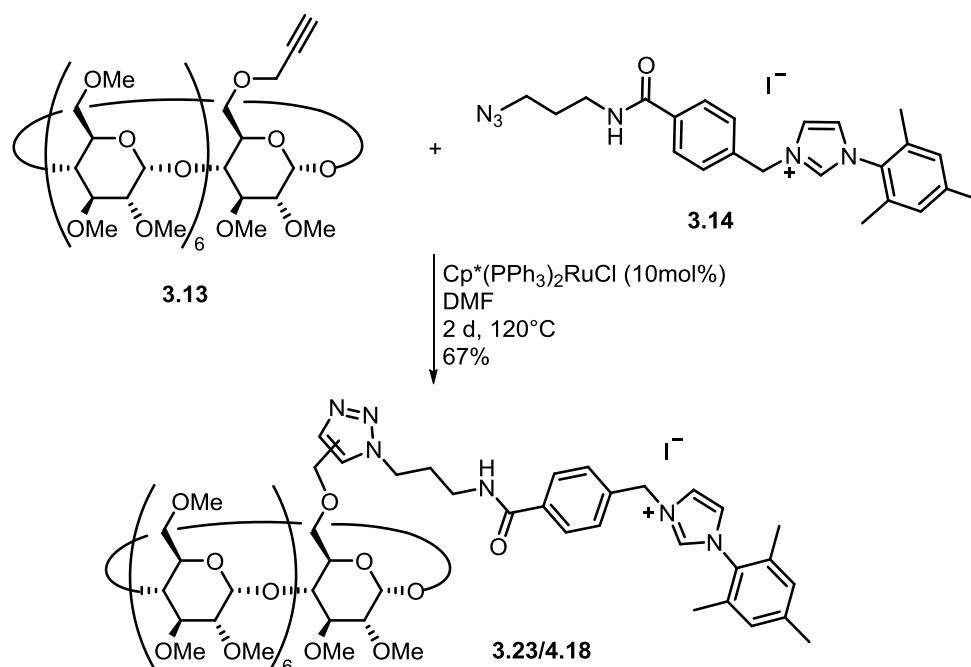


Abbildung 4.7: ^1H - ^{15}N -HMBC Spektrum des Click-Produktes **3.44** (CuAAC).

Da keine selektive Synthese der mittels RuAAC erhaltenen Imidazoliumsalze zu 1,5-substituierten 1,2,3-Triazolen durchgeführt werden konnte, wurde auf die Umsetzung zu den entsprechenden PM- β -Cyclodextrin-NHC-Gold-Verbindungen verzichtet und das Hauptaugenmerk auf die zweite mögliche Syntheseroute gelegt.

4.3.2 RuAAC mit β -Cyclodextrin als Alkin-Komponente

Die Synthese eines Cyclodextrin-basierten NHC-Vorläufers verknüpft über eine Triazol-Einheit sollte nun über den inversen Weg erfolgen. Daher wurde auf die Ausgangsstoffe PM- β -Cyclodextrin-Alkin **3.13** und Azid-Imidazoliumsalz **3.14** zurückgegriffen, die auch bei der CuAAC zum Einsatz kamen. Da die Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition über die erste Syntheseroute im Hinblick auf die Reaktionsbedingungen weitestmöglich optimiert werden konnte, wurden die zu untersuchenden Komponente unter den gleichen Bedingungen miteinander umgesetzt. Mit den verfügbaren Substraten **3.13** und **3.14** wurde die Reaktion mit 10 mol% $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ in DMF bei 120 °C durchgeführt und nach zwei Tagen Reaktionszeit konnte das gewünschte Triazol in einer 67%igen Ausbeute erhalten werden (Schema 4.6).



Schema 4.6: RuAAC zur Synthese des Click-Produktes **3.23/4.18**.

Analog zu den bisher synthetisierten Triazolen, wurde auch das Produkt **3.23/4.18** einer vollständigen Analytik unterzogen. Mit Hilfe der Massenspektrometrie konnte für $[\text{M}]^+$

$C_{88}H_{139}N_6O_{36}^+$ 1855.9225 eine Masse von 1855.9308 ermittelt werden und so die Bildung der gewünschten Verbindung bestätigen. Des Weiteren konnte dem 1H -NMR-Spektrum, das neu gebildete Signal des Triazolprotons 11 bei $\delta \approx 7.60$ ppm entnommen werden, welches mit den aromatischen Protonen zusammenfällt (Abbildung 4.8)

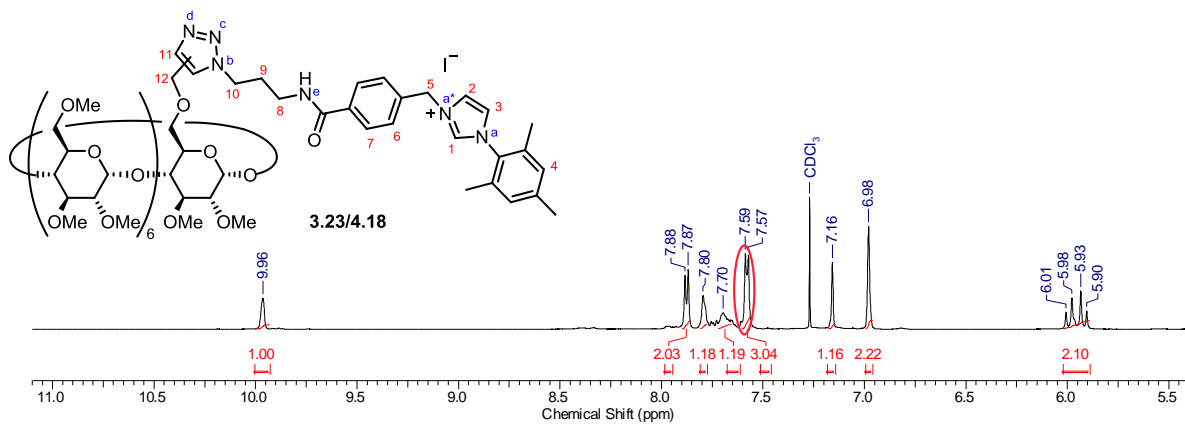


Abbildung 4.8: Ausschnitt aus dem 1H -NMR-Spektrum des Click-Produktes **3.23/4.18**.

Das aufgenommene 2D-Spektrum ist im Folgenden abgebildet und stellt die Kopplung der Stickstoffatome mit den Wasserstoffatomen im Molekül dar.

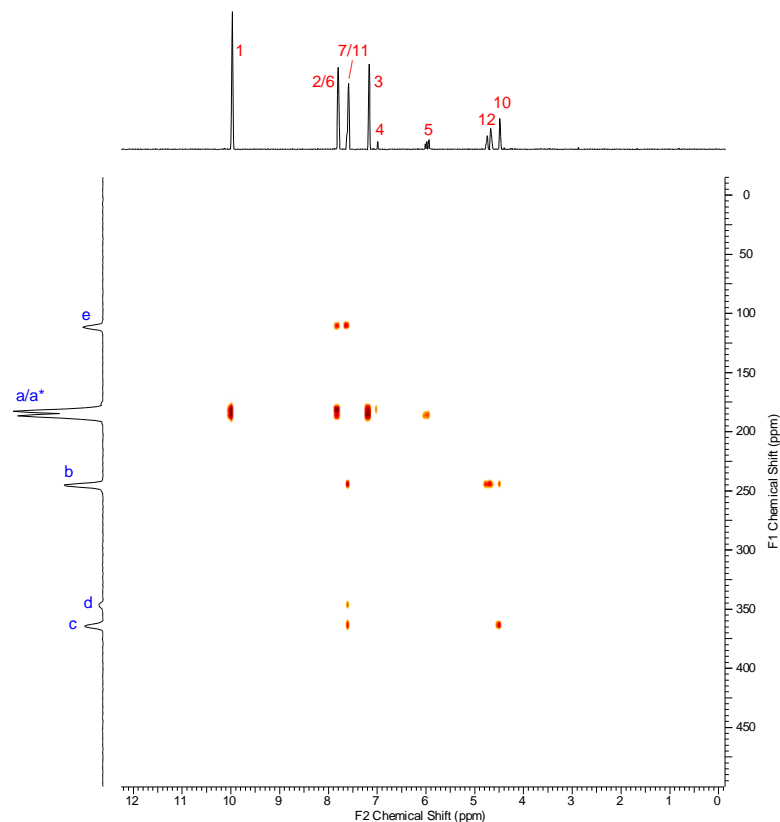


Abbildung 4.9: 1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des Click-Produktes **4.18** (RuAAC).

Dem Spektrum können die typischen Kopplungen der Stickstoffatome a/a* mit den Wasserstoffatomen (1, 2, 3, 4, 5) entnommen werden, wobei das Signal 2 von den aromatischen Protonen 6 überlagert wird. Eine Kopplung des Stickstoffatoms b mit dem 1,2,3-Triazolproton 11 ist deutlich zu sehen und zusätzlich eine Kopplung zu der CH₂-Gruppe 12 der Cyclodextrineinheit. Diese Tatsache spricht für das Gelingen der Reaktion und die Bildung des 1,5-Regioisomers **4.18**. Denn im Gegensatz dazu erfolgte bei der Kupfer-katalysierten Variante aufgrund der räumlichen Nähe eine Wechselwirkung von 12 nur mit dem Stickstoffatom d, wie in Abbildung (Abbildung 4.10). verdeutlicht wird. Des Weiteren kann der Abbildung 4.9 entnommen werden, dass der Stickstoff b mit der CH₂-Gruppe 10 koppelt. Signal d weist lediglich eine Interaktion zu dem Triazolproton 11 auf, was ebenfalls für das 1,5-Isomer zu erwarten war. Eine zusätzliche Kopplung des Stickstoffatoms c mit dem Proton 11 wird ersichtlich, die bei der Kupfer-katalysierten Reaktion nicht vorhanden war. Diese Kopplung wird durch die Verkürzung der N-N-Bindung zwischen c und d möglich, die aufgrund der Doppelbildung erfolgt. Stickstoffatom e interagiert lediglich mit den Aromaten 6 und 7, die mit den Signalen von 2 und 11 zusammenfallen.

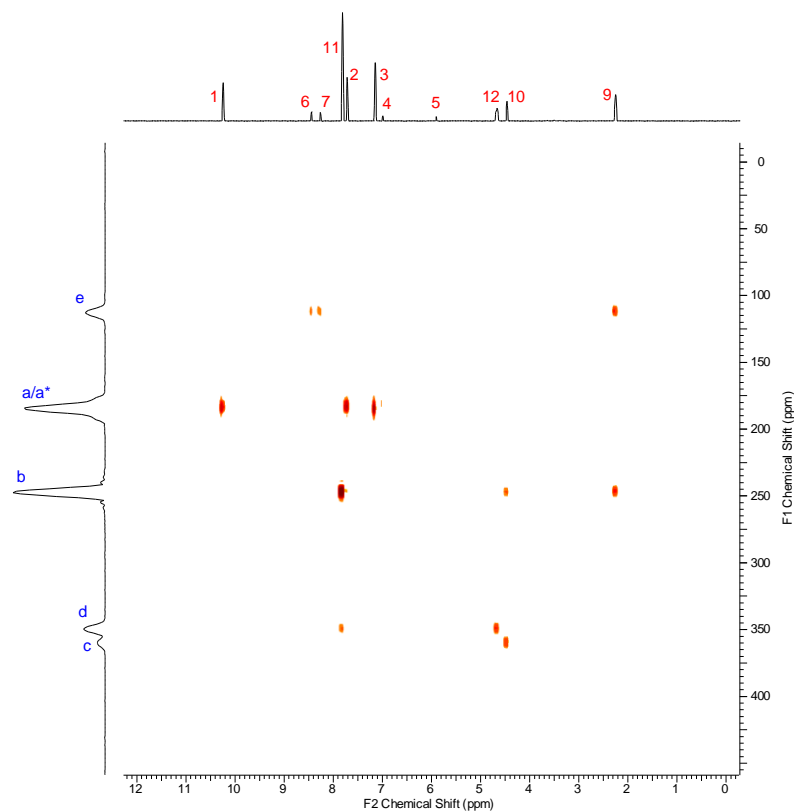
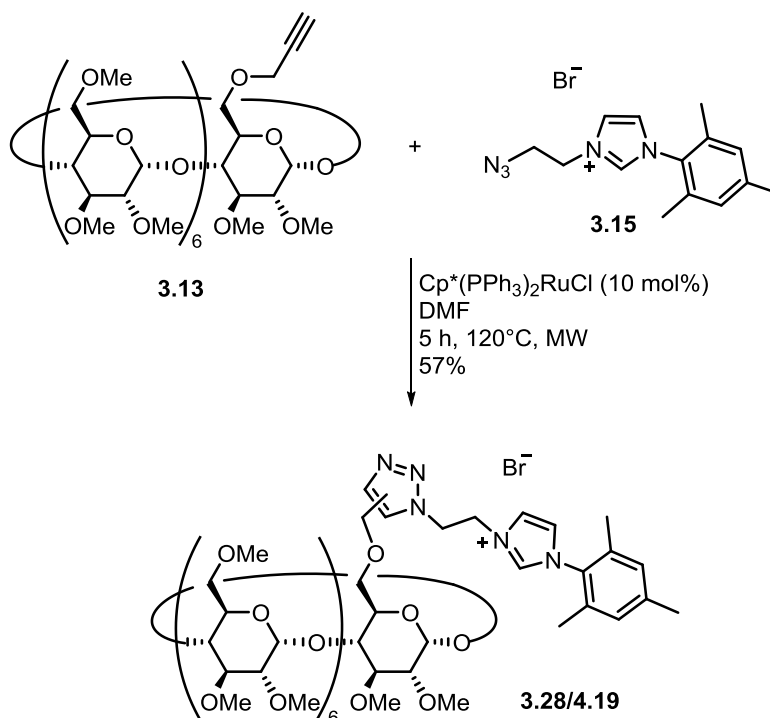


Abbildung 4.10: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des Click-Produktes **3.23** (CuAAC).

Im weiteren Verlauf der Untersuchung wurde die Synthese eines PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes mit dem Azid **3.15** durchgeführt. Auch hier sollte die Reaktion des RuAAC untersucht und auf ihre Selektivität geprüft werden. Erneut wurden die Reaktionsbedingungen verwendet, die zuvor im Abschnitt für das Alkin-Imidazoliumsalz **3.38** und das Cyclodextrin-Azid optimiert wurden (Tabelle 4.3, Eintrag 3). Die Reaktion wurde also mit 10 mol% $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ in DMF für fünf Stunden unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt, bis ein vollständiger Umsatz mittels DC-Kontrolle beobachtet wurde. Das Click-Produkt **3.28/4.19** konnte mit einer Ausbeute von 57% isoliert werden (Schema 4.7).



Schema 4.7: RuAAC zur Synthese von **3.28/4.19**.

Als die Reaktion zum Vergleich ohne Mikrowellenbestrahlung zwei Tage bei 120 °C durchgeführt wurde, konnte das Produkt in einer Ausbeute von 51% erhalten werden. Auch hier wird deutlich, dass die Umsetzung in der Mikrowelle eine erhebliche Verkürzung der Reaktionszeit bewirkt und zusätzlich eine höhere Ausbeute liefert. Zur Charakterisierung wurde ein Massenspektrum aufgenommen und für $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{79}\text{H}_{130}\text{N}_5\text{O}_{35}^+$ 1708.8541 eine Masse von 1708.8585 detektiert. Zusätzlich kann die Produktbildung durch das ^1H - bzw. HMBC-Spektrum nachgewiesen werden. Im ^1H -NMR-Spektrum lässt sich neben den Imidazolprotonen und den aromatischen Protonen der Mesitylgruppe ein zusätzliches Signal des Triazolprotons bei $\delta = 7.53$ ppm erkennen (Abbildung 4.11).

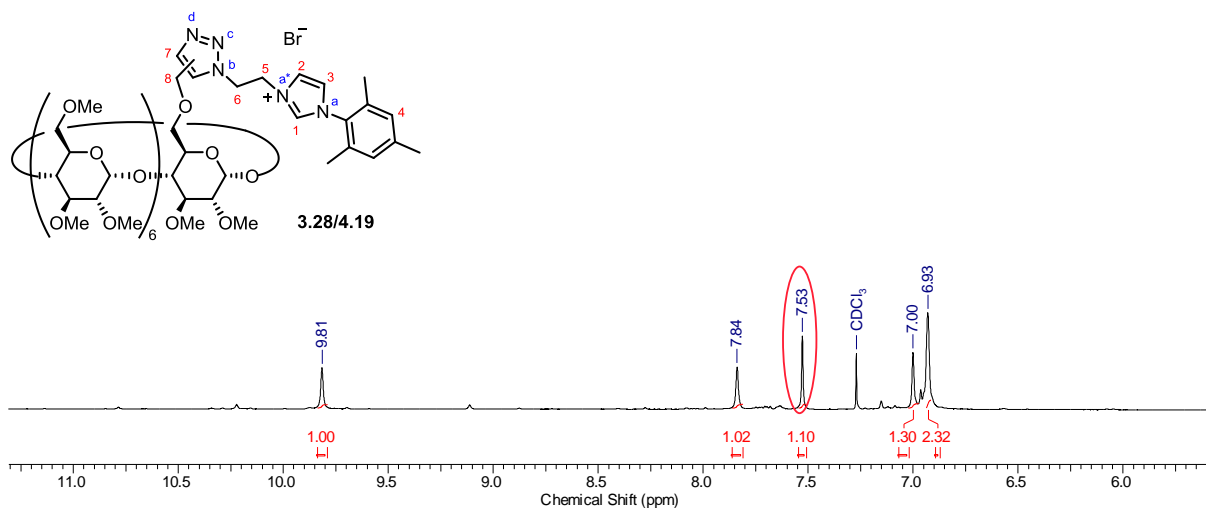


Abbildung 4.11: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Click-Produktes **3.28/4.19**.

Das vorliegende 2D-Spektrum gibt erneut Aufschluss über die Regioselektivität der RuAAC zwischen dem Cyclodextrin-Alkin **3.13** und der Alkin-Komponente **3.15** zum entsprechenden 1,2,3-Triazol (Abbildung 4.12).

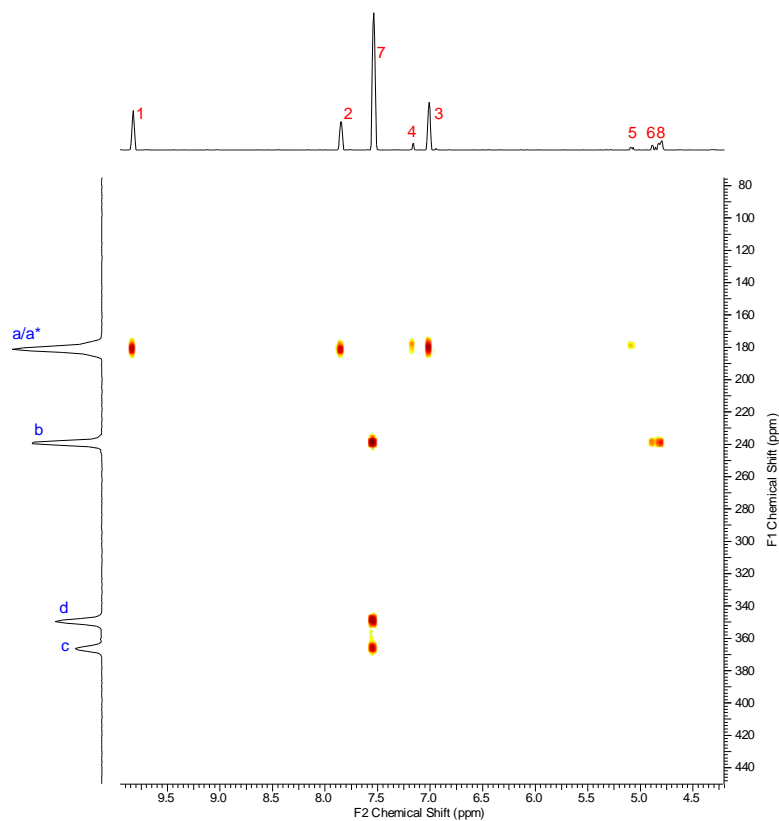


Abbildung 4.12: $^1\text{H-}^{15}\text{N-HMBC}$ -Spektrum des Click-Produktes **4.19** (RuAAC).

Jeweils eine starke Kopplung der Stickstoffatome a/a* mit dem Imidazolproton 1 und mit den CH-Gruppen des Imidazols 2 und 3 wird deutlich sichtbar. Zudem ist eine schwache Kopplung zu den aromatischen Protonen 4 des Mesitylrestes und der benachbarten

CH₂-Gruppe 5 zu erkennen. Das Signal b weist erwartungsgemäß eine Kopplung sowohl mit dem Triazolproton 7 als auch mit der CH₂-Gruppe 6 auf. Ein Indiz für die Bildung des 1,5-Isomers **4.19** bildet jedoch die Kopplung zwischen dem Stickstoffatom b mit der CH₂-Gruppe 8, da ausschließlich das 1,5-Regioisomer diese Kopplung erlaubt. Des Weiteren koppeln die beiden weiteren Stickstoffatome des Triazols c und d lediglich mit dem Triazolproton und bestätigen somit die Regioselektivität der Reaktion. Zum Vergleich wird im Folgenden das Spektrum des 1,4-Regioisomers **3.28** der Kupfer-katalysierten Cycloaddition abgebildet.

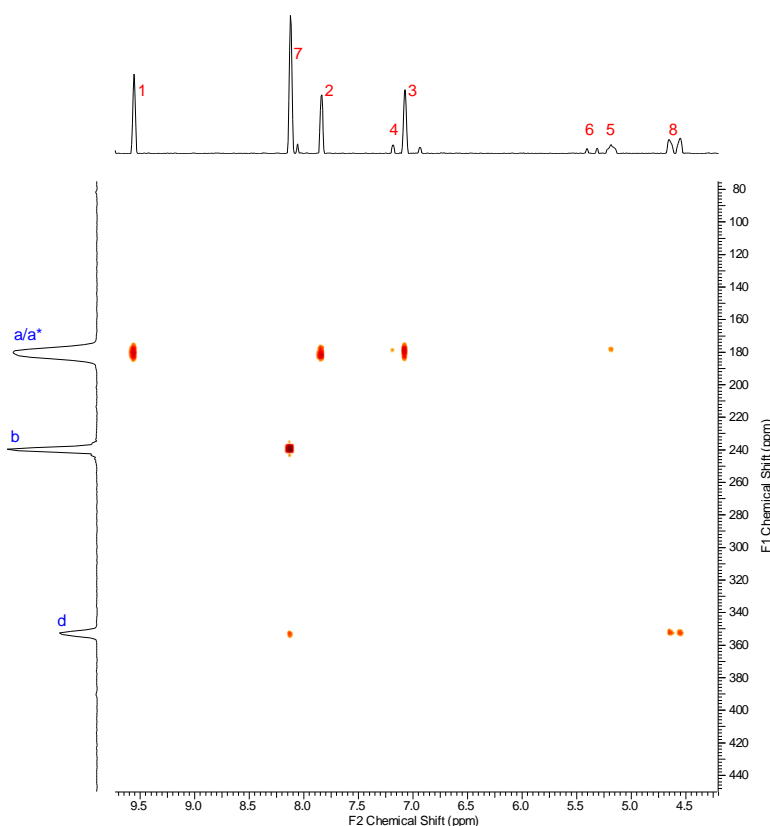
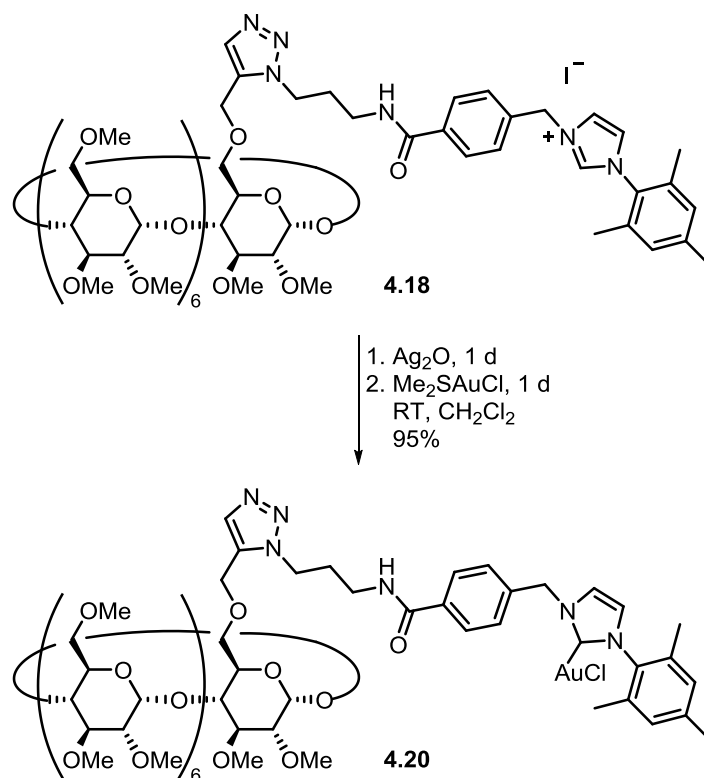


Abbildung 4.13: ¹H-¹⁵N-HMBC-Spektrum des Click-Produktes **3.28** (CuAAC).

4.3.3 Darstellung β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe

Weitergehend sollten die Cyclodextrin-basierten Imidazoliumsalze, die via RuAAC erhalten wurden, zu den entsprechenden PM- β -Cyclodextrin-NHC-Gold-Verbindungen über die Transmetallierung nach NOLAN umgesetzt werden. Die Imidazoliumsalze wurden zunächst *in situ* in die entsprechenden Silberkomplexe unter Verwendung von Ag₂O überführt und dann

mit Me_2SAuCl zu den NHC-Goldkomplexen umgesetzt. Der β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **4.20** wurde ausgehend von Imidazoliumsalz **4.18** dargestellt (Schema 4.8).



Schema 4.8: Synthese des PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **4.20**.

Das Imidazoliumsalz wurde in Dichlormethan gelöst und unter Lichtausschluss mit Silber(I)oxid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden und einer inerten Filtration, wurde die Reaktionslösung mit Dimethylsulfidgold(I)chlorid behandelt und für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließende Aufarbeitung lieferte dann den gewünschten PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **4.20** als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 95%.

Das Gelingen der Reaktion wurde neben der NMR-Spektroskopie auch mittels Massenspektrometrie nachgewiesen. Das Massenspektrum zeigte für $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{88}\text{H}_{138}\text{AuN}_6\text{O}_{36}^+$ eine Masse von 2051.8801 (berechnet: 2051.8818) und somit die alleinige Bildung des gewünschten NHC-Goldkatalysators. Im ^1H -NMR-Spektrum kann die Umsetzung zum Goldkatalysator wieder durch das Fehlen des charakteristischen Signals des Imidazolprotons nachgewiesen werden. Hierzu wurden die ^1H -NMR-Spektren des Imidazoliumsalzes **4.18** (1) und des NHC-Goldkomplexes **4.20** (2) gegenübergestellt (Abbildung 4.14).

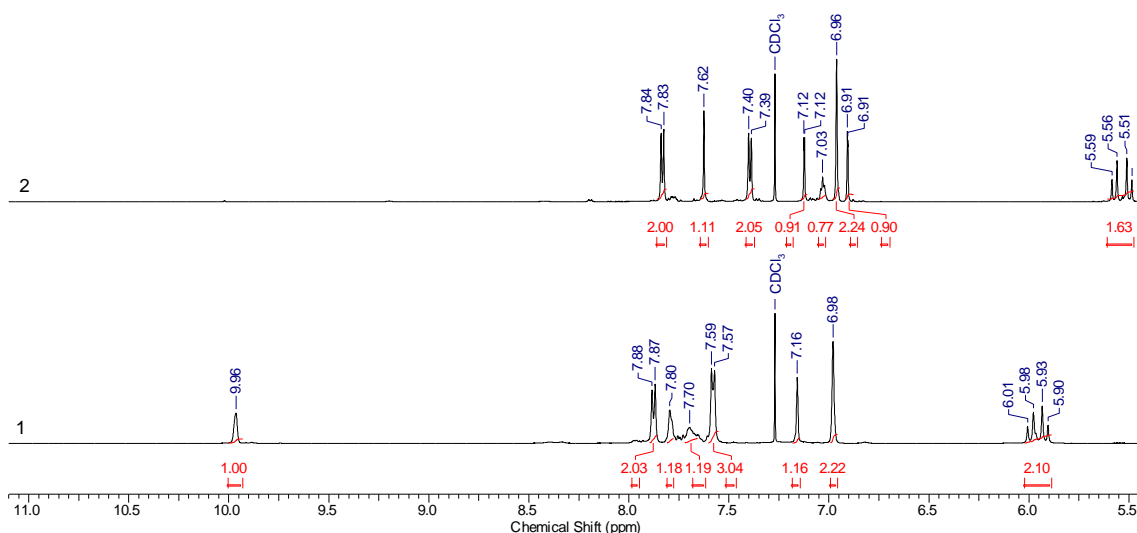
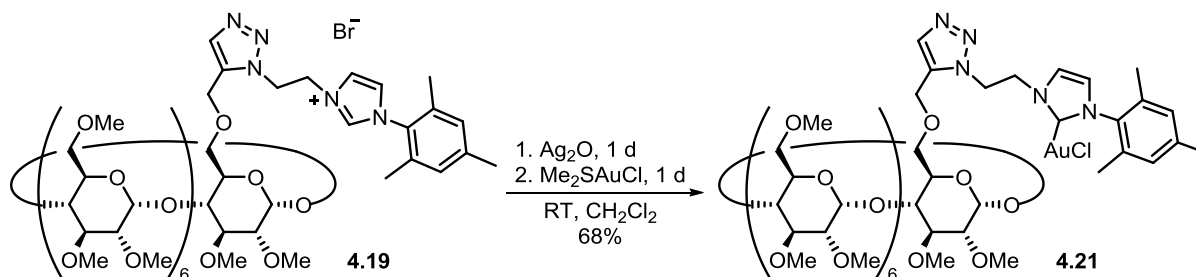


Abbildung 4.14: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des Click-Produktes **4.18** (1) und des Goldkomplexes **4.20** (2).

Während das Spektrum 1 das Imidazoliumsalz darstellt, veranschaulicht Spektrum 2 den NHC-Goldkomplex. Nach der Reaktion ist erkennbar, dass das Signal des Imidazolprotons komplett verschwunden ist und somit die gewünschte Verbindung erhalten werden konnte.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung, sollte auch das Imidazoliumsalz **4.19** einer Aurierung zum Goldkomplex **4.21** unterzogen werden (Schema 4.9).



Schema 4.9: Synthese des PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **4.21**.

Die Umsetzung des PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **4.19** zum NHC-Goldkomplex **4.21** wurde analog zur Vorschrift der obigen Transmetallierung durchgeführt und dabei eine Ausbeute von 68% erhalten wurde. Die erfolgreiche Reaktion konnte anhand des gemessenen ^1H -NMR-Spektrums belegt werden, das im direkten Vergleich mit dem Spektrum des Eduktes gegenübergestellt wird (Abbildung 4.15).

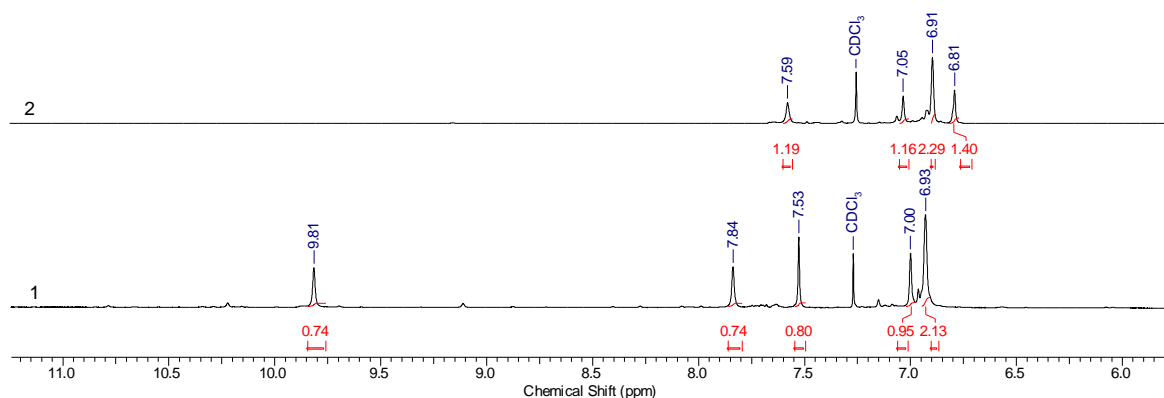


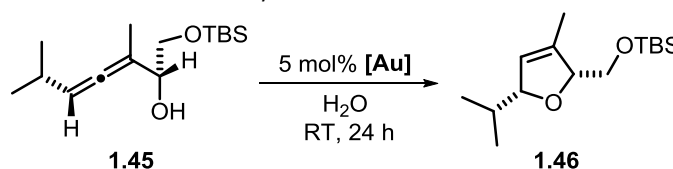
Abbildung 4.15: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des Click-Produktes **4.19** (1) und des Goldkomplexes **4.21** (2).

Des Weiteren wurde bei der Analyse mittels Massenspektrometrie für $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{79}\text{H}_{130}\text{N}_5\text{O}_{35}\text{Au}^+$ 1905.8206 eine Masse von 1905.8161 detektiert. Durch die Charakterisierungsmethoden konnte somit nachgewiesen werden, dass sich bei dem isolierten Feststoff um den gewünschten PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **4.21** handelt.

4.3.4 Untersuchung der katalytischen Aktivität

Nun konnte die katalytische Aktivität der Goldkomplexe **4.20** und **4.21** bei der Cycloisomerisierung des α -Hydroxyallens **1.45** zum entsprechenden Dihydrofuran untersucht werden. Die Reaktionen wurden zum besseren Vergleich nach 24 Stunden beendet und die Katalysatorlösung wurde erneut mit dem Allen versetzt, um den nächsten Cyclus zu starten. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 4.4 dargestellt.

Tabelle 4.4: Katalysatorrecycling bei der Cycloisomerisierung des α -Hydroxyallens **1.45** zum Dihydrofuran **1.46** in Wasser.

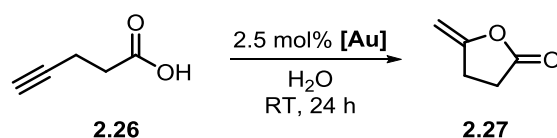


Eintrag	β -CD-NHC-Goldkomplex	Umsatz ^[a] in %		
		Cyclus 1	Cyclus 2	Cyclus 3
1	4.20	98	87	79
2	4.21	99	91	82

[a] Umsätze wurden mittels GC-FID ermittelt.

Die Goldkomplexe **4.20** und **4.21** wurden bei der Cycloisomerisierung in Wasser mit 5 mol% Beladung eingesetzt und konnten mit guten Umsätzen bis zu dreimal wiederverwendet werden. Parallel dazu wurden die Reaktionen unter Zugabe von AgOTf als Silberadditiv durchgeführt, um die Reaktivität der verschiedenen katalytisch aktiven Spezies zu testen. Die Goldkomplexe zeigten durch die Aktivierung mittels Silberadditiv eine geringere Reaktivität, da die Ausbeuten mit steigender Anzahl der Cyclen deutlich verringert wurden.

Des Weiteren wurden die synthetisierten PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe in der Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure zum Lacton **2.27** verwendet (Schema 4.10). Die Reaktionszeit für jeden Cyclus betrug 24 Stunden und die Katalysatorbeladung 2.5 mol%.



Schema 4.10: Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure **2.26** zum Lacton **2.27**.

Obwohl die Reaktionen aufgrund der Ausgangsverbindung in niedrigem pH-Bereich durchgeführt werden mussten, konnten mit den Goldkomplexen sehr gute Resultate erzielt werden. Beide Katalysatoren **4.20** und **4.21** wurden auch hier über drei Cyclen wiederverwendet, bei denen jeweils quantitativer Umsatz beobachtet werden konnte.

4.4 Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Projektes wurde die Synthese von 1,2,3-Triazol-verknüpften PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzen vorgestellt, die im Gegensatz zu Kapitel 3 mittels Ruthenium-katalysierter Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC) hergestellt werden konnten. Die Click-Produkte wurden anschließend zu den entsprechenden Goldkomplexen umgesetzt. Für die Darstellung der Imidazoliumsalze wurden analog zu Kapitel 3 zwei Ansätze herangezogen und die zuvor verwendeten Ausgangskomponenten in einer Ruthenium-katalysierten Cycloaddition umgesetzt.

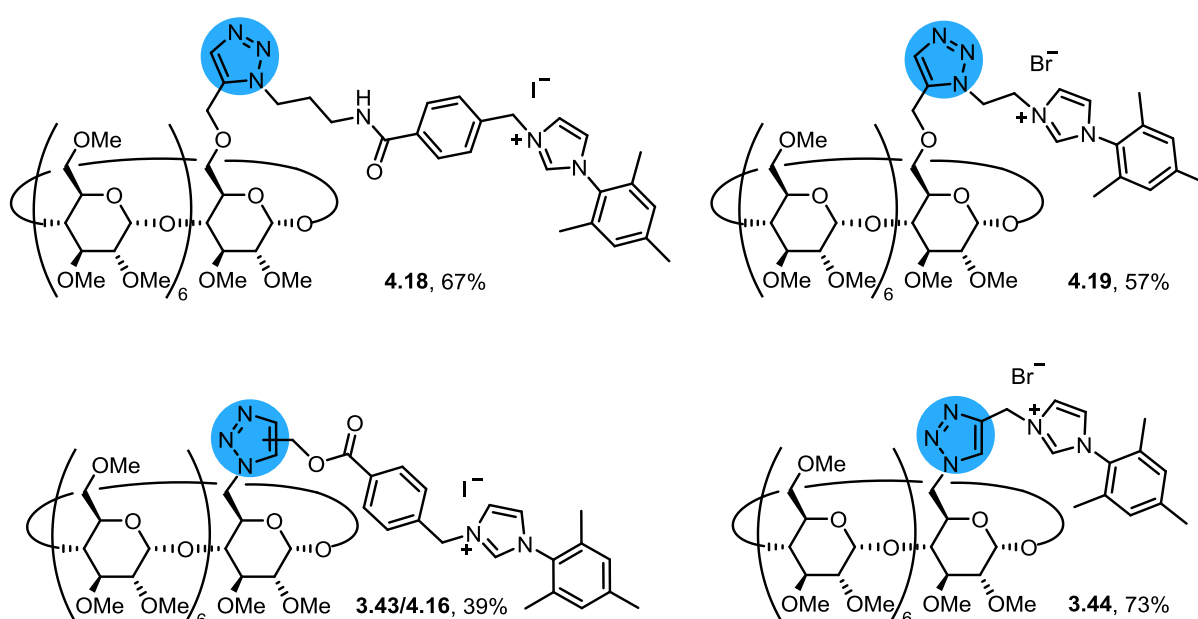


Abbildung 4.16: 1,2,3-Triazol-verknüpfte β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalze via RuAAC.

Die RuAAC der PM- β -Cyclodextrin-basierten Imidazoliumsalze konnte soweit optimiert werden, dass ausgehend von PM- β -Cyclodextrin-Alkin eine Ausbeute von 67% für **4.18** und 57% für **4.19** erhalten werden konnte (Abbildung 4.16). Beide Triazole konnten selektiv als 1,5-disubstituierte Triazole erhalten werden. Der Syntheseweg über das PM- β -Cyclodextrin-Azid zu **3.43/4.16** gestaltete sich vor allem aufgrund der begrenzten Stabilität des längeren Alkins schwieriger. Da die Reaktionsbedingungen hierbei nur geringfügig geändert werden konnten, wurde eine maximale Ausbeute des Click-Produktes von nur 39% erreicht und ein Gemisch beider Isomere erhalten. Die Click-Reaktion zu **3.44** konnte hingegen zwar mit einer guten Ausbeute von 73% erhalten werden, jedoch wurde selektiv das 1,4-Regioisomer isoliert, wie bei der CuAAC auch (Kapitel 3).

Daher wurde auf die Umsetzung der beiden letzteren Imidazoliumsalze zum entsprechenden Goldkomplex verzichtet, wohingegen die Darstellung der gewünschten Goldkomplexe mit **4.18** und **4.19** mit Ausbeute von 95% (**4.20**) bzw. 68% (**4.21**) realisiert werden konnte.

Das Katalysatorrecycling von **4.20** und **4.21** wurde anhand der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens überprüft. Hierbei konnten die Komplexe über drei Cyclen mit guten Ausbeuten wiederverwendet werden.

Ferner wurde die Wiederverwendbarkeit der Goldkomplexe **4.20** und **4.21** in der Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure im sauren Milieu untersucht. Die Katalysatoren konnten auch hierbei über drei Cyclen mit quantitativen Umsätzen wiederverwendet werden.

4.5 Experimenteller Teil

4.5.1 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

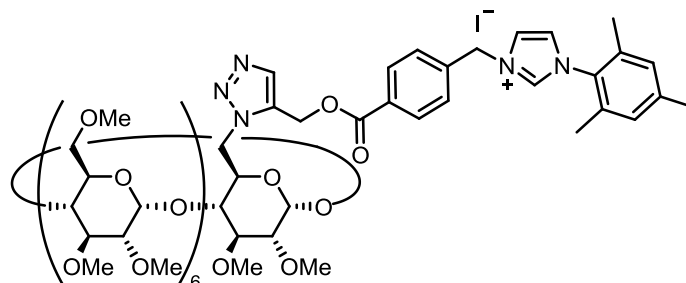
AAV 4.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift der Ruthenium-katalysierten Click-Reaktion

Das entsprechende Alkin wurde zusammen mit $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ in DMF (29 mL/mmol) gelöst und für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des Azids wurde die Reaktionslösung auf die gewünschte Temperatur erhitzt. Anschließend wurde die Reaktion beendet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und nach Aufreinigung das Triazol erhalten.

Ruthenium-katalysierte Click-Reaktionen

6^{A} -Deoxy- 6^{A} - N -(3-(4-(((1,2,3-triazol-5-yl)methoxy)carbonyl)benzyl)-1-mesitylimidazol-3-ium)- $2^{\text{A-G}}$, $3^{\text{A-G}}$, $6^{\text{B-G}}$ -eicosa- O -methyl- β -cyclodextriniodid (**4.16**)

(a-f)



a. HC-MM95

Gemäß AAV 4.1 wurden das Alkin **3.37** (33.8 mg, 69.4 μmol , 1.0 Äq.), das PM- β -CD-Azid **3.36** (200 mg, 139 μmol , 2.0 Äq.) und $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ (5.53 mg, 6.94 μmol , 10 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben. Nach einem Tag Reaktionszeit bei 100 °C wurde die Reaktion beendet. Das Triazol **4.16** konnte lediglich in Spuren isoliert werden.

b. HC-MM102

Gemäß AAV 4.1 wurden das Alkin **3.37** (33.8 mg, 69.4 μmol , 1.0 Äq.), das PM- β -CD-Azid **3.36** (200 mg, 139 μmol , 2.0 Äq.) und $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ (5.53 mg, 6.94 μmol , 10 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben. Die Reaktion wurde für zwei Tage bei 120 °C gerührt und

säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu $10:1$). Das Triazol (48.3 mg, 25.1 μmol , 36%) wurde als Gemisch aus 1,4- und 1,5-Regioisomeren erhalten.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{85}\text{H}_{132}\text{O}_{36}\text{N}_5^+$: 1798.8647, gefunden: 1798.8618.

c. HC-MM98

Gemäß AAV 4.1 wurden das Alkin **3.37** (33.8 mg, 69.4 μmol , 1.0 Äq.), das PM- β -CD-Azid **3.36** (200 mg, 139 μmol , 2.0 Äq.) und $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ (8.29 mg, 10.4 μmol , 15 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben. Die Reaktion wurde für zwei Tage bei 120 °C gerührt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu $5:1$). Das Triazol (53.3 mg, 27.7 μmol , 40%) wurde als Gemisch aus 1,4- und 1,5-Regioisomeren erhalten.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{85}\text{H}_{132}\text{O}_{36}\text{N}_5^+$: 1798.8647, gefunden: 1798.8633.

d. HC-MM107

Gemäß AAV 4.1 wurden das Alkin **3.37** (33.8 mg, 69.4 μmol , 1.0 Äq.), das PM- β -CD-Azid **3.36** (200 mg, 139 μmol , 2.0 Äq.) und $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ (5.53 mg, 6.94 μmol , 10 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben. Die Reaktion wurde in der Mikrowelle bei 120 °C für fünf Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt zur Reinigung in etwas EtOAc gelöst und durch einen HPLC-Spritzenfilter filtriert. Anschließend wurde in kaltem Pentan ausgefällt, jedoch konnte das Triazol nur in Spuren isoliert werden.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{85}\text{H}_{132}\text{O}_{36}\text{N}_5^+$: 1798.8647, gefunden: 1798.8620.

e. HC-MM114

Gemäß AAV 4.1 wurden das Alkin **3.37** (67.5 mg, 139 μmol , 2.0 Äq.), das PM- β -CD-Azid **3.36** (100 mg, 69.4 μmol , 1.0 Äq.) und $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ (5.53 mg, 6.94 μmol , 10 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben. Die Reaktion wurde für zwei Tage bei 120 °C gerührt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu $5:1$). Das Triazol (51.4 mg, 26.7 μmol , 39%) wurde als Gemisch aus 1,4- und 1,5-Regioisomeren (2.25:1) erhalten.

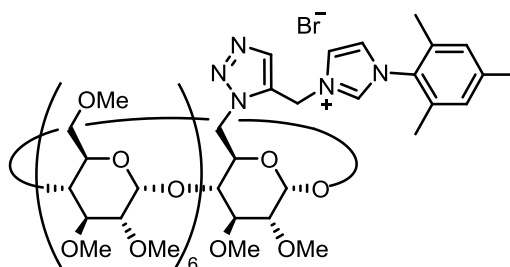
HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{85}\text{H}_{132}\text{O}_{36}\text{N}_5^+$: 1798.8647, gefunden: 1798.8598.

f. HC-MM109

Gemäß AAV 4.1 wurden das Alkin **3.37** (67.5 mg, 139 μ mol, 2.0 Äq.), das PM- β -CD-Azid **3.36** (100 mg, 69.4 μ mol, 1.0 Äq.) und $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ (5.53 mg, 6.94 μ mol, 10 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben. Die Reaktion wurde für zwei Tage bei 140 °C gerührt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu 5:1). Das Triazol (28.4 mg, 14.7 μ mol, 21%) wurde als Gemisch aus 1,4- und 1,5-Regioisomeren erhalten.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{85}\text{H}_{132}\text{O}_{36}\text{N}_5^+$: 1798.8647, gefunden: 1798.8665.

6^A-Deoxy-6^A-N-(3-((1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-1-mesitylimidazol-3-ium)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-metyl- β -cyclodextrinbromid (4.17)

(a-f)**a. HC-MM103**

Gemäß AAV 4.1 wurden das Alkin **3.38** (21.2 mg, 69.4 μ mol, 1.0 Äq.), das PM- β -CD-Azid **3.36** (200 mg, 139 μ mol, 2.0 Äq.) und $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ (5.53 mg, 6.94 μ mol, 10 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben. Die Reaktion wurde für zwei Tage bei 120 °C gerührt und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu 5:1). Das Triazol (54.0 mg, 30.3 μ mol, 45%) wurde als dunkelbrauner Feststoff erhalten.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{77}\text{H}_{126}\text{O}_{34}\text{N}_5^+$: 1664.8279, gefunden: 1664.8231.

b. HC-MM99

Gemäß AAV 4.1 wurden das Alkin **3.38** (21.2 mg, 69.4 μ mol, 1.0 Äq.), das PM- β -CD-Azid **3.36** (200 mg, 139 μ mol, 2.0 Äq.) und $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ (8.29 mg, 10.4 μ mol, 15 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben. Die Reaktion wurde für zwei Tage bei 120 °C gerührt und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu 5:1). Das Triazol (71.2 mg, 40.8 μ mol, 59%) wurde als brauner Feststoff erhalten.

HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ berechnet für $C_{77}H_{126}O_{34}N_5^+$: 1664.8279, gefunden: 1664.8314.

c. HC-MM106

Gemäß AAV 4.1 wurden das Alkin **3.38** (21.2 mg, 69.4 μ mol, 1.0 Äq.), das PM- β -CD-Azid **3.36** (200 mg, 139 μ mol, 2.0 Äq.) und $Cp^*(PPh_3)_2RuCl$ (5.53 mg, 6.94 μ mol, 10 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben. Die Reaktion wurde in der Mikrowelle bei 120 °C für fünf Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt zur Reinigung in etwas Ethylacetat gelöst und durch einen HPLC-Spritzenfilter filtriert. Anschließend wurde in kaltem Pentan ausgefällt und das Triazol (88.1 mg, 50.5 μ mol, 73%) als dunkelbrauner Feststoff erhalten.

HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ berechnet für $C_{77}H_{126}O_{34}N_5^+$: 1664.8279, gefunden: 1664.8295.

d. HC-MM105

Gemäß AAV 4.1 wurden das Alkin **3.38** (42.4 mg, 139 μ mol, 2.0 Äq.), das PM- β -CD-Azid **3.36** (100 mg, 69.4 μ mol, 1.0 Äq.) und $Cp^*(PPh_3)_2RuCl$ (5.53 mg, 6.94 μ mol, 10 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben und die Reaktion für zwei Tage bei 120 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH = 50:1$ zu $5:1$) wurde das Triazol (54.0 mg, 30.9 μ mol, 45%) als hellbrauner Feststoff erhalten.

HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ berechnet für $C_{77}H_{126}O_{34}N_5^+$: 1664.8279, gefunden: 1664.8309.

e. HC-MM111

Gemäß AAV 4.1 wurden das Alkin **3.38** (42.4 mg, 139 μ mol, 2.0 Äq.), das PM- β -CD-Azid **3.36** (100 mg, 69.4 μ mol, 1.0 Äq.) und $Cp^*(PPh_3)_2RuCl$ (5.53 mg, 6.94 μ mol, 10 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben und die Reaktion für zwei Tage bei 140 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH = 50:1$ zu $5:1$) wurde das Triazol (79.0 mg, 45.3 μ mol, 65%) als hellbrauner Feststoff erhalten und als das 1,4-Regioisomer identifiziert.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.35$ (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.99 (s, 2 H), 6.33 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 5.95 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 5.49 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 5.34 (dd, $J = 14.7, 3.3$ Hz, 1 H), 5.10-5.20 (m, 6 H), 4.53 (dd, $J = 14.7, 3.1$ Hz, 1 H), 4.03 (d, $J = 9.5$ Hz,

1 H), 3.71-3.87 (m, 14 H), 3.30-3.61 (m, 78 H), 3.17-3.22 (m, 7 H), 2.91 (d, $J = 9.9, 3.3$ Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.5, 139.5, 137.7, 134.1, 130.5, 129.9, 127.9, 123.2, 122.7, 97.9-99.2, 79.7-82.0, 78.6, 70.7-71.8, 69.7, 61.1-61.8, 59.7, 58.1-59.1, 44.4, 29.6, 22.6, 17.6$ ppm.

IR (Film): $\nu = 2923, 2832, 1454, 1233, 1138, 1033$ cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{77}\text{H}_{126}\text{O}_{34}\text{N}_5^+$: 1664.8279, gefunden: 1664.8295.

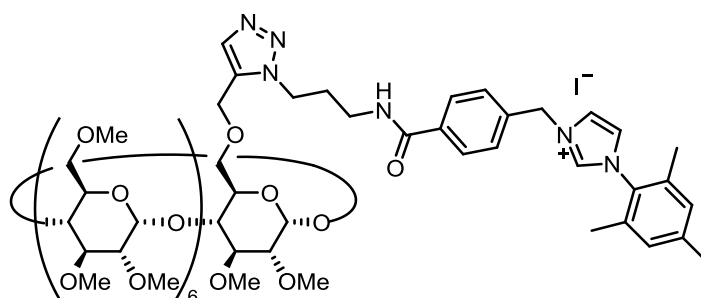
f. HC-MM112

Gemäß AAV 4.1 wurden das Alkin **3.38** (84.8 mg, 278 μmol , 4.0 Äq.), das PM- β -CD-Azid **3.36** (100 mg, 69.4 μmol , 1.0 Äq.) und $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ (5.53 mg, 6.94 μmol , 10 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben und die Reaktion für zwei Tage bei 140 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu 5:1) wurde das Triazol (75.2 mg, 43.1 μmol , 62%) als hellbrauner Feststoff erhalten.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{77}\text{H}_{126}\text{O}_{34}\text{N}_5^+$: 1664.8279, gefunden: 1664.8306.

6^{A} -Deoxy- 6^{A} -O-(3-(4-((3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamoyl)benzyl)-1-mesitylimidazol-3-ium)- $2^{\text{A-G}}, 3^{\text{A-G}}, 6^{\text{B-G}}$ -eicosa-O-methyl- β -cyclodextrin (**4.18**)

HC-669



Gemäß AAV 4.1 wurden das Azid **3.14** (27.4 mg, 51.6 μmol , 1.0 Äq.), das PM- β -CD-Alkin **3.13** (150 mg, 103 μmol , 2.0 Äq.) und $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ (4.11 mg, 5.16 μmol , 10 mol%) in 2.0 mL DMF zusammengegeben und die Reaktion für zwei Tage bei 120 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ zu 5:1) wurde das gewünschte Produkt **4.18** (68.5 mg, 34.5 μmol , 67%) als brauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.96 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.70 (br, 1 H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 3 H), 7.16 (s, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 5.90-6.01 (m, 2 H), 5.02-5.12 (m, 7 H), 4.64-4.76 (m, 2 H), 4.48 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.12 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.68-3.83 (m, 14 H), 3.32-3.64 (m, 82 H), 3.14-3.18 (m, 6 H), 3.00 (dd, J = 9.8, 3.7 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.26 (br. s, 2 H), 2.04 (s, 6 H) ppm.

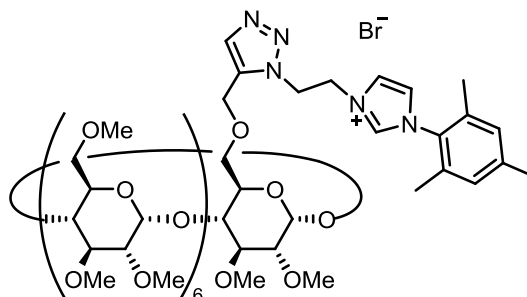
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 166.8, 141.4, 137.0, 136.1, 135.3, 134.1, 133.4, 133.4, 130.3, 130.1, 129.8, 128.9, 128.4, 123.3, 98.7-99.2, 81.5-81.9, 79.6-80.8, 70.7-71.3, 68.8, 61.3-61.6, 58.4-59.1, 52.7, 46.1, 36.8, 29.6, 21.0, 17.8 ppm.

IR (Film): ν = 2925, 2834, 1654, 1542, 1458, 1365, 1192, 1030 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{88}\text{H}_{139}\text{N}_6\text{O}_{36}^+$: 1855.9225, gefunden: 1855.9308.

6^{A} -Deoxy- 6^{A} - O -(3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1-mesitylimidazol-3-ium)- $2^{\text{A-G}}$, $3^{\text{A-G}}$, $6^{\text{B-G}}$ -eicosa- O -methyl- β -cyclodextrinbromid (4.19**)**

HC-MM126



Gemäß AAV 4.1 wurden das Azid **3.15** (12.7 mg, 37.8 μmol , 1.0 Äq.), das PM- β -CD-Alkin **3.13** (66.0 mg, 45.4 μmol , 1.2 Äq.) und $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ (3.01 mg, 3.78 μmol , 10 mol%) in 1.0 mL DMF zusammengegeben und die Reaktion unter Mikrowellenbestrahlung fünf Stunden bei 120 $^\circ\text{C}$ gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 50:1 zu 5:1) wurde das gewünschte Produkt **4.19** (38.6 mg, 21.6 μmol , 57%) als brauner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.81 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.93 (s, 2 H), 5.44 (br., 1 H), 5.19-5.23 (m, 2 H), 4.94-5.07 (m, 9 H), 4.79-4.87 (m, 2 H), 4.12 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 3.68-3.79 (m, 15 H), 3.32-3.59 (m, 76 H), 3.06-3.14 (m, 7 H), 3.05-3.04 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H) ppm.

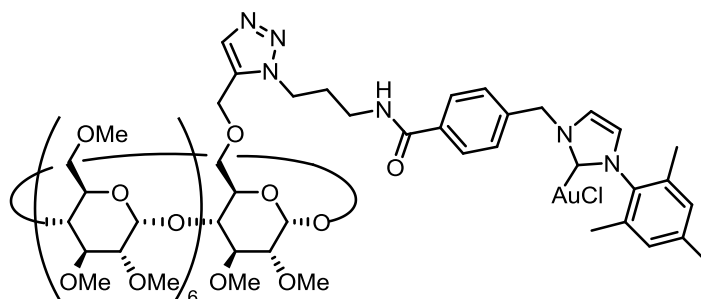
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.2, 137.8, 134.4, 134.2, 133.7, 130.4, 129.6, 123.7, 122.6, 98.6-99.3, 81.4-82.1, 80.1-80.8, 79.0, 70.4-71.4, 64.1, 61.1-61.5, 58.1-59.4, 48.5, 30.4, 20.9, 17.4$ ppm.

IR (Film): $\nu = 2924, 2833, 1455, 1366, 1261, 1194, 1139, 1086, 1019$ cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{79}\text{H}_{130}\text{N}_5\text{O}_{35}^+$ 1708.8541, gefunden: 1708.8569.

Darstellung β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplexe

6^A-Deoxy-6^A-O-(1-(4-((3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamoyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^A-G,3^A-G,6^B-G-eicosa-O-methyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (4.20)
HC-677



Entsprechend AAV 2.3, wurde das PM- β -CD-Imidazoliumsalz **4.18** (55.0 mg, 27.7 μmol , 1.7 Äq.) in 6.0 mL trockenem CH_2Cl_2 mit Silber(I)oxid (3.78 mg, 16.3 μmol , 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (7.69 mg, 26.1 μmol , 1.6 Äq.) versetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in etwas CH_2Cl_2 aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Der gewünschte Goldkomplex **4.20** (55.1 mg, 26.3 μmol , 95%) konnte als blaugelber Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.83$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.03 (br. s, 1 H), 6.96 (s, 2 H), 6.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 5.49-5.59 (m, 2 H), 5.03-5.13 (m, 7 H), 4.65-4.75 (m, 2 H), 4.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.12-4.13 (m, 1 H), 3.67-3.84 (m, 14 H), 3.36-3.64 (m, 82 H), 3.13-3.19 (m, 6 H), 2.94 (dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.22-2.28 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H) ppm.

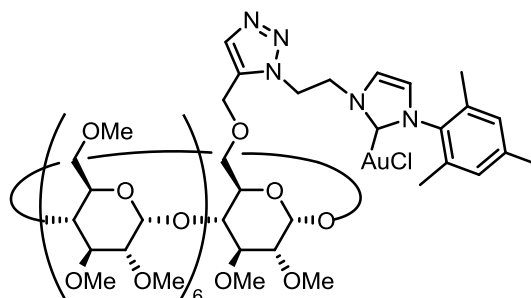
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.7, 166.8, 139.8, 138.6, 134.8, 134.6, 134.5, 134.3, 133.2, 129.4, 127.9, 127.9, 122.9, 120.5, 98.7-99.3, 81.7-82.1, 80.2-80.9, 79.6, 70.8-71.4, 61.3-61.7, 60.9, 58.4-59.1, 54.5, 45.6, 36.8, 34.1, 29.0, 22.3, 17.8$ ppm.

IR (Film): $\nu = 2925, 2834, 1660, 1537, 1454, 1365, 1302, 1193, 1039, 1087, 1031 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M]^+$: $C_{88}H_{138}AuN_6O_{36}^+$ 2051.8801, gefunden: 2051.8818.

**6^A-Deoxy-6^A-O-(1-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^A-G,
3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (**4.21**)**

HC-MM145



Entsprechend AAV 2.3, wurde das PM- β -CD-Imidazoliumsalz **4.19** (120 mg, 67.1 μmol , 1.7 Äq.) in 10 mL trockenem CH_2Cl_2 mit Silber(I)oxid (9.10 mg, 39.4 μmol , 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (18.6 mg, 63.1 μmol , 1.6 Äq.) versetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in etwas CH_2Cl_2 aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Der gewünschte Goldkomplex **4.21** (83.8 mg, 43.2 μmol , 68%) konnte als hellbrauner Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59$ (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.06-5.12 (m, 7 H), 4.95-4.98 (m, 2 H), 4.84-4.86 (m, 2 H), 4.72-4.80 (m, 2 H), 4.19 (d, $J = 9.9 \text{ Hz}$, 1 H), 3.78-3.83 (m, 14 H), 3.36-3.65 (m, 78 H), 3.17-3.19 (m, 7 H), 2.29 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.3, 139.7, 134.7, 134.6, 134.4, 129.4, 129.3, 122.6, 121.0, 98.8-99.4, 81.6-82.2, 80.2-80.9, 79.6, 70.8-71.7, 61.3-61.6, 58.4-59.3, 53.4, 34.1, 21.0, 17.8$ ppm.

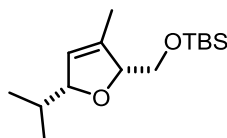
IR (Film): $\nu = 2925, 2834, 1454, 1365, 1260, 1193, 1139, 1087, 1020 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M+H]^+$: $C_{79}H_{130}N_5AuO_{35}^+$ 1905.8206, gefunden: 1905.8161.

Untersuchung der katalytischen Aktivität

tert-Butyl((5-Isopropyl-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (**1.46**)

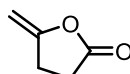
HC-686, HC-688



Gemäß AAV 2.4 wurden 5 mol% des entsprechenden Katalysatorsystems in 1.0 mL Wasser gelöst und mit Allen **1.45** (20 mg, 73.9 μ mol) versetzt, um das Dihydrofuran **1.46** zu isolieren. Die Resultate der Wiederverwendbarkeit der Goldkomplexe ist Tabelle 4.4 zu entnehmen

5-Methylenedihydrofuran-2-on (**2.27**)

HC-678, HC-689



Gemäß AAV 2.4 wurde 2.5 mol% der entsprechenden Goldkomplexe in 2.0 mL Wasser gelöst und mit Pent-4-insäure **2.26** (20.0 mg, 204 μ mol) versetzt, um das Lacton **2.27** zu isolieren. Beide Goldkomplexe lieferten nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden quantitative Ausbeuten.

Kapitel 5

**Entwicklung β -Cyclodextrin-basierter
bifunktionalisierter SiFA-Verbindungen
für die Positronen-Emissions-Tomographie**

5.1 Einleitung

Synthese und Design von chemischen Substanzen für hochselektive pharmazeutische Anwendungen, wie beispielsweise Peptide oder Proteine, ist ein bedeutendes Ziel in der modernen chemisch-pharmazeutischen Forschung.²⁵⁸ Diese Verbindungen sind für die Nuklearmedizin von enormer Bedeutung, da sie unter anderem zur Lokalisierung und Erkennung krankhafter Veränderungen in den Bereichen der Neurologie, Onkologie oder Kardiologie eingesetzt werden.²⁵⁹ Bildgebende Verfahren in lebenden Zellen tragen einen großen Beitrag zur Entwicklung neuartiger Verbindungen bei. Die Positronen-Emissions-Tomographie (kurz: PET) stellt eine sehr leistungsstarke und vielseitige Methode für bildgebende Verfahren der Nuklearmedizin dar.²⁶⁰ Dabei kommen radioaktiv markierte Verbindungen zum Einsatz, die die Visualisierung von physiologischen Prozessen gewährleisten. Diese biologisch aktiven Moleküle, die durch den Einbau von Radionukliden modifiziert werden, werden als Tracer-Moleküle oder Radiopharmaka bezeichnet. Diese werden dann in den Organismus eingeschleust und ermöglichen bildgebende Aufnahmen, um eine Diagnose aufzustellen. Im Folgenden wird das Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie schematisch dargestellt (Schema 5.1).²⁶¹

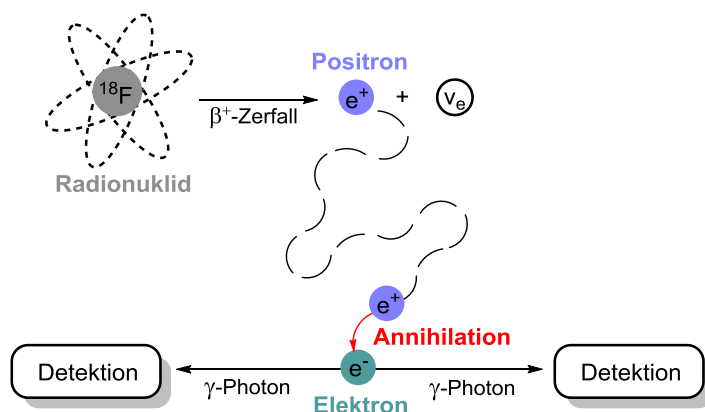


Abbildung 5.1: Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

Das Verfahren der PET beruht auf der starken Kerninstabilität und dem Protonenüberschuss dieser radioaktiv markierten Moleküle. Durch β^+ -Zerfall der Tracer-Moleküle erfolgt die Emission eines Positrons e^+ und eines Neutrinos ν_e . Das durch diese markierten

²⁵⁸ G. A. M. S. van Dongen, G. W. M. Visser, M. N. Lub-de Hooge, E. G. de Vries, L. R. Perk, *Oncologist* **2007**, *12*, 1379-1389.

²⁵⁹ P. Blower, *Dalton Trans.* **2006**, 1705-1711.

²⁶⁰ S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501-1516.

²⁶¹ C. Wängler, A. Kostikov, J. Zhu, J. Chin, B. Wängler, R. Schirrmacher, *Appl. Sci.* **2012**, *2*, 277-302.

Verbindungen emittierte Positron verliert seine hohe kinetische Energie durch Wechselwirkung mit dem umliegenden Gewebe, wobei die von dem Positron zurückgelegte Wegstrecke direkt proportional zur kinetischen Energie ist. Anschließend wechselwirkt das Positron mit einem Elektron e^- aus der Umgebung. Es erfolgt die Annihilation, indem das Positron e^+ und sein Antiteilchen (Elektron e^-) ein Positronium bilden. Die gesamte Positronium-Masse wird in Energie umgewandelt, aus der zwei γ -Photonen hervorgehen. Sie besitzen eine Energie von jeweils 511 keV, die in einem 180° Winkel zueinander das Reaktionszentrum verlassen. Dadurch sind sie in der Lage, die meisten Materialien, einschließlich lebendes Gewebe, zu durchdringen und können wiederum durch gegenüberliegende Detektoren außerhalb des beobachteten Systems gleichzeitig nachgewiesen werden. Durch die Detektion der zeitlichen und räumlichen Verteilung kann die Position der Annihilation und somit die des Tracer-Moleküls ermittelt werden. Dadurch ist es möglich, eine räumliche Auflösung von ca. 1-5 mm zu generieren.²⁶² Eine PET-Kamera setzt sich aus einer Vielzahl ringförmig angeordneter Detektoren, häufig Bismut-Gallium-Oxid-Detektoren, zusammen. Dieses Messverfahren wird auch als Koinzidenz-Detektion bezeichnet und ist in der Lage, mit Hilfe von leistungsstarken Computer- und Software-Systemen ein genaues 3D-Bild der Verteilung des Kontrastmittels im Organismus zu erzeugen. Die Befundung erfolgt dann durch die resultierenden Schnittbilder, wie im unteren Beispiel dargestellt (Abbildung 5.2).

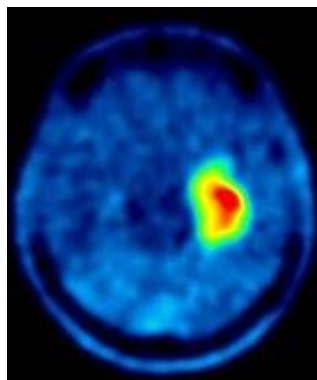


Abbildung 5.2: PET-Schnittbild eines Patienten mit Hirntumor (Glioblastom).
Farbbereiche: grün bis rot: Hirntumor; blau: gesundes Hirngewebe.²⁶³

Durch das Anreicherungsprinzip des Tracer-Moleküls wird es möglich, Veränderungen im Organismus in einem PET-Schnittbild zu visualisieren. Schon 1924 stellte WARBURG fest, dass

²⁶² P. McQuade, D. J. Rowland, J. S. Lewis, M. J. Welch, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 807-818.

²⁶³ <https://www.uniklinik-freiburg.de/neurochirurgie/schwerpunkte/petspect.html>, Stand: 16.04.2018.

Tumorzellen einen erhöhten Stoffwechsel und damit verbundenen gesteigerten Glucosebedarf aufweisen.²⁶⁴ Dieses Phänomen wird auch als WARBURG-Effekt bezeichnet und beschreibt, dass kohlenhydrathaltige Verbindungen von Tumorzellen besonders stark aufgenommen werden. Daher wird im Bereich der Onkologie überwiegend ^{18}F -Fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) für bildgebende Studien verwendet.^{265,266,267} Aufgrund der großen Bedeutung dieser ^{18}F -markierten Verbindung, ist sie inzwischen kommerziell erhältlich und wird weltweit in unzähligen klinischen Studien eingesetzt.²⁶⁸ Während das Tracer-Molekül wie ihre gewöhnlichen nicht-radioaktiven Analoga abgebaut werden kann, wird das Radionuklid nicht weiter verstoffwechselt und es kommt zur Anreicherung in den Zellen. Dadurch erfolgt ein erhöhter radioaktiver Zerfall und die Stellen werden als rote Bereiche in der PET-Aufnahme sichtbar. Blau gefärbte Bereiche zeigen lediglich gesundes Gewebe, sodass der Hirntumor deutlich davon abgegrenzt werden kann. Im Gegensatz dazu können in Aufnahmen von Demenz-Patienten Hirnregionen mit einem reduzierten Zuckerverbrauch bestimmt werden, die eine verminderte Stoffwechselaktivität aufweisen und lokalisiert werden können. Die PET ist besonders für die Früherkennung und Diagnose von Krebserkrankungen, kardiovaskulären Gewebsveränderungen und Stoffwechselstörungen von enormer Bedeutung. Dieses bildgebende Verfahren findet ebenfalls Anwendung zur Erforschung des zentralen Nervensystems des Menschen. So können gewisse Protein- und Rezeptor-Strukturen im menschlichen Gehirn identifiziert werden, die in einem direkten Zusammenhang mit Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson stehen.²⁶⁹

Die PET-Nuklide werden mit Hilfe eines Zyklotrons hergestellt und durch chemische Synthese in das Tracer-Molekül eingeführt. Ein besonders wichtiges Radionuklid neben ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{68}Ga und ^{82}Rb ist das ^{18}F -Radionuklid. Diese radioaktiven Isotope setzen sich durch ihre unterschiedlichen Halbwertszeiten voneinander ab (Tabelle 5.1).

²⁶⁴ M. G. V. Heiden, L. C. Cantley, C. B. Thompson, *Science* **2009**, *324*, 1029-1033.

²⁶⁵ S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501-1516.

²⁶⁶ K. Kopka, O. Schober, S. Wagner, *Basic Research in Cardiology* **2008**, *103*, 131-143.

²⁶⁷ S. Maschauer, M. Heilmann, C. Wängler, R. Schirmmacher, O. Prante, *Bioconjugate Chem.* **2016**, *27*, 2707-2714.

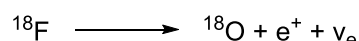
²⁶⁸ S. Maschauer, O. Prante, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 753-761.

²⁶⁹ N. Klein, H. Wallner, P. Fischer, *J. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* **2004**, *2*, 34-41.

Tabelle 5.1: Einige PET-Isotope mit ihrer Halbwertszeit.

Isotop	$T_{1/2}$ /Minuten
^{18}F	109.7
^{11}C	20.4
^{13}N	9.9
^{15}O	2.1
^{68}Ga	68.3
^{82}Rb	1.3

Die Vorteile der Markierung mit ^{18}F liegen in der relativ langen Halbwertszeit von 109.7 Minuten, die auch aufwendige Mehrstufensynthesen zur Herstellung des Radiopharmakons ermöglichen. Aus dem Grund wird das ^{18}F -Isotop in den meisten PET-Untersuchungen als radioaktives Isotop eingesetzt.²⁷⁰ Unter β^+ -Strahlung zerfällt das ^{18}F -Radionuklid in ^{18}O , wodurch es zur Emission von einem Positron e^+ und einem Neutrino ν_e kommt. Durch diese Zerfallsprodukte können, wie bereits erläutert, die γ -Strahlen detektiert und bildlich festgehalten werden.



Zur radioaktiven Markierung mit dem ^{18}F -Isotop von biologisch aktiven Verbindungen werden häufig nucleophile Substitutionsreaktionen und Aufreinigungsschritte durchgeführt, die unter harschen Reaktionsbedingungen erfolgen. Daher gestaltet sich der Aufbau von ^{18}F -basierten Biomolekülen als sehr komplex und bedarf neue Synthesestrategien. Diesbezüglich wurden Markierungsreaktionen mit dem Radionuklid ^{18}F an der Tracer-Einheit entwickelt, die milde Reaktionsbedingungen erfordern und chemoselektive Resultate erzielen. Dabei kamen Silicium-basierte Fluorid-Akzeptoren (oder kurz: SiFA) zum Einsatz, durch die Mehrstufensynthesen und extreme Reaktionsbedingungen umgangen werden konnten.²⁷¹ Diese SiFA-Bausteine werden bereits vor der Markierung in das Peptid eingebracht. Anschließend kommt es zu einer Isotopenaustauschreaktion von ^{19}F mit radioaktivem ^{18}F , bei der die starke Bindungsaffinität von Silicium mit Fluor mit einer Bindungsenergie von > 570 kJ/mol zunutze gemacht wird.²⁷² Diese Methode konnte bereits

²⁷⁰ L. Cai, S. Lu, V. W. Pike, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2853-2873.

²⁷¹ V. Bernard-Gauthier, C. Wängler, E. Schirmmayer, A. Kostikov, K. Jurkschat, B. Wängler, R. Schirmmayer, *BioMed Res.Int.* **2014**, 1-20.

²⁷² Y. R. Luo, *Comprehensive handbook of chemical bond energies*, CRC Press, Boca Raton, **2007**.

auf verschiedene Biomoleküle erfolgreich übertragen werden und zeigte sehr gute *in-vivo*-Eigenschaften.

Vorangegangene Untersuchungen zeigten, dass bei der radioaktiven Markierung von Chlortrimethylsilan in Wasser als Nebenreaktion die Hydrolyse einsetzt. Nach ausgiebiger Forschung konnte die Hydrolysestabilität durch sterisch anspruchsvolle Gruppen am Siliciumatom *in vivo* drastisch erhöht werden. Als vielversprechende Methode berichteten die Arbeitsgruppen um SCHIRRMACHER und JURKSCHAT über die radioaktive ^{18}F -Markierung von Trialkylsilanen, die sich als Hydrolyse-beständige SiFA-Bausteine durchsetzen.^{271,273} Als Grundgerüst besteht ein SiFA-Baustein aus einem zentralen Silicium-Atom umgeben von zwei sterisch anspruchsvollen Substituenten (*tert*-Butylgruppen) und einem aromatischen Substituenten, wodurch die Stabilität der SiFA-Verbindung gegeben ist (Abbildung 5.3).

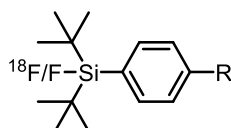
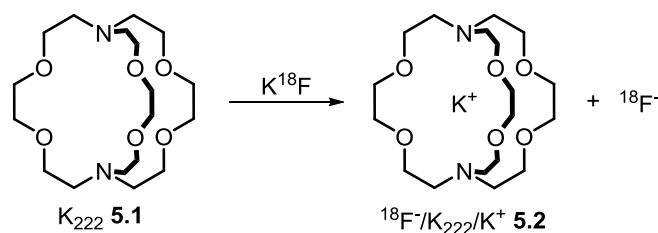


Abbildung 5.3: Grundgerüst einer SiFA-Verbindung.

Das ^{18}F -Isotop wird in das Tracer-Molekül über das Kryptofix 2.2.2 (kurz: K_{222}) eingeführt. Dieses Phasentransferreagenz wird *in situ* durch die Reaktion des entsprechenden Azacryptanden und ^{18}F -Kaliumfluorid hergestellt und bildet einen Käfigkomplex mit Kaliumionen (Schema 5.1).²⁷⁴ Der Komplex sorgt für eine geringe Solvatisierung der Fluoridionen, wodurch diese eine hohe Nucleophilie aufweisen.

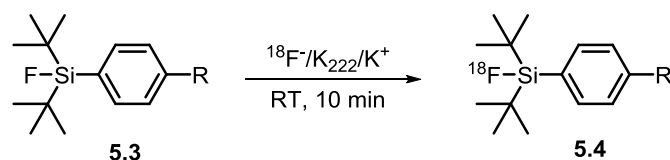


Schema 5.1: Herstellung des ^{18}F -Radionuklids mittels Kryptofix 2.2.2.

Die Markierung des SiFA-Bausteins erfolgte durch die Isotopenaustauschreaktion mit $^{18}\text{F}^-/\text{K}_{222}^+/\text{K}^+$ in Acetonitril bei Raumtemperatur und lieferte nach zehn Minuten Reaktionszeit sehr gute radiochemische Ausbeuten bis zu 95% (Schema 5.2).

²⁷³ R. Schirmacher, C. Wängler, E. Schirmacher, *Mini Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 317-329.

²⁷⁴ P. A. Schubiger, L. Lehmann, M. Friebe, *PET Chemistry, The Driving Force in Molecular Imaging*, Springer-Verlag, **2007**.



Schema 5.2: Beispielhafte Isotopenaustauschreaktion mittels $^{18}\text{F}^-/\text{K}_{222}/\text{K}^+$.

Ein bedeutender Punkt dieser Synthesestrategie ist die schonende und selektive Einführung des radioaktiven ^{18}F -Isotops in das Tracer-Molekül in lediglich einem Reaktionsschritt. Zusätzlich wurden keine Nebenreaktionen beobachtet, wodurch komplizierte Aufreinigungsschritte nicht notwendig waren.

Die Kopplung an das Biomolekül kann dann über den variablen Rest am Aromaten erfolgen, wobei sich dieser auf vielfache Weise modifizieren lässt. Einige Beispiele, die in Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen SCHIRRMACHER und JURKSCHAT entwickelt wurden, sind in Abbildung 5.4 aufgeführt.²⁷⁵

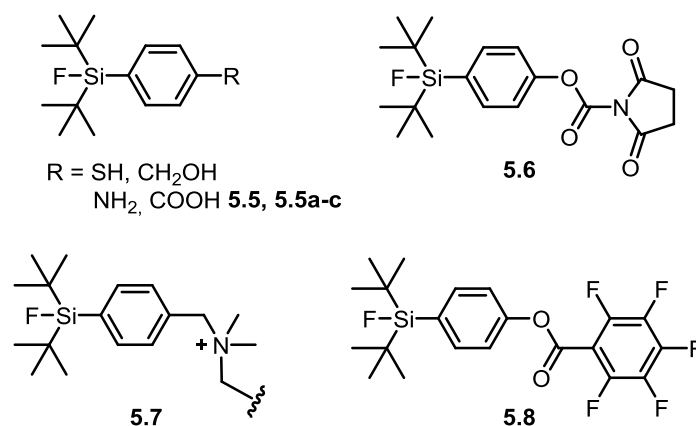


Abbildung 5.4: Beispiele für mögliche Strukturen von SiFA-Verbindungen.

Durch die eingeführten Substituenten erfolgt jedoch zeitgleich eine deutliche Zunahme der Lipophilie, die die Eigenschaften des Tracer-Moleküls nachteilig beeinträchtigt, da es zu einer unzureichenden Verbreitung im Organismus kommen kann. Daher wird die Forschung in dem Bereich vorangetrieben und intensiviert, um die Hydrophilie eines SiFA-basierten Tracers zu steigern.

Bislang wurden diverse Peptide und Proteine als Erkennungseinheit für Tumore erfolgreich als ^{18}F -markierte Verbindungen eingesetzt und konnten sowohl *in vitro* als auch *in vivo*

²⁷⁵ L. Iovkova, B. Wängler, E. Schirmmacher, R. Schirmmacher, G. Quandt, G. Boening, M. Schürmann, K. Jurkschat, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2140-2147.

Verwendung finden.^{276,277} Die Forschung von Peptid-Rezeptorliganden, die gezielt in *in-vivo*-Systemen eingesetzt werden und den Tumor am Zielort visualisieren, erfuhr im letzten Jahrzehnt ein exponentielles Wachstum. Dabei können radioaktiv-markierte Peptide als Rezeptorliganden im Bereich der Radiotherapie Einsatz finden, da sie die Lokalisierung von Tumoren und Metastasen ermöglichen. In diesem Zusammenhang werden häufig Somatostatin-Rezeptorliganden verwendet, die als vielversprechendes Peptid bereits in zahlreichen Untersuchungen erfolgreich eingesetzt werden konnten. Somatostatin ist ein cyclisches, aus mehreren Aminosäuren bestehendes Peptid, das im menschlichen Körper als Neurotransmitter fungiert. Somatostatin-Rezeptoren, die sich auf Tumorzellen befinden, werden zu der Kategorie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren eingeordnet und von den meisten neuroendokrinen Tumorarten überexprimiert. Daher weisen Somatostatine eine selektive Akkumulation mit entsprechenden Tumoren auf. Über detaillierte Studien bezüglich radioaktiver Verbindungen konnte nachgewiesen werden, dass Somatostatin-Derivate effektiv in Tumorzellen aufgenommen werden.²⁷⁸ Aus diesem Grund hat die Forschung dieser Rezeptorliganden als Tracer-Moleküle eine hohe Relevanz für die PET-Bildgebung.²⁷⁹ Um die kurze Halbwertszeit der Somatostatine im Gewebe, bedingt durch die Hydrolyse, zu umgehen, wurden biologisch aktive Derivate des endogenen Peptids entwickelt, die *in vivo* eine deutlich erhöhte Stabilität aufweisen, ohne den Verlust der biochemischen Eigenschaften. Ein Beispiel für ein Analogon ist das Tyr³-Octreotid [H-D-Phe-cyclo[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Thr-OH], oder kurz TATE genannt (Abbildung 5.5), welches einen Somatostatinrezeptoragonisten darstellt. Eine Variation an radioaktiv-markierten Derivaten mit TATE findet bereits in klinischen Untersuchungen und Studien in der Diagnostik und der Radiotherapie routinemäßig Anwendung.

²⁷⁶ S. Lindner, C. Michler, S. Leidner, C. Rensch, C. Wängler, R. Schirmmacher, P. Bartenstein, B. Wängler, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 738-749.

²⁷⁷ S. Litau, S. Niedermoser, N. Vogler, M. Roscher, R. Schirmmacher, G. Fricker, B. Wängler, C. Wängler, *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 2350-2359.

²⁷⁸ L. J. Hofland, S. W. Lamberts, *J. Endocr. Rev.* **2003**, *24*, 28-47.

²⁷⁹ J. C. Reubi, *Endocr. Rev.* **2003**, *24*, 389-427.

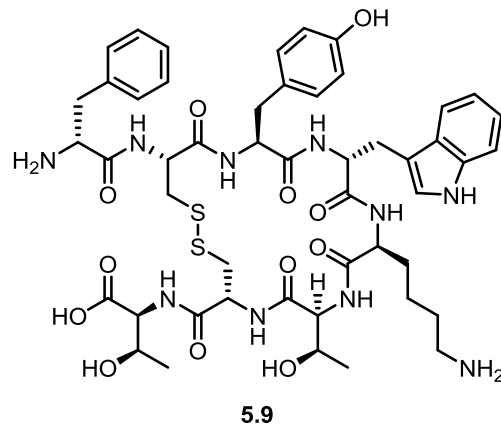


Abbildung 5.5: Struktur des Tyr³-Octreotids (TATE).

Aufgrund der Eigenschaften des Peptids TATE als Erkennungseinheit von fehlerhaftem Gewebe ist die Verknüpfung mit einem SiFA-Baustein als Radionuklid für bildgebende Verfahren (PET) von großem Interesse. Jedoch ist für eine effektive Anwendung von SiFA-TATE-Derivaten eine hohe Hydrophilie der Verbindung unumgänglich und Voraussetzung für die Aufnahme in Tumorzellen. Dadurch, dass sich die SiFA-Einheit durch die zwei *tert*-Butylgruppen und dem Aromaten am Siliciumatom auszeichnet, die essentiell für die ¹⁸F-Si-Hydrolysestabilität *in vivo* sind, erfolgt durch diese Substituenten eine starke Zunahme der Lipophilie der Verbindung. Diese Tatsache wirkt sich nachteilig auf die *in-vivo*-Untersuchungen aus. Um dem entgegenzuwirken, wird die SiFA-TATE-Verbindung derivatisiert, indem hydrophile Reste in das Molekül eingeführt werden. Die Arbeitsgruppe um SCHIRRMACHER intensivierte die Forschung bezüglich der SiFA-Markierung von klinisch relevanten Peptiden und veröffentlichte 2015 die Synthese von SiFA-TATE-Derivaten, die mit Kohlenhydraten oder säurehaltigen Resten zur verbesserten Hydrophilie modifiziert wurden (Abbildung 5.6).²⁷⁷

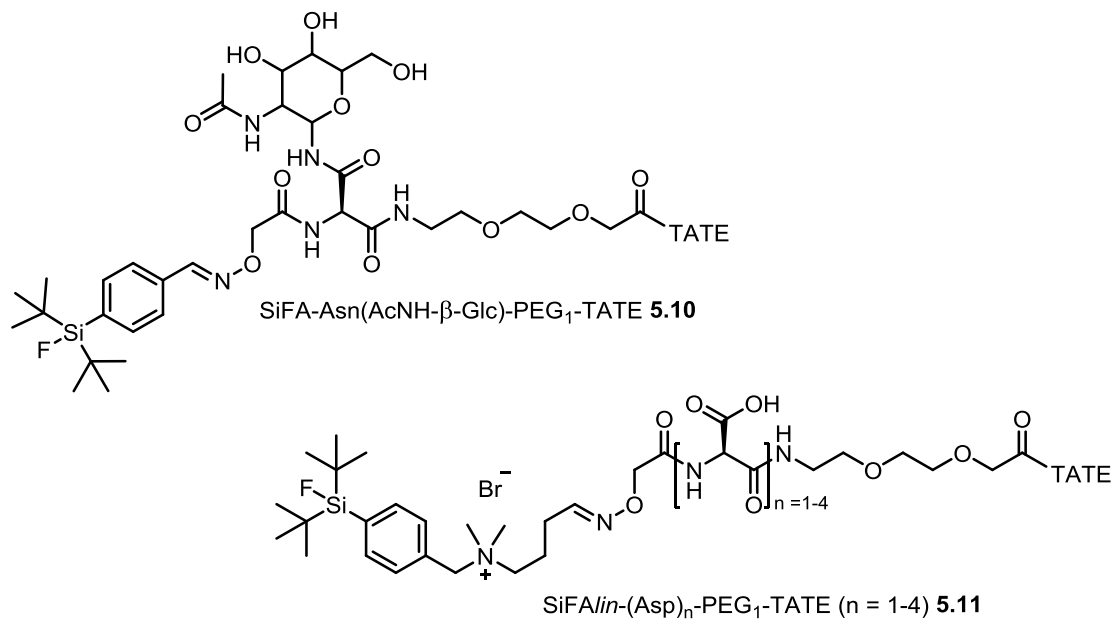


Abbildung 5.6: Strukturen von SiFA- und SiFAlin-modifizierten TATE.

Durch die Einführung dieser Hydrophilie-steigernden Substituenten konnten wasserlösliche Markierungsvorläufer erhalten werden. Die anschließende radioaktive Markierung wurde erfolgreich durchgeführt, ohne dass die Stabilität oder die Rezeptor-Bindungsaffinität des Tracer-Moleküls beeinflusst wurde. Zudem wurde eine Tumorkumulation und dadurch hervorgehend eine sehr gute Visualisierung des Tumors in PET-Messungen beobachtet.

Ferner wurde die Glycosylierung von Peptiden vorgenommen, um die Biokinetik bzw. die *in-vivo*-Eigenschaften eines Substrates zu verbessern. Diesbezüglich entwickelten SCHIRRMACHER et al. eine Methode zur Herstellung von ^{18}F -markierten Octreotid-Derivaten mit ^{18}F -FDG über die Kupfer-katalysierte Azid-Alkin Cycloaddition (Abbildung 5.7).²⁶⁷

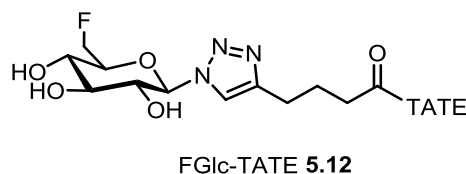


Abbildung 5.7: Struktur von ^{18}F -Fluoro-2-deoxy-D-glucose-modifizierten TATE.

Die Synthese des ^{18}F -FGlc-TATE Tracers wurde erfolgreich via Click-Reaktion durchgeführt und die Verbindung wies exzellente *in-vivo*- und *in-vitro*-Eigenschaften auf. Die Untersuchungen zeigten eine hohe Affinität zu Somatostatin-Rezeptoren (sstr) und eine hohe metabolische Stabilität der markierten Verbindung. In PET-Experimenten mit Kleintieren konnte das Tracer-Molekül zur Visualisierung von Tumoren eingesetzt werden.

5.2 Zielsetzung

In diesem Kapitel soll ein wasserlöslicher β -Cyclodextrin-basierter SiFA-Baustein als Markierungsvorläufer entwickelt werden. Dabei soll die Verknüpfung von 4-(Di-*tert*-butylfluorosilyl)benzothiol als Tracer-Vorläufer-Molekül mit einer β -Cyclodextrineinheit erfolgen. Ein allgemeines Zielmolekül wird in Abbildung 5.8 dargestellt.

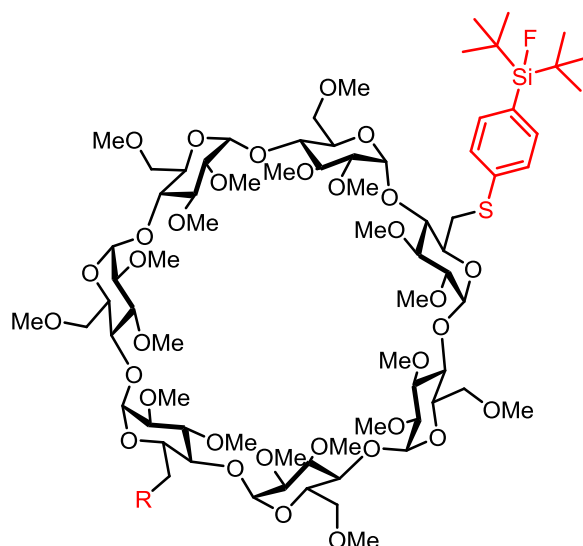


Abbildung 5.8 Mögliches Zielmolekül.

Des Weiteren soll die SiFA-Verbindung an ein bereits funktionalisiertes β -Cyclodextrin gekoppelt werden, um zusätzlich zum Radionuklid eine weitere Verknüpfungsstelle für künftige Reaktionen zu gewährleisten. Als effiziente Methode für Kupplungsreaktionen von Makromolekülen ist die 1,3-dipolare Cycloaddition oder die Oximbildung zu nennen. Der synthetisierte Markierungsvorläufer soll dann in einer Kooperation mit A. L. KAMPMANN (Arbeitsgruppe SCHIRRMACHER) über einen Linker mit dem Peptid TATE über eine geeignete Kupplungsreaktion verknüpft werden, um diesen anschließend radioaktiv zu markieren und in *in-vivo*-Versuchen einzusetzen.

Im weiteren Verlauf der Studie soll ein bifunktionalisierter β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex mit einer Azid-Funktionalität entwickelt werden, um eine Immobilisierung an feste Phase über 1,3-dipolare Cycloaddition einzugehen.

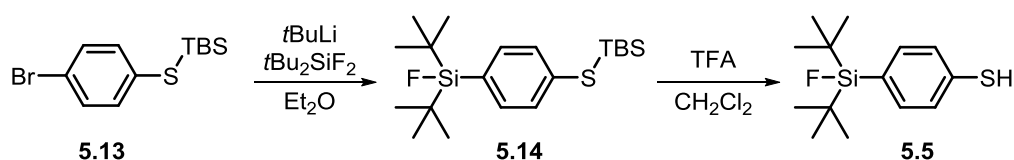
5.3 Ergebnisse und Diskussion

In den vergangenen Jahren wurden diverse Strategien zu Synthese von radioaktiv-markierten Tracer-Molekülen für PET Untersuchungen entwickelt. Vor allem in Bezug auf die chemoselektive Markierung von Peptiden, existieren unterschiedlichste Vorläufer. Der Einsatz von 1,3-dipolarer Cycloaddition hat sich als eine beliebte Verknüpfungsmethode von Peptiden mit Radiopharmaka im Bereich der PET durchgesetzt. In der Radiochemie, vor allem in der selektiven radioaktiven Markierung von Biomolekülen, sowohl *in vitro* als auch *in vivo*, findet die Methode der Click-Chemie zur Bildgebung und Therapie häufig Einsatz. Diese Kupplungsreaktion bildet eine effiziente Methode und ist insbesondere für Makromoleküle sehr dienlich. Dabei werden bifunktionalisierte Verbindungen verwendet, die zusätzlich zum Radionuklid eine Verknüpfungsstelle für weitere Reaktionen besitzen.

In diesem Abschnitt wird zur Veranschaulichung der synthetisierten Verbindungen die konische Darstellungsform des Cyclodextrins gewählt, auch weil die Regiochemie nicht eindeutig ermittelt werden konnte.

5.3.1 Darstellung bifunktionalisierter β -CD-SiFA-Azid-Verbindungen

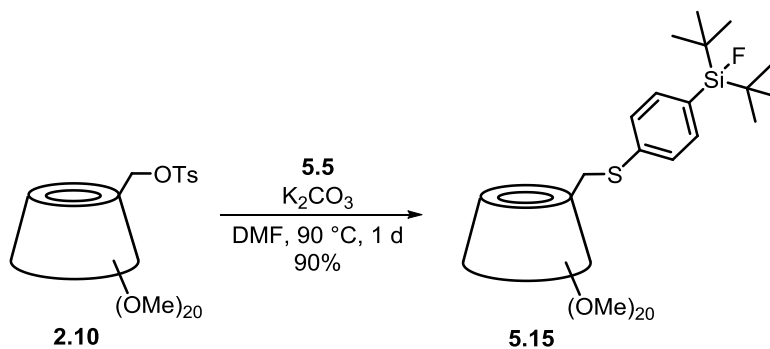
Die Untersuchungen zum β -Cyclodextrin-basierten-SiFA-Markierungsvorläufer erfolgten in Kooperation mit den Arbeitsgruppen um JURKSCHAT und SCHIRRMACHER. Die SiFA-Verbindung wurde von B. GLOWACKI (AG JURKSCHAT) zur Verfügung gestellt. Schema 5.3 verdeutlicht die Synthese des SiFA-Bausteins **5.5**.



Schema 5.3: Darstellung des SiFA-Bausteins.

Im ersten Reaktionsschritt wurde das TBS-geschützte *p*-Bromobenzol mit Hilfe von *t*-Butyllithium lithiiert, sodass eine Substitution mit *t*Bu₂SiF₂ erfolgen konnte. Anschließend wurde die Abspaltung der Schutzgruppe unter sauren Bedingungen mittels TFA durchgeführt.

Aufgrund der Thiol-Funktionalisierung kann das SiFA-Reagenz **5.5** als Nucleophil in der Reaktion mit der Cyclodextrin-Komponente Einsatz finden. Bevor die Untersuchung bezüglich bifunktionalisierter Cyclodextrin startete, wurde zunächst überprüft, ob eine nucleophile Substitution mit dem SiFA-Baustein und dem Cyclodextrin möglich war. Hierzu wurde das monotosylierte PM- β -CD-OTs **2.10** mit K_2CO_3 und **5.5** in DMF umgesetzt (Schema 5.4).



Schema 5.4: Darstellung des SiFA- β -Cyclodextrins **5.15**.

Die Reaktionsmischung wurde über 24 Stunden bei $90\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und lieferte nach säulenchromatographischer Aufreinigung das PM- β -Cyclodextrin-basierte SiFA (SiFADextrin) mit einer Ausbeute von 90%. Neben der ^1H -NMR-Spektroskopie und der Massenspektrometrie, zeigten auch die ^{19}F - und ^{29}Si -NMR-Spektren die erfolgreiche Umsetzung der Komponenten (Abbildung 5.9). Dadurch konnte auch die Stabilität der Si-F-Bindung unter den harschen Bedingungen nachgewiesen werden.

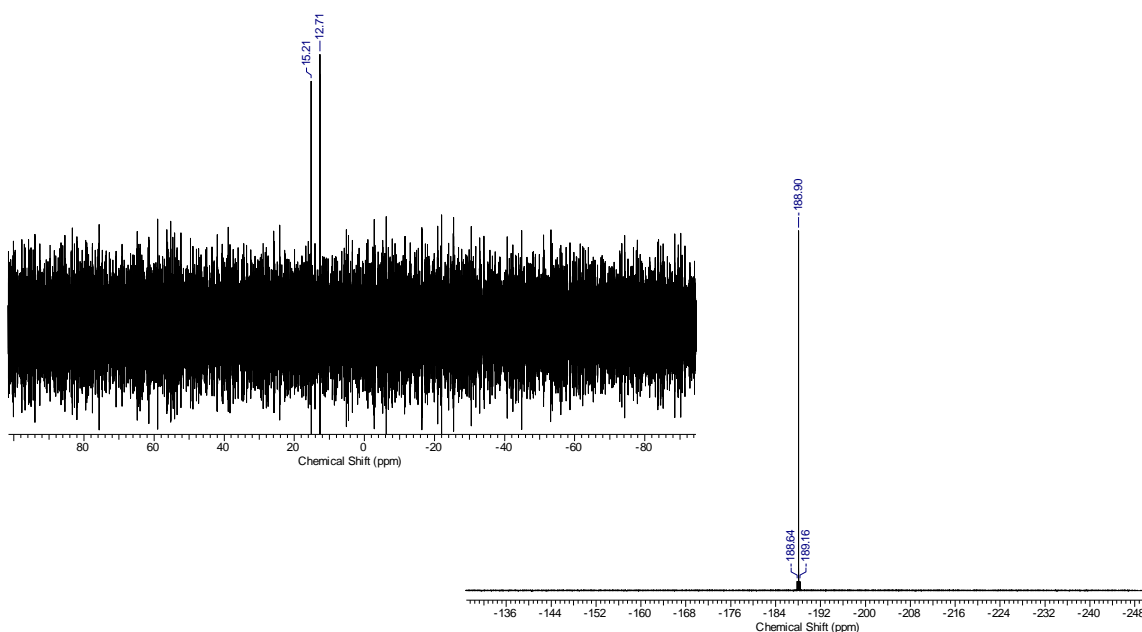
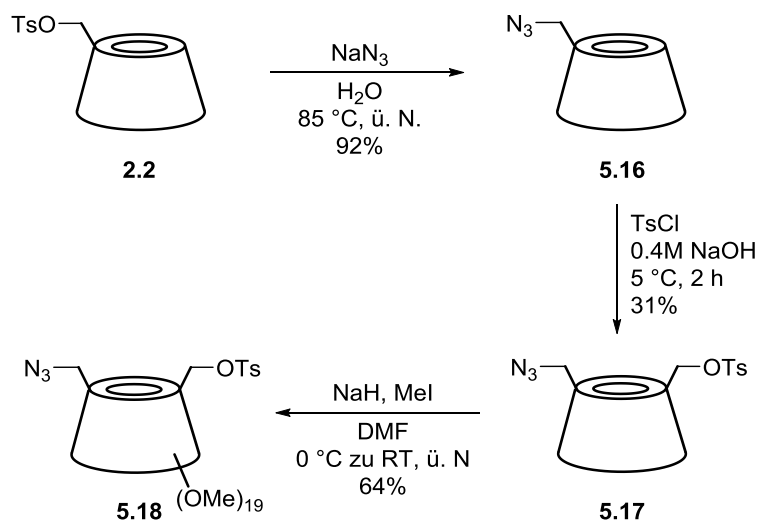


Abbildung 5.9: ^{29}Si - und ^{19}F -NMR-Spektren der Verbindung **5.15**.

Basierend auf diesen Voruntersuchungen wurde anschließend versucht, eine bifunktionalisierte Cyclodextrin-basierte Verbindung mit einer SiFA-Einheit und einer Verknüpfungsstelle für mögliche Click-Reaktionen herzustellen. Eine Azid-Gruppe an C6-Position des Cyclodextrins diene als potentielle Stelle, um die synthetisierte Verbindung mittels 1,3-dipolare Cycloaddition an das Peptid TATE und somit an die Erkennungseinheit zu binden. Die so gebildete Tracer-Verbindung sollte dann über die Isotopenaustauschreaktion radioaktiv markiert werden, um *in-vivo*-Experimente durchzuführen.

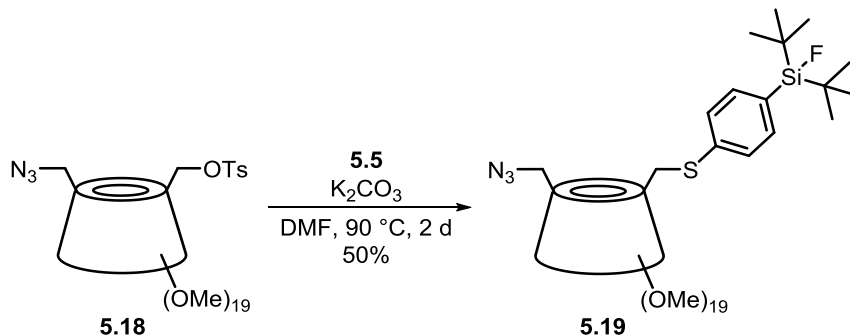
Hierzu musste zunächst ein bifunktionalisiertes Cyclodextrin mit einer Substitutionsstelle für das SiFA-Fragment und einer zusätzlichen Azid-Funktionalisierung hergestellt werden (Schema 5.5). Die Untersuchung startete mit der literaturbekannten C6-Azidierung des tosylierten β -Cyclodextrins **2.2**.



Schema 5.5: Synthese des bifunktionalisierten β -Cyclodextrins.

Die Reaktion wurde mit Natriumazid in Wasser durchgeführt und nach der Aufreinigung durch Umkristallisation konnte das β -CD-Azid **5.16** mit einer Ausbeute von 92% erhalten werden. Anschließend wurde versucht, mittels erneuter Tosylierungsreaktion eine bifunktionalisierte Verbindung zu erhalten. Das gewünschte Produkt **5.17** bildete sich mit einer Ausbeute von 31%, da die Nebenproduktbildung durch Mehrfachtosylierung eine unvermeidbare Nebenreaktion darstellt. Eine disubstituierte Cyclodextrinverbindung konnte somit erhalten werden. Da in den vorangegangenen Untersuchungen Methylschutzgruppen mittels Natriumhydrid und Methyljodid in das Molekül eingeführt wurden und dabei eine exzellente Wasserlöslichkeit der Cyclodextrin-basierten Verbindungen erzielt werden konnte, sollten auch an dieser Stelle die freien Hydroxygruppen methyliert werden. Das

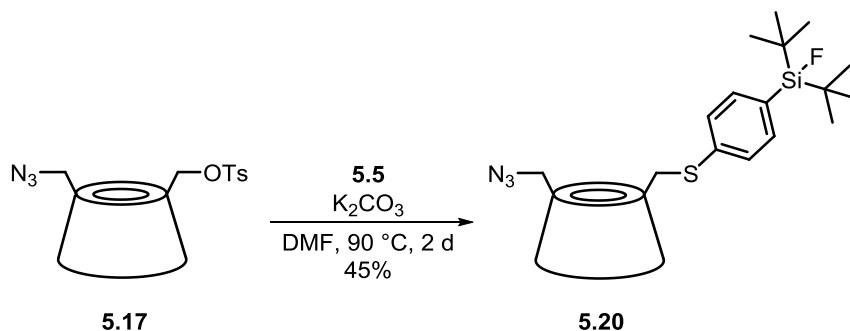
Methylierungsprodukt **5.18** konnte mit einer Ausbeute von 64% erhalten werden. Das erhaltene bifunktionalisierte Produkt konnte nun als Ausgangsverbindung in der nucleophilen Substitution mit **5.5** dienen. Die Reaktionsbedingungen wurden analog zu der obigen Reaktion gewählt (Schema 5.6).



Schema 5.6: Darstellung des PM- β -CD-SiFA-Azids **5.19**.

Es zeigte sich mittels DC-Kontrolle eine deutlich verlangsamte Produktbildung verglichen mit der Reaktion zu **5.15**. Obwohl die Reaktionszeit auf zwei Tage verlängert wurde, konnte lediglich eine moderate Ausbeute von 50% erhalten werden. Optimierungsversuche, bei denen die Variation der Äquivalente oder eine Temperaturerhöhung erfolgte, lieferten ebenfalls moderate Ergebnisse. Zur Charakterisierung wurden zusätzlich ^{29}Si - und ^{19}F -NMR-Spektren aufgenommen, die die Isolierung des gewünschten SiFADextrins **5.19** bestätigen konnten.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung, sollte das native Cyclodextrin ebenfalls in eine bifunktionalisierte SiFA-basierte Verbindung umgewandelt werden. Ausgehend von **5.17** wurde die Reaktion mit dem SiFA-Baustein **5.5** und K_2CO_3 durchgeführt (Schema 5.7). Nach zwei Tagen wurde die Reaktion aufgearbeitet, indem der ausgefallene Feststoff filtriert und gewaschen wurde.



Schema 5.7: Darstellung des β -CD-SiFA-Azids **5.20**.

Die mäßige Ausbeute von 45% konnte trotz unterschiedlichen Versuchsansätzen nicht verbessert werden. Über verschiedene Analyseverfahren, wie die NMR-, IR-Spektroskopie und Massenspektrometrie, konnte jedoch die Bildung des gewünschten SiFADextrins **5.20** erfolgreich nachgewiesen werden.

Die hergestellten β -Cyclodextrin-basierten Markierungsvorläufer sollten dann anschließend von L. KAMPMANN (Arbeitsgruppe SCHIRRMACHER) mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition an das Peptid TATE gebunden werden. Ein mögliches Zielmolekül ist in Abbildung 5.10 dargestellt.

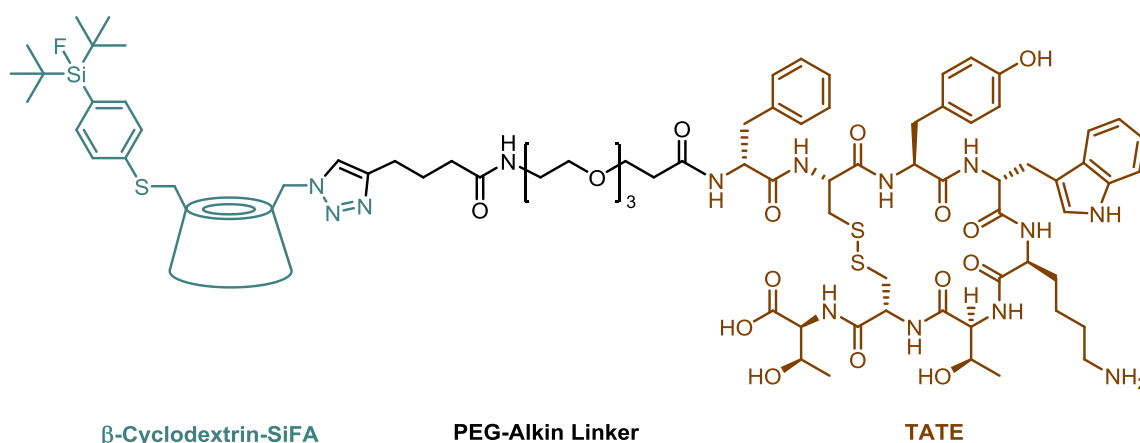


Abbildung 5.10: Click-Produkt **5.21**: an TATE verknüpftes SiFADextrin.

Der Polyethylenglycol-Linker diene dabei als Verknüpfungseinheit und leistete zusätzlich einen Beitrag zur Erhöhung der Hydrophilie des Zielmoleküls. Ausgehend von dem SiFADextrin **5.20** und dem TATE-PEG₃-Hexin wurden verschiedene Click-Reaktion durchgeführt. Die Reaktionen wurde in einem DMSO/H₂O-Gemisch (2:1) mit 1.0 Äquivalente Kupfer(II)sulfat und 40 Äquivalenten Natriumascorbat durchgeführt. Dabei wurden unterschiedliche Stöchiometrien der Ausgangsmaterialien untersucht und die Reaktionszeiten variiert (Tabelle 5.2).

Tabelle 5.2: Click-Reaktionen von SiFADextrin **2.20** mit TATE-PEG₃-hexin.

Eintrag	TATE-PEG ₃ -hexin/Äq.	SiFADextrin 5.20/Äq.	t / h	Ergebnis ^[a]
1	1	1	3.5	Spuren
2	1	1	24	Edukt-Produkt-Gemisch
3	1	2	24	Edukt-Produkt-Gemisch
4	1.5	1	24	Edukt-Produkt-Gemisch

[a] mittels MALDI-TOF ermittelt.

Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Massenanalyse (MALDI-TOF) beobachtet. Nach einer Reaktionszeit von 3.5 Stunden konnten das Click-Produkt lediglich in Spuren erhalten werden (Eintrag 1), während eine längere Reaktionszeit von 24 Stunden jeweils ein Gemisch der Startmaterialien mit dem Produkt lieferte (Einträge 2-4). Ein beispielhaftes MALDI-TOF-Spektrum ist im Folgenden dargestellt.

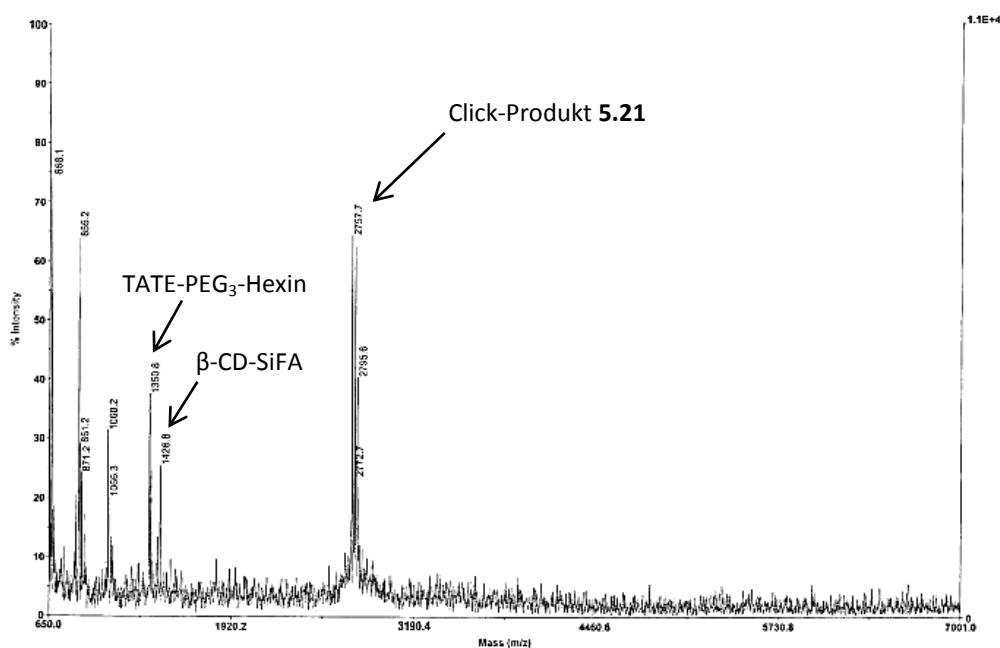


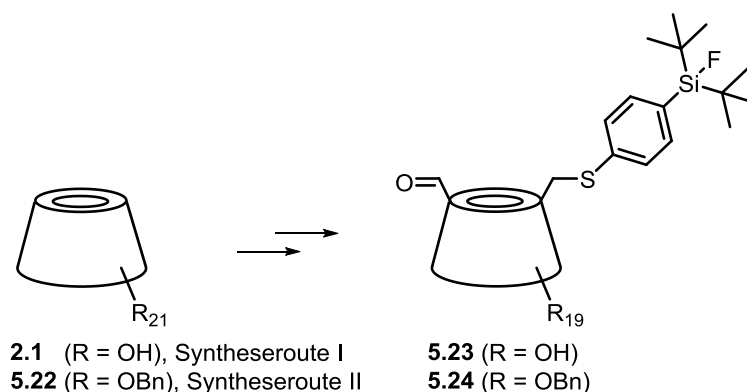
Abbildung 5.11: MALDI-TOF-Spektrum der Click-Reaktion.

Die Ergebnisse waren vielversprechend, da eine deutliche Produktbildung beobachtet werden konnte. Doch die Trennung des Click-Produktes **5.21** von den nicht umgesetzten Ausgangsverbindungen gestaltete sich als ziemlich schwierig. Trotz unterschiedlicher Trennmethode, konnte das gewünschte Click-Produkt lediglich als Edukt-Produkt-Gemisch isoliert werden. Die Optimierung der Trennmethode ist nach wie vor Gegenstand aktueller Forschung.

5.3.2 Darstellung bifunktionalisierter β -CD-SiFA-Aldehyd Verbindungen

Parallel dazu wurde an einer weiteren Kupplungsmethode für SiFA-basierte β -Cyclodextrine geforscht. Da die Click-Chemie sich als eine beliebte Verknüpfungsmethode von Peptiden mit Radiopharmaka im Bereich der PET durchgesetzt hat, kommen neben der 1,3-dipolaren Azid-Alkin-Cycloaddition, die Synthese von Tetrazinen, Triazinen, Maleimid-Thiolen oder die Oximbildung als Click-Reaktionen in Frage. In Bezug auf die Oximbildung wurden bereits erste Studien zur Synthese von SiFA-TATE-Verbindungen berichtet.²⁸⁰

Daher sollten im nächsten Abschnitt bifunktionalisierte SiFA-basierte Cyclodextrine unter Einführung einer Aldehyd-Funktionalität hergestellt werden. Für die Synthese des Zielmoleküls wurden zwei Syntheserouten in Betracht gezogen und in Schema 5.8 dargestellt.

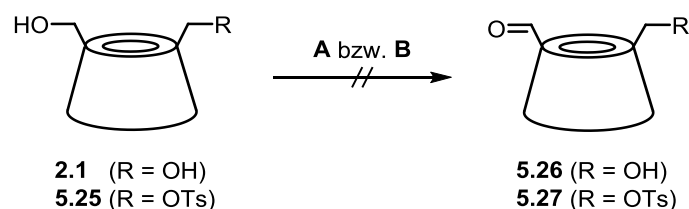


Schema 5.8: Mögliche Zielmoleküle und Syntheserouten für SiFADextrin-Aldehyd Verbindungen.

Zum einen sollte die Synthese mit dem nativen Cyclodextrin **2.1** beginnen (Syntheseroute I), welches unterschiedlichen Oxidationsmethoden unterzogen werden soll, um den Aldehyd in das Molekül einzuführen. Eine anschließende Tosylierung soll dann die Substitutionsstelle für das SiFA-Fragment ergeben. Zum anderen soll in einer zweiten Syntheseroute ein perbenzyliertes Cyclodextrin **5.22** zum Einsatz kommen (Syntheseroute II), das nach selektiver Debenzylierung in Oxidationsreaktionen zu einem Aldehyd bzw. mittels Tosylierung zur bifunktionalisierten β -CD-SiFA Verbindung umgesetzt werden soll. Die Syntheserouten zu den gewünschten Verbindungen werden im Folgenden diskutiert.

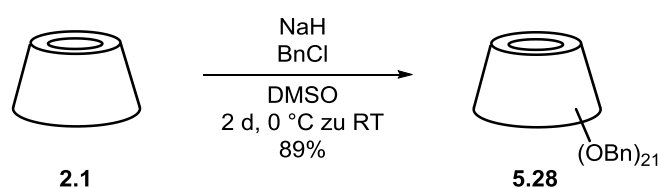
²⁸⁰ C. Wängler, B. Waser, A. Alke, L. Iovkova, H.-G. Buchholz, S. Niedermoser, K. Jurkschat, C. Fottner, P. Bartenstein, R. Schirmmacher, J.-C. Reubi, H.-J. Wester, B. Wängler, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 2289-2296.

Die erste Route startete mit dem nativen β -Cyclodextrin **2.1** bzw. mit dem monotosylierten β -Cyclodextrin **5.25** (Schema 5.9). Es zeigte sich recht schnell, dass aufgrund von Löslichkeitsproblemen mit beiden Ausgangsverbindungen der Aldehyd weder über die Swern-Oxidation noch über die Dess-Martin-Oxidation dargestellt werden konnte.



Schema 5.9: A: Dess-Martin-Oxidation (DMP in CH_2Cl_2 , RT, 24 h); B: Swern-Oxidation ($(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N in CH_2Cl_2 , RT, 24 h).

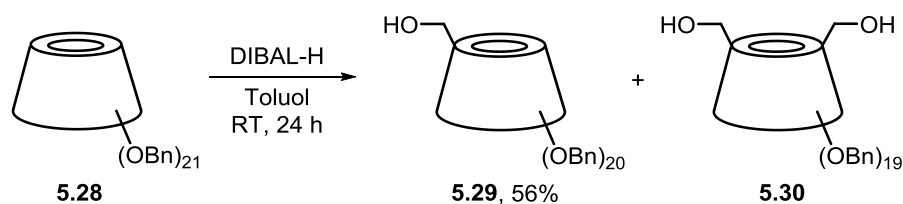
Ein weiterer Versuch war die in der Literatur beschriebene Eliminierung der zuvor erhaltenden Tosylgruppe **5.25** mit 2,4,6-Collidin in DMSO. Diese Reaktion lieferte ebenfalls nicht das gewünscht Produkt. Um das Problem der schlechten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln zu umgehen, wurde das β -Cyclodextrin in der nächsten Syntheseroute mit Benzylschutzgruppen derivatisiert. Die Schützung mit Benzylgruppen entwickelte sich zu einer beliebten Methode zur Herstellung von bifunktionalisierten Cyclodextrinen, denn wie SOLLOGOUB und seine Mitarbeiter berichteten, können sie selektiv abgespalten werden.²⁸¹ Hierzu wurden die Hydroxygruppen zunächst mit Natriumhydrid deprotoniert und dann mit Benzylchlorid umgesetzt (Schema 5.10).



Schema 5.10: Perbenzylierung des β -Cyclodextrins.

Das perbenzylierte Produkt **5.28** konnte erfolgreich mit einer Ausbeute von 89% erhalten werden. Für weitere Modifikationen am Molekül sollte anschließend die Abspaltung einer Benzylgruppe vorgenommen werden. Die übliche hydrogenolytische Spaltung der Benzylgruppen mittels H_2 wurde an dieser Stelle nicht herangezogen, da diese nicht regioselektiv erfolgt. Stattdessen erfolgte eine selektive Entschützung einer Benzylgruppe in Gegenwart von einem Überschuss an Diisobutylaluminiumhydrid (Schema 5.11).

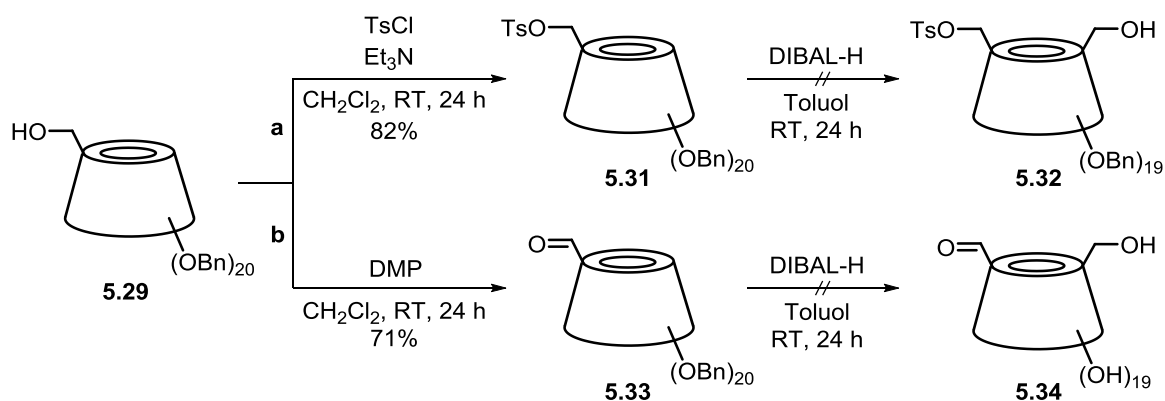
²⁸¹ T. Lecourt, A. Herault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinay, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2960.



Schema 5.11: Selektive Debenzylierung.

Der Debenzylierungsschritt konnte in einer Ausbeute von 56% durchgeführt werden. Der Grund hierfür ist die Bildung von mehrfach entschützten Nebenprodukten als Konkurrenzreaktion. Das zweifach debenzilierte Cyclodextrin als Nebenprodukt konnte jedoch in die Syntheseroute eingebunden werden, auf die später näher eingegangen wird.

Die Syntheseroute II wird in Schema 5.12 veranschaulicht.



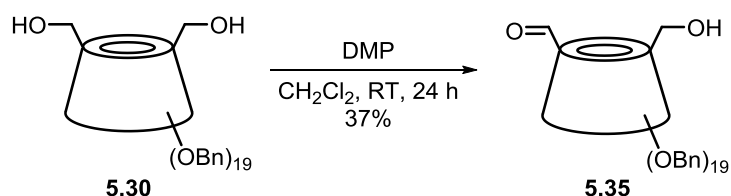
Schema 5.12: Syntheseroute II a-b.

Ausgehend von dem einfach debenzilierten β -Cyclodextrin **5.29** wurden zwei weitere Synthesewege eingeschlagen. Zum einen wurde Verbindung **5.29** mit Tosylchlorid und Triethylamin in Dichlormethan zum Tosylat **5.31** umgesetzt (Syntheseroute II a). Diese Reaktion konnte mit einer Ausbeute von 82% durchgeführt werden. Anschließend wurde das Produkt mit DiBAL-H behandelt. Jedoch zeigte sich, dass die Tosylgruppe unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil war, sodass dieser Syntheseweg nicht mehr verfolgt wurde. Im zweiten Syntheseweg wurde das einfach debenzilierte β -Cyclodextrin mit Hilfe der Dess-Martin-Oxidation und einer Ausbeute von 71% in den gewünschten Aldehyd **5.33** umgewandelt (Syntheseroute II b). Durch die Swern-Oxidation konnte der Aldehyd an dieser Stelle nicht dargestellt werden. Im anschließenden Syntheseschritt wurde erneut eine Debenzylierung des zuvor erhaltenden Aldehyds **5.33** mit DIBAL-H durchgeführt. Jedoch zeigte sich sehr schnell, dass der Aldehyd keine Stabilität gegenüber der Reaktionsbedingung

aufweist. Zusätzliche Versuche zur vollständigen Debenzylierung der Verbindung mit Diisobutylaluminiumhydrid (60 Äq.) und einer Reaktionszeit bis zu drei Tagen, lieferten keine vollständige Abspaltung der Benzylgruppen. Die Debenzylierung mittels Diisobutylaluminiumhydrid scheint keine Option für diese Syntheseroute darzustellen, sodass ein weiterer Weg herangezogen werden musste.

Dabei kam das bei der Debenzylierung als Nebenprodukt gebildete zweifach debenzylierte β -Cyclodextrin **6.30** zum Einsatz. Um die Verbindung in großen Mengen herzustellen, wurden die Bedingungen der Debenzylierung so variiert, sodass das zweifach debenzylierte PBN- β -Cyclodextrin als Hauptprodukt mit einer Ausbeute von 83% erhalten wurde. Als Produkt wird hierbei üblicherweise das A,D-Diol des Cyclodextrins erhalten. Die beiden freien Hydroxygruppen können somit weiter umgesetzt werden. Eine weitere Reaktion mit DIBAL-H führt zu einer weiteren Debenzylierung, die regioselektiv im Uhrzeigersinn zu der ersten Abspaltung läuft, sodass vierfach debenzylierte Verbindungen erhalten werden können.²⁸²

Das zweifach debenzylierte PBN- β -Cyclodextrin wurde in der nächsten Untersuchung verwendet und konnte durch eine Dess-Martin-Oxidation mit einer Ausbeute von 37% zum Aldehyd **5.35** umgesetzt werden (Schema 5.15, Syntheseroute II c).



Schema 5.13: Syntheseroute II c.

Die Aldehyd-Funktionalität konnte über unterschiedliche Wege in das Cyclodextrin-Molekül eingebaut werden, wobei die Ausbeuten weiter optimiert werden müssen. Die Einführung der SiFA-Einheit steht an dieser Stelle noch aus und konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht realisiert werden.

²⁸² O. Bistri, P. Sinay, M. Sollogoub, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7757.

5.3.3 Darstellung eines bifunktionalisierten β -CD-basierten NHC-Goldkomplexes

Die Immobilisierung von Katalysatoren ist für zahlreiche Anwendungsgebiete von großer Bedeutung. In der homogenen Katalyse kommt es oftmals zu Problemen bei der Abtrennung des Katalysators und der Wiederverwendbarkeit. Während homogene Katalysatoren mit hohen Reaktivitäten punkten, wird die heterogene Reaktionsführung in der technischen Chemie bevorzugt, denn damit kann eine einfache Trennung der Katalysatoren erreicht werden. Die Immobilisierung homogener Metallkomplexe bewirkt die Kombination der Eigenschaften einer homogenen und heterogenen Katalyse, wie die Selektivität und Reaktivität zusammen mit der leichten Abtrennung.²⁸³

Vor allem in Bezug auf Katalysatoren, die Edelmetalle aufweisen, ist eine vollständige Abtrennbarkeit des Katalysators von den Produkten eine wichtige Voraussetzung. Viele Immobilisierungsmethoden basieren auf der Verknüpfung von Katalysatoren an eine feste Phase bzw. an ein Trägermaterial, um die Rückgewinnung bzw. die Abtrennung des Katalysators zu gewährleisten und deutlich zu erleichtern. Dabei können einfache Methoden wie das Ausfällen oder die Filtration in Frage kommen. Zudem kann durch die Immobilisierung der Verlust des Katalysators minimiert werden, doch es bedarf zusätzliche Synthesen, durch die die verwendeten Substrate angepasst und zielgerichtet modifiziert werden müssen. Als Verknüpfungsmethode kommt oft die Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition zum Einsatz, die sich durch eine Bandbreite an Anwendungsmöglichkeiten auszeichnet.²⁸⁴ Vor allem die Immobilisierung von Biomolekülen wie Kohlenhydrate und Proteine mittels Click-Chemie ist von enormer Bedeutung.²⁸⁵ Dabei stellt die durch die Click-Reaktion gebildete Triazol-Einheit ein Strukturelement dar, welches der Peptidbindung ähnelt und sich als eine beliebte Alternative durchsetzt.

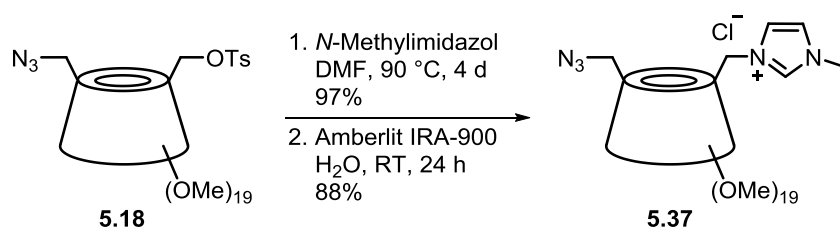
Da im vorherigen Abschnitt ein bifunktionalisiertes Cyclodextrin mit einer potenziellen Substitutionsstelle (Tosylgruppe) und einer zusätzlichen Azid-Funktionalisierung hergestellt werden konnte, sollte in einer weiteren Untersuchung die Darstellung eines möglichen bifunktionalisierten PM- β -Cyclodextrin-Goldkomplexes überprüft werden. Die

²⁸³ A. Budny, F. Novak, N. Plumeré, B. Schetter, B. Speiser, D. Straub, H. A. Mayer, M. Reginek, *Langmuir* **2006**, *22*, 10605-10611.

²⁸⁴ J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249-1262.

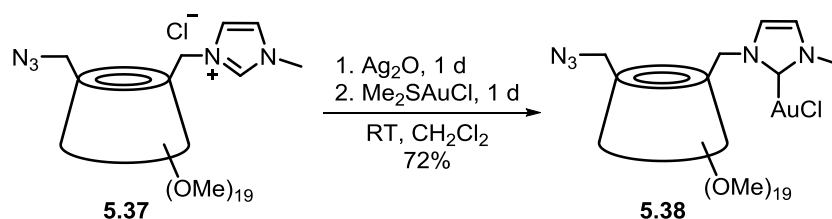
²⁸⁵ X.-L. Sun, C. L. Stabler, C. S. Cazalis, E. L. Chaikof, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 52-57.

Immobilisierung des Goldkomplexes kann über eine zusätzliche Funktionalisierung der Verbindung realisiert werden, indem durch die Einführung einer Azid-Gruppe eine mögliche Click-Position geschaffen wird. Dafür wurde das bifunktionalisierte PM- β -CD **5.18** als Ausgangsverbindung verwendet (Schema 5.14). Die weiteren Reaktionsschritte verliefen dann analog zu der Syntheseroute in Kapitel 2 und konnten mit guten Ausbeuten von 97% bei der Substitutionsreaktion beziehungsweise 88% bei dem Anionenaustausch durchgeführt werden.



Schema 5.14: Synthese des Imidazoliumsalzes **5.37**.

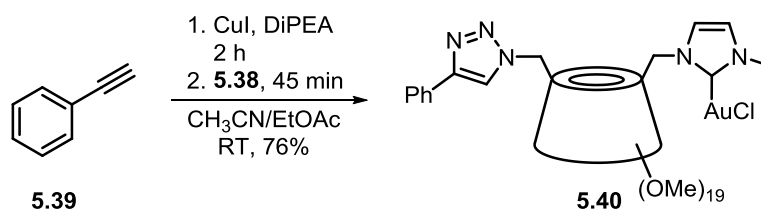
Schließlich erfolgte die Synthese des NHC-Goldkomplexes über die zuvor beschriebene Transmetallierungsreaktion (Schema 5.15).



Schema 5.15: Darstellung des bifunktionalisierten PM- β -CD-NHC-Goldkomplexes **5.38**.

Diese Reaktion bereitete ebenfalls keine Probleme und konnte mit einer Ausbeute von 72% durchgeführt werden.

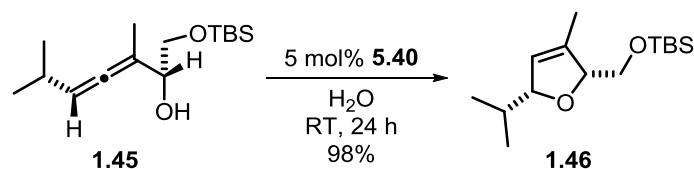
Weiterhin sollte getestet werden, ob der hergestellte NHC-Goldkomplex eine Stabilität in der Kupfer-katalysierten Click-Reaktion aufweist. Hierzu wurde Phenylacetylen als Alkin-Komponente gewählt und die CuAAC unter der in Kapitel 3 optimierten Reaktionsbedingung durchgeführt (Schema 5.16). Zunächst wurde das Phenylacetylen **5.39** mit Kupfer(I)iodid und DIPEA in einem Gemisch aus CH₃CN/EtOAc (3:1) für 90 Minuten gerührt. Erst danach wurde der Goldkomplex **5.38** zugegeben.



Schema 5.16: CuAAC von **5.39** mit Phenylacetylen zu **5.40**.

Das Click-Produkt konnte nach 30 Minuten mit einer 76%igen Ausbeute isoliert werden. Analog zu den Ergebnissen in Kapitel 3 wurde auch hier die Click-Reaktion mit dem NHC-Goldkomplex ermöglicht, ohne dass Konkurrenzreaktionen beobachtet wurden.

Um die katalytische Aktivität des hergestellten PM- β -CD-Goldkomplexes **5.40** zu testen, wurde erneut die Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen **1.45** als Testsubstrat herangezogen (Schema 5.17).



Schema 5.17: Cycloisomerisierung des α -Hydroxyallenes **1.45**.

Es zeigte sich, dass der Goldkomplex **5.40**, ähnlich wie **5.38**, eine gute Reaktivität in Wasser aufweist und diese durch die vorherige Click-Reaktion nicht beeinträchtigt wurde. Die Cycloisomerisierung mit Komplex **5.38** lieferte unter identischen Bedingungen eine quantitative Ausbeute des Furans **1.46**.

Es wurde ein bifunktionalisierter Cyclodextrin-basierter Goldkomplex hergestellt, welcher erfolgreich über die modifizierte Azid-Einheit via 1,3-dipolare Azid-Alkin-Cycloaddition mit Phenylacetylen verknüpft werden konnte. Damit wurden mögliche Immobilisierungsreaktionen mit dem synthetisierten Komplex vorbereitet.

5.4 Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Projektes wurde die Synthese bifunktionalisierter β -Cyclodextrin-basierter Verbindungen verwirklicht. Es konnte zwei Verbindungen mit jeweils einer SiFA-Einheit und einer Verknüpfungsstelle als Markierungsvorläufer für den Einsatz in der Positron-Emissions-Tomographie (PET) hergestellt werden. Da die Verknüpfung von SiFA-Bausteinen als Radionuklid mit TATE aufgrund der interessanten Eigenschaften für bildgebende Verfahren von großem Interesse ist, wurden erste Click-Reaktion in der Universität von Alberta in Kanada (AG SCHIRRMACHER) durchgeführt und hierbei vielversprechende Ergebnisse erzielt. Im Hinblick auf die Aufreinigung des Click-Produktes bedarf weiterer Untersuchungen. Die hergestellten SiFADextrine sind im Folgenden dargestellt (Abbildungen 5.12).

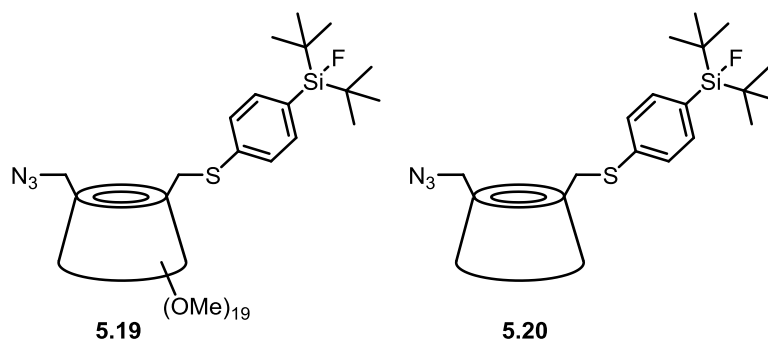


Abbildung 5.12: SiFADextrine 5.19 und 5.20.

Des Weiteren wurden erste Resultate zur Synthese von SiFA-basierten Cyclodextrinen unter Einführung einer Aldehyd-Funktionalität erzielt, um eine Oximbildung als mögliche Verknüpfungsreaktion mit dem Peptid TATE durchzuführen.

Ferner wurde in diesem Kapitel die Darstellung eines bifunktionalisierten PM- β -Cyclodextrin-Goldkomplexes mit einer zusätzlichen Azid-Funktionalität für mögliche Folgereaktionen demonstriert (Abbildung 5.13).

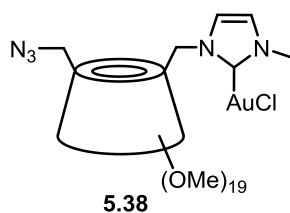


Abbildung 5.13: Bifunktionalisierter PM- β -CD-NHC-Goldkomplexes 5.38.

Dieser konnte in einer Kupfer-katalysierten Click-Reaktion mit Phenylacetylen ohne Einsetzen von Nebenreaktion erfolgreich verknüpft werden. Die katalytische Reaktivität des NHC-Goldkomplexes wurde in der Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens überprüft und lieferte in Wasser eine exzellente Ausbeute von 98%.

5.5 Experimenteller Teil

5.5.1 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

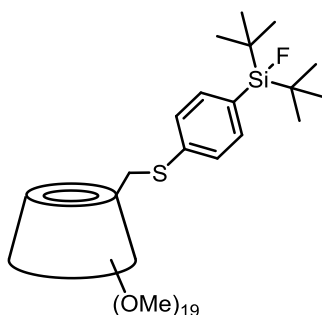
AAV 5.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur selektiven Debenzylierung

Das entsprechende Cyclodextrin (1.0 Äq.) wurde in trockenem Toluol (70 mL/mmol) gelöst, Diisobutylaluminiumhydrid (1.2 M in Toluol, 25 Äq.) vorsichtig hinzuge tropft und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktion unter Eiskühlung mit Wasser (70 mL/mmol) hydrolysiert und bei RT für weitere 15 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Darstellung bifunktionalisierter β -CD-SiFA-Azid Verbindungen

6^A -Deoxy- 6^A -(4-(di-*tert*-butylfluorosilyl)benzothiol)- 2^{A-G} , 3^{A-G} , 6^{B-G} -eicosa-O-methyl- β -cyclodextrin (5.15)

HC-426



PM- β -CD-OTs **2.10** (50.0 mg, 31.8 μ mol, 1.0 Äq.) und **5.5** (86.0 mg, 318 μ mol, 10 Äq.) wurden in 1.0 mL trockenem DMF gelöst und mit Kaliumcarbonat (5.89 mg, 42.4 μ mol, 1.3 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 90 °C erhitzt und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , EtOAc/MeOH 0.1%) wurde das gewünschte SiFA-basierte Cyclodextrin **5.15** (47.8 mg, 28.6 μ mol, 90%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 5.09-5.17 (m, 7 H), 4.01-4.06 (m, 2 H), 3.69-3.89 (m, 14 H), 3.21-3.3.67 (m, 79 H), 3.17-3.21 (m, 7 H), 1.25, 1.02 (s, 18 H) ppm.

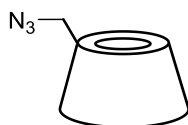
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 134.3, 129.9, 129.8, 126.7, 98.2-99.5, 84.8, 81.7-82.2, 81.3, 79.5-80.4, 70.6-71.6, 63.0, 61.2-61.6, 60.3, 58.3-59.1, 32.8, 25.7, 20.2$ ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (564 MHz, CDCl_3): $\delta = -188.9$ ppm.

$^{29}\text{Si-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.2, 12.7$ ppm.

6^A-Deoxy-6^A-N-azido- β -cyclodextrin (5.16)

HC-514



β -CD-OTs **2.2** (8.00 g, 6.21 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 120 mL Wasser gelöst und mit NaN_3 (3.87 g, 59.6 mmol, 9.6 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei 85 °C gerührt und anschließend auf RT gekühlt. Zur Auskristallisierung wurden 50 mL Aceton zugegeben, der Feststoff filtriert und mit Aceton gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum, konnte das β -CD-Azid **5.16** (6.60 g, 5.69 mmol, 92%) als weißes Pulver isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 5.67-5.78$ (m, 13 H), 5.62 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 4.87 (d, $J = 3.7$ Hz, 2 H), 4.81-4.84 (m, 6 H), 4.50-4.55 (m, 2 H), 4.44-4.46 (m, 4 H), 3.54-3.68 (m, 28 H), 3.34-3.41 (m, 7 H), 3.27-3.31 (m, 7 H) ppm.

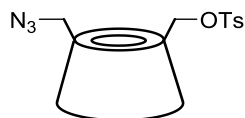
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): 102.1, 102.0, 81.4-81.9, 71.8-73.1, 72.1-72.4, 59.8-59.9, 51.1 ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{N}_3\text{O}_{34}^+$ 1160.3835, gefunden: 1160.3544.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁰⁶

Dideoxy-(*N*-azido-*O*-*p*-toluolsulfonyl)- β -cyclodextrin (5.17)

HC-509



β -CD-Azid **5.16** (1.03 g, 888 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in einer 0.4M wässrigen NaOH-Lösung vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zur wässrigen Lösung wurde *p*-Toluolsulfonylchlorid (982 mg, 5.15 mmol, 5.8 Äq.) zugegeben und anschließend unter Eiskühlung eine Stunde kräftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat mit konz. HCl angesäuert und erneut eine Stunde unter Eiskühlung gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert und das gewünschte Produkt **5.17** (360 mg, 274 μ mol, 31%) als weißer Feststoff isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 5.65-5.85 (m, 14 H), 4.77-4.87 (m, 7 H), 4.52-4.56 (m, 2 H), 4.31-4.42 (m, 2 H), 3.41-3.64 (m, 36 H), 3.24-3.30 (m, 7 H), 2.42 (s, 3 H) ppm.

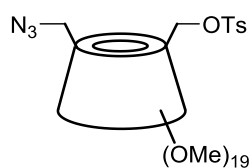
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 144.9, 132.7, 130.0, 127.7, 101.3-102.3, 83.0, 81.2-81.5, 71.9-73.1, 69.0-70.4, 59.3-60.2, 51.2, 21.2 ppm.

IR (Film): ν = 3284, 2917, 2107, 1642, 1356, 1154, 1077, 1020 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{N}_3\text{O}_{36}\text{S}^+$ 1314.3924, gefunden: 1314.3941.

Dideoxy-(*N*-azido-*O*-*p*-toluolsulfonyl)-eicosa-*O*-methyl- β -cyclodextrin (5.18)

HC-486



Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 406 mg, 10.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde langsam unter Eiskühlung zu einer Lösung aus **5.17** (200 mg, 152 μ mol, 1.5 mol%) in 10 mL trockenem DMF gegeben und das Reaktionsgemisch zunächst eine Stunde bei 0 °C und eine Stunde bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Eiskühlung tropfenweise Methyljodid (1.3 mL, 21.1 mmol, 2.1 Äq.) zugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Nach Zugabe von MeOH (0.2 mL/mmol) bei 0 °C wurde das Gemisch ins Eiswasser (1.5 mL/mmol) gegossen und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit

einer 3%igen wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , EtOAc/MeOH 0.1%) wurde das gewünschte Produkt **5.18** (155 mg, 98.0 μmol , 64%) als weißer Feststoff isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.77-7.80 (m, 2 H), 7.37-7.42 (m, 2 H), 5.10-5.20 (m, 7 H), 4.99-5.09 (m, 2 H), 3.73-4.05 (m, 14 H), 3.36-3.68 (m, 74 H), 3.16-3.24 (m, 7 H), 2.47 (s, 3 H) ppm.

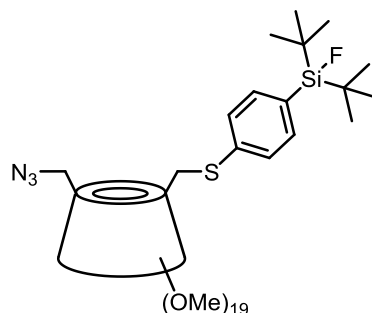
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 143.9, 130.9, 129.0, 126.9, 97.4-98.4, 80.5-81.1, 79.8, 79.0-79.4, 69.6-70.4, 60.2-60.7, 59.4, 57.0-58.1, 20.7 ppm.

IR (Film): ν = 2924, 2831, 2100, 1635, 1455, 1366, 1261, 1138, 1088, 1020 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{68}\text{H}_{114}\text{N}_3\text{O}_{36}\text{S}^+$ 1580.6897, gefunden: 1580.6906.

Dideoxy-*N*-azido-(4-(di-*tert*-butylfluorosilyl)benzothiol)-eicosa-*O*-methyl- β -cyclodextrin (**5.19**)

HC-479



Verbindung **5.18** (70.0 mg, 44.2 μmol , 1.0 Äq.) und **5.5** (120 mg, 442 μmol , 10 Äq.) wurden in 2.0 mL trockenem DMF gelöst und mit Kaliumcarbonat (8.14 mg, 58.9 μmol , 1.3 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 90 °C erhitzt und zwei Tage bei dieser Temperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , EtOAc/MeOH 0.1%) wurde das gewünschte SiFA-basierte Cyclodextrin **5.19** (36.9 mg, 21.9 μmol , 50%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.05-5.18 (m, 7 H), 4.01-4.07 (m, 2 H), 3.70-3.96 (m, 14 H), 3.22-3.3.69 (m, 74 H), 3.20-3.21 (m, 7 H), 1.25-1.33 (m, 2 H), 1.03 (s, 18 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 134.6, 134.3, 128.2, 126.8, 98.3-99.9, 84.7, 81.4-82.0, 79.9-80.3, 70.7-71.6, 61.3-61.7, 60.4, 58.3-59.2, 27.3, 20.3$ ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (564 MHz, CDCl_3): $\delta = -188.9$ ppm.

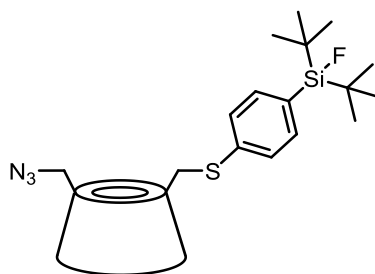
$^{29}\text{Si-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.3, 12.8$ ppm.

IR (Film): $\nu = 2928, 2835, 2100, 1637, 1459, 1365, 1138, 1106, 1072, 1031$ cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{75}\text{H}_{129}\text{FN}_3\text{O}_{33}\text{SSi}^+$ 1678.7977, gefunden: 1678.8006.

Dideoxy-*N*-azido-(4-(di-*tert*-butylfluorosilyl)benzothiol)- β -cyclodextrin (**5.20**)

HC-538



Verbindung **5.17** (410 mg, 312 μmol , 1.0 Äq.) und **5.5** (167 mg, 624 μmol , 2.0 Äq.) wurden in 2.0 mL trockenem DMF gelöst und mit Kaliumcarbonat (57.3 mg, 415 μmol , 1.3 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 90 °C erhitzt und zwei Tage bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde der ausgefallene Feststoff filtriert und mit kaltem CH_2Cl_2 gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum konnte das gewünschte SiFA-basierte Cyclodextrin **5.20** (198 mg, 140 μmol , 45%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.47-7.51$ (m, 2 H), 7.24-7.38 (m, 2 H), 6.73 (br, 14 H), 4.76-4.95 (m, 9 H), 4.52 (br, 2 H), 3.44-3.70 (m, 36 H), 3.25-3.30 (m, 7 H), 0.95 (s, 8 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 137.6, 134.8, 128.0, 125.5, 101.7-102.5, 84.9, 81.4-81.5, 72.6-73.2, 71.9-72.2, 59.7-60.0, 51.2, 28.0, 20.8$ ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (564 MHz, CDCl_3): $\delta = -178.4$ ppm.

IR (Film): $\nu = 3304, 2929, 2836, 2103, 1649, 1364, 1152, 1077, 1022$ cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{56}\text{H}_{91}\text{FN}_3\text{O}_{33}\text{SSi}^+$ 1412.5003, gefunden: 1412.5061.

Darstellung bifunktionalisierter β -CD-SiFA-Aldehyd Verbindungen

Syntheseroute I

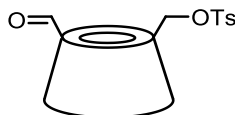
6^A -Deoxy- 6^A -carbaldehyd- 2^{A-G} , 3^{A-G} , 6^{B-G} - β -cyclodextrin (5.26)

HC-PD4



β -Cyclodextrin (200 mg, 176 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in 5.0 mL trockenem DMSO (28 mL/mmol) vorgelegt und anschließend Dess-Martin-Periodinan (149 mg, 352 μ mol, 2.0 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 150 mL Aceton ausgefällt und das Produkt im Vakuum getrocknet. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

Dideoxy-(*O*-*p*-toluolsulfonyl-carbaldehyd)- β -cyclodextrin (5.27)



a. HC-PD6

Oxalylchlorid (5.09 μ L, 59.3 μ mol, 0.5 Äq.) wurde in 0.5 mL trockenem CH_2Cl_2 bei -78°C vorgelegt und eine Lösung aus DMSO (84.3 μ L, 1.19 mmol, 10 Äq.) in 0.5 mL trockenem CH_2Cl_2 hinzugefügt. Nach fünf Minuten wurde β -CD-OTs **2.1** (153 mg, 119 μ mol, 1.0 Äq.) in 4.0 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst und der Reaktion zugefügt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 15 Minuten bei RT gerührt, trockenes Triethylamin (165 μ L, 1.19 mmol, 10 Äq.) zugegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL Wasser beendet und das Produkt mit 300 mL Aceton ausgefällt. Das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht isoliert werden.

b. HC-PD3

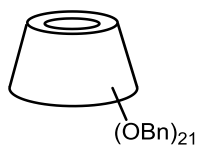
β -CD-OTs **2.1** (0.5 g, 388 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem 5.0 mL DMSO (6.4 mL/mmol) gelöst und anschließend 2,4,6-Collidin (51.4 μ L, 3.88 mmol, 10 Äq.) zugefügt. Die

Reaktionslösung wurde für drei Stunden bei 135 °C gerührt, auf RT gekühlt und das Produkt in 50 mL Aceton ausgefällt. Das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht erhalten werden.

Syntheseroute II

$2^{A-G}, 3^{A-G}, 6^{A-G}$ -Heneicosa-*O*-benzyl- β -cyclodextrin (**5.28**)

HC-569



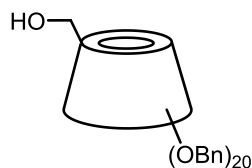
β -CD (3.00 g, 2.63 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 65 mL DMSO (25 mL/mmol) gelöst und Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 4.29 g, 106 mmol, 40 Äq.) zugegeben. Unter Eiskühlung wurde über einen Zeitraum von einer Stunde eine Lösung aus Benzylchlorid (12.2 mL, 106 mmol, 40 Äq.) in 10 mL DMSO hinzugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 mL Methanol beendet und mit 100 mL Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mehrmals mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EtOAc 20:1 zu 3:1) konnte das Produkt **5.28** (7.10 g, 2.35 mmol, 89%) als gelber Feststoff erhalten werden.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.13-7.29 (m, 105 H), 5.22 (d, J = 3.3 Hz, 7 H), 5.10 (d, J = 11.0 Hz, 7 H), 4.81 (d, J = 11.0 Hz, 7 H), 4.49-4.54 (m, 14 H), 4.41 (q, J = 12.1 Hz, 14 H), 3.99-4.09 (m, 28 H), 3.58 (d, J = 10.3 Hz, 7 H), 3.52 (dd, J = 9.5, 3.7 Hz, 7 H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 139.2, 138.3, 138.1, 126.9-128.2, 98.4, 80.8, 78.7, 78.6, 75.4, 73.2, 72.6, 71.4, 69.2 ppm.

6^A-Hydroxy-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-benzyl- β -cyclodextrin (5.29)

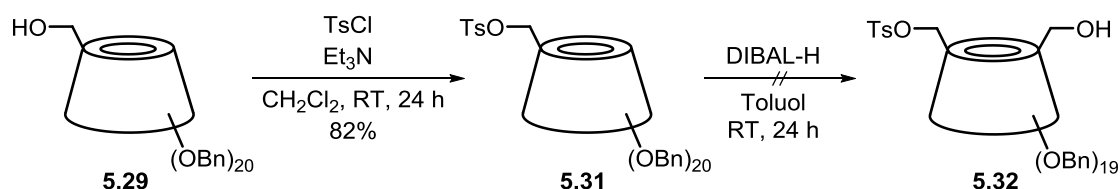
HC-PD12



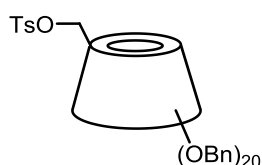
Analog zu AAV 5.1 wurde PBN- β -CD **5.28** (1.20 g, 397 μ mol, 1.0 Äq.) in 30 mL trockenem Toluol gelöst und mit Diisobutylaluminiumhydrid (1.2 M in Toluol, 8.29 mL, 9.91 mmol, 25 Äq.) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , CH/EtOAc 20:1 zu 3:1) konnte das Produkt **5.29** (649 mg, 221 μ mol, 56%) als gelblicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.03-7.32 (m, 100 H), 5.42 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 5.32 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 5.29 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 5.13-5.23 (m, 4 H), 4.49-5.06 (m, 6 H), 4.67-4.80 (m, 9 H), 4.33-4.57 (m, 25 H), 3.82-4.11 (m, 28 H), 3.42-3.73 (m, 14 H). 2.12 (br, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 138.8-139.3, 137.7-138.4, 126.9-128.5, 97.9-98.8, 80.7-81.0, 78.6-80.0, 74.7-75.9, 73.1-73.3, 72.4-72.9, 71.2-71.8, 68.6-69.2, 65.3, 61.4 ppm.

Syntheseroute II a**6^A-Deoxy-6^A-O-p-toluolsulfonyl-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-benzyl- β -cyclodextrin (5.31)**

HC-PD10



PBN- β -CD-OH **5.29** (200 mg, 68.1 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in 1.0 mL trockenem CH_2Cl_2 (15 mL/mmol) vorgelegt. Zur Lösung wurden p-Toluolsulfonsäurechlorid (77.8 mg, 409 μ mol, 6.0 Äq.) und Triethylamin (56.6 μ L, 409 μ mol, 6.0 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck

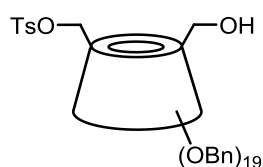
entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , CH/EtOAc 10:1 zu 5:1). Das gewünschte Produkt **5.31** (172 mg, 55.6 μmol , 82%) wurde als blassgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.12-7.36 (m, 100 H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 5.54 (br, 1 H), 5.35 (br, 1 H), 5.26-5.29 (m, 2 H), 5.06-5.21 (m, 6 H), 4.94-4.97 (m, 2 H), 4.75-4.85 (m 7 H), 4.64-4.70 (m, 2 H), 4.32-4.58 (m, 25 H), 3.96-4.24 (m, 28 H), 3.50-3.81 (m, 13 H), 3.27-3.31 (m, 2 H). 2.34 (s, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 144.6, 139.0-139.5, 137.9-138.6, 133.0, 129.8, 129, 6, 126.7-128.3, 97.7-99.3, 80.0-81.4, 77.9-79.3, 75.5-75.9, 74.6-74.8, 71.9-73.5, 71.1-71.5, 69.0-70.0, 60.4, 21.5 ppm.

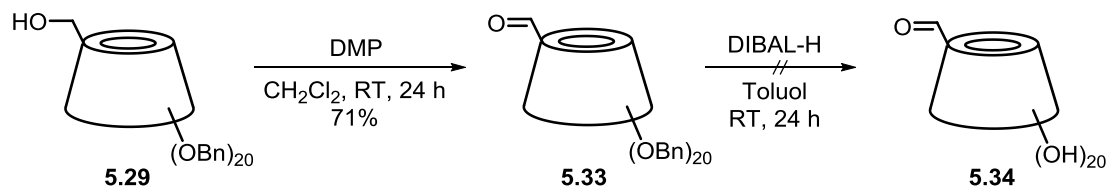
6^{A} -Deoxy- 6^{A} -*O*-*p*-toluolsulfonyl- 6^{D} -hydroxy- $2^{\text{A-G}}$, $3^{\text{A-G}}$, $6^{\text{B,C,E-G}}$ -nonadeca-*O*-benzyl- β -cyclodextrin (**5.32**)

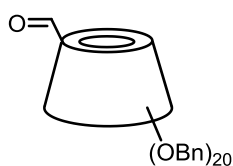
HC-PD11



Analog zu AAV 5.1 wurde PBN- β -CD-OTs **5.31** (100 mg, 32.3 μmol , 1.0 Äq.) in 2.3 mL trockenem Toluol gelöst und mit Diisobutylaluminiumhydrid (1.2 M in Toluol, 0.67 mL, 809 mmol, 25 Äq.) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , CH/EtOAc 20:1 zu 3:1) konnte das Produkt **5.32** jedoch nicht isoliert werden.

Syntheseroute II b



6^A-Deoxy-6^A-carbaldehyd-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-benzyl- β -cyclodextrin (5.33)**a. HC-PD7**

Oxalylchlorid (18.8 μL , 219 μmol , 5.0 Äq.) wurde in 1.0 mL trockenem CH_2Cl_2 bei -78°C vorgelegt und eine Lösung aus DMSO (31.1 μL , 438 μmol , 10 Äq.) in 1.0 mL trockenem CH_2Cl_2 hinzugefügt. Nach fünf Minuten wurde PBN- β -CD-OH **5.29** (129 mg, 43.8 μmol , 1.0 Äq.) in 4.0 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst und der Reaktion hinzugefügt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 15 Minuten bei RT gerührt, trockenes Triethylamin (61.0 μL , 438 μmol , 10 Äq.) zugegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL Wasser beendet und das Produkt mit 300 mL Aceton ausgefällt. Das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht isoliert werden.

b. HC-PD14

PBN- β -CD-OH **5.29** (646 mg, 221 μmol , 1.0 Äq.) wurde in 2.0 mL trockenem CH_2Cl_2 (10 mL/mmol) vorgelegt und Dess-Martin-Periodinan (141 mg, 331 μmol , 1.5 Äq.) wurde hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , CH/EtOAc 10:1 zu 3:1) konnte das gewünschte Produkt **5.33** (463 mg, 158 μmol , 71%) als weißer Feststoff erhalten werden.

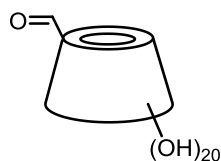
¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.56 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 7.13-7.33 (m, 100 H), 5.31 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 5.13-5.20 (m, 5 H), 5.08-5.11 (m, 2 H), 4.74-4.76 (m, 7 H), 4.65-4.69 (m, 2 H), 4.32-4.52 (m, 28 H), 3.90-4.14 (m, 28 H), 3.41-3.63 (m, 14 H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 197.0, 139.1-139.3, 137.8-138.5, 126.9-128.2, 98.0-98.8, 80.0-81.2, 78.6-79.0, 75.2-75.7, 73.1-73.3, 72.4-72.7, 71.1-71.5, 68.7-69.2, 60.4 ppm.

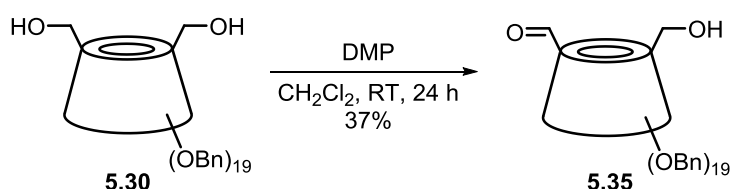
IR (Film): ν = 3029, 2922, 2866, 1727, 1496, 1453, 1356, 1207, 1092, 1026 cm^{-1} .

6^A-Deoxy-6^A-carbaldehyd- β -cyclodextrin (5.34)

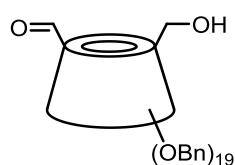
HC-PD15



Analog zu AAV 5.1 wurde P_{Bn}- β -CD-OTs **5.29** (51.4 mg, 17.5 μ mol, 1.0 Äq.) in 1.3 mL trockenem Toluol gelöst und mit Diisobutylaluminiumhydrid (1.2 M in Toluol, 0.88 mL, 1.05 mmol, 60 Äq.) versetzt. Das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht isoliert werden.

Syntheseroute II c**6^A-Deoxy-6^A-carbaldehyd-6^D-hydroxy-2^{A-G},3^{A-G},6^{B,C,E-G}-nonadeca-*O*-benzyl- β -cyclodextrin (5.35)**

HC-PD17



Verbindung **5.30** (334 mg, 173 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in 2.0 mL trockenem CH_2Cl_2 (10 mL/mmol) vorgelegt und Dess-Martin-Periodinan (74.6 mg, 176 μ mol, 1.5 Äq.) wurde hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , CH/EtOAc 10:1 zu 3:1) konnte das gewünschte Produkt **5.35** (182 mg, 64.0 μ mol, 37%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 9.59 (br, 1 H), 7.10-7.39 (m, 95 H), 5.14-5.31 (m, 7 H), 5.00-5.06 (m, 2 H), 4.62-4.95 (m, 14 H), 3.87-4.60 (m, 49 H), 3.45-3.80 (m, 14 H) ppm.

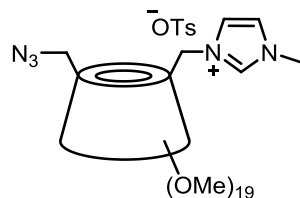
¹³C-NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 192.4, 138.1-139.3, 127.0-129.8, 98.4-99.4, 80.6-81.6, 78.4-79.9, 75.6-75.7, 72.5-73.4, 71.1-71.7, 68.8-69.4, 6.4 ppm.

IR (Film): ν = 3028, 2923, 2865, 1720, 1496, 1452, 1356, 1271, 1307, 1091, 1025 cm^{-1} .

Darstellung eines bifunktionalisierten β -CD-basierten NHC-Gold-komplexes

Dideoxy-*N*-azido-*N*-(1-methylimidazol-3-ium)-eicosa-*O*-methyl- β -cyclodextrintosylat (5.36)

HC-524



Nach AAV 2.1 wurden Verbindung **5.18** (1.52 g, 962 μ mol, 1.0 Äq.) und *N*-Methylimidazol (0.8 mL, 9.62 mmol, 10 Äq.) in 4.0 mL trockenem DMF gelöst, um das gewünschte Produkt **5.36** (1.55 g, 932 μ mol, 97%) als gelber Feststoff zu erhalten.

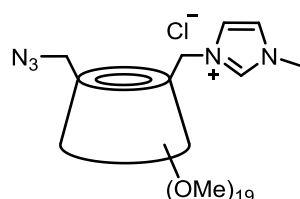
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.61 (br, 1 H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.57-7.63 (m, 1 H), 7.39 (br, 1 H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 5.09-5.16 (m, 7 H), 4.96-5.06 (m, 2 H), 3.72-3.83 (m, 14 H), 3.38-3.65 (m, 77 H), 3.16-3.20 (m, 7 H), 3.00-3.08 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 143.8, 139.3, 139.0, 128.4, 125.9, 123.4, 122.7, 97.8-99.9, 81.0-82.3, 79.9-80.4, 70.7-71.3, 61.0-61.6, 59.6-59.6, 59.4, 58.2-59.2, 52.0, 36.9, 36.9, 21.2 ppm.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{65}\text{H}_{112}\text{N}_2\text{O}_{33}^+$ 1490.7234, gefunden: 1490.7207.

Dideoxy-*N*-azido-*N*-(1-methylimidazol-3-ium)-eicosa-*O*-methyl- β -cyclodextrinchlorid (5.37)

HC-525



Nach AAV 2.2 wurde Verbindung **5.36** (1.55 g, 932 μ mol, 1.0 Äq.) in 30 mL H_2O gelöst und mit 140 mL Amberlit IRA-900 Harz gerührt. Produkt **5.37** (1.25 g, 819 μ mol, 88%) konnte als blaugelber kristalliner Feststoff isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 9.87 (br, 1 H), 7.60 (br, 1 H), 7.47 (br, 1 H), 4.96-5.15 (m, 7 H), 4.55 (m, 2 H), 3.77-3.90 (m, 14 H), 3.37-3.61 (m, 77 H), 3.17 (br, 7 H), 2.30 (br, 2 H) ppm.

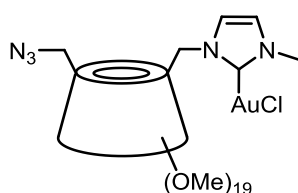
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.2, 123.3, 122.7, 97.7\text{-}100.2, 79.5\text{-}82.2, 70.6\text{-}71.5, 69.0, 61.0\text{-}61.6, 59.7\text{-}59.8, 59.4, 58.2\text{-}59.2, 54.4, 52.1, 36.9$ ppm.

IR (Film): $\nu = 2921, 2829, 2101, 1658, 1454, 1369, 1137, 1027$ cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{65}\text{H}_{112}\text{N}_2\text{O}_{33}^+$ 1490.7234, gefunden: 1490.7216.

Dideoxy-*N*-azido-*N*-(3-methyl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-eicosa-*O*-methyl- β -cyclodextrin-gold(I)-chlorid (5.38)

HC-526



Entsprechend AAV 2.3 wurde Verbindung **5.37** (150 mg, 98.2 μmol , 1.7 Äq.) in 8.0 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst und mit Silber(I)oxid (13.4 mg, 57.7 μmol , 1.0 Äq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (27.2 mg, 92.3 μmol , 1.6 Äq.) versetzt. Der Rückstand wurde in wenig CH_2Cl_2 gelöst und in kaltem Et_2O ausgefällt, um den gewünschten Goldkomplex **5.38** (122 mg, 70.8 μmol , 72%) als weißen kristallinen Feststoff zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.12\text{-}7.14$ (m, 1 H), 6.96 (br, 1 H), 4.95-5.20 (m, 9 H), 4.79-4.10 (m, 14 H), 3.39-3.64 (m, 77 H), 3.19-3.23 (m, 7 H), 1.19-1.25 (m, 2 H) ppm.

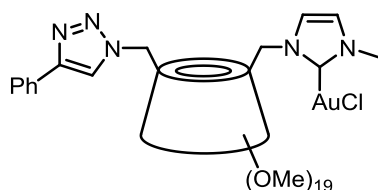
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.1, 121.8, 120.1, 97.2\text{-}99.7, 84.4, 79.6\text{-}81.2, 69.3\text{-}70.4, 64.9, 60.1\text{-}60.7, 57.1\text{-}58.5, 51.9, 50.9, 37.2$ ppm.

IR (Film): $\nu = 2926, 2826, 2100, 1738, 1366, 1142, 1032$ cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{65}\text{H}_{111}\text{N}_2\text{O}_{33}^+$ 1686.6827, gefunden: 1686.6793.

Dideoxy-*N*-(4-phenyl-1,2,3-triazol-1-yl)-*N*-(3-methyl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-eicosa-*O*-methyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (5.40)

HC-552



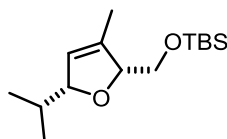
Phanylacetylen **3.39** (3.9 μL , 34.8 μmol , 2.0 Äq.), DIPEA (2.7 μL , 15.6 μmol , 0.9 Äq.) und Kupfer(I)iodid (2.32 mg, 12.2 μmol , 0.7 Äq.) wurden in 3.0 mL eines $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOAc}$ -Gemisches (3:1) gelöst. Nach 90 Minuten wurde der Goldkomplex **3.38** (30.0 mg, 17.4 μmol , 1.0 Äq.), zugegeben und die Reaktion für weitere 30 Minuten gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 6. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas EtOAc aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Der gewünschte Goldkomplex **3.40** (24.0 mg, 13.1 μmol , 76%) konnte als blassgelber kristalliner Feststoff erhalten werden.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{73}\text{H}_{118}\text{AuN}_5\text{O}_{33}^+$ 1789.7375, gefunden: 1789.7326.

IR (Film): $\nu = 2926, 2826, 1735, 1460, 1368, 1138, 1032 \text{ cm}^{-1}$.

***tert*-Butyl((5-Isopropyl-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (1.46)**

HC-511



Gemäß AAV 2.4 wurde **5.40** (3.38 mg, 1.85 μmol , 5 mol%) in 0.2 mL Wasser gelöst und mit Allen **1.45** (10.0 mg, 37.0 μmol) versetzt. Nach 24 Stunden Reaktionszeit konnte das Dihydrofuran **1.46** (9.81 mg, 36.3 μmol , 98%) erhalten werden.

Kapitel 6

Mechanistische Studien zur Goldkatalysierten Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen

L. Lempke, H. Sak, M. Kubicki, N. Krause, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 1514-1519.

6.1 Einleitung

In diesem Kapitel spielt die Verbindungsklasse der Allene eine besondere Rolle. Diese Strukturen zeichnen sich durch ihre einzigartigen Eigenschaften aus und bilden wertvolle Synthesebausteine für die organische Chemie. Die korrekte Struktur der Allene wurde erstmals in dem 1875 publizierten Beitrag von VAN'T HOFF vorhergesagt, die er jedoch nicht belegen konnte.²⁸⁶ Erst nach den 1950er Jahren mit der Einführung von Raman- und IR-Spektroskopie konnte die Struktur der Allene zweifelsfrei nachgewiesen werden.²⁸⁷ Seitdem wurde das Interesse an der Allenchemie geweckt, sodass heutzutage eine Bandbreite an Strategien für die Darstellung und die Umsetzung bekannt sind. Durch die Fähigkeit der Allene, zahlreiche Transformationen unter vollständigem Chiralitätstransfer eingehen zu können, spielen sie eine wichtige Rolle.

Die interessanten biologischen Eigenschaften von allenischen Naturstoffen sorgen für einen systematischen Einbau der Strukturelemente in pharmakologisch aktive Verbindungsklassen wie zum Beispiel Steroide, Aminosäuren oder Nucleoside. Propadien stellt den einfachsten Vertreter dieser Stoffgruppe dar. Allene bestehen aus einem zentralen Carbenkohlenstoff, der sp -hybridisiert vorliegt und zwei benachbarte kumulierte Doppelbindungen zu C-Atomen aufweist. Somit kommt es zur linearen allenischen Anordnung des $C=C=C$ -Strukturelements. Die Substituenten der sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome befinden sich orthogonal zueinander und führen bereits mit zwei unterschiedlichen Substituenten an den randständigen Kohlenstoffatomen zur axialen Chiralität (Abbildung 6.1).

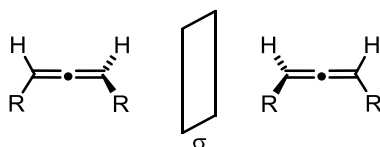


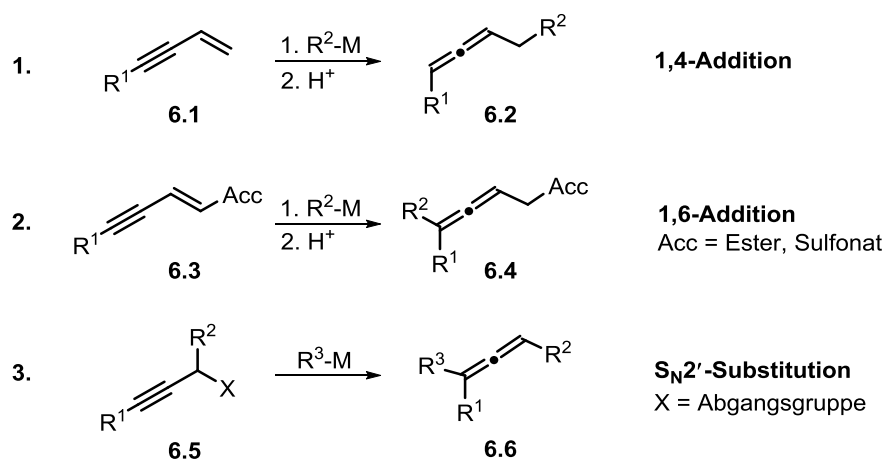
Abbildung 6.1: Darstellung der axialen Chiralität der Allene.

Mittlerweile wurde ein großes Spektrum an effizienten Synthesemethoden entwickelt und optimiert, wodurch die besondere Bedeutung dieser Verbindungsklasse hervorgehoben wird. Zu den wichtigsten Reaktionstypen gehören Übergangsmetall-katalysierte Synthesen

²⁸⁶ J. H. Van't Hoff, *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, 1875.

²⁸⁷ E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. L. H. Whiting, *J. Chem. Soc.* 1954, 3208-3212.

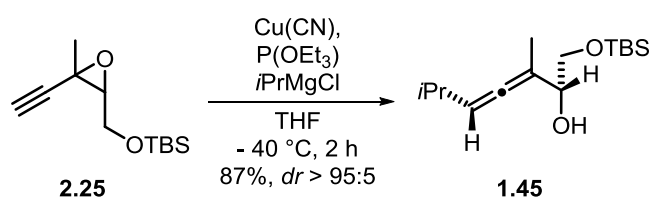
wie die 1,4-Addition ausgehend von Eninen, die 1,6-Addition an Akzeptor-substituierte Enine und die S_N2' -Substitution von Propargylderivaten (Schema 6.1).²⁸⁸



Schema 6.1: Mögliche Reaktionstypen der Metall-katalysierte Darstellung von Allenen.

Die S_N2' -Substitution stellt eine der am häufigsten genutzten Synthesemethoden dar, da eine Vielzahl von Verbindungen in guten Ausbeuten zu Allenen umgesetzt werden können. Als Nucleophile kommen häufig Organocuprate zum Einsatz, die sich durch ihre Selektivität auszeichnen und daher intensiv erforscht wurden.

Eine sehr interessante Untergruppe der Allene bilden die α -Hydroxyallene, die ausgehend von propargylichen Epoxiden über die Kupfer-vermittelte S_N2' -Substitution hergestellt werden können. Ein Beispiel hierfür ist in Schema 6.2 dargestellt.

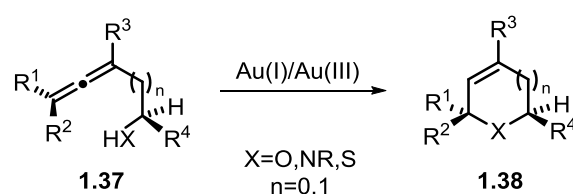


Schema 6.2: Darstellung eines α -Hydroxyallens mittels S_N2' -Substitution.

Übergangsmetall-katalysierte Cycloisomerisierungen von α -funktionalisierten Allenen sind eine oft genutzte milde Methode zur Darstellung von heterocyclischen Produkten wie Furanen oder Pyrrolen. Bei den meisten Isomerisierungsreaktionen kommt es zum Einsatz von Katalysatoren mit elektrophilen Metallzentren wie zum Beispiel Au(I), Au(III), Pd(II), Cu(I) oder Ag(I), durch die eine der Doppelbindungen des Allens durch Koordination aktiviert wird.

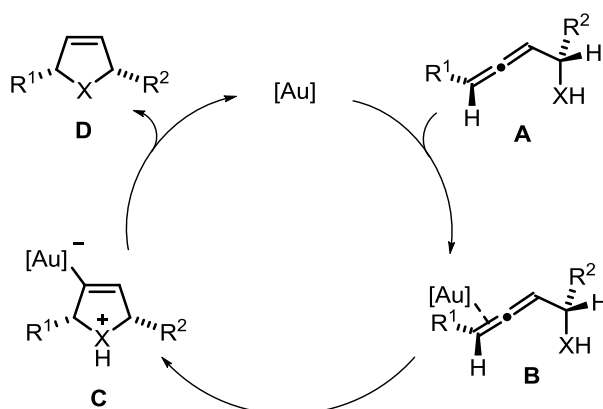
²⁸⁸ A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11671-11694.

Dabei stellt die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung eine der wichtigen Folgereaktionen der Allene dar und wurde von der Arbeitsgruppe um KRAUSE intensiv erforscht. Durch die Aktivierung von C-C-Mehrfachbindungen konnte inzwischen eine Bibliothek an verschiedenen α - und β -funktionalisierten Allenen wie α - bzw. β -Hydroxy-, Thio- oder Aminoallen cyclisiert werden, wodurch ein weites Spektrum an Heterocyclen gewonnen werden konnte. Diese Reaktion zeichnet sich durch seine milden Reaktionsbedingungen und die geringen Katalysatorbeladung aus, wobei verschiedene Goldkomplexe als Katalysatoren verwendet werden können. In Schema 6.3 ist die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung α - und β -funktionalisierter Allene dargestellt.



Schema 6.3: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung α - und β -funktionalisierter Allene.

Eine Besonderheit dieser Cycloisomerisierung ist, dass die Reaktion aufgrund des vollständigen Achsen-zu-Zentrum-Chiralitätstransfers einen stereoselektiven Zugang zu chiralen Heterocyclen ermöglicht. Der Mechanismus der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen wurde bereits ausgiebig untersucht. Der Katalysezyklus wird im folgenden Schema 6.4 dargestellt.



Schema 6.4: Postulierter Mechanismus der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen ($X = NR, O, S$).

Dabei koordiniert die katalytisch aktive Goldspezies an eine C-C-Mehrfachbindung, worauf der π -Komplex **B** entsteht. Aus dem Mehrfachbindungssystem wird somit Elektronendichte gezogen, wodurch nun ein nucleophiler Angriff begünstigt wird und die σ -Goldspezies **C**

gebildet wird. Nach Protodeaurierung wird das Additionsprodukt **D** erhalten und der Goldkomplex regeneriert. Welche der beiden Doppelbindungen von dem Katalysator aktiviert wird, hängt von elektronischen und sterischen Faktoren der Substituenten ab. Für jede der beiden Aktivierungsmöglichkeiten gibt es zwei Angriffsmöglichkeiten an den entsprechenden aktivierten Kohlenstoffatomen für das Nucleophil, den *endo*- oder *exo*-Angriff. Nach der Protodemetallierung wird entweder das *endo*- oder *exocyclische* Alken erhalten.²⁸⁹

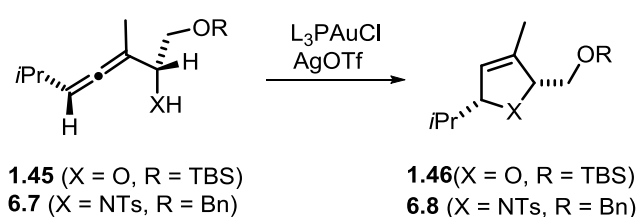
6.2 Zielsetzung

In diesem Kapitel sollen mechanistische Einblicke in Cycloisomerisierungsreaktionen α -funktionalisierter Allene gewonnen werden. Um den Ablauf der Reaktion zu verifizieren, soll die Untersuchung nach HAMMOND vorgenommen werden. Hierbei kommen Phosphin-Goldkatalysatoren mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften zum Einsatz, die auf ihre Einflüsse bei der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen untersucht werden, um eine Aussage über den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu treffen. Anhand der aufgenommenen Zeit-Umsatz-Kurven kann somit durch die elektronenschiebenden bzw. elektronenziehenden Eigenschaften der Phosphinliganden der entsprechende geschwindigkeitsbestimmende Schritt ermittelt werden. Im Rahmen dieser Untersuchung soll zusätzlich der Einfluss von Additiven auf die Kinetik der Reaktion eines α -Hydroxyallens untersucht werden. Ferner sollen verschiedene trifluormethylierte Allene in der Cycloisomerisierungsreaktion analysiert und dabei die Auswirkung der Position der Trifluormethylgruppe überprüft werden. Durch diese kinetischen Studien kann ein vertieftes mechanistisches Verständnis dieser Transformationen erlangt werden.

²⁸⁹ N. Krause, A. S. K. Hashmi, *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

6.3 Ergebnisse und Diskussion

Kinetische Studien organischer Reaktionen bilden ein bedeutendes und unverzichtbares Forschungsgebiet, welches zum besseren Verständnis von führt. In Bezug auf Cycloisomerisierungsreaktionen von α -Hydroxyallenen zeigten vorhergegangene Studien eine Beschleunigung der Reaktion in Gegenwart von externen Protonendonatoren. Daher besteht die Annahme, dass die Protodeaurierung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dieser Reaktion darstellt. Um einen mechanistischen Einblick zu erlangen, untersuchten WANG, HAMMOND und XU den Einfluss von elektronisch unterschiedlichen Liganden auf die Geschwindigkeit von Gold-katalysierten Transformationen.²⁹⁰ Hierbei kamen diverse Goldkatalysatoren mit elektronenarmen oder elektronenreichen Liganden zum Einsatz. Während die Aktivierung der ungesättigten Verbindung (**A**→**B**) durch elektronenarme Liganden beschleunigt wurde, konnte die Geschwindigkeit der Protodeaurierung (**C**→**D**) durch elektronenreiche Liganden gesteigert werden (siehe Schema 6.4). Auf dieser Erkenntnis basierend, können Katalysatoren mit entgegengesetzten elektronischen Eigenschaften in einer Gold-katalysierten Transformation eingesetzt werden, um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu ermitteln. Diese Methode von HAMMOND wurde im Rahmen dieser Arbeit zunächst bei der Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen **1.45** und **6.7** zu dem entsprechenden Heterocyclus **1.46** bzw. **6.8** angewandt (Schema 6.5).



Schema 6.5: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung der Allene **1.45** und **6.7**.

Für die Untersuchung wurden Phosphin- oder Phosphit-basierte Goldkomplexe verwendet, die durch ihre Liganden unterschiedliche elektronische Eigenschaften aufweisen. Die Abnahme der Elektronendichte der verwendeten Goldkatalysatoren wird in dieser Reihenfolge verdeutlicht (Abbildung 6.2).

²⁹⁰ W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697-5705.

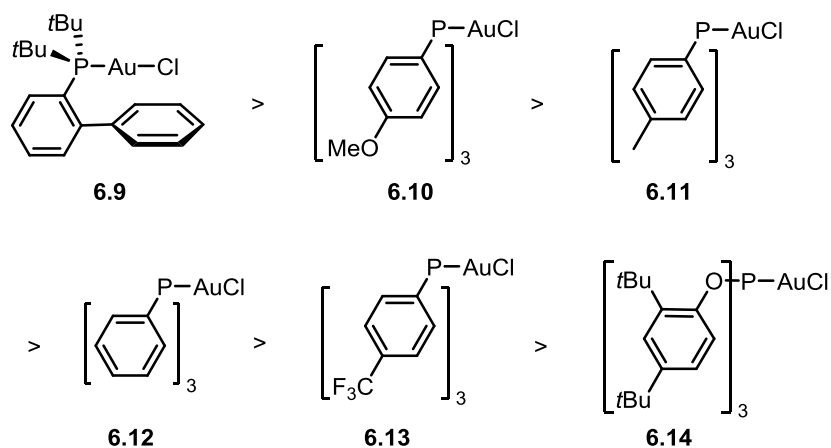


Abbildung 6.2: Abnahme der Elektronendichte der verwendeten Goldkatalysatoren.

Die Komplexe wurden jeweils mit einer äquimolaren Menge an AgOTf aktiviert und so die katalytisch aktive Goldspezies gebildet. Voruntersuchungen mit Ph_3PAuCl zeigten, dass unter Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel und 5 mol% Katalysatorbeladung bereits nach fünf Minuten ein vollständiger Umsatz zu beobachten war. Um die Reaktion besser verfolgen zu können, ist eine längere Reaktionszeit notwendig. Daher wurden verschiedene organische Lösungsmittel und Katalysatorbeladungen getestet, um die optimalen Reaktionsbedingungen für diese Untersuchung zu ermitteln. Dabei konnten die Reaktionszeiten deutlich verlängert werden, die je nach Reaktion zwischen ein bis drei Stunden lagen. Eine verlangsamte Reaktion ist von großer Bedeutung, um eine ausreichende Anzahl an Proben in bestimmten Zeitabständen zu entnehmen und mittels GC-FID zu analysieren. So können die Umsätze bestimmt, in einem Zeit-Umsatz-Diagramm aufgetragen und miteinander verglichen werden.

Zunächst wurde die Cycloisomerisierung des α -Hydroxyallens **1.45** untersucht. Nach vorhergegangenen Untersuchungen wurden die Reaktionen in DMF und mit 4 mol% Katalysator durchgeführt, da unter diesen Reaktionsbedingungen eine Reaktionszeit von zwei Stunden beobachtet werden konnte. Dies schien ein geeigneter Zeitraum für die Untersuchung der Phosphinliganden zu sein. Die Ergebnisse des α -Hydroxyallens wurden im unteren Diagramm zusammengefasst (Abbildung 6.3).

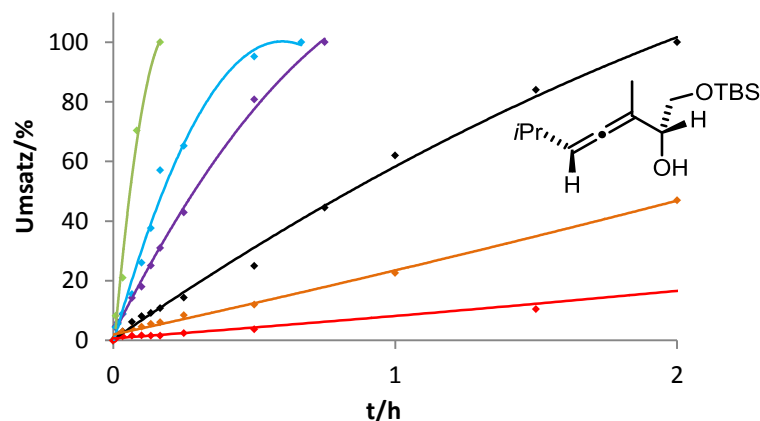


Abbildung 6.3: Einfluss der Liganden auf die Cycloisomerisierung von **1.45**. Reaktionen wurden in DMF mit 4 mol% [Au] und 4 mol% AgOTf bei RT durchgeführt. Eine Abnahme der Reaktivität wurde in folgender Reihenfolge beobachtet: **6.9** (—) > (4-MeOC₆H₄)₃PAuCl (—) > (4-MeC₆H₄)₃PAuCl (—) > Ph₃PAuCl (—) > (4-CF₃C₆H₄)₃PAuCl (—) > (2,4-*t*BuC₆H₄O)₃PAuCl (—).

Aus dem obigen Umsatz-Zeit-Diagramm wird ersichtlich, dass die Geschwindigkeit der Cycloisomerisierung mit zunehmender Elektronendichte der Liganden steigt. Die Cycloisomerisierung mit einem elektronenreichen Liganden wie **6.9** oder (4-MeOC₆H₄)₃P hat eine deutliche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit zur Folge. Diese Kurven weisen zu Beginn eine sehr große Steigung auf, wohingegen ein elektronenarmer Ligand wie (4-CF₃C₆H₄)₃PAuCl oder (2,4-*t*BuC₆H₄O)₃PAuCl mit einer Reaktionszeit von über fünf Stunden eine geringe Steigung besitzt. Des Weiteren liegen die Kurven der Liganden (4-MeC₆H₄)₃P und Ph₃PAuCl im mittleren Bereich des Diagramms. Zusammenfassend kann anhand dieser Ergebnisse nach HAMMOND festgehalten werden, dass bei der Cycloisomerisierung des α -Hydroxyallens **1.45** die Protodeaurierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.

In einer weiteren Testreihe wurde eine entsprechende kinetische Studie mit dem α -Aminoallen **6.7** durchgeführt und dabei vier Phosphingoldkomplexe eingesetzt. Auch hierbei wurden unterschiedliche Parameter untersucht, um die Reaktionszeit zu verlängern und somit geeignete Bedingungen für die weiteren Untersuchungen zu ermitteln. In THF zeigte sich mit 2 mol% Katalysator und Additiv ein vollständiger Reaktionsumsatz nach zwei Stunden. Die Ergebnisse des α -Aminoallens können der Abbildung 6.4 entnommen werden.

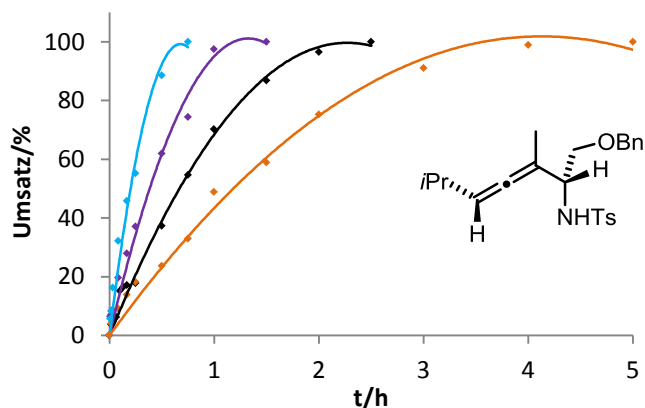


Abbildung 6.4: Einfluss der Liganden auf die Cycloisomerisierung von **6.7**. Reaktionen wurden in THF mit 2 mol% [Au] und 2 mol% AgOTf bei RT durchgeführt. Eine Abnahme der Reaktivität wurde in folgender Reihenfolge beobachtet: $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3\text{PAuCl}$ (—) > $(4\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3\text{PAuCl}$ (—) > Ph_3PAuCl (—) > $(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{PAuCl}$ (—).

Das Umsatz-Zeit-Diagramm der Cycloisomerisierung des α -Aminoallens zeigt ähnliche Ergebnisse wie das des α -Hydroxyallens. Hierbei wurden mit den elektronenreichen Phosphinliganden schnellere Reaktionen erreicht als mit den elektronenarmen Liganden. Die Reihenfolge der einzelnen Kurven stimmte ebenfalls mit der des α -Hydroxyallens überein. Aus dem Grund stellt auch bei der Cycloisomerisierung des α -Aminoallens **6.7** die Protodeaurierung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar.

Um die Beschleunigung der Cycloisomerisierung von Allenen durch elektronenreiche Phosphinliganden näher zu untersuchen, wurde in einem weiteren Schritt die Position und die Anzahl der elektronenreichen Methoxygruppe variiert und miteinander verglichen. Es sollte ermittelt werden, inwiefern sich die räumliche Nähe des elektronenreichen Substituenten auf die Geschwindigkeit der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung auswirkt. Dadurch sollte ein Einblick über den Einfluss sterischer Effekte auf die Kinetik der Protodeaurierung gewonnen werden. Zudem sollte der Einsatz von einem Phosphinkatalysator mit mehreren elektronenschiebenden Resten untersucht werden. In dieser Versuchsreihe wurde das α -Hydroxyallen **1.45** herangezogen und die Cycloisomerisierung mit diversen Methoxy-substituierten Phosphingoldkomplexen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Abbildung 6.5 zusammengetragen.

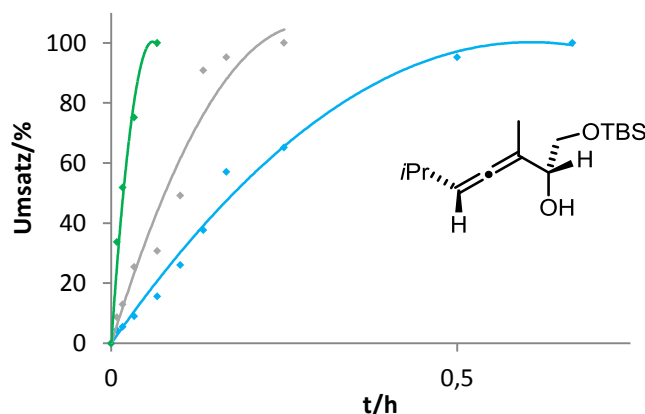


Abbildung 6.5: Einfluss der Position und der Anzahl der elektronenreichen Substituenten auf die Cycloisomerisierung von **1.45**. Reaktionen wurden in DMF mit 4 mol% [Au] und 4 mol% AgOTf bei RT durchgeführt. Eine Abnahme der Reaktivität wurde in folgender Reihenfolge beobachtet: [2,4,6-(MeO)₃C₆H₂]₃PAuCl (—) > (2-MeOC₆H₄)₃PAuCl (—) > (4-MeOC₆H₄)₃PAuCl (—).

Es stellte sich dabei heraus, dass der Goldkatalysator (2-MeOC₆H₄)₃PAuCl, mit der Methoxygruppe in der ortho-Position, eine schnellere Reaktion ermöglicht als der Katalysator (4-MeOC₆H₄)₃PAuCl, bei dem sich die Methoxygruppe in para-Position befindet. Dementsprechend konnte mit dem Katalysator [2,4,6-(MeO)₃C₆H₂]₃PAuCl die höchste Reaktivität beobachtet werden. Daraus lässt sich schließen, dass die unmittelbare räumliche Nähe der elektronenschiebenden Gruppe wie bei (2-MeOC₆H₄)₃PAuCl und eine Mehrzahl der Substituenten am Aromaten wie [2,4,6-(MeO)₃C₆H₂]₃PAuCl im direkten Vergleich zu (4-MeOC₆H₄)₃PAuCl eine deutliche Beschleunigung der Protodeaurierung bewirken.

In einer weiteren Testreihe wurden Additive verwendet, die starke Wasserstoffbrückenbindungseigenschaften aufweisen, und laut der Arbeitsgruppe um HAMMOND einen erheblichen Einfluss auf Gold-katalysierte Reaktionen haben, bei denen die Protodeaurierung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt.²⁹¹ Liegt die σ -Goldspezies **C** (siehe Katalysezyklus) positiv geladen vor, so wird die Protodeaurierung aufgrund der Abstoßung der Protonen erschwert. Daher ist die Isolierung von einigen Vinyl-Gold-Komplexen möglich, da sie eine hohe Resistenz gegenüber der Protodeaurierung zeigen. Der Einsatz einer Base wäre an dieser Stelle kontraproduktiv, da nicht nur das Proton der σ -Goldspezies abstrahiert werden würde, sondern alle Protonen im System. Eine neuartige Strategie ist der Einsatz von Additiven, die Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können, eine geringe Basizität aufweisen und als Akzeptor-Liganden dienen.

²⁹¹ W. Wang, M. Kumar, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 636-639.

Dadurch wird die positive Ladung im Heterocyclus reduziert und das Additiv fungiert als Protonenshuttle, sodass die Protodeaurierung beschleunigt wird.

Im Laufe dieser Studie wurde auch dieser Effekt auf die Cycloisomerisierung untersucht und dabei das Katalysatorsystem $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgOTf}$ in Anwesenheit von Pyridin-*N*-oxid **6.15** und Bu_4NOTf **6.16** eingesetzt. Die Additive, die zum Einsatz kamen, sind in Abbildung 6.6 dargestellt.

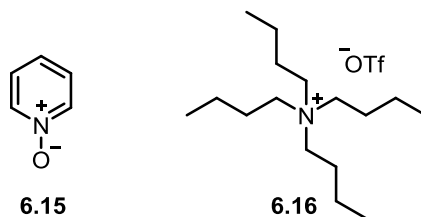


Abbildung 6.6: Verwendete Additive.

Die verwendeten Additive wurden jeweils mit 5 mol% in den entsprechenden Cycloisomerisierungsreaktionen eingesetzt und die Reaktionen mit $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgOTf}$ als Katalysatorsystem durchgeführt. Die Resultate wurden im folgenden Diagramm verdeutlicht und mit der Umsatz-Zeit-Kurve des Ph_3PAuCl ohne Additive verglichen (Abbildung 6.7).

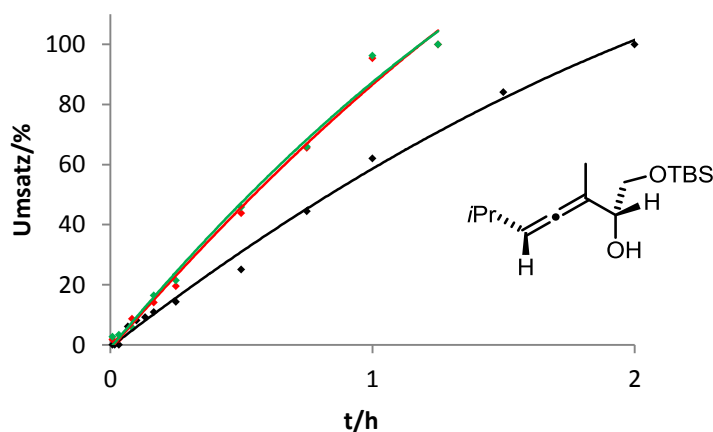
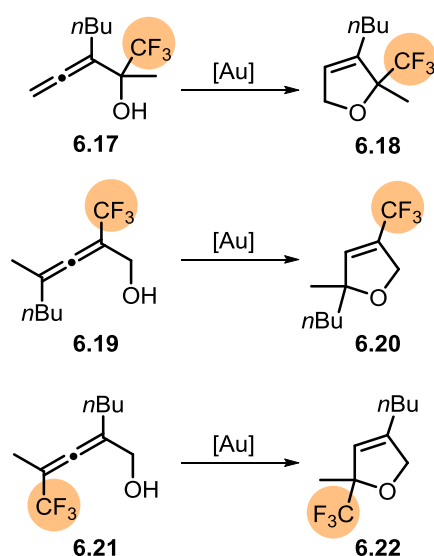


Abbildung 6.7: Einfluss der Additive auf die Cycloisomerisierung von **1.45**. Reaktionen wurden in DMF mit 4 mol% [Au], 4 mol% AgOTf und 5 mol% Additiv bei RT durchgeführt. Eine Abnahme der Reaktivität wurde in folgender Reihenfolge beobachtet: $\text{Ph}_3\text{PAuCl} + \text{Pyridin-}N\text{-oxid}$ (—) \approx $\text{Ph}_3\text{PAuCl} + \text{Bu}_4\text{NOTf}$ (—) $>$ Ph_3PAuCl (—).

Den Erwartungen entsprechend konnte mit beiden Additiven eine Beschleunigung bei der Umsetzung des Allens erreicht werden. Diese Ergebnisse liefern somit ein weiteres Indiz dafür, dass die Protodeaurierung tatsächlich den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Cycloisomerisierung des Allens **1.45** darstellt.

Nachdem die Methode von HAMMOND erfolgreich auf die Cycloisomerisierung der Allene **1.45** und **6.7** übertragen werden konnte, sollten die in Schema 6.6 dargestellten trifluormethylierten Allene **6.17**, **6.19** und **6.21** ebenfalls einer kinetischen Studie unterzogen werden. Obwohl die Synthese fluorhaltiger Verbindungen für den Chemiker einige Schwierigkeiten mit sich bringt, ist der Einbau von Fluor in organische Verbindungen von besonderer Relevanz.²⁹² In der Pharmazie wird der Effekt von Fluorsubstituenten ausgenutzt, um die metabolische Stabilität von Wirkstoffen zu erhöhen. Des Weiteren zeichnen sich fluorhaltige Verbindungen durch ihre enorme Bindungsstabilität aus,²⁹³ die im Alltag als Beschichtungsmaterial Anwendung finden. Aufgrund der einzigartigen Eigenschaften von Fluor werden in der organischen Chemie vermehrt Verbindungen aufgebaut, die Fluorsubstituenten besitzen und besondere Reaktivitäten aufweisen.

Diesbezüglich wurde die Kinetik der Cycloisomerisierung von fluorhaltigen α -Hydroxyallen untersucht, die von L. LEMPKE im Rahmen ihrer Promotion synthetisiert und für diese Studie zur Verfügung gestellt wurden.²⁹⁴ Diese Allene zeichnen sich durch Trifluormethylsubstituenten aus, die sich an verschiedenen Positionen befinden.



Schema 6.6: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung trifluormethylierter Allene.

Hierbei handelt es sich um Regioisomere, die die CF₃-Gruppe entweder in α -Position (**6.17**) oder am sp^2 -hybridisierten Allenkohlenstoff (**6.19** und **6.21**) besitzen. Cyclisierungsexperimente ergaben, dass die Position der Trifluormethylgruppe eine enorme

²⁹² W. R. Dolbier Jr., *J. Fluor. Chem.* **2005**, 126, 157-163.

²⁹³ D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308-319.

²⁹⁴ L. Lempke, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, **2016**.

Auswirkung auf die elektronische Struktur und somit deutliche Reaktivitätsunterschiede zur Folge hat. Daher wurden diese drei Allene in einer strukturellen Analogie der Substituenten hergestellt, um die Unterschiede der Reaktivitäten auf die Position der CF_3 -Gruppe zurückführen zu können.

An dieser Stelle sollte überprüft werden, ob die elektronenziehende CF_3 -Gruppe eine Umkehrung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes bewirken kann. Analog zur vorherigen Untersuchungen wurden Umsatz-Zeit-Kurven aufgenommen und unterschiedliche Phosphingoldkomplexe eingesetzt. Die Abbildungen 6.8 und 6.9 stellen die Diagramme der Allene **6.17** bzw. **6.19** dar.

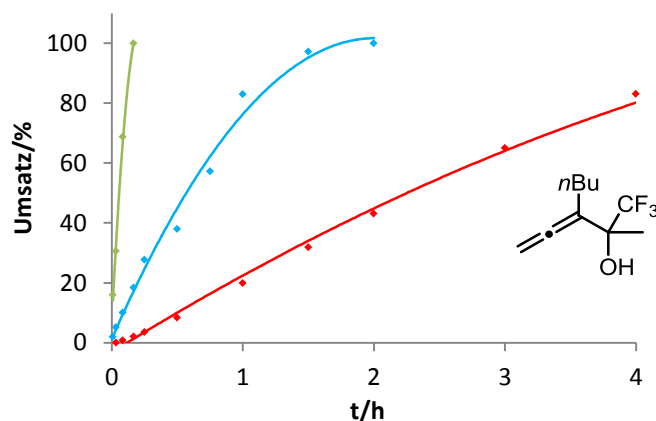


Abbildung 6.8: Einfluss der Liganden auf die Cycloisomerisierung von **6.17**. Reaktionen wurden in THF mit 5 mol% [Au] und 5 mol% AgOTf bei RT durchgeführt. Eine Abnahme der Reaktivität wurde in folgender Reihenfolge beobachtet: **6.9** (—) > (4-MeOC₆H₄)₃PAuCl (—) > (2,4-tBuC₆H₄O)₃PAuCl (—).

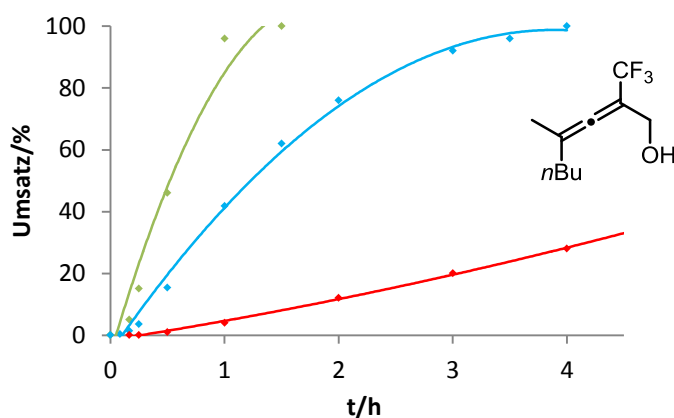


Abbildung 6.9: Einfluss der Liganden auf die Cycloisomerisierung von **6.19**. Reaktionen wurden in CH₂Cl₂ mit 2 mol% [Au] und 2 mol% AgOTf bei RT durchgeführt. Eine Abnahme der Reaktivität wurde in folgender Reihenfolge beobachtet: **6.9** (—) > (4-MeOC₆H₄)₃PAuCl (—) > (2,4-tBuC₆H₄O)₃PAuCl (—).

Beide Diagramme verdeutlichen, dass elektronenreiche Goldkatalysatoren eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit hervorrufen. Daher stellt die Protodeaurierung bei beiden Allenen den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar. Anschließend wurde das Hydroxyallen **6.21** untersucht. Im Gegensatz zu den bisher erhaltenen Ergebnissen zeigte das Allen ein gegensätzliches kinetisches Verhalten (Abbildung 6.10).

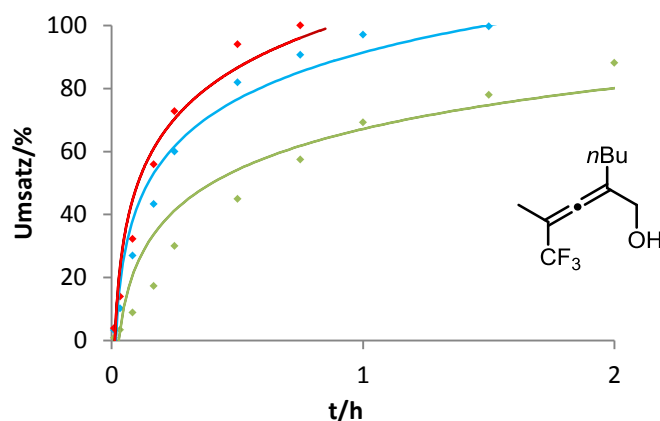


Abbildung 6.10: Einfluss der Liganden auf die Cycloisomerisierung von **6.21**. Reaktionen wurden in Toluol mit 3 mol% [Au] und 3 mol% AgOTf bei RT durchgeführt. Eine Abnahme der Reaktivität wurde in folgender Reihenfolge beobachtet: (2,4-*t*BuC₆H₄O)₃PAuCl (—) > (4-MeOC₆H₄)₃PAuCl (—) > **6.9** (—).

Mit dem elektronenarmen Katalysator (2,4-*t*BuC₆H₄O)₃PAuCl konnte für das Allen eine Beschleunigung der Reaktion beobachtet werden, hingegen mit dem elektronenreichen Katalysator **6.9** eine deutlich langsame Cyclisierung. Angelehnt an die Untersuchungen von HAMMOND konnte hier demnach die Bildung des π -Komplexes als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Katalysezyklus festgestellt werden. Die Position der CF₃-Gruppe sorgt für eine geringe Elektronendichte an dem benachbarten Mehrfachbindungssystem, wodurch die Bildung des π -Komplexes erschwert wird und somit als den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt verifiziert werden kann.

Durch die durchgeführte kinetische Studie konnte gezeigt werden, dass die Protodeaurierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Cycloisomerisierung der Allene **1.45**, **6.7**, **6.17** und **6.19** ist, während im Gegensatz dazu der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für das Allen **6.21** die Bildung des π -Komplexes darstellt.

6.4 Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Projektes ist es gelungen, kinetische Studien der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen mit Katalysatoren unterschiedlicher elektronischer Eigenschaften durchzuführen. Dabei wurden Phosphin- oder Phosphitkatalysatoren verwendet, die sich in ihrer elektronischen Struktur deutlich voneinander differenzierten und sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Eigenschaften besaßen. Die Untersuchung startete mit einem einfachen α -Hydroxyallen, bei der die Protodeaurierung als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ermittelt werden konnte. Die Experimente mit einem α -Aminoallen lieferten ähnliche Ergebnisse. Eine zusätzliche Beschleunigung der Cycloisomerisierung konnte durch den Einsatz von Additiven erreicht werden. Des Weiteren wurden trifluormethylierte Allene unter die Lupe genommen, die die Trifluormethylsubstituenten an verschiedenen Positionen aufwiesen. Für die Allene mit den elektronenziehenden Gruppe in α -Position oder am Allenkohlenstoffatom in direkter Nähe der Hydroxygruppe konnte während der Cycloisomerisierung ebenfalls die Protodeaurierung als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ermittelt werden. Befand sich die Trifluormethylgruppe jedoch am Allenkohlenstoff, der während der Gold-katalysierten Cyclisierung den intramolekularen nucleophilen Angriff des Sauerstoffs erfährt, so führte der elektronenziehende Effekt des Trifluormethylsubstituenten zu einer Änderung der Reaktionskinetik und die Bildung des π -Komplexes wurde zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.

Durch diese mechanistische Studie konnte erfolgreich demonstriert werden, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt einer Gold-katalysierten Transformation enorm von der elektronischen Struktur der Substrate abhängt und durch Variation der Substituenten verändert werden kann. Dieses Verhalten konnte in der homogenen Goldkatalyse erstmals im Rahmen dieser Studie nachgewiesen werden.

6.5 Experimenteller Teil

6.5.1 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

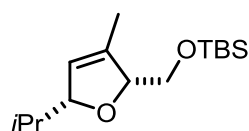
AAV 6.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Gold-katalysierten Cycloisomerisierung

Der Goldkomplex und AgOTf wurden in äquimolaren Mengen in einem trockenen Lösungsmittel (20 mL/mmol) gelöst und bei RT für fünf Minuten gerührt. Anschließend wurde das Allen (1.0 Äq.) zugegeben und der Reaktionsfortschritt via DC-Kontrolle beobachtet. Währenddessen wurden in bestimmten Zeitabständen kleine Proben entnommen und mit Et₃N behandelt, um die Reaktion zu beenden. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingedunstet. Der Reaktionsumsatz der einzelnen Proben wurde mittels GC-FID-Analyse ermittelt und gegen die Zeit aufgetragen.

Die Additive Pyridin-N-oxid und Bu₄NOTf wurden jeweils mit 5 mol% in den entsprechenden Reaktionen eingesetzt.

tert-Butyl((5-isopropyl-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (**1.46**)

HC-19, HC-22, HC-23, HC-69, HC-71, HC-74, HC-77, HC-78, HC-80, HC-97



Gemäß AAV 6.1 wurde das Allen **1.45** (70.0 mg, 0.26 mmol) zu einer Lösung aus Goldkatalysator (4 mol%) und AgOTf (4 mol%) in 5.0 mL DMF gegeben und der Umsatz mittels GC-FID-Messung bestimmt, bis eine vollständige Umsetzung des Startmaterials zu beobachten war. Ergebnisse der Umsatz-Zeit-Kurven sind Abbildungen 6.3, 6.5 und 6.7 zu entnehmen.

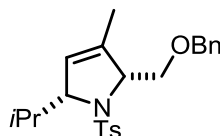
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.45 (s, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.41-4.39 (m, 1 H), 3.67-3.66 (m, 2 H), 1.73 (s, 1 H), 0.92-0.84 (m, 15 H), 0.06-0.05 (m, 6 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.7, 123.8, 90.8, 88.1, 66.0, 33.9, 27.0, 26.0, 21.2, -5.3 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁹⁵

2-((Benzyloxy)methyl)-5-isopropyl-3-methyl-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol (6.8)

HC-54, HC-55, HC-56, HC-57



Gemäß AAV 6.1 wurde das Allen **6.7** (80.0 mg, 0.20 mmol) zu einer Lösung aus Goldkatalysator (2 mol%) und AgOTf (2 mol%) in 4.0 mL THF gegeben und der Umsatz mittels GC-FID-Messung bestimmt, bis eine vollständige Umsetzung des Startmaterials zu beobachten war. Ergebnisse der Umsatz-Zeit-Kurven sind Abbildung 6.4 zu entnehmen.

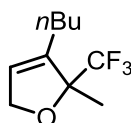
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.35-7.10 (m, 7 H), 5.37 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 4.52-4.49 (m, 1 H), 4.48-4.44 (m, 1 H), 4.17 (q, J = 12.0 Hz, 2 H), 4.01 (dd, J = 10.6, 2.8 Hz, 1 H), 3.55 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1 H), 2.73-2.67 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 0.90 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.64 (d, J = 6.5 Hz, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 142.6, 139.4, 138.2, 136.5, 129.3, 128.3, 127.6, 127.5, 126.8, 120.9, 72.8, 72.6, 70.4, 67.4, 30.7, 21.5, 19.6, 15.2, 13.8 ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^{161b}

3-Butyl-2-methyl-2-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrofuran (6.18)

HC-110, HC-111, HC-112



Gemäß AAV 6.1 wurde das Allen **6.17** (70.0 mg, 0.34 mmol) zu einer Lösung aus Goldkatalysator (5 mol%) und AgOTf (5 mol%) in 7.0 mL THF gegeben und der Umsatz mittels GC-FID-Messung bestimmt, bis eine vollständige Umsetzung des Startmaterials zu beobachten war. Ergebnisse der Umsatz-Zeit-Kurven sind Abbildung 6.8 zu entnehmen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.63 (s, 1 H), 4.60-4.69 (m, 2 H), 1.92-2.09 (m, 2 H), 1.45-1.63 (m, 2 H), 1.40 (s, 3 H), 1.35-1.44 (m, 2 H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3 H) ppm.

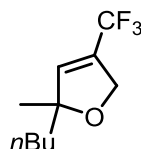
²⁹⁵ Ö. Aksin, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1106-1112.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.5, 125.9, 122.1, 88.3, 75.5, 29.2, 24.2, 23.1, 19.6, 13.8$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁹⁶

2-Butyl-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrofuran (6.20)

HC-351, HC-354, HC-356



Gemäß AAV 6.1 wurde das Allen **6.19** (50.0 mg, 0.24 mmol) zu einer Lösung aus Goldkatalysator (2 mol%) und AgOTf (2 mol%) in 5.0 mL CH_2Cl_2 gegeben und der Umsatz mittels GC-FID-Messung bestimmt, bis eine vollständige Umsetzung des Startmaterials zu beobachten war. Ergebnisse der Umsatz-Zeit-Kurven sind Abbildung 6.9 zu entnehmen.

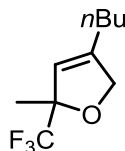
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.20\text{-}6.30$ (m, 1 H), $4.70\text{-}4.85$ (m, 2 H), $1.60\text{-}1.69$ (m, 2 H), $1.15\text{-}1.35$ (m, 7 H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.2, 128.3, 120.5, 91.9, 70.4, 40.8, 26.7, 25.2, 22.9, 14.2$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁹⁶

4-Butyl-2-methyl-2-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrofuran (6.22)

HC-175, HC-225, HC-226



Gemäß AAV 6.1 wurde das Allen **6.21** (70.0 mg, 0.34 mmol) zu einer Lösung aus Goldkatalysator (3 mol%) und AgOTf (3 mol%) in 7.0 mL Toluol gegeben und der Umsatz mittels GC-FID-Messung bestimmt, bis eine vollständige Umsetzung des Startmaterials zu beobachten war. Ergebnisse der Umsatz-Zeit-Kurven sind Abbildung 6.10 zu entnehmen.

²⁹⁶ L. Lempke, H. Sak, M. Kubicki, N. Krause, *Org. Chem. Front.*, **2016**, 3, 1514-1519.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.30-5.42 (m, 1 H), 4.53-4.65 (m, 2 H), 2.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.40-1.49 (m, 2 H), 1.38 (q, *J* = 1.0 Hz, 3 H), 1.31-1.35 (m, 2 H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.6, 125.8, 119.5, 89.8, 78.2, 29.7, 26.6, 22.2, 20.1, 13.2 ppm.

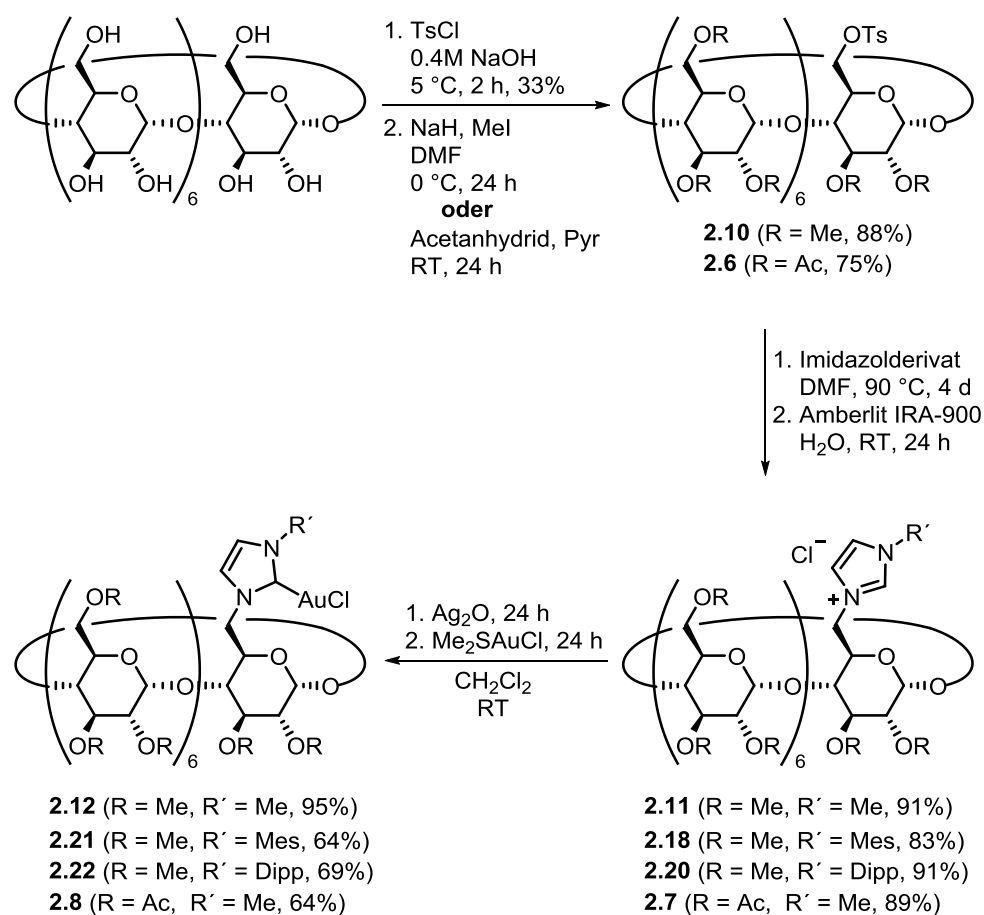
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁹⁶

Kapitel 7

Resümee

7.1 Kapitel 2 – β -Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplexe

In diesem Kapitel der Doktorarbeit wurden verschiedene β -Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplexe synthetisiert. Ausgehend von nativem β -Cyclodextrin wurden die freien Hydroxygruppen modifiziert, mit diversen Imidazolderivaten verknüpft und in die entsprechenden Goldkomplexe überführt. Die Syntheseschritte werden in Schema 7.1 zusammengefasst.



Schema 7.1: Synthese der β -Cyclodextrins-basierten NHC-Goldkomplexe.

Zu Beginn wurde eine Monotosylierung des β -Cyclodextrins in 33%iger Ausbeute durchgeführt. Im nächsten Schritt wurden die übrigen freien Hydroxygruppen des β -Cyclodextrins einer Methylierung unterzogen oder mit Acetanhydrid zu dem gewünschten Ester umgesetzt. Beide Schutzversuche konnten mit guten Ausbeuten von 88% bzw. 75% umgesetzt werden. Anschließend wurden über Substitutionsreaktionen verschiedene Imidazole in das Molekül eingeführt und die Imidazoliumsalze mit Ausbeuten zwischen 71%-90% erhalten. Um die Vorläufer der Goldkomplexe zu synthetisieren, wurde im

nächsten Syntheseschritt jeweils ein Anionenaustausch mit dem Harz Amberlit IRA-900 durchgeführt und Ausbeuten zwischen 83%-91% erreicht. Die Darstellung der NHC-Goldkomplexe konnte nach NOLAN realisiert werden. Hierzu wurde zunächst *in situ* der Silberkomplex mit Silber(I)oxid gebildet und schließlich konnten durch die Transmetallierung mit Dimethylsulfidgold(I)chlorid die entsprechenden NHC-Goldkomplexe mit Ausbeuten zwischen 64%-95% isoliert werden.

Da alle dargestellten Goldkomplexe bis auf **2.8** eine gute Löslichkeit in Wasser zeigten, wurde der Versuch unternommen, die Acetylschutzgruppen der Verbindung **2.8** abzuspalten. Im Rahmen dieser Untersuchung ist es gelungen, die Schutzgruppe mit einer Natriummethanolat-Lösung zu entfernen und dabei eine quantitative Ausbeute zu erzielen. Obwohl lediglich die Acetylgruppen an den sekundären Hydroxygruppen abgespalten wurden und noch sechs Schutzgruppen an den primären Positionen vorhanden waren, wurde eine sehr gute Wasserlöslichkeit des entschützten β -Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexes **2.9** beobachtet.

Die katalytische Aktivität der synthetisierten Komplexe wurde mittels Gold-katalysierter Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens in Wasser überprüft. Dabei lieferten alle NHC-Goldkomplexe moderate bis gute Ergebnisse. Die zusätzliche Verwendung eines Silberadditivs zur Aktivierung der Goldkomplexe war, außer im Falle von **2.9**, nicht erforderlich.

Ein bedeutender Beitrag zur nachhaltigen Chemie kann durch das Katalysatorrecycling geleistet werden. Dabei kam der PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.12** bei der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung zum Einsatz und konnte in vier Cyclen mit sehr guten Umsätzen wiederverwendet werden. Während die Reaktionen ohne Silberadditiv die höchsten Umsätze lieferten, wurde mit Silberadditiven eine deutliche Verminderung der Reaktivität beobachtet.

Die Stabilität des Goldkomplexes **2.12** im sauren Milieu wurde anhand der Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure ebenfalls untersucht. Über vier Cyclen konnten exzellente Resultate erzielt werden. Eine säurebedingte Zersetzung des Goldkomplexes wurde nicht beobachtet.

Ferner wurde der PM- β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.12** in der enantioselektiven Cycloisomerisierung von prochiralen Allenen untersucht. Dabei konnten Enantiomerenüberschüsse von 18% mit einem γ -Hydroxyallen und 38% mit einem δ -Hydroxyallen erreicht werden.

7.2 Kapitel 3 – Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zur Darstellung von β -Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen

In diesem Kapitel wurde die Synthese von PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzen beschrieben, die über die Kupfer-katalysierter Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) hergestellt und anschließend in die entsprechenden Goldkomplexe überführt werden konnten. Zur Darstellung der Imidazoliumsalze wurden zwei Syntheserouten untersucht, die zu PM- β -Cyclodextrin-basierten Imidazoliumsalzen mit 1,2,3-Triazolen als Verbindungseinheit führten. Als Cyclodextrin-Komponente wurde das PM- β -Cyclodextrin mit einem Alkin bzw. einem Azid modifiziert. Zusätzlich wurden diverse Imidazoliumsalze hergestellt, die unterschiedliche elektronische Strukturen besaßen und mit einer Alkin- bzw. Azid-Funktionalität das Gegenstück für die Cyclodextrin-Komponente bildeten. Die eingesetzten Ausgangsverbindungen werden in Abbildung 7.1 zusammengefasst.

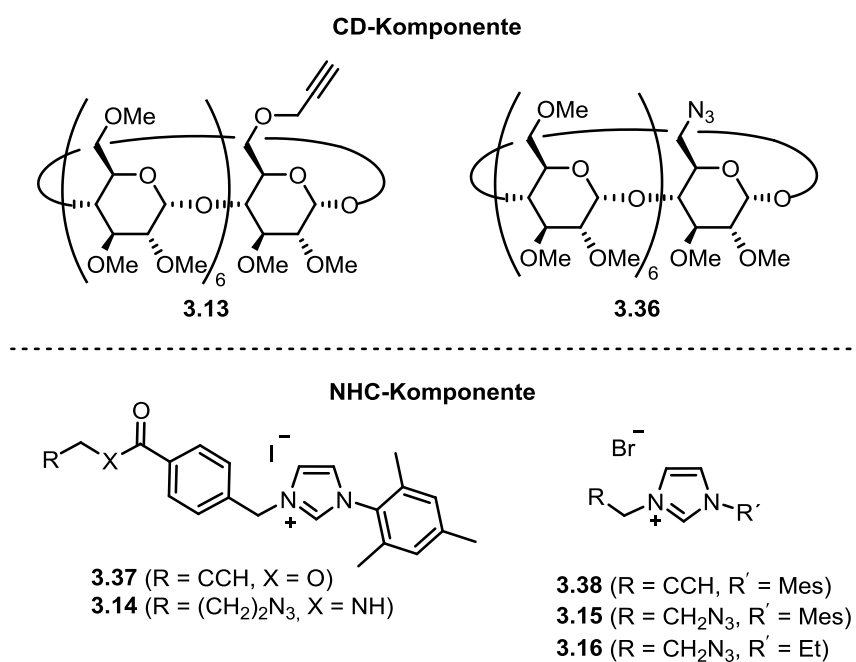


Abbildung 7.1: Ausgangsverbindungen für die CuAAC.

Durch Optimierung der CuAAC mit Katalysator-, Additiv-, und Lösungsmittelscreening war es möglich, Reaktionsbedingungen zu finden, die moderate bis gute Ausbeuten bei der Verknüpfung der Bausteine lieferten. Hierbei ließ sich festhalten, dass die Kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition sehr substratspezifisch ist und jede Synthese an die verwendete Komponente angepasst werden muss. Die dargestellten Triazol-verknüpften PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalze werden mit den bei der CuAAC erhaltenen Ausbeuten in Abbildung 7.2 verdeutlicht.

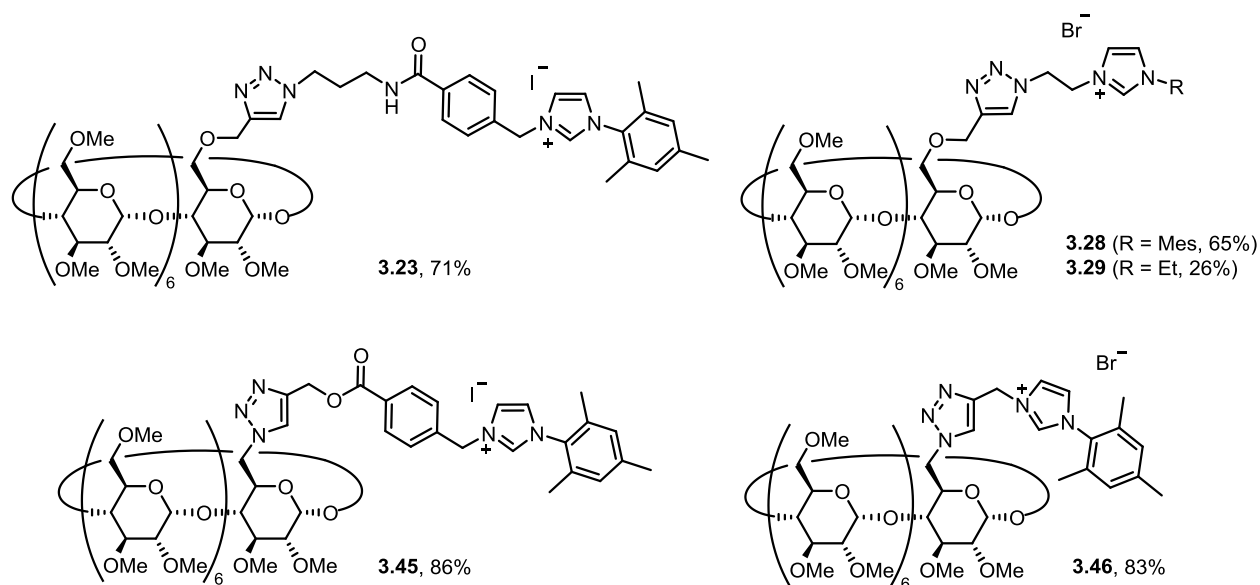


Abbildung 7.2: 1,2,3-Triazol-verknüpfte PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalze via CuAAC.

Um Aufschluss über die Regioselektivität der Reaktionen zu erlangen, wurden 1H - ^{15}N -HMBC-Spektren aufgenommen. Anhand der Kopplungsmuster konnten die erhaltenen Triazole eindeutig als 1,4-disubstituierte Triazole identifiziert werden. Die Umsetzung zu den entsprechenden Goldkomplexen durch die Transmetallierungsreaktion nach NOLAN gelang mit Ausbeuten zwischen 52%-83%, wobei die Umsetzung von **3.28** lediglich in Spuren erfolgte.

Als ein alternativer Zugang zu den Goldkomplexen wurde die Click-Reaktion am Ende der Syntheseroute durchgeführt und das PM- β -Cyclodextrin-Alkin **3.13** mit den NHC-Goldkomplexen der Imidazoliumsalze **3.14** und **3.16** umgesetzt. In beiden Fällen fand keine Transmetallierung zwischen dem Goldkomplex und dem Kupfersalz statt und die Ausbeuten konnte sogar im Gegensatz zur ersten Route von 74% auf 80% bzw. von 52% auf 77% gesteigert werden.

In der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens konnten alle synthetisierten Goldkomplexe erfolgreich auf ihr Katalysatorrecycling getestet werden. Analog zu den in Kapitel 2 behandelten Goldkomplexen war hierbei der Zusatz von Silberadditiven nicht erforderlich. Die Ausbeuten lagen über drei Cyclen im sehr guten Bereich. Zusätzlich zeigten die Komplexe eine erhebliche Stabilität in niedrigem pH-Bereich, da die Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure erfolgreich durchgeführt werden konnte, ohne eine merkliche Zersetzung der Goldkomplexe zu beobachten.

7.3 Kapitel 4 – Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zur Darstellung von β -Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen

Anders als im vorherigen Kapitel, wurde im Rahmen dieses Projektes die Synthese von 1,2,3-Triazol-verknüpften PM- β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzen durch die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC) realisiert. Zur Darstellung der Imidazoliumsalze wurden analog zu CuAAC zwei Ansätze vorgenommen und die Ausgangskomponente in einer Ruthenium-katalysierten Variante der Click-Reaktion umgesetzt. Anschließend erfolgte die Umsetzung der Click-Produkte zu den entsprechenden Goldkomplexen. Abbildung 7.3 fasst die Click-Produkte und die in der RuAAC erhaltenen Ausbeuten zusammen.

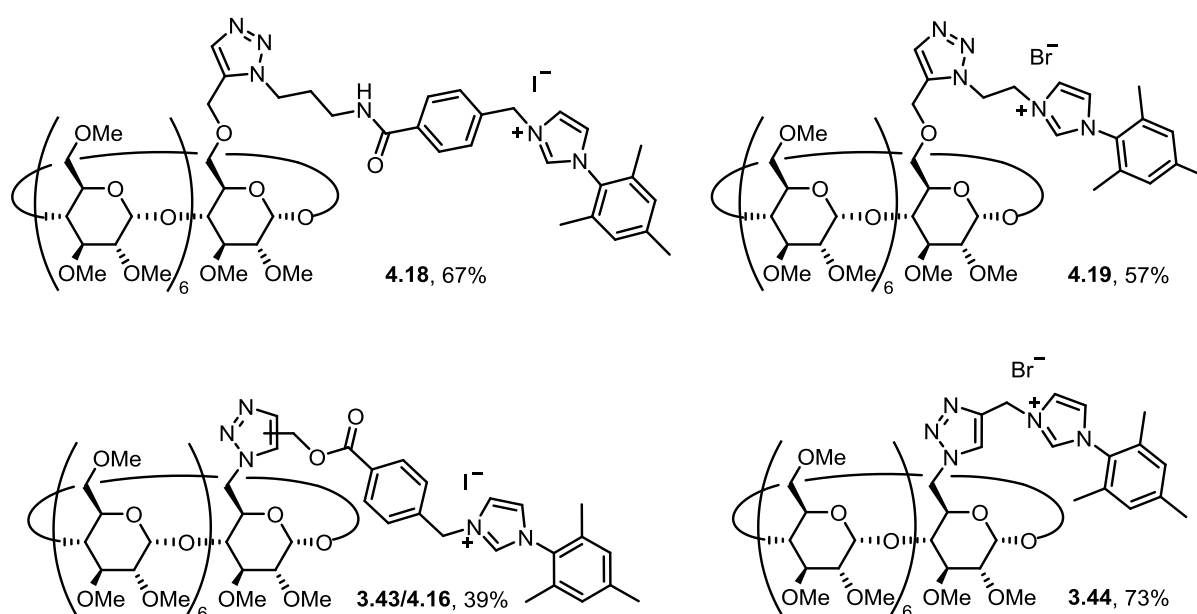


Abbildung 7.3: 1,2,3-Triazol-verknüpfte β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalze via RuAAC.

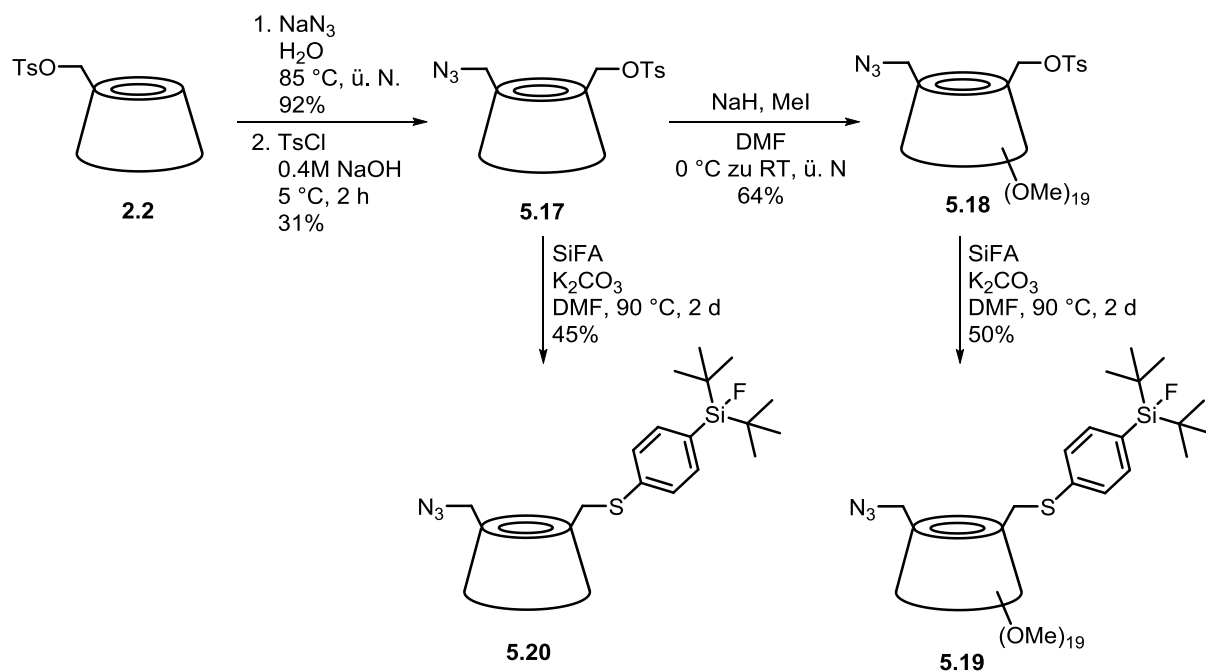
Obwohl die Reaktionsbedingungen hierbei nur in engen Grenzen geändert werden konnten, wurde die RuAAC der PM- β -Cyclodextrin-basierten Imidazoliumsalze soweit optimiert, dass Ausbeuten zwischen 39% und 73% erhalten werden konnten. Der Syntheseweg gestaltete sich vor allem aufgrund der begrenzten Stabilität verwendeter Imidazoliumsalze sehr schwierig. Die Untersuchung der Regioselektivität der RuAAC mittels ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektren ergab unterschiedliche Resultate. Verbindungen **4.18** und **4.19** konnten selektiv als 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazole erhalten werden, während das Click-Produkt **3.43/4.16** als Gemisch beider Isomere und **3.44** selektiv als das 1,4-Regioisomer isoliert wurde. Daher wurde auf die Umsetzung der beiden letzteren Imidazoliumsalze zum Goldkomplex verzichtet. Die Darstellung der entsprechenden Goldkomplexe mit **4.18** und **4.19** konnten mit Ausbeuten von 95% bzw. 68% realisiert werden.

Das Katalysatorrecycling der hergestellten Goldkomplexe wurde anhand der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens überprüft. Hierbei konnten die Komplexe über drei Cyclen mit guten Ausbeuten wiederverwendet werden. Zusätzlich wurde die Wiederverwendbarkeit der Katalysatoren in der Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure im sauren Milieu durchgeführt. Die Katalysatoren konnten auch hierbei über drei Cyclen mit quantitativen Umsätzen wiederverwendet werden.

7.4 Kapitel 5 – Entwicklung β -Cyclodextrin-basierter bifunktionalisierter SiFA-Verbindungen für die Positronen-Emissions-Tomographie

In diesem Kapitel wurde die Synthese bifunktionalisierter β -Cyclodextrin-basierter SiFA-Verbindungen diskutiert, die als Markierungsvorläufer für den Einsatz in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) dienen und neben der SiFA-Einheit eine zusätzliche Verknüpfungsstelle besitzen. Ausgehend von monotosyliertem β -Cyclodextrin **2.2** wurden zwei bifunktionalisierte Verbindungen hergestellt, die zum einen freie Hydroxygruppen des Cyclodextrins aufweisen (**5.17**) und zum anderen mit Methylgruppen modifiziert wurden (**5.18**). Diese dienten als Ausgangsverbindungen für die Substitution mit dem SiFA-Baustein, der von der Arbeitsgruppe um JURKSCHAT zur Verfügung gestellt wurde, und zu den

gewünschten Produkten **5.19** und **5.20** umgesetzt werden konnten. Die Syntheseroute wird in Schema 7.2 dargestellt.



Schema 7.2: Synthese von bifunktionalisierten β -Cyclodextrin-basierten SiFA-Verbindungen **5.19** und **5.20**.

Zur Verknüpfung der β -Cyclodextrin-basierten SiFA-Verbindung als Radionuklid mit dem häufig in der Bildgebung eingesetzten Peptid TATE wurden erste Click-Reaktion in der Universität von Alberta in Kanada (AG SCHIRRMACHER) realisiert. Obwohl dabei vielversprechende Ergebnisse erzielt werden konnten, bedarf es im Hinblick auf die Aufreinigung des Click-Produktes weiterer Untersuchungen.

Für eine weitere mögliche Verknüpfungsreaktion der SiFA-Verbindungen wurde ein zusätzlicher Syntheseweg eingeschlagen, um eine Oximbildung mit dem Peptid TATE durchführen zu können. Hierzu wurden erste Resultate zur Synthese von β -Cyclodextrin-basierten SiFA-Verbindungen mit einer zusätzlichen Aldehyd-Funktionalität erzielt.

Des Weiteren wurde in diesem Kapitel die Darstellung eines bifunktionalisierten PM- β -Cyclodextrin-Goldkomplexes ausgehend von **5.18** mit einer zusätzlichen Azid-Funktionalität für mögliche Folgereaktionen, wie die Immobilisierung des Goldkomplexes via 1,3-dipolare Cycloaddition, demonstriert (Abbildung 7.4).

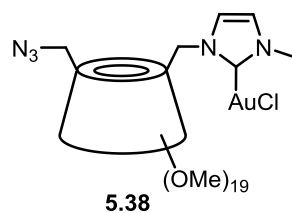


Abbildung 7.4: Bifunktionalisierter PM- β -Cyclodextrin-basierter NHC-Goldkomplex **5.38**.

Um die Durchführbarkeit einer möglichen Immobilisierungsreaktion zu überprüfen, wurde die Verbindung **5.38** in einer Kupfer-katalysierten Click-Reaktion mit Phenylacetylen umgesetzt. Hierbei konnte das Click-Produkt ohne Einsetzen von Nebenreaktion erhalten werden, welches eine exzellente katalytische Reaktivität in der Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens in Wasser zeigte und somit Raum für künftige Studien bezüglich der Immobilisierung lieferte.

7.5 Kapitel 6 – Mechanistische Studien zur Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen

Im Rahmen dieses Projektes wurden kinetische Studien der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von α -funktionalisierten Allenen mit Katalysatoren unterschiedlicher elektronischer Eigenschaften durchgeführt. Für die Untersuchung wurden Phosphin- oder Phosphit-basierte Goldkomplexe verwendet, die durch ihre Liganden unterschiedliche elektronische Eigenschaften besaßen. Hierbei wurde die Methode von HAMMOND verwendet, der den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt von Gold-katalysierten Transformationen ermittelte. Er konnte zeigen, dass die Aktivierung der π -Bindung durch elektronenarme Liganden beschleunigt wird, während die Geschwindigkeit der Protodeaurierung durch elektronenreiche Liganden gesteigert werden kann. Die Cycloisomerisierungen der α -funktionalisierten Allene wurde mit den unterschiedlichen Goldkomplexen durchgeführt, Proben in bestimmten Zeitabständen entnommen und die Umsätze, die mittels GC-FID bestimmt wurden, in einem Umsatz-Zeit-Diagramm aufgetragen. Die Untersuchung begann mit einem α -Hydroxyallen bei der die Protodeaurierung als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ermittelt werden konnte, während die Cycloisomerisierung mit einem α -Aminoallen ähnliche Ergebnisse lieferte. Durch den Einsatz von Additiven konnte eine zusätzliche Beschleunigung der Reaktion erreicht werden. Ferner wurden trifluormethylierte Allene

untersucht, die die Trifluormethylsubstituenten an verschiedenen Positionen enthielten. Bei der Cycloisomerisierung der Allene, bei denen die elektronenziehende Gruppe in α -Position oder am Allenkohlenstoffatom in direkter Nähe der Hydroxygruppe vorzufinden war, wurde ebenfalls die Protodeaurierung als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ermittelt. Befand sich die Trifluormethylgruppe jedoch am Allenkohlenstoffatom, das während der Gold-katalysierten Cyclisierung den intramolekularen nucleophilen Angriff des Sauerstoffs erfährt, so führt der elektronenziehende Effekt des Trifluormethylsubstituenten zu einer Änderung der Reaktionskinetik und die Bildung des π -Komplexes wurde zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. Zwei gegensätzliche Diagramme der trifluormethylierten Allene werden in Abbildung 7.5 verdeutlicht.

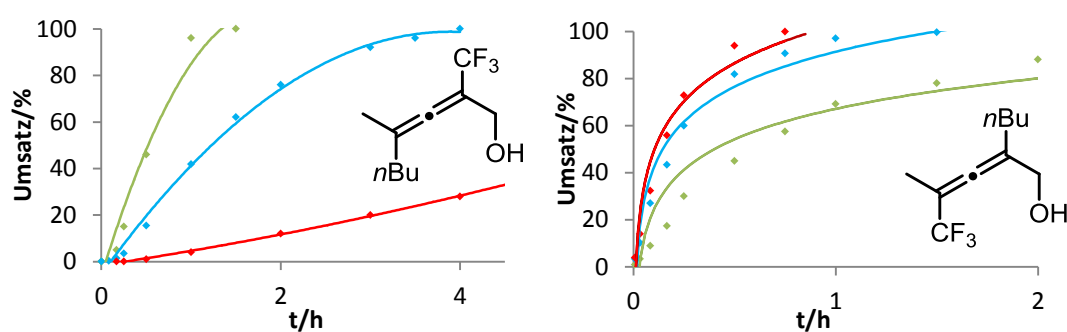


Abbildung 7.5: Umsatz-Zeit-Diagramme der Cycloisomerisierung unterschiedlicher CF₃-Hydroxyallene mit den Goldkomplexen: JohnPhosAuCl (—), (4-MeOC₆H₄)₃PAuCl (—), (2,4-tBuC₆H₄O)₃PAuCl (—).

Durch diese mechanistischen Untersuchungen konnte erfolgreich demonstriert werden, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt einer Gold-katalysierten Transformation stark von der elektronischen Struktur der Substrate abhängt und durch Variation der Substituenten verändert werden kann. Dieses Verhalten konnte in der homogenen Goldkatalyse erstmals im Rahmen dieser Studie nachgewiesen werden.

Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Name, Vorname
(Surname, first name)

Matrikel-Nr.
(Enrolment number)

Belehrung:

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.

Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.

Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.

Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

Official notification:

Any person who intentionally breaches any regulation of university examination regulations relating to deception in examination performance is acting improperly. This offence can be punished with a fine of up to EUR 50,000.00. The competent administrative authority for the pursuit and prosecution of offences of this type is the chancellor of the TU Dortmund University. In the case of multiple or other serious attempts at deception, the candidate can also be unenrolled, Section 63, paragraph 5 of the Universities Act of North Rhine-Westphalia.

The submission of a false affidavit is punishable.

Any person who intentionally submits a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to three years or a fine, Section 156 of the Criminal Code. The negligent submission of a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to one year or a fine, Section 161 of the Criminal Code.

I have taken note of the above official notification.

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)

Titel der Dissertation:
(Title of the thesis):

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.

I hereby swear that I have completed the present dissertation independently and without inadmissible external support. I have not used any sources or tools other than those indicated and have identified literal and analogous quotations.

The thesis in its current version or another version has not been presented to the TU Dortmund University or another university in connection with a state or academic examination.*

*Please be aware that solely the German version of the affidavit ("Eidesstattliche Versicherung") for the PhD thesis is the official and legally binding version.

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)