

**Funktionalisierte NHC-Gold-Komplexe
in der Übergangsmetallkatalyse**

Dissertation

zur Erlangung des Akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund

von

Viola Breker

Dortmund, 2013

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2010 bis Dezember 2012 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Norbert Krause erstellt.

Erstgutachter:	Prof. Dr. N. Krause
Zweitgutachter:	Prof. Dr. K. Jurkschat
Eingereicht am:	26.03.2013

Mama, Iris
und Alex

„Unsere größte Schwäche liegt im Aufgeben.

Der sicherste Weg zum Erfolg ist immer, es doch noch einmal zu versuchen.“

(T. A. Edison)

Danksagungen

Ganz am Anfang gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. N. Krause. Ohne sein stetes Interesse, seine Hilfsbereitschaft und sein „offenes“ Ohr bei Fragen wäre ein Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Ganz besonders danken möchte ich ihm auch für die gute Betreuung während meines Studiums und der Unterstützung bei sämtlichen Auslandsaufenthalten.

Herrn Prof. Dr. K. Jurkschat danke ich für die bereitwillige Übernahme des Korreferats und die Anteilnahme an dieser Arbeit.

La ringrazio anche Signora Krause per auiturami di andare a Bologna. Grazie per tutti i suggerimenti!

Zum Gelingen dieser Arbeit hat ganz besonders meine Studentin Hülya Calik beigetragen. Ohne ihre Motivation und ihre Hilfe wäre diese Arbeit vielleicht in eine ganz andere Richtung gegangen.

Für die Unterstützung im Bereich des Biochemischen Teils und die Durchführung der SDS-PAGE danke ich Max Glettenberg.

Nadine Engelhardt möchte ich für die Unterstützung im Bereich der Polymerisation danken. Ganz besonders Danke für die Geduld beim Erklären, wenn ich mal wieder nicht genau wusste, worum es ging.

Ohne die Hilfe vieler weiterer Personen wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Für spektroskopische und spektrometrische Messungen geht ein besonderer Dank an Ben Kissel und Matthias Hehn, Silvy Marzian und Chantale Sevenich für die Messungen meiner nicht immer ganz unkomplizierten Moleküle.

Für Organisatorisches möchte ich mich ganz herzlich bei Heidi Zimmermann und Silvia Lessing bedanken.

Danke auch an alle bereitwilligen Korrekturleser: Bernd Wagner, Lea Radtke, Jörg Swatschek, Nadine Engelhardt und Christian Winter.

Meinem direktem Laborkollegen Bernd Wagner gilt ein besonderer Dank für aufmunternde Worte, lustige und anregende Diskussionen, fröhliche Einfälle zur allgemeinen Erheiterung des ganzen Labors und einfach unvergessliche Stunden

während meiner Promotion. Du bist der chaotischste Chemiker, den ich je kennengelernt habe, bleib bitte auch so! Aber ich bin auch froh, dass ich jetzt nicht mehr hinter dir herräumen muss.

Für viel Spaß und Ablenkung danke ich vor allem Katrin Belger, Eray Akpinar und Jörg Swatschek. Viele unvergessliche Abende zum Abschalten nach einem stressigen Labortag bei Irina in der Pinte bleiben mir in guter Erinnerung.

Lea Radtke danke ich für ihre ganze Anteilnahme, lustige Stunden auf dem Balkon und spontane Kaffeepausen im Büro. Lea, deine Blumen habe ich sehr gerne gegossen!

Weiterhin danke ich allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des AK Krause die mich während der Promotion begleitet haben, darunter Bernd Wagner, Kim Vogt, Eray Akpinar, Katrin Belger, Marcus Niehaus, Stefan Minkler, Linda Lempke und Helene Reeker. Den Kegelclub sollten wir noch ins Leben rufen!

Philipp Stöteknuel danke ich besonders für aufbauende Worte und ablenkende Unternehmungen. Einen besseren „besten“ Freund konnte ich mir nicht aussuchen!!

Tanja Kraft und Constanze Lichtenberg, meinen „Mädels“, danke ich ebenfalls für ihre Unterstützung und ihr Verständnis in stressigen Phasen.

Meiner Mutter und meiner Schwester Iris möchte ich von Herzen einfach für ALLES danken. Ohne den Rückhalt meiner Familie, die mich immer wieder aufgefangen hat, wäre diese Arbeit wohl nicht zu Ende geschrieben worden. Danke auch fürs Kochen, wenn dafür mal wieder keine Zeit war und lustige Stunden mit meinem Sonnenschein Anna Karlotta.

Ohne Alexander Niewels (ab jetzt dann „Herr Doktor“) wäre diese Arbeit bestimmt im Müll gelandet. Für aufbauende Worte, „Schlechte-Laune“ Puffer und sämtliche Care-Pakete und Postkarten während chaotischer Schreib- und Lernphasen in Dortmund bin ich wirklich dankbar. Und wir haben Word besiegt!

Erläuterungen:

Im Text bezeichnen hochgestellte arabische Ziffern Literaturhinweise. Nummern von Verbindungen sind im Text und in den Formelzeichnungen fett gedruckt. Auf Versuche im Experimentellen Teil wird durch V... am Seitenrand verwiesen. Die im Experimentellen Teil benutzten Abkürzungen (VIB-..., KV-) bezeichnen Versuchsnummern im Laborjournal.

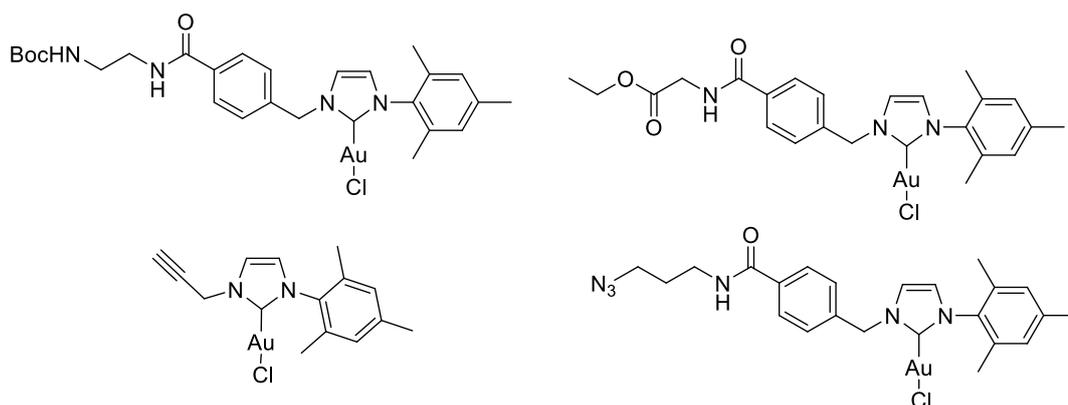
Im Text und in den Formelzeichnungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	DC	Dünnschichtchromatographie
Ac	Acetyl	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
Ad	Adamantyl	DIPEA	Diisopropylethylamin
Äq.	Äquivalente	DMA	Dimethylacetamid
Ar	Aryl	DMAP	4-Dimethylaminopyridin
Au(SMe₂)Cl	Dimethylsulfidgold(I)chlorid	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Bn	Benzyl	DMSO	Dimethylsulfoxid
Boc	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	DPPA	Diphenylazidophosphat
br	breites Singulett (NMR/IR)	EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid
Bu	Butyl	EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
c	<i>cyclo</i>	ESI	Elektronenspray-Ionisation
CMC	kritische Mizellkonzentration	Et	Ethyl
COSY	Correlated Spectroscopy	Et₂O	Diethylether
Cu(MeCN)₄PF₆	Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)-hexafluorophosphat	Et₃N	Triethylamin
CuAAC	Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition	EtOH	Ethanol
d	Dublett (NMR)/ Tage	h	Stunde(n)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en	HATU	1-[Bis(dimethylamino)-methylen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo-[4,5- <i>b</i>]pyridinium-3-oxid-Hexafluorophosphat

HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat	NHC	N-heterocyclisches Carben
Hex	Hexyl	NMR	Kernmagnetische Resonanz
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	nSTV	natives Streptavidin
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol	OSuc	<i>O</i> -Succinimid
HRMS	hochaufgelöste Massenspektroskopie	PBS	Phosphat gepufferte Salzlösung
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Spectroscopy	Ph	Phenyl
Hz	Hertz	PTS	Polyoxyethanyl- α -tocopherylsebacat
IMes	1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol	Pyr.	Pyridin
ion.	ionisch	q	Quartett (NMR)
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol	quant.	quantitativ
<i>i</i>-Pr	Isopropyl	RT	Raumtemperatur
IR	Infrarot	s	Singulett (NMR), starke Intensität
J	Kopplungskonstante	SDS-PAGE	Natriumdodecalsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese
L	Ligand	<i>t</i>	<i>tert</i>
Lsg.	Lösung	t	Triplett (NMR)
M	Molar	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
m	Multiplet (NMR), mittlere Intensität (IR)	TBTA	Tris-(benzyltriazolylmethyl)-amin
<i>m</i>CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	TFA	Trifluoressigsäure
Me	Methyl	THF	Tetrahydrofuran
MeOH	Methanol	TPGS	d- α -Tocopherylpolyethylenglycolsuccinat
MeOTf	Methyltrifluoromethansulfonat	w	schwache Intensität (IR)

Summary

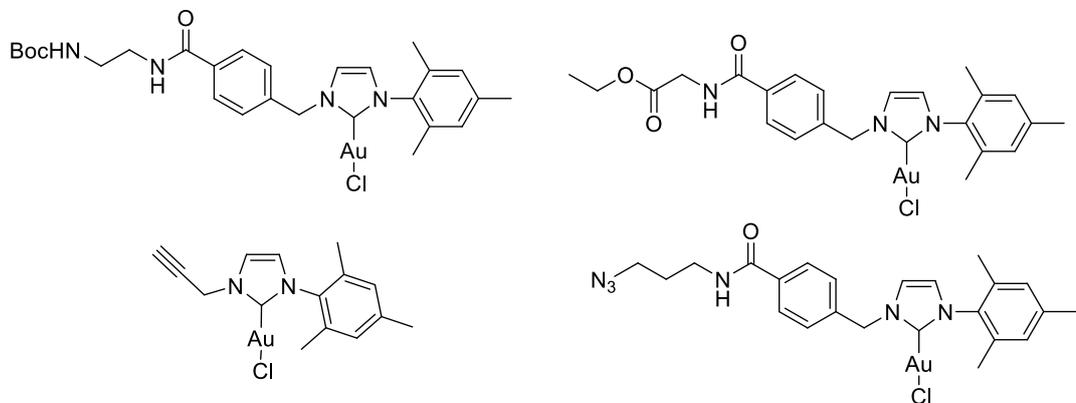
First investigated by *Wanzlick* and *Öfele* in the early 1960s, N-heterocyclic carbenes (NHC's) are a topic of high current interest, in particular in transition metal catalysis. They are an attractive alternative to phosphine ligands, thanks to their strong σ -donating capability and low level of π -acidity. Moreover, extensive variation of the steric and electronic features of NHC's is possible. Still, the number of NHC's bearing reactive functionalities, which might allow their linkage to solid supports or surfaces, is limited. Based on precedent works by *Grubbs* and *Nolan* we developed a new route to functionalized, unsymmetrical N-heterocyclic carbenes which were converted into the corresponding gold complexes. All complexes catalyze the cycloisomerization of functionalized allenes.



Furthermore the complexes have been used to form new gold complexes via CuAAC (copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition) enabling a new generation of new catalysts, active substances and materials.

Zusammenfassung:

Zuerst in den frühen 1960er Jahren von *Wanzlick* und *Öfele* erforscht, stellen N-Heterocyclische Carbene (NHC's) immer noch ein Forschungsgebiet mit hohem Interesse dar, speziell im Bereich der Übergangsmetallkatalyse. Sie sind attraktive Alternativen zu Phosphin-Liganden, aufgrund ihrer starken σ -Donor- und ihrer schwachen π -Akzeptorfähigkeit. Darüber hinaus ist eine große Variation ihrer sterischen und elektronischen Fähigkeiten möglich. Allerdings ist die Anzahl an NHC's mit funktionellen Gruppen, welche die Kupplung an feste Phasen oder Oberflächenermöglichlichen, limitiert. Basierend auf vorangegangenen Studien von *Grubbs* und *Nolan* haben wir eine neue Route etabliert, welche einen einfachen Zugang zu funktionalisierten, unsymmetrischen N-Heterocyclischen Carbenen ermöglicht, welche im Anschluss in die korrespondierenden Gold-Komplexe überführt wurden. Alle so dargestellten Komplexe zeigen katalytische Reaktivität bei der Cycloisomerisierung von funktionalisierten Allenen.



Des Weiteren wurden diese Komplexe durch CuAAC (Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Reaktion) mit anderen Molekülen verknüpft. Es konnten so weitere Gold-Komplexe dargestellt werden, welche Zugang zu einer neuen Generation von Katalysatoren, Wirkstoffen und Materialien ermöglichen.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1..... 1

Einleitung und Problemstellung.....1

- 1.1 Katalysatoren in der organischen Chemie.....1
- 1.2 Carbene.....2
- 1.3 Das erste N-Heterocyclische Carben4
- 1.4 Synthese von N-Heterocyclischen Carbene.....6
- 1.5 Unsymmetrische N-Heterocyclische Carbene als Liganden8
- 1.6 Gold.....9
- 1.7 Problemstellung.....11

Kapitel 2..... 13

Steglich-Veresterung..... 13

- 2.1 Veresterung13
- 2.2 Darstellungen von Carbonsäureamiden15
- 2.3 Retrosynthetische Betrachtung.....17
- 2.4 Ergebnisse19
 - 2.4.1 Synthese des NHC-Gold-Komplexes **2.21**19
 - 2.4.2 Versuche der Synthese von Norbiotinamin23
 - 2.4.3 Synthese des NHC-Gold-Komplexes **2.28**24
 - 2.4.4 Darstellung des Biotin-NHC-Komplexes **2.30**.....27
- 2.5 Zusammenfassung und Ausblick.....32
- 2.6 Experimenteller Teil.....35
 - 2.6.1. Vorbemerkungen35
 - 2.6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)36
 - 2.6.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten37

Kapitel 3..... 49

Darstellung eines Biotin-NHC-Komplexes durch 1,3-dipolare Cycloaddition..... 49

- 3.1 1,3-dipolare Cycloaddition und der Begriff der Click-Chemie49
- 3.2 Retrosynthetische Betrachtung55
- 3.3 Ergebnisse57
 - 3.3.1 Biotin-Azid und NHC-Alkin57
 - 3.3.2 Biotin-Alkin und NHC-Azid67
 - 3.3.3 Darstellung des Biotin-NHC-Gold-Komplexes **3.8**.....76
- 3.4 Bindungsstudien des Biotin-NHC-Gold-Komplexes mit Streptavidin82
- 3.5 Kupferfreie Variante der Click-Chemie87
- 3.6 Zusammenfassung und Ausblick.....92
- 3.7 Experimenteller Teil.....97
 - 3.7.1 Vorbemerkungen97
 - 3.7.2 Arbeitsvorschriften und analytische Daten97

Kapitel 4	115
Anwendung	115
4.1 Polymere	115
4.2 Ergebnisse	121
4.2.1 Darstellung des NHC-funktionalisierten Polymers	121
4.3 Zusammenfassung und Ausblick.....	127
4.4 Experimenteller Teil.....	129
4.4.1 Vorbemerkungen	129
4.4.2 Arbeitsvorschriften und analytische Daten	129
Kapitel 5	131
Testung der katalytischen Reaktivität	131
5.1 Einleitung	131
5.2 Dargestellte NHC-Gold-Komplexe als Katalysatoren.....	133
5.3 Zusammenfassung	136
5.4 Experimenteller Teil.....	137
5.4.1 Vorbemerkungen	137
5.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	137
5.4.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten	137
Kapitel 6	145
Zusammenfassung	145
Anhang	153
A Daten der Röntgenstrukturanalysen	153
B Compound Characterisation Checklist	181
Lebenslauf	183
Publikationen, Poster, Vorträge	185

Kapitel 1

Einleitung und Problemstellung

1.1 Katalysatoren in der organischen Chemie

„Ein Katalysator ist ein Stoff, der die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion erhöht, ohne selbst dabei verbraucht zu werden und ohne die endgültige Lage des thermodynamischen Gleichgewichts dieser Reaktion zu verändern.“¹

-WILHELM OSTWALD-

Seit der Antike sind chemische Reaktionen unter Verwendung von Katalyse bekannt. So zum Beispiel die alkoholische Gärung, bei der Hefe als Katalysator fungiert oder die Fermentation, bei der die enzymatische Katalyse als Grundlage gilt. Die Einführung des Begriffes „Katalyse“ erfolgte allerdings erst 1836 durch *Berzelius*. Zu dieser Zeit waren noch keine genauen Details über die Wirkung eines Katalysators bekannt. Ab 1894 lieferte *Ostwald* dann genaue Einblicke in die Katalyse und thermodynamischen Prozesse, wofür er 1909 den Nobelpreis in Chemie erhielt.

Heute findet sich Katalyse in vielen Bereichen der Chemie, seien es säurekatalysierte oder enzymatische Reaktionen oder die Verwendung von Übergangsmetallen, wie zum Beispiel bei der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung. Für dieses Forschungsgebiet gab es 2010 den Nobelpreis für *Heck*, *Negishi* und *Suzuki*.

Zu unterscheiden gilt es hierbei zwischen homogener und heterogener Katalyse. Bei der homogenen Katalyse ist nur eine Phase beteiligt, wohingegen bei der heterogenen Katalyse die Reaktion an Phasengrenzflächen verläuft.²

In der heutigen Zeit beschäftigt sich ein großer Teil der Forschung mit der Suche nach dem perfekten Katalysator. Er sollte dabei hohe Anforderungen erfüllen, wie

¹ E. Hintsches, *Materialwissenschaften* **2002**, 4, 44-51.

² K. J. Laidler, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 149-192.

Unempfindlichkeit gegen Luft- und Feuchtigkeit. Hohe Ausbeuten und eine hohe Stereoselektivitäten sind hierbei ebenso wünschenswert, wie die einfache Trennung von Produkt und Katalysator.

1.2 Carbene

Allgemein sind Carbene neutrale Substanzen, die einen zweiwertigen Kohlenstoff mit einem Elektronensextett aufweisen. Zu unterscheiden gilt es hier zwischen den Singulett- und den Triplett-Carbenen. In Singulett-Carbenen befinden sich die Elektronen mit gepaartem Spin beide im sp^2 -Hybridorbital. Das p-Orbital bleibt hingegen unbesetzt.

Im Gegensatz hierzu befinden sich in einem Triplett-Carben die Elektronen in unterschiedlichen Orbitalen. Letztere können nur durch sterische Abschirmung stabilisiert werden, wohingegen die Stabilität der Singulett-Carbene hauptsächlich durch die elektronischen Faktoren am Kohlenstoffatom bestimmt wird. Hierbei spielen mesomere und induktive Effekte eine große Rolle.^{3,4}



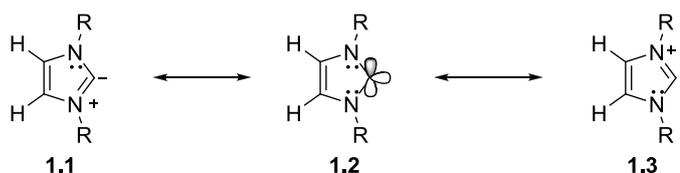
Abbildung 1.1.: Singulett- und Triplett-Carben.

Die berühmtesten Vertreter der Singulett-Carbene sind die N-Heterocyclischen Carbene (NHC). Diese sind elektronenreiche, nucleophile Verbindungen mit vernachlässigbaren π -Akzeptoreigenschaften und starken σ -Donoreigenschaften. Hierbei erfolgt eine Resonanzstabilisierung im NHC durch die Wechselwirkung des leeren p-Orbitals mit dem freien Elektronenpaar des Donoratoms.⁵

³ W. Barrata, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, P. Rigo, J. Schwarz, *Organometallics* **2002**, *21*, 2101-2106.

⁴ C. Boehme, G. Frenking, *Organometallics* **1998**, *17*, 5801-5809.

⁵ *Topics in Organometallic Chemistry*, (F. Glorius, Hrsg.), Springer, Berlin/Heidelberg/New York, **2007**, Vol.21, S. 1-8.

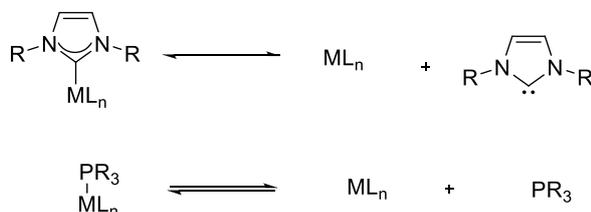


Schema 1.1.: Resonanzstabilisierung im NHC.

In der Literatur erfolgt häufig der Vergleich von N-Heterocyclischen Carbenen mit den ebenfalls in der Übergangsmetallkatalyse verwendeten Phosphin-Liganden.^{6,7} Der Hauptunterschied der beiden Verbindungsklassen liegt darin, dass bei NHC's die Substituenten meist an der Außenseite der Liganden zu finden sind, wohingegen bei Trialkylphosphinen die Substituenten direkt an das Donoratom gebunden sind.⁸ Dies könnte auch eine Ursache für die unterschiedliche Basizität beider Liganden sein. Phosphin-Liganden weisen eine deutlich höhere Basizität auf, als vergleichbare Vertreter der Carbengruppe.⁹

Für die Verwendung als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse zeichnet sich vor allem eine Eigenschaft als attraktiv aus. Berechnungen haben gezeigt, dass die gebildete Metall-Ligand-Bindung bei den N-Heterocyclischen Carben stabiler ist, als die vergleichbare Metall-Phosphor-Bindung bei den Phosphin-Liganden.^{10,11}

Diese Tatsache beruht Studien zufolge darauf, dass bei den NHC's das Gleichgewicht in Lösung zwischen freiem Carben und dem Metallkomplex deutlich auf der Seite des Metallkomplexes liegt. Die Menge an freiem Carben ist somit reduziert und die Reaktion wird unempfindlicher gegenüber Luft, Hitze und Feuchtigkeit.



Schema 1.2.: Gleichgewicht der Komplexbildung im Carben und beim Trialkylphosphin.

⁶ M. Süßner, H. Plenio, *Chem. Commun.* **2005**, 5417-5419.

⁷ J. Huang, H. J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 2370-2375.

⁸ L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile, H. Jacobsen, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5407-5413.

⁹ Ausgewählte Übersichten: a) P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, 2411-2418. b) M. R. Buchmeiser, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 303-321.

¹⁰ W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309.

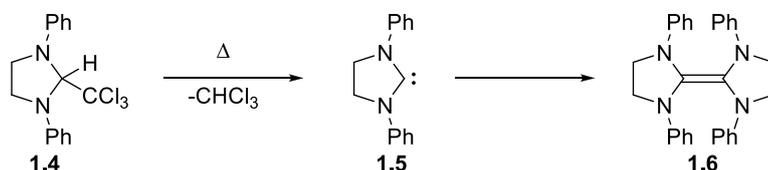
¹¹ M. F. Lappert, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5467-5473.

Trotzdem sollte immer beachtet werden, dass N-Heterocyclische Carbene, trotz ihrer Isolierbar- und Lagerbarkeit, hoch sensible Verbindungen sind, die reaktiv gegenüber vielen Substanzen sind.

1.3 Das erste N-Heterocyclische Carben

Carbene galten lange Zeit als zu reaktiv, um isoliert zu werden. Viele Chemiker scheuten sich daher davor, diese Verbindungsklasse näher zu untersuchen und ihre Verwendung als Liganden, speziell auch in der Übergangsmetallkatalyse, wurde zunächst nicht untersucht.⁵

Erste Studien zur Synthese und zur Isolierung eines N-Heterocyclischen Carbens finden sich bereits 1961 bei *Wanzlick* und *Öfele*, welche ein Kondensationsprodukt aus *N,N'*-Diphenylethylendiamin und Chloral mittels Raman-Spektroskopie nachweisen konnten. Sie fanden eine kräftige Doppelbindungsbande, die auf ein Dimer hinwies, das sich mit großer Wahrscheinlichkeit aus dem freien Carben gebildet hatte.¹²



Schema 1.3.: Erste Versuche zur Darstellung eines NHC's nach Wanzlick und Öfele.

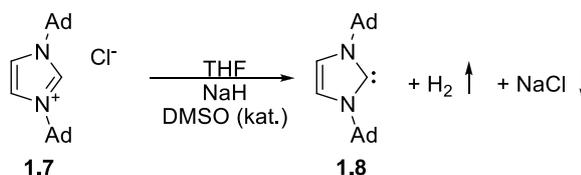
Anwendungen als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse erfolgten 1968 von *Wanzlick* bei der Darstellung eines Dihydropyridinchromtricarbons.¹³

Anschließend ruhte die Forschungsarbeit auf diesem Gebiet allerdings für lange Zeit und erlangte erst wieder großes Interesse, als 1991 die Veröffentlichung eines außerordentlich stabilen und robusten N-Heterocyclischen Carbens nach *Arduengo* erfolgte. Durch die Deprotonierung von Bis(adamtyl)imidazoliumchlorid **1.7** in THF mit

¹² H. W. Wanzlick, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 129-134.

¹³ K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42-43.

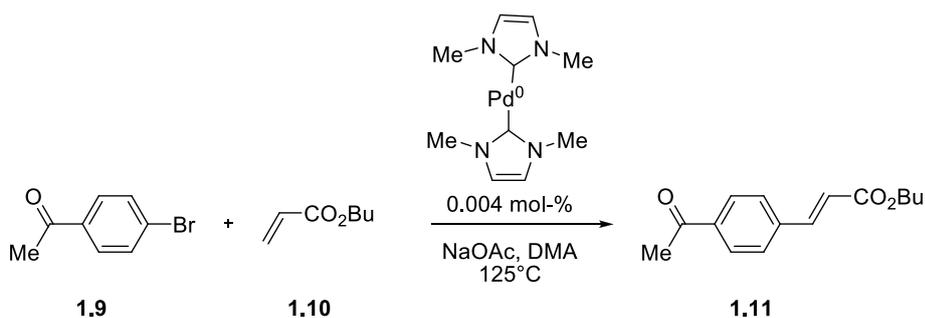
Natriumhydrid und katalytischen Mengen DMSO erfolgte die Deprotonierung des Carben-Kohlenstoffatoms.¹⁴



Schema 1.4.: Erstes freies NHC nach Arduengo.

Das so dargestellte Carben **1.8** zeichnet sich durch eine hohe Stabilisierung von elektronischer und sterischer Seite aus. Die Lebensdauer des Carbens wird so entscheidend erhöht. Durch das Zusammenspiel dieser wichtigen Faktoren gelang Arduengo nun der Beweis für N-Heterocyclische Carbene mittels Röntgenstrukturanalyse.

Die Bedeutung dieses Fundes lässt sich deutlich an der immer noch wachsenden Forschung auf diesem Gebiet erkennen. In der Zwischenzeit gibt es unzählige Forschungsanwendungen, angefangen als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse, bis hin zur Testung in der Medizin.¹⁵ Pionierarbeiten leistete hier vor allem *Herrmann*, welcher die katalytische Reaktivität eines NHC-Palladium-Komplexes in der *Heck*-Reaktion nachwies.¹⁶ Als besonders herausragend stellten sich hier die Stabilität und die hohe Reaktivität des Katalysators heraus.



Schema 1.5.: Anwendung eines NHC's in der Übergangsmetallkatalyse.

Weitere berühmte Vertreter dieser Klasse sind die nach *Nolan* synthetisierten Liganden IMes **1.12** und IPr **1.13**.^{9a}

¹⁴ A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.

¹⁵ A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, *Chem. Unserer Zeit* **1998**, *32*, 6-14.

¹⁶ W. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. Arthus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2371-2374.

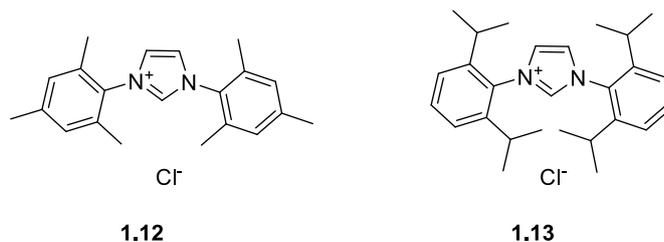


Abbildung 1.2.: Liganden nach *Nolan*.

Anwendung finden diese Liganden in unzähligen Reaktionen und ihre Gold-Komplexe wurden von *Nolan* sogar als potentielle Chemotherapeutika getestet.¹⁷ Als Grundlage galt hierbei die antikanzerogene Wirkweise des Medikamentes Auranofin®, ein Mittel gegen Polyarthrit. Studien auf diesem Gebiet wurden von *Baker* und *Berners-Price* durchgeführt, welche lineare Au(I)-N-Heterocyclische Carbenkomplexes als Grundlage zur Synthese von strukturverwandten Auranofin®-Analoga verwendete.^{18,19,20} Wie bereits oben erwähnt gelten NHC's als stabilere Alternative, speziell zu den oxidationsempfindlichen Alkylphosphinen. Umfassende Forschungen von *Baker* stellen nun genau diesen Punkt heraus und befassten sich mit der Synthese neuer Analoga des Gold(I)-Phosphinmedikamentes Auranofin®.¹⁸

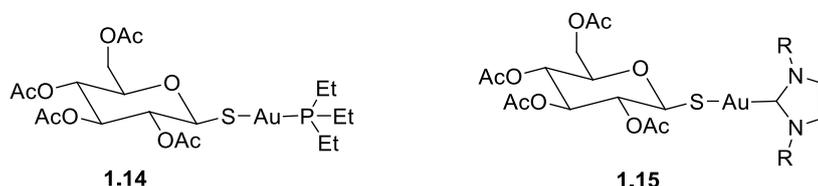


Abbildung 1.3.: Auranofin® und ein NHC-Analogen.

1.4 Synthese von N-Heterocyclischen Carbene

Für die Synthese eines N-Heterocyclischen Carbens ist es zunächst erforderlich, einen Vorläufer, das sogenannte Imidazoliumsalz **1.18**, herzustellen. Die Synthese der symmetrischen NHC's erfolgt hierbei in wenigen Stufen ausgehend von Glyoxal **1.16**

¹⁷ J. Weaver, S. Gaillard, C. Toye, S. Macpherson, S. P. Nolan, A. Riches, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6620-6624.

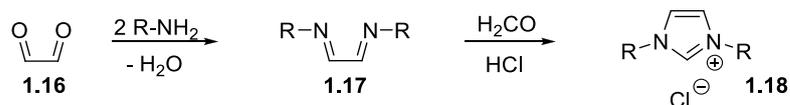
¹⁸ M. V. Baker, S. J. Berners-Price, P. J. Barnard, S. K. Brayshaw, J. L. Hickey, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5625-5635.

¹⁹ R. C. Blodgett, M. A. Heuer, R. G. Pietrusko, Semin, *Arth. Rheum.* **1984**, *255*.

²⁰ M. Chaffman, R. N. Brogden, R. C. Heel, T. M. Speight, G. S. Avery, *Drugs* **27** **1984**, *378*.

durch Umsetzung der gewünschten primären Amine zu 1,4-Diaryl-1,4-diazadienen

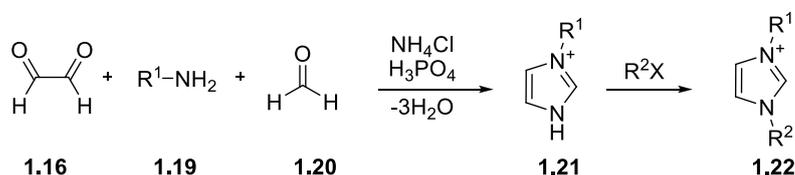
1.17. Der Ringschluss wird mit Paraformaldehyd erreicht.



Schema 1.6.: Darstellung eines symmetrischen Imidazoliumsalzes.

Die Synthese erlaubt auch in großen Mengen einen optimalen Zugang zu den Katalysatorvorläufern, welche sich durch eine gute Lagerstabilität auszeichnen.²¹

Wird diese Synthese variiert, lassen sich auch unsymmetrische Imidazoliumsalze **1.22** synthetisieren.²²



Schema 1.7.: Darstellung eines unsymmetrischen Imidazoliumsalzes.

Die Darstellung der entsprechenden Metall-Komplexe kann nun auf verschiedenen Wegen erfolgen. Auch bei der Wahl des Metalls sind viele Möglichkeiten gegeben. So wurden erste Metall-Komplexe bereits in den 1960er Jahren von *Wanzlick* beschrieben.^{12,23}

Die Bedeutung von NHC's als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse zeigt sich durch das steigende Forschungsinteresse in der Literatur. Es scheint, als sei bei der Darstellung der Liganden und bei der Wahl der Metalle keine Grenze gesetzt. Gerade unsymmetrische NHC's haben breite Anwendungsmöglichkeiten und interessante Verwendungen. Beispiele finden sich angefangen von Immobilisierung an festen Phasen, bis hin zur Darstellung von wasserlöslichen Systemen als Beitrag zur grünen Chemie.²⁴

²¹ A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523-14534.

²² A. A. Gridnev, I. M. Mihaltseva, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1547-1555.

²³ H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 154.

²⁴ Ausgewählte Übersichten: a) W. A. Herrmann, F. E. Kühn et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 270-289; b) T. Nishioka, T. Shibata, S. Ito, M. Doe, R. Tanaka, H. Hashimoto, I. Kinoshita, S. Yano, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 6778-6784; c) T. Nishioka, T. Shibata, I. Kinoshita, *Organometallics* **2007**, *26*, 1126-1128.

1.5 Unsymmetrische N-Heterocyclische Carbene als Liganden

Als eine große Hürde in der homogenen Übergangsmetallkatalyse hat sich die Abtrennung des Produkts vom Katalysator nach Beendigung der Reaktion herausgestellt. Dieses Problem lässt sich unter anderem mit der Immobilisierung des Katalysators an eine feste Phase umgehen.

Im Bereich der N-Heterocyclische Carbene gibt es verschiedene Syntheserouten zur Variation dieser Liganden und in der Literatur finden sich viele Beispiele zur Funktionalisierung von NHC's und Anwendungen auf dem Gebiet der Immobilisierung.²⁵

Gerade in der Industrie ist es von großer Bedeutung, einen Katalysator zu finden, der zum einen einfach und kostengünstig in möglichst großen Mengen herzustellen und auf der anderen Seite möglichst unempfindlich gegenüber äußeren Einflüssen.

Forschungen auf diesem Gebiet finden sich bei *Weberskirch*. Ihm gelang es mittels Veresterung einen funktionalisierten NHC-Rhodium-Komplex an ein amphiphiles Polymer zu koppeln. Hierfür wurde der Ligand mit einer Hydroxyfunktion versehen und das Polymer mit einer Carbonsäurefunktion.²⁶

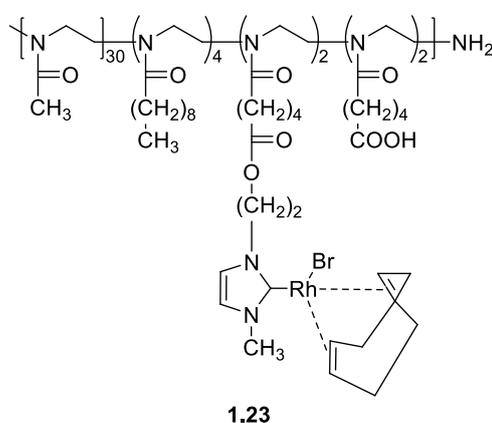


Abbildung 1.4.: Polymer-gebundener NHC-Rhodium-Komplex nach *Weberskirch*.

²⁵ Ausgewählte Übersichten: a) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650-679; b) S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3815-4195; c) S. Kobayashi, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 338-345.

²⁶ M. T. Zarka, M. Bortenschlager, K. Wurst, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Organometallics* **2004**, *23*, 4817-4820.

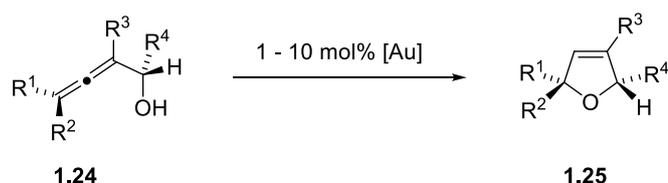
1.6 Gold

Versehen mit dem Prädikat „zu inert“ fand Gold als Metall in der Übergangsmetallkatalyse lange Zeit keine Beachtung. Das Interesse in der organischen Chemie an dem bereits bedeutsamen Münzmetall wuchs erst Mitte des 20. Jahrhunderts durch Forschungserfolge auf dem Gebiet der Gold-Katalyse durch *Utimoto* und *Teles*. Ihnen gelang die Gold-katalysierte Aktivierung von Alkinen unter der Bildung von Ketonen.^{27,28}

Im Laufe der Zeit stellten sich viele Vorteile der Gold-Katalyse gegenüber anderen Metallkatalysen heraus. Hierbei sind vor allem die hohe Carbophilie von Goldkatalysatoren und die einfache Reaktionsführung (Wasser und Sauerstoff beeinträchtigen die Reaktivität häufig nicht) nennenswert.

Inzwischen finden sich zahlreiche Beispiele für Gold-katalysierte Reaktionen in der Literatur, so zum Beispiel die Cycloisomerisierung von Allenen nach *Krause*. Allene weisen, wie Alkine und Alkene, Mehrfachbindungen auf, welche durch die homogene Gold-Katalyse für einen nucleophilen Angriff aktiviert werden können.

Krause und *Hoffmann-Röder* entwickelten auf diesem Gebiet die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen zu 2,5-Dihydrofuranen.²⁹



Schema 1.8.: Cycloisomerisierung nach Krause und Hoffmann-Röder.

²⁷ a) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729-3731; b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2013-2015.; c) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 975-978.

²⁸ J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.

²⁹ A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537-2538.

A. Hoffmann-Röder, N. Krause, J. Canisius, *Synthesis*, **2002**, 1759-1774.

A. Hoffmann-Röder, Dissertation, Universität Dortmund, **2002**.

Mechanistisch betrachtet verläuft der Katalysezyklus wie folgt:

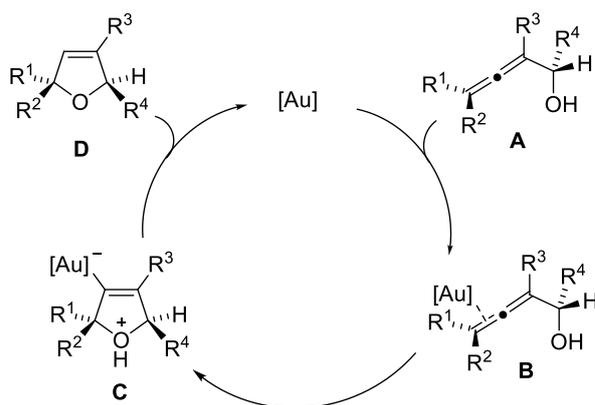


Abbildung 1.5.: Mechanismus der Cycloisomerisierung.

Im ersten Schritt lagert sich der Goldkatalysator unter Bildung eines π -Komplexes an die allenische Doppelbindung. Unter Bildung einer σ -Spezies (**B**) entsteht nach Protodeaurierung der gewünschte Heterozyklus (**C**). Der Katalysator wird wieder freigesetzt und kann weitere Zyklen durchlaufen.³⁰

Häufig verwendete Goldkatalysatoren sind Gold(I)chlorid, aber auch Triphenylphosphingold(I)chlorid in Gegenwart von Silberosalzen. Auch Gold-Komplexe mit N-Heterocyclischen Carbene als Liganden sollten nicht außer Acht gelassen werden. Als besonders reaktiv stellten sich hierbei die beiden symmetrischen Carbene nach Nolan heraus: IMes **1.12** und IPr **1.13**.³¹

³⁰ C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett* **2007**, *11*, 1790-1794.

³¹ S. Dièz-Gonzalez, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676.

1.7 Problemstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen unsymmetrische NHC-Gold-Komplexe synthetisiert werden, welche eine funktionelle Gruppe für die spätere Kupplung an eine feste Phase oder an ein weiteres Molekül tragen.

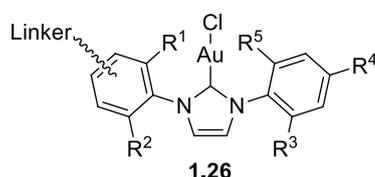


Abbildung 1.6: Funktionalisierter NHC-Gold-Komplex

Als Grundgedanke soll der dargestellte NHC mit dem biologischen Vitamin H (Biotin) verknüpft werden, da sich hier viele interessante Eigenschaften ergeben. Biotin weist eine natürliche Affinität zu dem tetrameren Protein Streptavidin auf und geht mit diesem eine natürliche Bindung ein. Diese starke nicht kovalente Bindung macht das System aus Biotin und Streptavidin für viele Anwendung äußerst interessant. Im vorliegenden Fall soll überprüft werden, ob es möglich ist, einen Nanoreaktor darzustellen, der katalytische Reaktivität durch die Zugabe des Biotin-NHC-Gold-Komplexes zeigt. Der Nanoreaktor muss hierfür eine Matrix aus Streptavidin besitzen und durch Zugabe des neu dargestellten Systems aus reaktivem Gold-Komplex und Biotin soll dieser an die Matrix auf natürliche Weise binden. Die Reaktivität des Gold-Komplexes soll im Bereich der von *Krause* und *Hoffmann-Röder* entwickelten Cycloisomerisierung von Allenen getestet werden.

Bei der Synthese des Ligandenvorläufers, dem Imidazoliumsalz, soll eine Syntheseroute nach *Grubbs* verwendet werden, welche einen einfachen Zugang zu unsymmetrischen Imidazoliumsalzen erlaubt. An welcher Stelle die Einführung einer funktionellen Gruppe möglich ist, bleibt zu untersuchen. Auch stellt sich die Frage, wie die Darstellung des Gold-Komplexes durchzuführen ist, um eventuell auftretende Schwierigkeiten mit der gewählten funktionellen Gruppe zu umgehen.

Kapitel 2

Steglich-Veresterung

2.1 Veresterung

In der Chemie bezeichnet man ganz allgemein die Reaktion einer Carbonsäure und eines Alkohols als Veresterung. Diese Reaktion, welche auch nach ihrem Entdecker „Fischer-Veresterung“ genannt wird, stellt eine Kondensationsreaktion dar.³²

Häufig findet diese doch auch mechanistisch recht einfache Gleichgewichtsreaktion keine große Beachtung in der präparativen Chemie. Die Umsetzung verläuft nicht exotherm und bei der Reaktion wird das chemische Gleichgewicht bald erreicht. Um das Gleichgewicht auf die Seite der Produkte zu verschieben ist es entweder möglich eine der beiden Komponenten im Überschuss einzusetzen oder den entstehenden Ester oder das Wasser aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen.

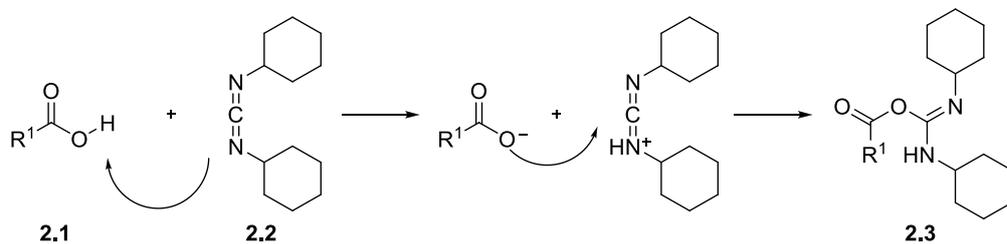
Die Reaktion wird in saurem Milieu durchgeführt. Dazu erfolgt die Zugabe katalytischer Mengen einer anorganischen Säure, wie zum Beispiel Schwefelsäure.³²

Sind die Edukte allerdings sterisch gehindert oder säurelabil, stellt sich nun die Frage nach einer geeigneten Reaktionsführung. Andere Reagenzien müssen gefunden werden, um das Gleichgewicht der Reaktion zugunsten der Produkte zu verschieben. Im Jahr 1978 gelang *Steglich* ein Erfolg auf diesem Gebiet. Unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) gelang es ihm, verschiedene Ester und Thioester zu synthetisieren. Diese Methode, welche zuvor bei der Synthese von Aminosäuren und Zuckern erfolgreich angewendet wurde, brachte zunächst jedoch nur zufriedenstellende Ausbeuten bei der Verwendung von Phenolen und Thiophenolen.³³

³² *Organische Chemie*, (K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, Hrsg.), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2000**, Vol.3, S. 915-921.

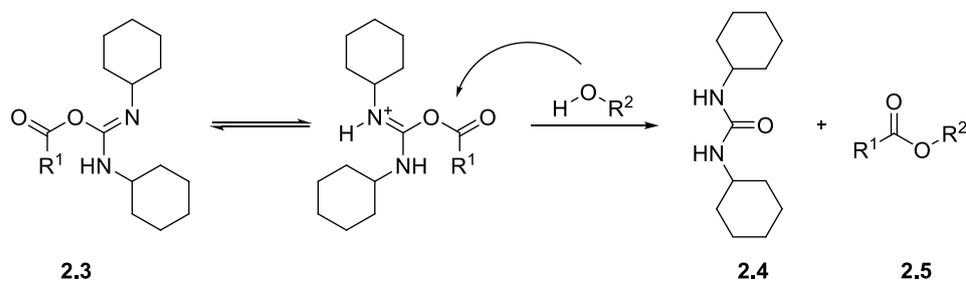
³³ B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524.

DCC **2.2** reagiert zunächst unter nucleophilem Angriff mit der Carbonsäure **2.1** zum einem *O*-Acylisoharnstoff **2.3**. Die Reaktivität dieses Harnstoffes ist hierbei vergleichbar mit der des entsprechenden Anhydrids (Schema 2.1.).



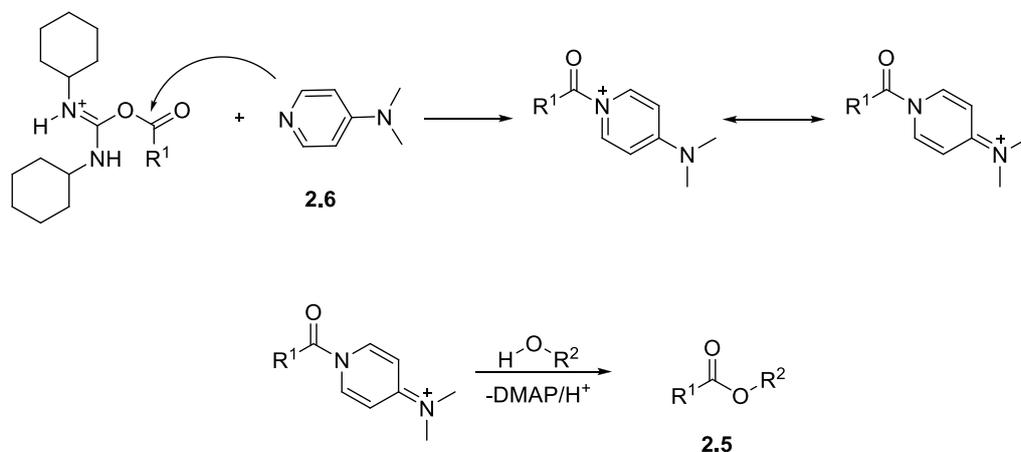
Schema 2.1.: Bildung des *O*-Acylisoharnstoffes **2.3**.

Im weiteren Reaktionsverlauf reagiert das Harnstoff-Derivat weiter mit dem Alkohol zum gewünschten Ester **2.5** und Dicyclohexylharnstoff **2.4**.³⁴



Schema 2.2.: Bildung des Esters.

Allerdings wurde ein unerwünschtes Nebenprodukt gefunden, ein *N*-Acylharnstoff, welcher sich durch eine 1,3-Umlagerung des *O*-Acylisoharnstoffes bildet. Dieser reagiert nicht mehr mit dem Alkohol zum Ester und verschlechtert somit die Ausbeute der Reaktion.³⁴



Schema 2.3.: Verwendung der Steglich-Bedingungen.

³⁴ D. Schmidt, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz **2011**.

Werden anstelle von Alkoholen Amine mit Carbonsäuren umgesetzt, verläuft die Reaktion in der Regel problemlos, da Amine aufgrund ihrer stärkeren Nucleophilie schneller reagieren. Allerdings ist diese Reaktion durch eine konkurrierende Deprotonierung der Carbonsäure durch das Amin erschwert. Werden also Säure und Amin zusammengegeben entsteht zunächst das Ammoniumsalz. Erst durch Erhitzen der Reaktion läuft ein langsamer, allerdings thermodynamisch günstiger Prozess ab, bei dem das Stickstoffatom das Carbonyl-Kohlenstoffatom angreift. Es entsteht das gewünschte Amid.³²

Das Strukturmotiv des Amids findet sich in der Natur in Proteinen. Proteine entstehen durch die Verknüpfung von Aminosäure, die Reaktivitätsbarriere wird hier durch einen komplexen Aktivierungsprozess von bestimmten Enzymen überwunden.

Im synthetischen Rahmen fanden, wie bereits erwähnt, die Bedingungen nach *Steglich* Anwendung. Heutzutage werden jedoch reaktivere Kupplungsreagenzien als DCC/DMAP verwendet.³⁵

2.2 Darstellungen von Carbonsäureamiden

Eine der einfachsten Möglichkeiten Carbonsäuren für die Darstellungen von Amiden zu aktivieren ist die Verwendung von Carbonsäurechloriden. Neben der möglichen Darstellung dieser reaktiven Verbindungen aus Carbonsäuren mit zum Beispiel Thionylchlorid³⁶ oder Oxalylchlorid³⁷ sind heute eine Vielzahl von Carbonsäurechloriden kommerziell erhältlich. Als großer Nachteil gilt allerdings, dass bei der Kupplung mit Carbonsäurechloriden Salzsäure entsteht. Für einige funktionelle Gruppen oder Schutzgruppen stellt dies ein großes Problem dar.³⁵

Im Bereich der Peptidsynthese finden sich viele alternative Beispiele zur Aktivierung der Carbonsäuregruppe. Besonders beliebt sind hierbei die schon oben erwähnten Kupplungsreagenzien DCC/DMAP, aber auch HOBt **2.7** oder gar Gemische aus HOBt/HBTU kommen bei dieser Reaktion zur Anwendung. Als besonders aktiv hat sich

³⁵ C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.

³⁶ W. Chu, Z. Tu, E. McElveen, J. Xu, M. Taylor, R. R. Luedtke, R. H. Mach, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 77-87.

³⁷ R. Adams, L. H. Ulrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 599-611.

das Reagenz HATU **2.9** bewährt und findet immer mehr Verwendung bei der Synthese von Carbonsäureamiden.³⁵

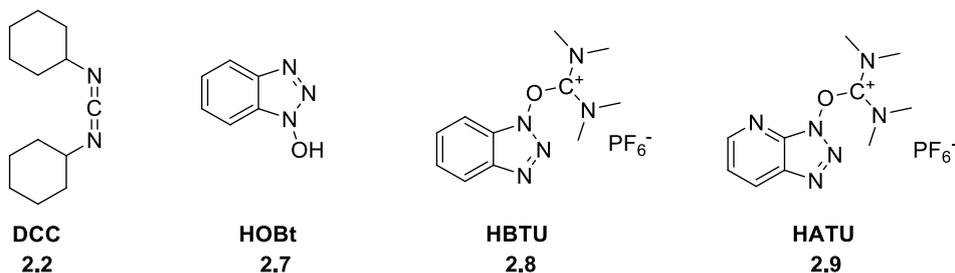
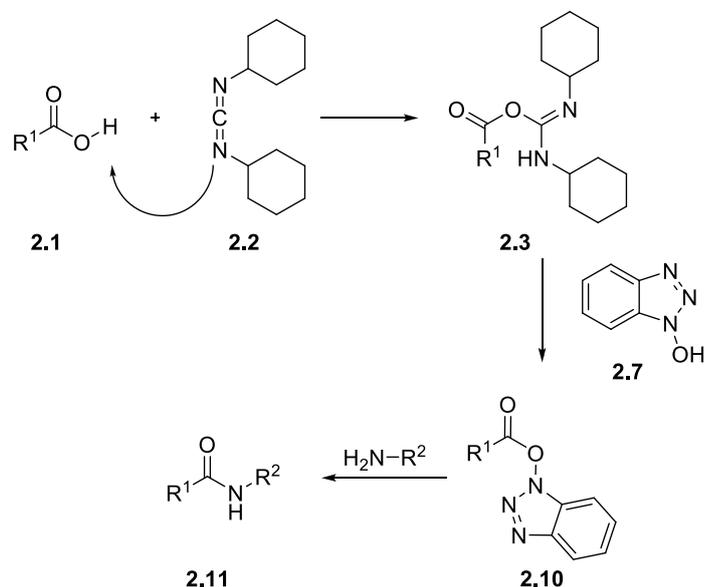


Abbildung 2.1.: Kupplungsreagenzien in der Peptidsynthese.

Aufgrund der unerwünschten Nebenreaktion von DCC, findet dieses bei der Synthese von Peptiden oder Carbonsäureamiden nicht mehr häufig Beachtung. Bei den anderen Kupplungsmethoden werden die Carbonsäuren erst *in situ* in relativ stabile Aktivester überführt, welche dann im weiteren Reaktionsverlauf mit Aminen zu den gewünschten Amidien reagieren.

Der Mechanismus einer Kupplungsreaktion von Carbonsäuren und Aminen unter Verwendung von DCC/HOBt ist in Schema 2.4. dargestellt.



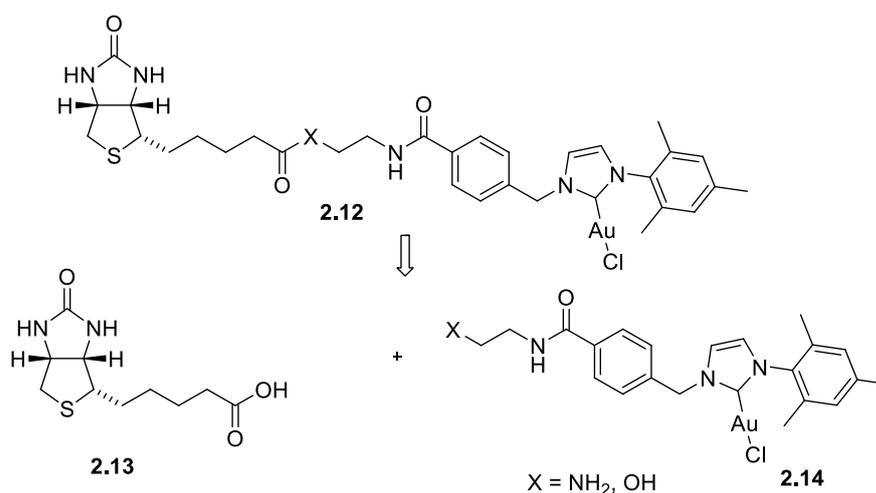
Schema 2.4.: Verwendung von DCC/HOBt als Kupplungsreagenzien.

Im ersten Schritt bildet sich wie bei der Veresterung unter *Steglich*-Bedingungen der *O*-Acyliisoharnstoff **2.3**. Dieser wird durch HOBt **2.7** in den Aktivester **2.10** überführt, welcher dann wiederum durch einen nucleophilen Angriff zum Amid **2.11** umgesetzt wird.

Im Folgenden wurden im Rahmen dieser Arbeit Studien zur Darstellung eines Biotin-NHC-Derivates durchgeführt. Zunächst geschah dies unter klassischen *Steglich*-Bedingungen. Darüber hinaus wurden auch andere Kupplungsreagenzien verwendet.

2.3 Retrosynthetische Betrachtung

Zur Synthese eines Biotin-NHC-Gold-Derivates **2.12** wurden zunächst klassische *Steglich*-Bedingungen zur Kupplung verwendet. In der Literatur finden sich Möglichkeiten, eine Amid-Bindung vom Biotin zu einer Hydroxy-/Amin-Gruppierung zu knüpfen.³⁸ Hierfür sind eine Vielzahl von Syntheserouten bekannt. Es musste allerdings überprüft werden, welche Bedingungen auf die hier vorliegende Problemstellung anwendbar sind.



Schema 2.5.: Retrosynthetische Analyse des Biotin-NHC-Derivates **2.12**.

Biotin **2.13** sollte während dieser Synthese zunächst nicht weiter modifiziert werden. Der Synthese des Imidazoliumsalzes liegt eine Versuchsvorschrift von *Grubbs* zugrunde, die es ermöglicht, einen unsymmetrischen Liganden in nur drei Stufen selektiv aufzubauen.³⁹ Hierbei gilt es zu überprüfen, ob Funktionalitäten die Synthese stören oder beeinflussen. Die Synthese des Gold-Komplexes sollte nach *Nolan* erfolgen. Es galt herauszufinden, an welcher Stelle der Synthese die Darstellung des

³⁸ Ausgewählte Übersichten: a) F. M. Cordero, P. Bonanno, M. Chiocciolo, P. Gratteri, I. Robina, A. J. M. Vargas, A. Brandi, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9555-9564; b) J. Wang, M. Uttamchandani, L. P. Sun, S. Q. Yao, *Chem. Commun.* **2006**, 717-719; c) D. K. Tosh, M. Chinn, A. A. Ivanov, A. M. Klutz, Z.-G. Gao, K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7580-7592.

³⁹ R. H. Grubbs, J. P. Jordan, J. P. Gallivan, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2577-2580.

Gold-Komplexes durchzuführen war.⁴⁰ In der Literatur ließ sich zu dieser eventuell auftretenden Problematik kein Hinweis finden. Es erschien jedoch sinnvoll, zunächst die vollständige Synthese des Gold-Komplexes durchzuführen, bevor die Kupplung an das Biotin durchgeführt werden sollte. Aus anderen Arbeitsgruppen war bereits bekannt, dass der Schwefel des Biotins eventuelle Übergangsmetalle, so vielleicht auch Gold, komplexiert und die weitere Synthese stört.

⁴⁰ P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, *24*, 2411-2418.

2.4 Ergebnisse

2.4.1 Synthese des NHC-Gold-Komplexes 2.21

Zunächst galt es ein geeignetes unsymmetrisches Imidazoliumsalz zu synthetisieren. Da die Kupplung ans Biotin unter *Steglich*-Bedingungen durchgeführt werden sollte, sollte die funktionelle Gruppe am Liganden entweder eine Hydroxy- oder eine Aminofunktion sein. In der Literatur finden sich Synthesen zur Darstellung von NHC's mit zwei unterschiedlichen Arylgruppen selten. Die meisten dieser Syntheserouten beinhalten außerdem drastische Bedingungen, wie zum Beispiel hohe Temperaturen oder die Verwendung starker Säuren oder Basen, weshalb sie für die Synthese von NHC's mit sensiblen funktionellen Gruppen ungeeignet erscheinen.⁴¹

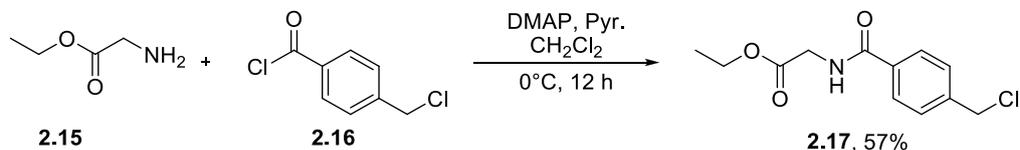
Für die Darstellung des gewünschten Imidazoliumsalzes bot sich eine Syntheseroute von *Grubbs* an.³⁹ Allerdings galt es zu ermitteln, inwieweit Spielraum für die Einführung einer funktionellen Gruppe am NHC vorhanden ist. Die gewählte Syntheseroute gab dazu keinen Aufschluss.

Zunächst sollte nun ein Ligand dargestellt werden, welcher als Funktionalität eine Hydroxy-Gruppe aufweist, um später mit dem Biotin verknüpft zu werden. Die Synthese der Imidazoliumsalze und der korrespondierenden Gold-Komplexe wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von *H. Calik* durchgeführt. Die Ergebnisse wurden zum besseren Verständnis in diese Arbeit mit aufgenommen.

Als erster Schritt wurde unter *Steglich*-Bedingungen der gewünschte Linker mit der funktionellen Gruppe in das Molekül eingeführt. Als Ausgangsmaterialien diente **V 2.1** hierbei 4-(Chlormethyl)benzoylchlorid **2.16** und Glycinethylester **2.15**. Die Verwendung des Säurechlorids erschien trotz der schwierigen Handhabung sinnvoll, da es eine deutlich höhere Reaktivität als die entsprechende Carbonsäure aufweist. Hohe Ausbeuten und milde Reaktionsbedingungen sollten diesen Reaktionsschritt bestimmen. Die Esterfunktionalität sollte später durch eine geeignete Reaktionsführung zum Alkohol reduziert und im Folgenden, falls benötigt, durch eine

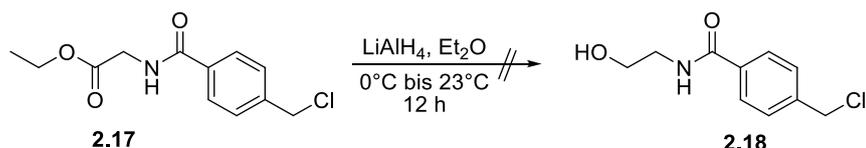
⁴¹ G. Xu, S. R. Gilbertson, *Org. Lett.* 2005, 7, 4605-4608.

Mitsunobu-Reaktion⁴² in eine Aminogruppe überführt werden. Die Ausbeuten dieses ersten Syntheseschrittes lagen bei moderaten 57%, was auf die Handhabung des Säurechlorids zurückzuführen war.



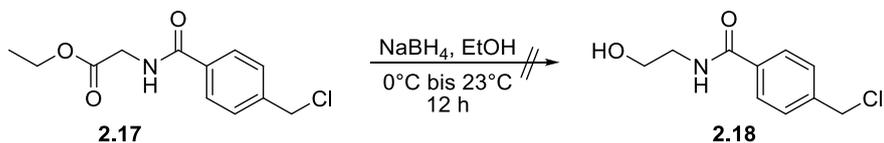
Schema 2.6.: Darstellung des Amids **2.17**.

Da aus der Literatur nicht hervorging, inwieweit Reduktionsmittel die endgültige Struktur des Imidazoliumsalzes oder gar des Gold-Komplexes beeinflussen, wurde an dieser Stelle nun die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄) durchgeführt.⁴³ Der Einsatz des doch recht drastischen Reduktionsmittels führte zur Zersetzung des Eduktes **2.17**, was anhand der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie ersichtlich war. Das Produkt konnte auf diesem Weg nicht erhalten werden.



Schema 2.7.: Versuchte Darstellung des Alkohols mit LiAlH.

Als weniger reaktiv unter den Reduktionsmitteln gilt Natriumborhydrid (NaBH₄) und durch die geeignete Wahl der verwendeten Äquivalenten ist auch hier eine Reduktion des Esters **2.17** zum Alkohol **2.18** möglich. Zunächst wurde die Reduktion mit 2.5 Äq. NaBH₄ in Ethanol durchgeführt. Es zeigte sich die Bildung des Produktes, allerdings war auch eine Zersetzungsreaktion erkennbar. Die Reaktion wurde mit 2.0 Äquivalenten wiederholt, es zeigte sich jedoch auch hier nicht der gewünschte Erfolg.⁴³



Schema 2.8.: Versuchte Darstellung des Alkohols mit NaBH₄.

⁴² O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1967**, *40*, 2380-2382.

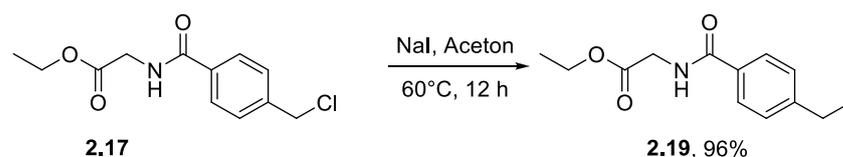
⁴³ *Organikum*, (B. Fichte, Hrsg.), VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1984**, Vol.15, S. 613-614.

Auf die Reduktion zum Alkohol sollte nun verzichtet werden und zunächst die Synthese des Gold-Komplexes vollständig durchgeführt werden.

Bei der Synthese nach *Grubbs* schließt sich nun eine Eintopfsynthese an, um das Imidazoliumsalz darzustellen. Hierfür sollten **2.17** mit Natriumiodid und Mesitylimidazol in Aceton über Nacht bei 60°C umgesetzt werden. Zunächst sollte durch den Austausch von Chlor zu Iod bei Verbindung **2.19** in einer *in situ* durchgeführten *Finkelstein*-Reaktion eine bessere Abgangsgruppe geschaffen werden. Im Folgenden sollte durch einen nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms am Mesitylimidazol eine Substitution erfolgen. Die Ausbeuten liegen hier laut Literatur bei 98%.³⁹

Bei der Durchführung dieser Reaktion stellte sich jedoch schnell heraus, dass die Eintopfsynthese nicht die geeignete Methode ist, um das gewünschte Imidazoliumsalz **2.20** darzustellen. Es konnte nicht genau geklärt werden, ob die *Finkelstein*-Reaktion erfolglos blieb oder aber die sich anschließende Substitution. Das Produkt konnte nicht erhalten werden und so wurden die beiden Reaktionsschritte separiert.

Die nun zuerst anstehende *Finkelstein*-Reaktion wurde, wie in der Literatur bekannt, **V 2.2** unter Zugabe von Natriumiodid in Aceton durchgeführt.⁴⁴ Auch hier konnte eine hohe Ausbeute erzielt werden, für die Synthese der Verbindung **2.19** 96%.

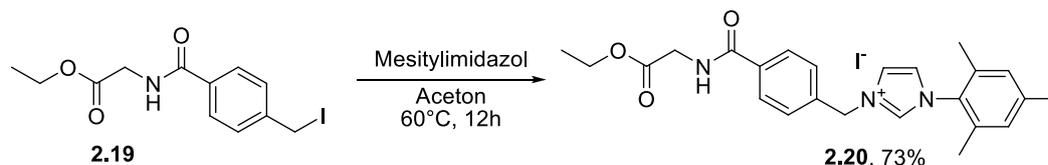


Schema 2.9.: *Finkelstein*-Reaktion.

Nun konnte die nucleophile Substitution durch das Mesitylimidazol erfolgen und genau kontrolliert werden, welche Reaktionsführung nötig ist, um zum gewünschten Produkt zu gelangen. Da Iodid eine sehr gute Abgangsgruppe bei der Substitution ist, wurde die Reaktion zunächst bei 45°C über Nacht gerührt. Die Ausbeute des Produktes lag allerdings nur bei 41%. Bei höheren Temperaturen von 60°C konnte schließlich eine

⁴⁴ T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943-10948.

V 2.3 gute Ausbeute von 73% erzielt werden. Das gewünschte Imidazoliumsalz **2.20** wurde somit in einer dreistufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 75% erhalten.

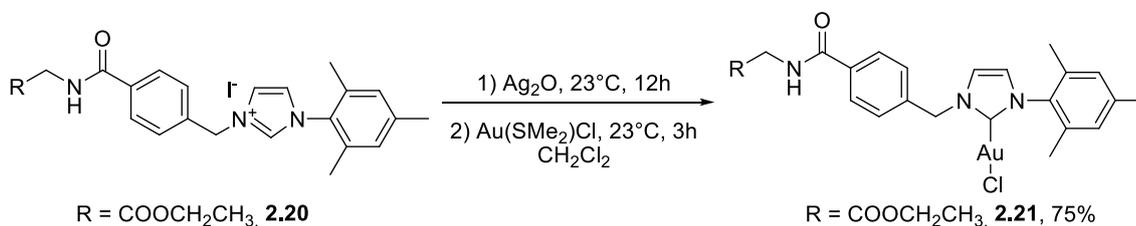


Schema 2.10.: Synthese des Imidazoliumsalzes.

Die Synthese des Gold-Komplexes **2.21** erfolgte durch eine Transmetallierung, bei der zunächst *in situ* der Silber-Komplex dargestellt wird und dann durch Zugabe von $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ der Gold-Komplex dargestellt wird.

Bei der direkten Umsetzung zum Gold-Komplex mit AuCl zeigten Studien von *Nolan*, dass hierbei die gewünschte Gold-Verbindung nicht erhalten wurde. Es konnte die Bildung vieler Nebenprodukte beobachtet werden, welche sich nicht vom Reaktionsgemisch abtrennen ließen. Grund hierfür ist die Darstellung des freien Carbens, welche erfolgen muss, um den Gold-Komplex zu erhalten.⁴⁰

V 2.4 Auch hier wurde diese Art der Reaktionsführung gewählt, um den gewünschten Gold-Komplex zu synthetisieren, was mit einer Ausbeute von 75% gelang.



Schema 2.11.: Darstellung des Gold-Komplexes **2.21**.

Die Struktur des Gold-Komplexes konnte durch eine Kristallstruktur verifiziert werden.⁴⁵

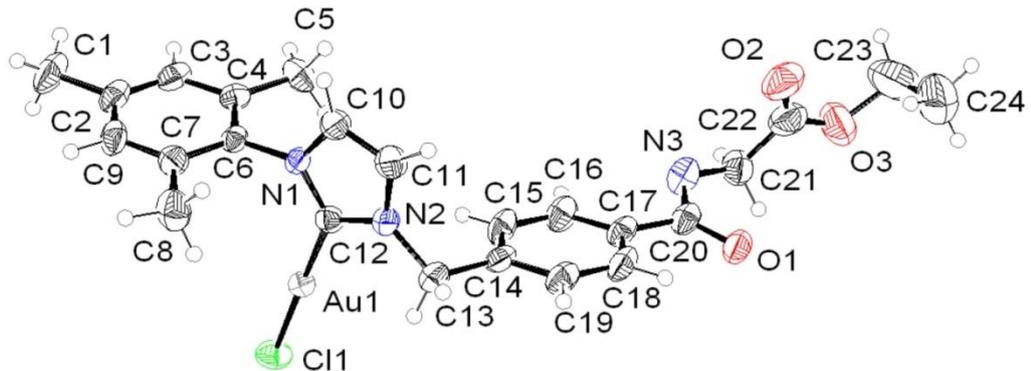
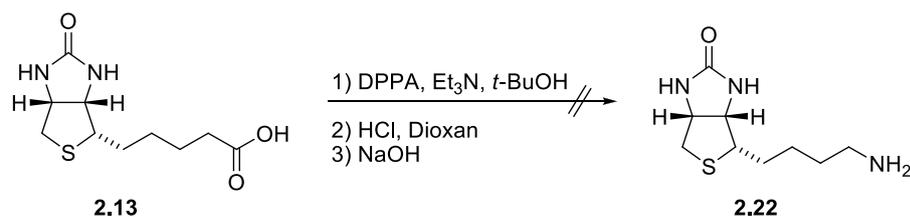


Abbildung 2.1.: Kristallstruktur des Gold-Komplexes **2.21**.

2.4.2 Versuche der Synthese von Norbiotinamin

Nun galt es, das Biotin entsprechend zu modifizieren. Als Möglichkeit bot sich, das literaturbekannte Norbiotinamin **2.22** zu synthetisieren, um dann die Kupplung zwischen dem Gold-Komplex und Biotin durchzuführen.⁴⁶

In der Literatur wird hierfür zunächst kommerziell erwerbliches Biotin **2.13** *in situ* zum Azid umgesetzt und dann direkt zum Amin reduziert.



Schema 2.12.: Versuchte Darstellung des Norbiotinamins.

Trotz der in der Literatur befolgten Syntheseroute konnte das gewünschte Produkt, auch bei mehrmaliger Durchführung der Reaktion, nicht erhalten werden. Es konnte **2.13** nicht geklärt werden, an welchem entscheidenden Faktor die Synthese scheiterte. Da in der Literatur keine geeignete Ersatzroute zur Synthese von Norbiotinamin gefunden

⁴⁵ H. Calik, *Bachelorarbeit*, TU Dortmund **2011**.

⁴⁶ W. Szalecki, *Bioconjugate Chem.* **1996**, *7*, 271-273.

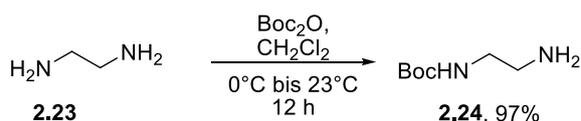
werden konnte und Biotin nach wie vor als relativ empfindliches Molekül gilt, wurde an dieser Stelle der Syntheseansatz fallengelassen.

Die Darstellung des Gold-Komplexes **2.21** hatte sich zuvor als erfolgreich herausgestellt. Es wurde beschlossen, die Linkerfunktion und somit die funktionelle Gruppe im NHC zu verändern.

2.4.3 Synthese des NHC-Gold-Komplexes 2.28

Da es nicht gelang, einen Liganden mit einer Hydroxyfunktion zu synthetisieren und Biotin entsprechend zu modifizieren, sollte im Weiteren versucht werden, den Liganden so zu gestalten, dass eine Verknüpfung der beiden Moleküle durchgeführt werden konnte. Hierfür galt es zunächst eine geeignete Linkerfunktion für das Imidazoliumsalz zu finden.

V 2.14 Die geplante Synthese des neuen Imidazoliumsalzes erfolgte wieder nach *Grubbs*, als Linker wurde Ethylendiamin **2.23** gewählt.³⁹ Um das Problem einer Mehrfachsubstitution zu umgehen, musste das Diamin allerdings einfach Boc-geschützt werden. Hierzu finden sich Vorschriften, die Ausbeuten befanden sich, wie bei der Einführung einer Schutzgruppe erwartet, bei 97%.⁴⁷



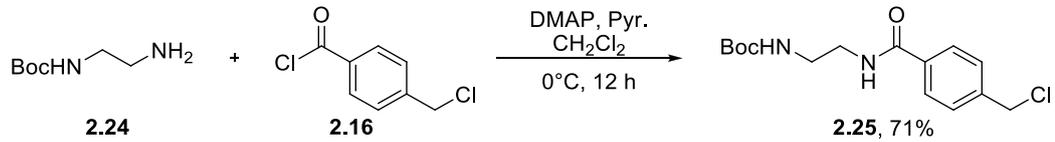
Schema 2.13.: Versuchte Darstellung der Verbindung **2.24**.

Die Boc-Schutzgruppe sollte erst am Ende der Synthese abgespalten werden, da die freie Aminogruppe eventuell die Bildung des Gold-Komplexes beeinflussen könnte. Studien hierzu wurden von *Morita* und *Krause* durchgeführt.⁴⁸ Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wird meist Trifluoressigsäure verwendet, inwieweit diese später den Gold-Komplex zersetzen würde, konnte zu diesem Zeitpunkt nicht geklärt werden.

⁴⁷ J. D. Kilburn, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1300-1309.

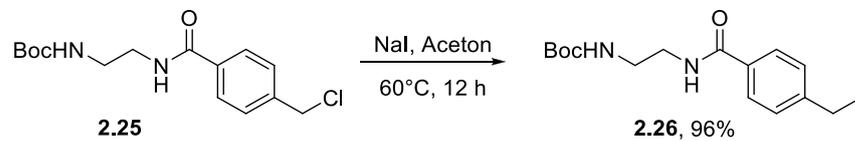
⁴⁸ N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4634–4641.

Im ersten Schritt der Synthese wurde wieder eine *Steglich*-Verknüpfung zwischen dem Säurechlorid **2.16** und dem Diamin **2.24** durchgeführt. Die Ausbeute im Vergleich zu Verbindung **2.17** lag bei guten 71%. V 2.5



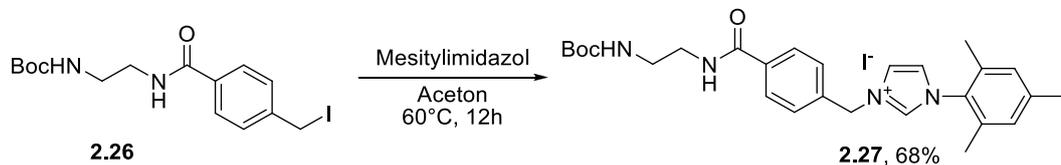
Schema 2.14.: Darstellung des Amids **2.25**.

Anschließend erfolgte die *Finkelstein*-Reaktion, die Ausbeute des Iodids **2.26** betrug hierbei gute 96%. V 2.6



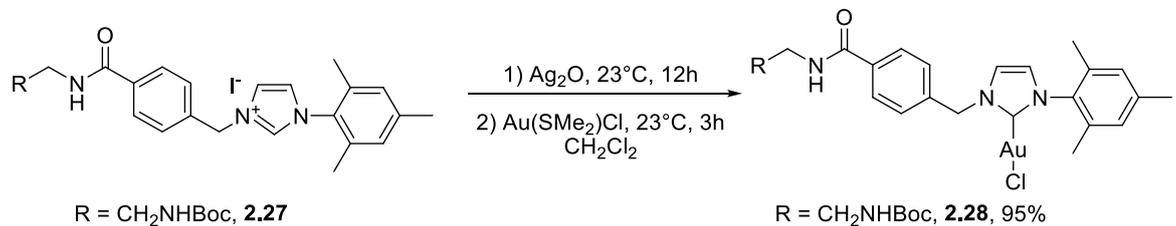
Schema 2.15.: *Finkelstein*-Reaktion.

Auch die Synthese des Imidazoliumsalzes **2.27** erfolgte ohne Schwierigkeiten, die Ausbeute betrug hierbei 68%. V 2.7



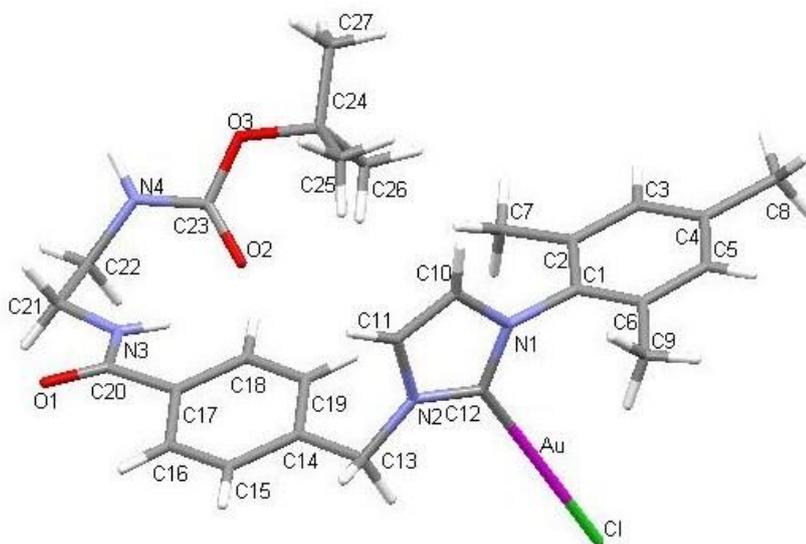
Schema 2.16.: Synthese des Imidazoliumsalzes **2.27**.

Die Synthese des Gold-Komplexes **2.28** nach Nolan erfolgte im Anschluss mit einer sehr guten Ausbeute von 95%.⁴⁰ V 2.8



Schema 2.17.: Darstellung des Gold-Komplexes **2.28**.

Auch hier konnte die Struktur des Gold-Komplexes durch eine Kristallstruktur verifiziert werden.



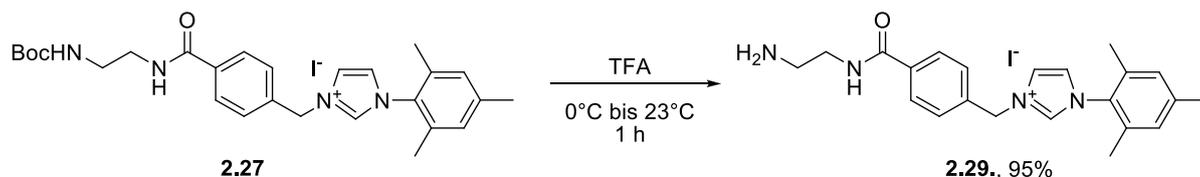
Schema 2.2.: Kristallstruktur des Gold-Komplexes **2.28**.

V 2.11 Im Folgenden konnten nun Versuche zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe unternommen werden. Allerdings zeigte sich recht schnell, dass eine Abspaltung mit Trifluoressigsäure nicht zum gewünschten Erfolg führte.⁴⁹ Am Reaktionsgefäß setzte sich ein Goldspiegel ab, was eindeutig auf eine Zersetzung des Eduktes schließen ließ.

Auf andere Abspaltungsmethoden der Boc-Schutzgruppe wurde an dieser Stelle verzichtet. Diese sollte nun am Imidazoliumsalz **2.27** erfolgen, da dieses eine höhere Stabilität als der Gold-Komplex aufweist. Im Anschluss sollte entweder zunächst der Gold-Komplex dargestellt werden oder die Kupplung ans Biotin erfolgen.

V 2.9 Die Boc-Abspaltung am Imidazoliumsalz gelang mit einer guten Ausbeute von 95%, lediglich die vollständige Entfernung der Trifluoressigsäure bereitete einige Schwierigkeiten. So musste das Produkt mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet werden, um wirklich alle Reste der Säure zu entfernen.

⁴⁹ *Protective Groups in Organic Synthesis*, (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Hrsg.), John Wiley & Sons, New York, **1999**, Vol.3, S. 512.



Schema 2.18.: Darstellung des Imidazoliumsalzes 2.29.

Anschließend sollte der Gold-Komplex synthetisiert werden. Dieser konnte jedoch nicht erhalten werden. Vermutlich erfolgte eine Koordination von $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ an die freie Aminogruppe.⁴⁸ V 2.10

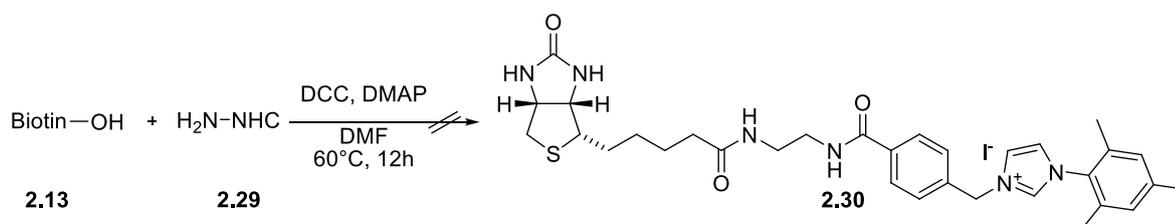
2.4.4 Darstellung des Biotin-NHC-Komplexes 2.30

Nach der erfolgreichen Synthese eines unsymmetrischen Imidazoliumsalzes 2.29 mit einer freien Aminogruppe konnte nun damit begonnen werden, die Kupplung zwischen Biotin und dem Salz durchzuführen. Als Ansatz boten sich viele Möglichkeiten, eine Amidbindung darzustellen. In Tabelle 2.1. sind die durchgeführten Synthesen zusammengefasst.

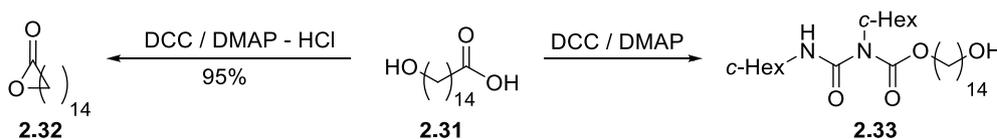
Tabelle 2.1.: Durchgeführte Kupplungsmethoden.

Nr.	Edukte	Kupplungsmethode	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	Biotin, 2.29	DCC, DMAP	DMF, 60°C, 12 Std.	kein Produkt
2	Biotin, 2.29	DCC, DMAP-HCl	DMF, 60°C bis 80°C, 48 Std.	kein Produkt
3	Biotin, 2.29	HOBt, EDC-HCl, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂ , RT, 12 Std.	kein Produkt
4	Aktivester, 2.29	ohne Zusatz	CH ₂ Cl ₂ , 60°C, 12 Std.	kein Produkt
5	Aktivester, 2.29	DCC, DMAP	CH ₂ Cl ₂ , 60°C, 12 Std.	kein Produkt
6	Aktivester, 2.29	Et ₃ N	DMF, RT bis 50°C	kein Produkt
7	Biotin, 2.29	HATU, DIPEA	DMF, 5 Tage	52%

V 2.17a Zunächst wurde, wie in der Literatur beschrieben, Biotin und das entsprechenden Imidazoliumsalz **2.29** mit einem Überschuss an DCC und katalytischer Mengen DMAP versetzt und bei 60°C über Nacht gerührt (Tabelle 2.2., Eintrag 1).⁵⁰ Eine Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte zwar einen leichten Umsatz an, jedoch konnte das gewünschte Produkt nach säulenchromatographischer Aufreinigung nicht erhalten werden.



Es wurde angenommen, dass sich eventuell das störende *N*-Acylharnstoff-Derivat gebildet haben könnte. Im Bereich der Macrolactonisierung fand sich ein Lösungsansatz, um dieses zu vermeiden. *Parenty* beschrieb hier, dass klassische *Steglich*-Bedingungen für die Synthese von Macrolactonen selten eingesetzt wurden, da immer wieder die Entstehung des unerwünschten Harnstoff-Derivates **2.33** beobachtet wurde. Tatsächlich bildete sich das gewünschte Produkt **2.32** bei der Lactonisierung von 15-Hydroxypentadecansäure **2.31** unter Verwendung von DCC/DMAP nur zu 4%.⁵¹ *Keck* und *Boden* konnten schließlich zeigen, dass der entscheidende Faktor der Protonentransferschritt ist, welcher durch die Verwendung von Hydrochlorid-Salzen wesentlich beeinflusst wird.⁵² Wird also statt DMAP das korrespondierende Hydrochlorid verwendet, lässt sich die Bildung des *N*-Acylharnstoff-Derivates fast vollständig unterdrücken. Im Fall der 15-Hydroxypentadecansäure konnte die Ausbeute des Hexadecanolids auf sehr gute 95% gesteigert werden (Schema 2.20.).

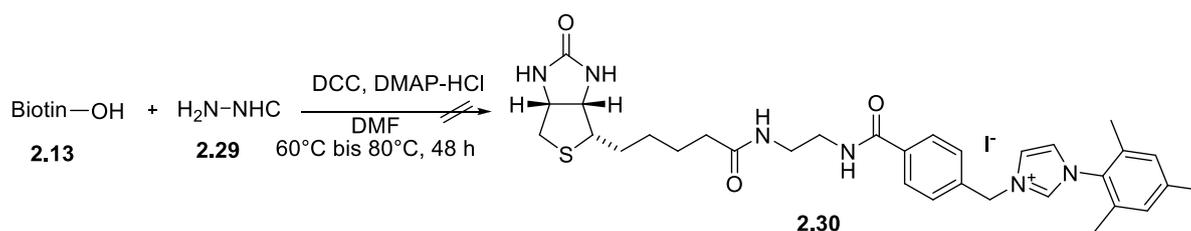


⁵⁰ M. Pretze, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6410-6414.

⁵¹ A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-939.

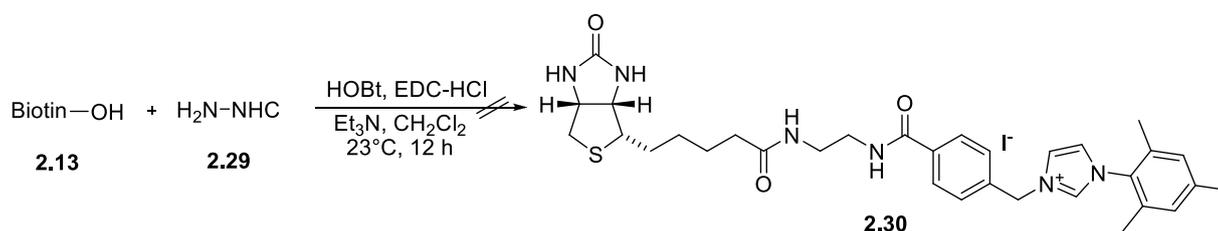
⁵² E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394-2395.

Dieser Lösungsansatz sollte nun auch bei der Synthese des Biotin-NHC-Komplexes **2.30** angewendet werden (Tabelle 2.1., Eintrag 2). Hierfür wurde zunächst DMAP-Hydrochlorid synthetisiert.⁵³ Die Reaktionsbedingungen wurden, wie in der Literatur beschrieben, angepasst.⁵² Es wurden DCC, DMAP und DMAP-Hydrochlorid in deutlichem Überschuss mit den beiden zu kuppelnden Komponenten versetzt und gerührt, bis kein DMAP mehr nachzuweisen war. Weitere Reaktionsschritte und eine anschließende Aufreinigung zeigten jedoch, dass auch bei dieser Methode nicht das gewünschte Kupplungsprodukt erhalten werden konnte.



Schema 2.21.: Versuchte Kupplung unter verbesserten *Steglich*-Bedingungen.

Ab diesem Zeitpunkt mussten anderen Methoden zur Darstellung des Biotin-NHC-Derivates gefunden werden. Es wurden nun andere Kupplungsreagenzien verwendet, welche in der Literatur bei der Darstellung von Biotin-Amid-Derivaten gute Ergebnisse erzielt hatten. Hierbei sollten Bedingungen geprüft werden, die als Kupplungsreagenzien ein Gemisch aus HOBt und EDC-HCl verwenden (Tabelle 2.1., Eintrag 3).³⁸ Die Reaktion erfolgte bei Raumtemperatur, was ausschließen sollte, dass möglicherweise eine zu hohe Temperaturführung die Reaktion negativ beeinflussen könnte. Es zeigte sich, dass das gewünschte Produkt nicht erhalten werden konnte.

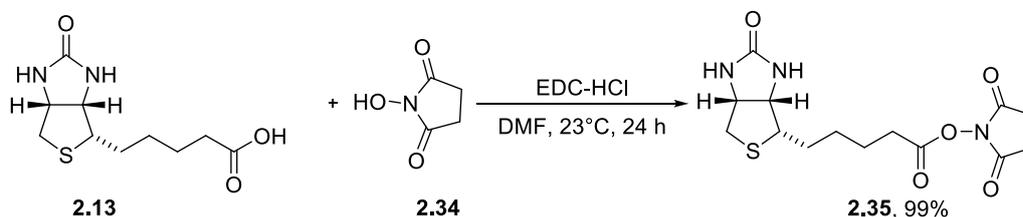


Schema 2.22.: Versuchte Kupplung mit HOBt.

Die bereits durchgeführten Versuche führten letztlich zu dem Schluss, dass Biotin bei der Kupplung nicht reaktiv genug war. Um diesen Faktor genauer zu untersuchen, wurde nun ein Biotin-Aktivester **2.35** dargestellt. Die Schwierigkeit besteht, dass dieser

⁵³ J. Kadota, D. Pavlovic, J.-P. Desvergne, B. Bibal, F. Peruch, A. Deffieux, *Macromolecules* **2012**, *43*, 8874-8879.

Aktivester nicht lagerstabil und empfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit ist. Für jede beschriebene Synthese, bei welcher der Biotin-Aktivester verwendet wurde, musste dieser frisch hergestellt werden.

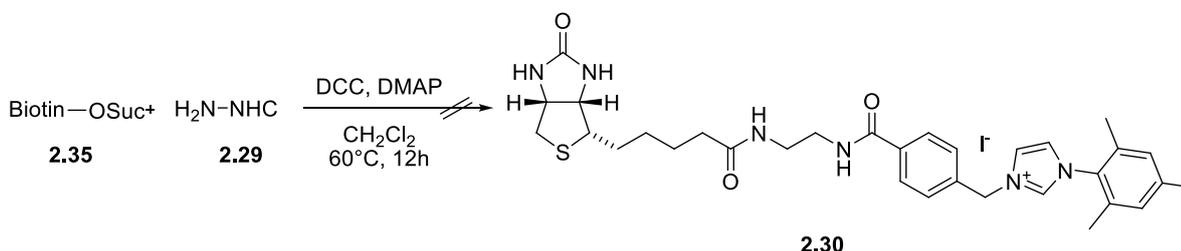


Schema 2.23.: Darstellung des Biotin-Aktiv-Esters.

V 2.17d Um die allgemeine Reaktivität dieses Aktivester zu testen, wurde dieser nur mit dem Imidazoliumsalz **2.29** versetzt ohne Zugabe weiterer Kupplungsreagenzien (Tabelle 2.1., Eintrag 4).⁵⁴ Leider zeigte sich, dass die Reaktivität des Aktivesters nicht

V 2.17f ausreichte, um die Kupplung durchzuführen und auch bei der Zugabe von Triethylamin konnte kein Umsatz erzielt werden (Tabelle 2.1., Eintrag 6).⁵⁵

V 2.17e Aus diesem Grund wurde nun wieder auf die klassischen *Steglich*-Bedingungen zurückgegriffen, also die Verwendung von DCC/DMAP (Tabelle 2.1., Eintrag 5).⁵⁰ Ziel war es zu überprüfen, ob eine erhöhte Reaktivität der Biotinkomponente **2.35** den erwünschten Erfolg brachte. Bei dieser Synthesestrategie wurde auf eine wässrige Aufarbeitung verzichtet, da ebenfalls vermutet wurde, dass das entstehende sehr polare Produkt eventuell in der wässrigen Phase verblieb. Allerdings konnte das gewünschte Produkt **2.30** nicht erhalten werden.



Schema 2.24.: Versuchte Kupplung unter *Steglich*-Bedingungen.

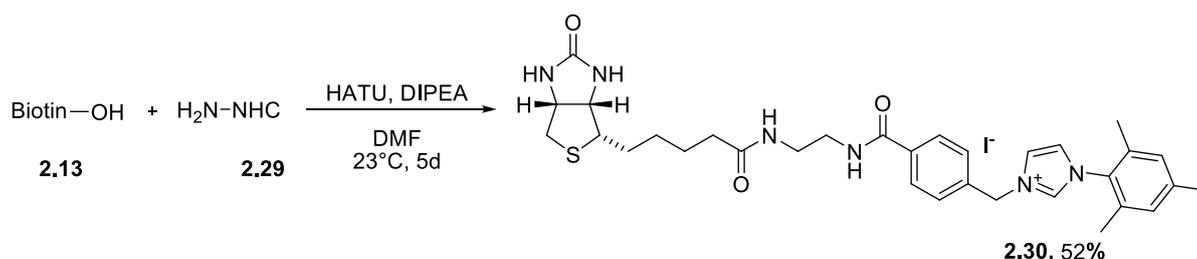
Durch die durchgeführten Synthesen konnte gezeigt werden, dass die Reaktivität ein entscheidender Faktor bei der Kupplung ist. Es wurde deshalb beschlossen, das **V 2.17g**

⁵⁴ J. C. M. van Hest, J. A. Opsteen, R. P. Brinhuis, R. L. M. Teuween, D. M. W. P. Löwik, *Chem. Commun.* **2007**, 3136-3138.

⁵⁵ C.-C. Lin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2131-2134.

äußerst aktive Reagenz HATU zu verwenden (Tabelle 2.1., Eintrag 7). Bei der Peptidsynthese findet sich oftmals das Problem der sterischen Hinderung. Es hat sich gezeigt, dass HATU hier Abhilfe schaffen kann und gute Ergebnisse bei der Kupplung erzielt werden können.³⁵

Tatsächlich zeigte sich, bei einer verlängerten Reaktionszeit von fünf Tagen, dass das gewünschte Produkt **2.30** nun mit einer moderaten Ausbeute erhalten werden konnte.

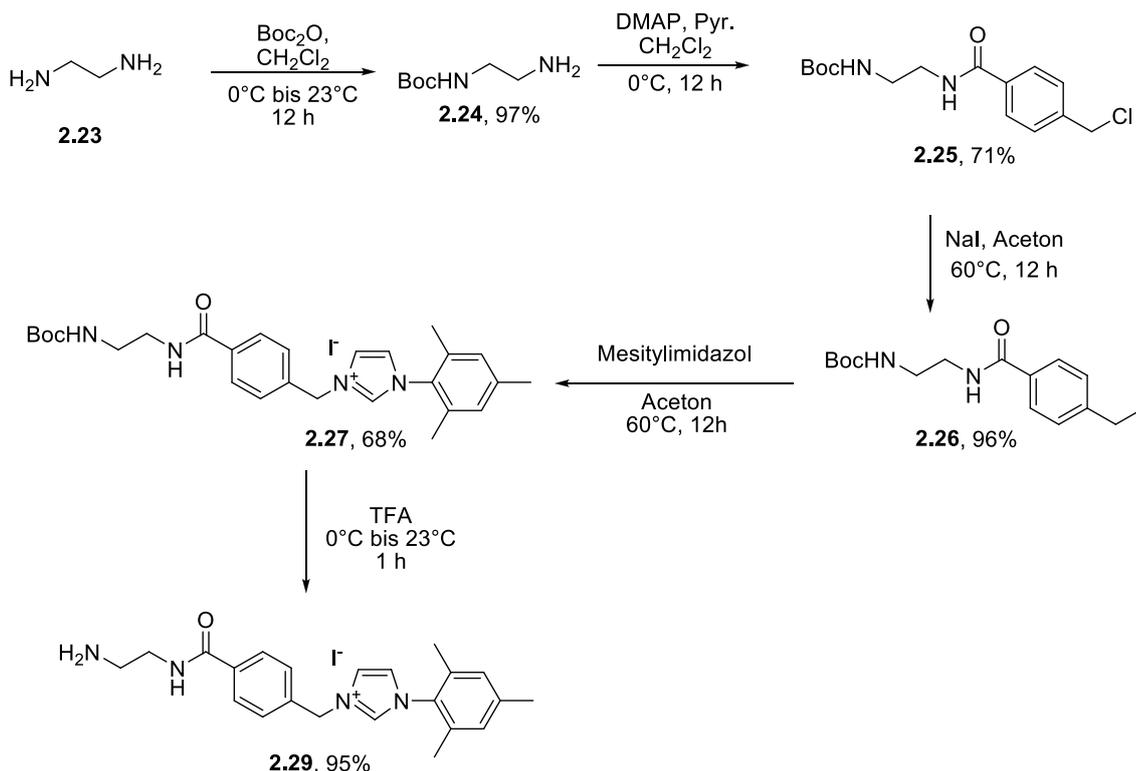


Schema 2.25.: Darstellung des Biotin-NHC-Derivates **2.30**.

Als nächstes sollte nun der Gold-Komplex dargestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt der vorliegenden Arbeit wurde jedoch bereits an einer weiteren Kupplungsmethode gearbeitet und die Synthese des Gold-Komplexes nicht weiter verfolgt. Da als einziges Kupplungsreagenz auch nur HATU einen Erfolg erzielt hatte und dieses sehr teuer ist, sollte an dieser Stelle eine weitaus einfachere, schonendere und vor allem kostengünstigere Methode gefunden werden, um einen Biotin-NHC-Gold-Komplex darzustellen.

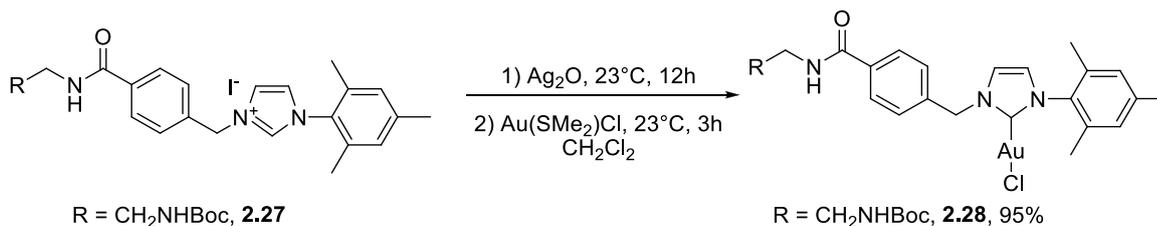
2.5 Zusammenfassung und Ausblick

Die hier gewählte Methode zur Darstellung eines Biotin-NHC-Derivates konnte im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich durchgeführt werden. Ausgehend von Boc-geschütztem Diaminoethanol **2.24** und 4-(Chlormethyl)benzoylchlorid wurde in einer fünfstufigen Synthese der Vorläufer des NHC-Gold-Komplexes, das Imidazoliumsalz **2.29**, mit einer Gesamtausbeute von 95 % dargestellt.



Schema 2.26.: Darstellung des Imidazoliumsalzes **2.29**.

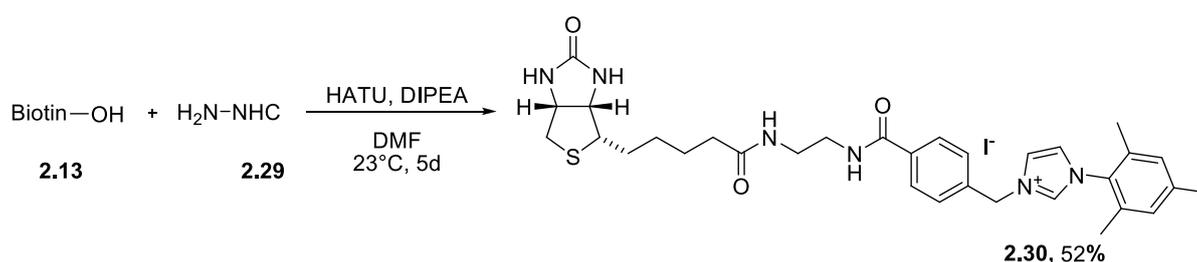
Die Darstellung des NHC-Gold-Komplexes konnte nur mit dem Boc-geschützten Substrat erfolgreich beendet werden, hier konnte eine Ausbeute von 95% erhalten werden.



Schema 2.27.: Darstellung des Gold-Komplexes **2.28**.

Die Struktur des Gold-Komplexes **2.28** konnte mittels Röntgenstrukturanalyse verifiziert werden. Dieser konnte jedoch nicht für Darstellung des Biotin-NHC-Gold-Komplexes mittels *Steglich*-Verknüpfung verwendet werden.

Unter Verwendung des entschützten Imidazoliumsalzes **2.29** und Biotin **2.13** wurden im Rahmen dieser Arbeit eine Reihe an Kupplungsversuchen unternommen, um das gewünschte Substrat zu synthetisieren. Diese scheiterten jedoch zunächst und nur unter Zuhilfenahme des Aktivierungsreagenz HATU wurde die Synthese erfolgreich zu Ende gebracht.



Schema 2.28.: Darstellung des Biotin-NHC-Derivates.

Da HATU als Kupplungsreagenz allerdings sehr kostspielig ist, muss die Reaktion in Zukunft noch optimiert werden. Auch die Darstellung des Gold-Komplexes steht an dieser Stelle noch aus, wurde aber im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt, da parallel mit einer anderen Methode zur Darstellung eines Biotin-NHC-Gold-Komplexes begonnen wurde.

2.6 Experimenteller Teil

2.6.1. Vorbemerkungen

Alle feuchtigkeits- und luftempfindlichen Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt, in ausgeheizten Glasgeräten unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Die Zugabe der Reagenzien erfolgte hierbei im Argon-Gegenstrom oder mittels Injektion durch ein Septum. Die verwendeten Lösungsmittel wurden aus einem Lösungsmitteltrocknungssystem der Firma MB-SPS 800 der Firma *MBRAUN* entnommen. Dieses wird mit Stickstoff als Inertgas, aktivierten Aluminiumoxid-Säulen und Lösungsmitteln der Firma *Fisher Scientific* (HPLC Grade) betrieben. Bei sauerstoffempfindlichen Reaktionen wurden die Lösungsmittel zusätzlich entgast. Hierfür wurde das Lösungsmittel zunächst im ausgeheiztem Schlenk Kolben eingefroren, anschließend im Hochvakuum evakuiert und unter Vakuum aufgetaut. Dieser Vorgang wurde bis zu fünfmal wiederholt.

Chromatographie:

Säulenchromatographische Trennung erfolgte auf Kieselgel der Firmen *Macherey-Nagel* und *Sigma-Aldrich* (Kieselgel 60M, Korngröße 0.04-0.063 mm). Für Filtration über Celite wurde Hyflo Super Gel der Firma *Fluka* verwendet.

Reaktionskontrollen erfolgten mittels Dünnschichtchromatographie auf Kieselgelplatten der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F₂₅₄). Sichtbarmachung der Substanzen auf dem DC erfolgte mittels UV-Detektion oder Anfärben mit Kaliumpermanganatlösung, Anisaldehydlösung oder Ammoniummolybdatlösung.

Die Anfärbereagenzien setzen sich wie folgt zusammen:

Kaliumpermanganatlösung:

9 g KMnO₄, 12.6 g K₂CO₃, 15 mL NaOH (5%ig in Wasser), 900 mL demineralisiertes Wasser.

Anisaldehydlösung:

12.8 mL Anisaldehyd, 4.8 mL Eisessig, 13.2 mL konz. H₂SO₄, 440 mL Ethanol.

Ammoniummolybdatlösung:

2g Ce(SO₄)₂ · 4 H₂O, 4.2 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄ · 4 H₂O, 20 mL konz. H₂SO₄, 200 mL demineralisiertes Wasser.

NMR-Spektroskopie:

Die Aufnahmen der ¹H- und ¹³C-Spektren erfolgte an den Geräten DPX 300 (300 MHz), DRX 400 (400 MHz) und DRX 500 (500 MHz) der Firma *Bruker*. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm relativ zu Tetramethylsilan und die Kopplungskonstante J in Hz angegeben. Die hier verwendeten Lösungsmittel sind CDCl₃ und MeOD. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich daher auf Chloroform [$\delta = 7.26$ (¹H), $\delta = 77.16$ (¹³C)] und Methanol [$\delta = 3.31$ (¹H), $\delta = 49.15$ (¹³C)]. Für die Auflistung der Spinmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet:

(s) Singulett	(d) Dublett	(t) Triplet
(q) Quartett	(m) Multiplett	(br) breit

Massenspektroskopie:

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte an folgenden Geräten:

ESI-MS (LR): THERMO TSQ

HPLC-ESI-MS:THERMO LTQ Orbitrap gekoppelt mit einem Accela HPLC-System (HPLC Säule Hypersil GOLD, Länge 50 mm, Innendurchmesser 1 mm, 1.9 μ m Partikelgröße).

Infrarot-Spektroskopie:

Die Aufnahmen der IR-Spektren erfolgten als Flüssigfilm an einem „Spectrum Two“ der Firma Perkin-Elmer. Die Lage der Adsorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

Die Bandenintensität wird wie folgt abgekürzt:

(w) schwach	(m) mittel
(s) stark	(br) breit

2.6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 2.1: Darstellung von N-funktionalisierten Benzamidderivaten

1.0 Äq. 4-(Chlormethylbenzoyl)chlorid wird in abs. CH_2Cl_2 (1.8 mL/mmol) gelöst und bei 0°C nacheinander 0.2 Äq. DMAP, 2.0 Äq. Pyridin und 1.0 Äq. des entsprechenden Amins zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung beendet. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase noch dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2.2: Finkelstein-Reaktion

1.0 Äq. des Amins wird in destilliertem Aceton (10 mL/mmol) gelöst und mit 1.7 Äq. NaI versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei 60°C gerührt und im Anschluss mit Et_2O versetzt. Die organische Phase wird zweimal mit Et_2O extrahiert und zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV 2.3: Darstellung von Imidazoliumsalzen

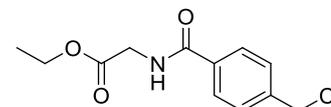
1.0 Äq. der Aminoverbindung wird in destilliertem Aceton (10 mL/mmol) gelöst, mit 1.1 Äq. Mesitylimidazol versetzt und über Nacht bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV 2.4: Darstellung von NHC-Gold-Komplexen

1.7 Äq. des Imidazoliumsalzes wird in abs. CH_2Cl_2 (240 mL/mmol) gelöst und mit 1.0 Äq. Silber(I)oxid versetzt. Nachdem bei Raumtemperatur über Nacht gerührt wurde, wird das Reaktionsgemisch im Argongegenstrom filtriert. Nach Zugabe von 1.6 Äq. Dimethylsulfidgold(I)chlorid wird noch für weitere drei Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Aktivkohle versehen, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Der gewünschte Gold-Komplex wird durch Zugabe von Et_2O ausgefällt.

2.6.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

Darstellung von Ethyl-2-(4-(chloromethyl)benzamido)acetat (2.17)



V 2.1

(VIB-2, VIB-HC-1.1)

Analog zu AAV 2.1. wurden 500 mg 4-(Chloromethylbenzoyl)chlorid (4.85 mmol, 1.0 Äq.) bei 0°C mit 118 mg DMAP (0.97 mmol, 0.2 Äq.), 767 mg Pyridin (9.69 mmol, 2.0 Äq.) und 920 mg Glycinethylester (4.85 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach Extraktion und säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 10:1) wurde das gewünschte Produkt als blassgelber Feststoff mit 57% Ausbeute (710 mg) erhalten.

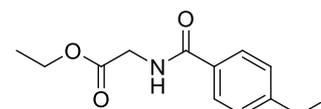
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, Ph), 7.47 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, Ph), 6.73 (br, 1 H, NH), 4.60 (s, 2 H, CH₂), 4.22-4.28 (m, 4 H, 2 x CH₂), 1.31 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.2 (CO), 166.9 (CO), 141.2 (CH), 133.79 (C), 131.1 (C), 128.9 (CH), 127.7(CH), 61.9 (CH₂), 45.5 (CH₂), 42.0 (CH₂), 14.3 (CH₃).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3278.94 (w), 1750.59 (s), 1638.74 (s), 1535.25 (s), 1505.91 (w), 1412.60 (w), 1375.10 (m), 1200.52 (s), 1167.83 (m), 1070.64 (w), 1022.50 (m), 1001.57 (w).

HR-MS (EI): *m/z* (%): C₁₂H₁₅ClNO₃⁺ [M]⁺, berechnet: 256.0735 [M]⁺, gefunden: 256.0738.

Darstellung von Ethyl-2-(4-(iodmethyl)benzamido)acetat (2.19)



V 2.2

(VIB-3, VIB-HC-1.2)

Analog zu AAV 2.2 wurden 710 mg der Verbindung **2.17** (2.77 mmol, 1.0 Äq.) bei 60°C über Nacht mit 707 mg NaI (3.17 mmol, 1.7 Äq.) umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte mit einer Ausbeute von 96% (923 mg) als weißer Feststoff erhalten werden.

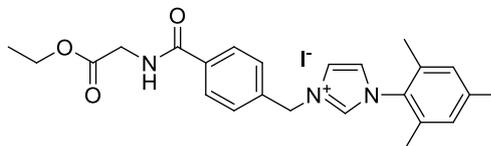
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H, Ph), 7.45 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H, Ph), 6.66 (br, 1 H, NH), 4.46 (s, 2 H, CH₂), 4.21-4.28 (m, 4 H, 2 x CH₂), 1.31 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.2 (CO), 166.9 (CO), 143.4 (CH), 133.79 (C), 133.3 (C), 129.1 (CH), 127.7(CH), 61.9 (CH₂), 42.0 (CH₂), 14.3 (CH₃), 4.0 (CH₂).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3298.50 (w), 1745.80 (s), 1632.43 (s), 1531.96 (s), 1502.89 (m), 1415.33 (w), 1374.24 (m), 1352.83 (w), 1316.07 (w), 1202.79 (s), 1185.98 (m), 1160.89 (s), 1065.82 (w), 1021.38 (w), 1000.43 (w).

HR-MS (EI): m/z (%): $C_{12}H_{15}INO_3^+$ [M]⁺, berechnet: 348.0091 [M]⁺, gefunden: 348.0092.

Darstellung von 3-(4-(2-Ethoxy-2-oxoethylcarbamoyl)benzyl)-1-mesityl-1H-imidazol-3-iodid (2.20)



**V 2.3
(VIB-4, VIB-HC-1.3)**

Analog zu AAV 2.3 wurden 923 mg **2.19** (2.88 mmol, 1.0 Äq.) mit 547 mg 1-Mesityl-1H-imidazol (2.93 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und bei 60°C über Nacht gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 30:1 → 15:1 → 10:1) wurde die gewünschte Verbindung **2.20** mit einer Ausbeute von 73% (1.04 g) isoliert.

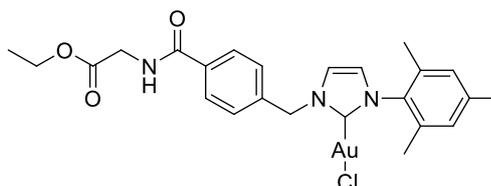
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.92 (s, H, CH), 7.87-7.85 (d, ³J_{HH} = 8.03 Hz, 2 x H, Ph), 7.58-7.56 (d, ³J_{HH} = 8.53 Hz, 2 x H, Ph), 7.44 (s, 2 H, 2 x CH), 6.96 (s, 2 H, Ph), 5.94 (s, 2 H, CH₂), 4.15-4.13 (m, 4 H, 2 x CH₂), 2.32 (s, 3 H, CH₃), 1.96 (s, 6 H, 2 x CH₃), 1.23 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.3 (CO), 167.0 (CO), 138.9 (C), 137.4 (CH), 61.4 (CH₂), 53.9 (CH₂), 21.2 (CH₃), 17.3 (2 x CH₃), 14.2 (CH₃).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3442 (br), 2198 (w), 1747 (m), 1651 (s), 1503 (m), 1199 (m).

HR-MS (EI): m/z (%): $C_{24}H_{29}N_3O_3^+$ [M]⁺, berechnet: 406.2125 [M]⁺, gefunden: 406.2122.

Darstellung von (1-(4-(2-Ethoxy-2-oxoethylcarbamoyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)gold(I)chlorid (2.21)



**V 2.4.
(VIB-5, VIB-HC-1.5)**

Analog zu AAV 2.4 wurden 100 mg der Verbindung **2.20** (0.19 mmol, 1.7 Äq.) mit 25.6 mg Silber(I)oxid (0.11 mmol, 1.0 Äq.) und 52 mg Dimethylsulfidgold(I)chlorid (0.14 mmol, 1.6 Äq.) umgesetzt, wodurch 90 mg (75%) des gewünschten Gold-Komplexes als weiße Kristalle erhalten werden konnten.

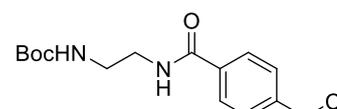
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (d, ³J_{HH} = 8 Hz, 2 H, Ph), 7.43 (d, ³J_{HH} = 8 Hz, 2 H, Ph), 7.08 (br, 1 H, CH), 6.96 (s, 2 H, Ph), 6.90 (br, 1 H, CH), 5.54 (s, 2 H, CH₂), 4.28 – 4.22 (m, 4 H, 2 x CH₂), 2.33 (s, 3 H, CH₃), 2.02 (s, 6 H, 2 x CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.9 (CO), 170.1 (CO), 166.8 (C), 139.9 (C), 139.0 (C), 134.8 (CH), 134.7 (C), 134.4 (C), 129.6 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 123.1 (C), 120.7 (C), 61.8 (CH_2), 54.7 (CH_2), 21.5 (2 x CH_3), 17.9 (CH_3), 14.3 (CH_3)

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3111.87 (w), 3088.45 (w), 2922.53 (br), 1748.03 (s), 1650.95 (s), 1614.76 (w), 1536.91 (s), 1503.64 (s), 1451.83 (m), 1404.03 (w), 1374.00 (m), 1316.32 (w), 1248.46 (m), 1186.11 (s), 1164.73 (s), 1116.26 (w), 1022.54 (m), 1001.02 (w).

LR-MS (ESI): m/z (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{AuClN}_3\text{O}_3^+$ [M] $^+$, berechnet: 638.14 [M] $^+$, gefunden: 638.2.

Darstellung von *tert*-Butyl-2-(4-(chloromethyl)benzamido)ethylcarbamate (2.25)



V 2.5 (VIB-HC-4.1)

Analog zu AAV 2.1. wurden 500 mg 4-(Chlormethylbenzoyl)chlorid (2.65 mmol, 1.0 Äq.) bei 0°C mit 65.0 mg DMAP (0.53 mmol, 0.2 Äq.), 420 mg Pyridin (5.29 mmol, 2.0 Äq.) und 420 mg *tert*-Butyl-(2-Aminoethyl)carbamate (2.65 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach Extraktion und säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Dichlormethan/Methanol, 10:1) wurde das gewünschte Produkt als blassgelber Feststoff mit 71% Ausbeute (584 mg) erhalten.

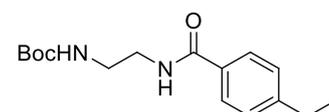
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.81 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 2 H, Ph), 7.44 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 2 H, Ph), 4.60 (s, 2 H, CH_2), 3.54-3.57 (m, 2 H, CH_2), 3.39-3.42 (m, 2 H, CH_2), 1.43 (s, 9 H, *t*-Bu).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.8 (CO), 167.3 (CO), 134.3 (C), 130.7 (C), 128.8 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 45.6 (CH_2), 44.7 (CH_2), 42.5 (CH_2), 40.1 (C), 28.5 (*t*-Bu).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3363.52 (m), 3322.69 (w), 1680.80 (s), 1636.33 (s), 1531.79 (s), 1460.80 (w), 1365.94 (w), 1332.76 (m), 1270.24 (s), 1249.17 (m), 1220.92 (m), 1161.93 (s).

HR-MS (EI): m/z (%): $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3^+$ [M] $^+$, berechnet: 313.1313 [M] $^+$, gefunden: 313.1318.

Darstellung von *tert*-Butyl-2-(4-(iodmethyl)benzamido)ethylcarbamate (2.26)



V 2.6 (VIB-HC-4.2)

Analog zu AAV 2.2 wurden 584 mg der Verbindung **2.25** (1.87 mmol, 1.0 Äq.) bei 60°C über Nacht mit 480 mg NaI (3.17 mmol, 1.7 Äq.) umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte mit einer Ausbeute von 96% (723 mg) als weißer Feststoff erhalten werden.

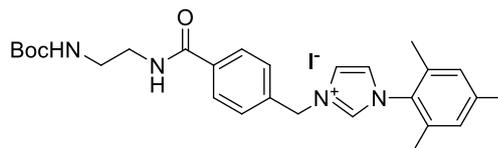
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.73 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 2 H, Ph), 7.42 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 2 H, Ph), 4.45 (s, 2 H, CH_2), 3.53-3.56 (m, 2 H, CH_2), 3.38-3.41 (m, 2 H, CH_2), 1.43 (s, 9 H, *t*-Bu).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.3$ (CO), 133.7 (C), 129.0 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 42.3 (CH_2), 40.1(C), 28.5 (*t*-Bu), 4.22 (CH_2).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3355.83 (m), 3316.32 (m), 2983.58 (w), 1685.46 (s), 1634.28 (s), 1529.75 (s), 1476.66 (w), 1364.18 (m), 1335.61 (m), 1265.43 (m), 1249.70 (s), 1159.06 (s).

HR-MS (EI): m/z (%): $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{IN}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}]^+$, berechnet: 405.0669 $[\text{M}]^+$, gefunden: 405.0669.

Darstellung von 1-(4-((2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)ethyl)carbamoyl)benzyl)-3-mesityl-1*H*-imidazol-3-iodid (2.27)



**V 2.7.
(VIB-HC-4.3)**

Analog zu AAV 2.3. wurden 723 mg **2.26** (1.79 mmol, 1.0 Äq.) mit 370 mg 1-Mesityl-1*H*-imidazol (1.97 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und bei 60°C über Nacht gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Dichlormethan/Methanol, 30:1 \rightarrow 15:1 \rightarrow 10:1) wurde die gewünschte Verbindung **2.27** mit einer Ausbeute von 68% (718 mg) isoliert.

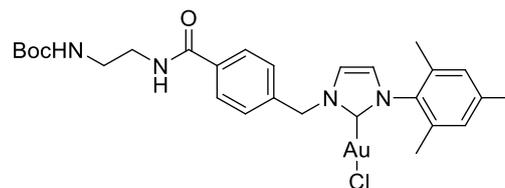
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.01$ (s, CH), 7.79-7.84 (m, 3 H, Ph und CH), 7.60 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, 2 H, Ph), 7.16 (br, 1 H, CH), 6.98 (s, 2 H, Ph), 6.01 (s, 2 H, CH_2), 3.54 (br, 2 H, CH_2), 3.36-3.41 (m, 2 H, CH_2), 2.31 (s, 3 H, CH_3), 2.04 (s, 6 H, 2 x CH_3), 1.39 (s, 9 H, *t*-Bu).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.6$ (C), 137.1 (C), 136.4 (C), 134.3 (C), 130.5 (C), 130.0 (C), 129.1 (C), 128.5(C), 123.5 (C), 123.4 (C), 79.7 (C), 52.8 (CH_2), 41.4 (CH_2), 40.35 (CH_2), 28.5 (*t*-Bu), 21.2 (CH_3), 17.9 (2 x CH_3).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3294.50 (br), 2972.26 (w), 2923.98 (w), 1690.98 (s), 1643.17 (s), 1536.12 (s), 1503.75 (s), 1449.27 (m), 1390.77 (w), 1364.67 (m), 1270.77 (m), 1251.25 (m), 1212.37 (w), 1193.14 (m), 1160.56 (s), 1067.42 (w).

HR-MS (EI): m/z (%): $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}]^+$, berechnet: 463.2703 $[\text{M}]^+$, gefunden: 463.2696.

Darstellung von (1-(4-(2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)ethylcarbamoyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)goldchlorid (2.28)



**V 2.8.
(VIB-HC-4.5)**

Analog zu AAV 2.4 wurden 100 mg der Verbindung **2.27** (0.17 mmol, 1.7 Äq.) mit 23 mg Silber(I)oxid (0.10 mmol, 1.0 Äq.) und 47 mg Dimethylsulfidgold(I)chlorid (0.16 mmol, 1.6 Äq.) umgesetzt, wodurch 112 mg (95%) des gewünschten Gold-Komplexes als weiße Kristalle erhalten werden konnten.

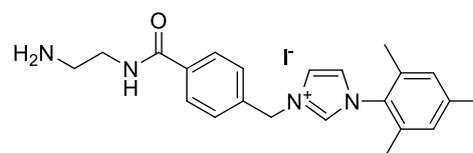
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 2 H, Ph), 7.35 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 2 H, Ph), 7.10 (d, ³J_{HH} = 1.8 Hz, 1 H, CH), 6.94 (s, 2 H, Ph), 6.88 (d, ³J_{HH} = 2.0 Hz, 1 H, CH), 5.50 (s, 2 H, CH₂), 3.49-3.53 (m, 2 H, CH₂), 3.36-3.39 (m, 2 H, CH₂), 2.30 (s, 3 H, CH₃), 1.99 (s, 6 H, 2 x CH₃), 1.40 (s, 9 H, 3 x CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.4 (CO), 167.2 (CO), 157.6 (C), 139.9 (C), 138.6 (C), 134.8 (C), 134.7 (CH), 134.6 (CH), 129.5 (CH), 128.1 (C), 123.0 (CH), 120.8 (CH), 80.0 (CH), 65.9 (C), 54.6 (CH₂), 42.2 (CH₂), 40.1 (CH₂), 28.5 (3 x CH₃), 21.2 (CH₃), 17.9 (2 x CH₃).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3340.64 (br), 3117.16 (w), 2922.18 (br), 2852.86 (m), 1697.89 (s), 1647.50 (s), 1526.87 (s), 1502.82 (s), 1447.28 (m), 1414.69 (w), 1363.82 (m), 1324.53 (m), 1270.55 (s), 1252.03 (s), 1164.47 (s), 1141.78 (m).

LR-MS (ESI): m/z (%): C₂₈H₃₄AuN₅O₃⁺ [M]⁺, berechnet: 686.24 [M]⁺, gefunden: 686.3.

Darstellung von 3-(4-(2-Aminoethylcarbamoyl)benzyl)-1-mesityl-1*H*-imidazol-3-iodid (2.29)



**V 2.9
(VIB-HC-27)**

Bei 0°C wurden zu 660 mg **2.27** (1.12 mmol, 1.0 Äq.) innerhalb von 10 Minuten 1.53 g Trifluoressigsäure (13.4 mmol, 12 Äq.) zugegeben. Nachdem mittels DC kein Edukt mehr nachzuweisen war, wurde die Trifluoressigsäure im Vakuum entfernt und das Produkt mit Et₂O ausgefällt und gewaschen. Das gewünschte Produkt **2.29** wurde als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 95% (525 mg) erhalten.

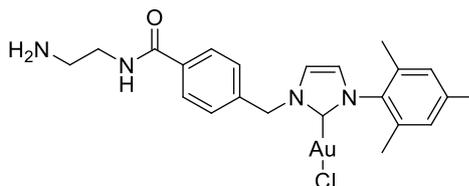
¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ = 9.41 (s, 1 H, CH), 7.98 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, Ph), 7.95 (br, 1 H, CH), 7.77 (br, 1 H, CH), 7.60 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, Ph), 7.13 (s, 2 H, Ph), 5.68 (s, 2 H, CH₂), 3.69 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2 H, CH₂), 3.21 (t, ³J_{HH} = 5.7, 2 H CH₂), 3.36 (s, 3 H, CH₃), 2.07 (s, 3 H, 2 x CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): δ = 170.3 (CO), 142.8 (C), 139.2 (C), 136.0 (C), 135.8 (C), 132.5 (C), 130.9 (C), 129.8 (C), 129.7 (C), 126.2 (C), 124.9 (C), 54.1 (CH₂), 41.0 (CH₂), 38.9 (CH₂), 21.3 (CH₃), 17.5 (2 x CH₃).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3030.08 (br), 1677.43 (br), 1649.21 (s), 1543.14 (m), 1505.21 (m), 1430.80 (w), 1304.17 (w), 1197.84 (s), 1161.91 (s), 1128.24 (s), 1067.03 (w), 1019.52 (w).

HR-MS (EI): m/z (%): C₂₂H₂₇N₄O⁺ [M]⁺, berechnet: 363.2179 [M]⁺, gefunden: 363.2183.

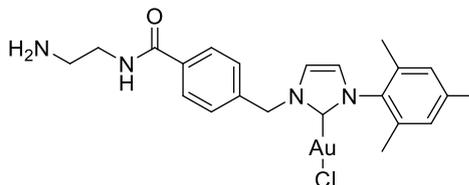
Versuche der Darstellung von (1-(4-(2-Aminoethylcarbamoyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)goldchlorid



**V 2.10.
(VIB-HC-16)**

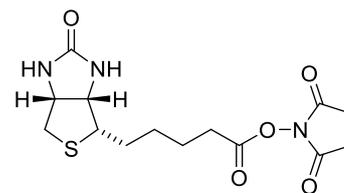
Gemäß AAV 2.4. wurden 30 mg des Imidazoliumsalses V 2.9. (0.06 mmol, 1.7 Äq.) mit 8.34 mg Silber(I)oxid (0.04 mmol, 1.0 Äq.) und 16.9 mg Dimethylsulfidgold(I)chlorid (0.05 mmol, 1.6 Äq.) umgesetzt. Allerdings konnte der gewünschte Gold-Komplex nicht erhalten werden.

Versuche der Darstellung von (1-(4-(2-Aminoethylcarbamoyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)goldchlorid

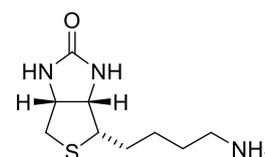


**V 2.11
(VIB-HC-433)**

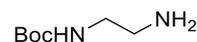
Bei 0°C wurden zu 30 mg **2.28** (0.06 mmol, 1.0 Äq.) innerhalb von 10 Minuten 82.1 mg Trifluoressigsäure (0.72 mmol, 12 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 Stunden gerührt. In dieser Zeit setzte sich am Reaktionsgefäß ein Goldspiegel ab und das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

Darstellung von *N*-Hydroxysuccinimidobiotin (2.35)**V 2.12
(VIB-222, VIB-266)**

250 mg Biotin (1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 12 mL abs. DMF gelöst und nacheinander mit 227 mg *N*-Hydroxysuccinimid (1.2 mmol, 1.2 Äq.) und 186 mg EDC·HCl (1.1 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Nachdem für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit kaltem Methanol versetzt. *N*-Hydroxysuccinimidobiotin konnte so mit einer Ausbeute von 99% (340 mg) erhalten werden. Das Produkt wurde direkt ohne weitere Charakterisierung umgesetzt.

Versuche der Darstellung von Norbiotinamin (2.22)**V 2.13.
(VIB-6, VIB-8)**

Zu einer Lösung aus 100 mg Biotin (0.4 mmol, 1 Äq.) in 2 mL *tert*-Butanol wurden schnell 121 mg Diphenylphosphorylazid (0.44 mmol, 1.1 Äq.) und 43.5 mg Et₃N (0.43 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80°C erhitzt und im Anschluss das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurde eine Lösung aus 6N HCl in 50% Methanol (4 mL) hinzugegeben und erneut über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der pH-Wert wurde dann mit NaOH auf den Wert 12 eingestellt, ausfallende Feststoffe abfiltriert und der Rückstand mit Methanol gewaschen. Allerdings konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

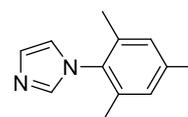
Darstellung von *tert*-Butyl-2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethylcarbammat (2.24)**V 2.14****(VIB-91, VIB-175)**

Zu einer Lösung aus 25.2 g Ethylendiamin (42.8 mmol, 1 Äq.) in 200 mL abs. CH₂Cl₂ wurde bei 0°C langsam eine Lösung aus 8.74 g Di-*tert*-Butyldicarbonat (40 mmol, 0.9 Äq.) in 400 mL abs. CH₂Cl₂ zugetropft und unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 100 mL demineralisiertem Wasser und fünfmal mit je 100 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das gewünschte Produkt konnte mit einer Ausbeute von 97% (6.27 mg) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.13-3.17 (m, 2 H, CH₂), 2.77 (t, ³J_{HH} = 6.02 Hz, 2 H, CH₂), 1.64 (s, 2 H, NH₂), 1.41 (s, 9 H, 3 x CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.3 (CO), 79.3 (C), 43.3 (C), 41.9 (CH), 28.5 (C),

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁴⁷

Darstellung von 1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1H-imidazol (3.19)**V 2.15****(VIB-HC-25)**

Eine Lösung aus 10 mL Eisessig, 3 mL einer wässrigen Formaldehydlösung (30%ig) und 4.6 mL Glyoxal wurde auf 70°C erhitzt und bei dieser Temperatur langsam mit einer Lösung bestehend aus 10 mL Eisessig, wässriger Ammoniumacetat-Lösung (3.08g in 2 mL demineralisiertem Wasser) und 6 mL Mesitylamin versetzt. Nachdem für 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt wurde, wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig in eine wässrige NaHCO₃-Lösung (29.4 g in 300 mL Wasser) getropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert. Es konnten so 32% 1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1H-imidazol (3.25 g) als brauner Feststoff erhalten werden.

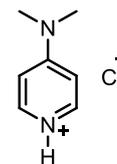
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (br, 1 H, CH), 7.22 (br, 1 H, CH), 6.96 (s, 2 H, Ph), 6.88 (br, 1 H, CH), 2.33 (s, 3 H, CH₃), 1.97 (s, 6 H, 2 x CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.0(CH), 135.4(CH), 133.3 (C), 129.1 (C), 128.9 (C), 120.2 (CH), 21.1 (CH₃), 17.4 (CH₃).

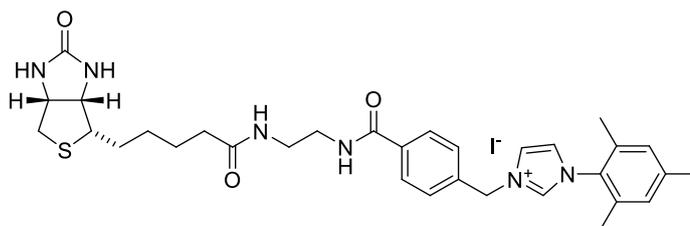
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁵⁶

⁵⁶ M.G. Gardiner, W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, J. Schwarz, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 572, 239–247.

Darstellung von DMAP·HCl


V 2.16
(VIB-HC-30A)

1.22 g DMAP (10 mmol, 1.0 Äq.) wurden mit 1 mL 37%iger HCl versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. In dieser Zeit fiel ein weißer Feststoff im Reaktionsgefäß aus, welcher abfiltriert, gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Es wurden 1.30 g DMAP·HCl (82%) erhalten, welches ohne weitere Charakterisierung eingesetzt wurde.

Versuche der Darstellung von 1-Mesityl-3(4-(2-(5-(2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)ethylcarbamoyl)benzyl)-1H-imidazol-3-iodid (2.30)
V 2.17

a (VIB-HC-24)

50 mg Biotin (0.21 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 5 ml abs. DMF gelöst und nacheinander mit 72 mg DCC (0.35 mmol, 1.7 Äq.), 15 mg DMAP (0.12 mmol, 0.6 Äq.) und 110 mg des Imidazoliumsalzes V 2.9 (0.23 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 60°C gerührt, das Lösungsmittel im Anschluss im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol, 20:1 → 10:1 → 5:1) aufgereinigt. Allerdings konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

b (VIB-HC-26)

100 mg Biotin (0.41 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 10 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Nach Zugabe von 240 mg des Imidazoliumsalzes **2.29** (0.49 mmol, 1.2 Äq.), 68 µL Et₃N (0.49 mmol, 1.2 Äq.), 94.2 mg EDC·HCl (0.49 mmol, 1.2 Äq.) und 66.4 mg 1-Hydroxybenzotriazol (0.49 mmol, 1.2 Äq.) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit CH₂Cl₂ versehen und dann zweimal mit einer ges. NH₄Cl-, einmal mit einer ges. NaHCO₃- und einmal mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nachdem der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 20:1) gereinigt wurde, konnte das Produkt allerdings nicht erhalten werden.

c (VIB-HC-30A)

50 mg Biotin (0.21 mmol, 1.0 Äq.) wurden in abs. DMF gelöst und mit 84 mg DCC (0.41 mmol, 2.0 Äq.), 75 mg DMAP (0.61 mmol, 3.0 Äq.) und 65 mg DMAP·HCl (0.41 mmol, 2.0 Äq.) versehen. Nach Rühren bei 60°C über Nacht und Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 100 mg des Imidazoliumsalzes **2.29** (0.21 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und so lange gerührt, bis mittels DC-Kontrolle kein DCC mehr nachgewiesen werden konnte. Das Gemisch wurde dann noch 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss für vier Stunden auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 10:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt konnte allerdings nicht erhalten werden.

d (VIB-HC-11)

28.9 mg *N*-Hydroxysuccinimidobiotin (0.09 mmol, 1.0 Äq.) und 50 mg des Imidazoliumsalzes **2.29** (0.10 mmol, 1.2 Äq.) wurden über Nacht bei 60°C in abs. CH₂Cl₂ gerührt und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 10:1). Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

e (VIB-HC-30B)

28.9 mg *N*-Hydroxysuccinimidobiotin (0.09 mmol, 1.0 Äq.) und 50 mg des Imidazoliumsalzes **2.29** (0.1 mmol, 1.2 Äq.) wurden zunächst in abs. CH₂Cl₂ gelöst und dann nacheinander mit 35 mg DCC (0.17 mmol, 2.0 Äq.) und 6.0 mg DMAP (0.05 mmol, 0.6 Äq.) versehen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 10:1) konnte das Produkt auch hier nicht erhalten werden.

f (VIB-HC-29)

30 mg *N*-Hydroxysuccinimidobiotin (0.09 mmol, 1.0 Äq.) und 65 mg des Imidazoliumsalzes **2.29** wurden in 2 mL abs. DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 24 µL Et₃N (0.18 mmol, 2.0 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Da nach dieser Zeit mittels DC-Kontrolle kein Umsatz erkennbar war, wurde das Gemisch weitere drei Stunden auf 50°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ aufgenommen. Nachdem die organische Phase mit demineralisiertem Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 10:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt konnte allerdings nicht erhalten werden.

Darstellung von 1-Mesityl-3(4-(2-(5-(2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamido)ethylcarbamoyl)benzyl)-1*H*-imidazol-3-iodid (2.30)

g (VIB-HC-44)

150 mg des Imidazoliumsalzes **2.29** (0.31 mmol, 1.0 Äq.) wurden zunächst in 21 mL abs. DMF gelöst. Nachdem 82 mg Biotin (0.33 mmol, 1.1 Äq.), 140 mg HATU (0.37 mmol, 1.2 Äq.) und 51 mg DIPEA (0.39 mmol, 1.3 Äq.) hinzugefügt wurden, wurde das Reaktionsgemisch für fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 10:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt konnte als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 52% (115 mg) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (d, ³J_{HH} = 4,21 Hz, 2 H, Ph), 7.99 (d, 3J_{HH} = 8.41 Hz, 2 H, Ph), 7.56 (s, 3 H, Ph, NH), 7.08 – 7.10 (m, 2 H, CH₂), 4.07 (dd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, 7.7 Hz, 1 H, CH), 3.86 (dd, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 8.0 Hz, 1 H, CH), 2.80 (dd, ³J_{HH} = 14.9 Hz, 7.7 Hz, 1 H, CH), 2.57 (s, 9 H, 3 x CH₃), 2.44 (s, 9 H, 3 x CH₃), 1.14 – 1.35 (m, 4 H, 2 x CH₂), 1.03 – 1.09 (m, 2 H, CH₂).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3204.48 (w), 3068.84 (w), 1699.82 (m), 1654.76 (m), 1601.42 (w), 1486.80 (br), 1407.55 (w), 1391.54 (m), 1341.96 (w), 1256.34 (w), 1236.13 (m), 1212.05 (w), 1134.11 (m), 1108.25 (w), 1065.70 (w).

LR-MS (ESI): m/z (%): $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}^+ [\text{M}]^+$, berechnet: 589.29 $[\text{M}]^+$, gefunden: 589.2.

Kapitel 3

Darstellung eines Biotin-NHC-Komplexes durch 1,3-dipolare Cycloaddition

3.1 1,3-dipolare Cycloaddition und der Begriff der Click-Chemie

Für den Aufbau von Heterocyclen liegt ein besonderes Augenmerk auf der 1,3-dipolaren Cycloaddition nach *Huisgen*. Im Allgemeinen lässt sich bei dieser Reaktion sagen, dass zwei Komponenten zu einer cyclischen Verbindung zusammentreten, wobei zwei neue σ Bindungen auf Kosten zweier π -Bindungen entstehen. Hierbei wird ein 1,3-Dipol „a-b-c“ definiert, wobei am Atom **a** ein Elektronensextett vorliegt, also eine unvollständige Valenzschale. Am Atom **c** findet sich ein freies Elektronenpaar. Die Reaktion mit einem Dipolarophil, einem Mehrfachbindungssystem der Formel $d=e$, nennt sich dann 1,3-dipolare Cycloaddition (Abbildung 3.1).⁵⁷

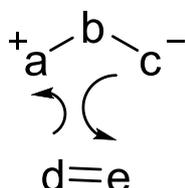
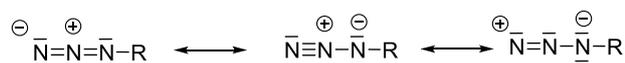


Abbildung 3.1.: 1,3-dipolare Cycloaddition.

Ein einfaches System der 1,3-Dipole stellen unter anderem die Azide dar. Die Resonanzstruktur sieht dabei wie folgt aus:

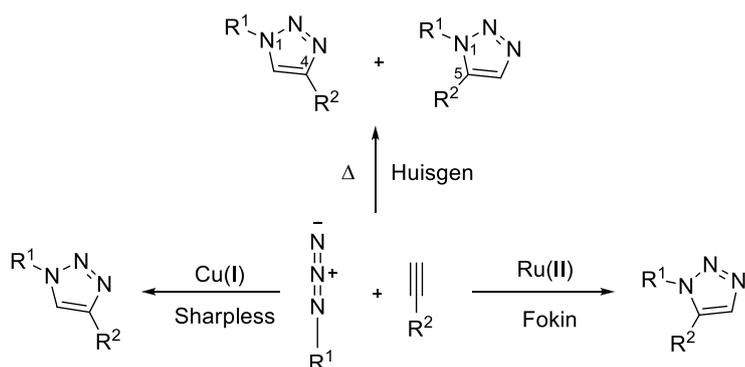


Schema 3.1.: Oktettstabilisierung bei Aziden.

In Schema 3.2 sind die unterschiedlichen Bedingungen der Cycloaddition von Aziden und Alkinen dargestellt.⁵⁸

⁵⁷ R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *13*, 604-637.

⁵⁸ K. C. Majumdar, K. Ray, *Synthesis* **2011**, 3767-3783.



Schema 3.2.: verschiedene Bedingungen der 1,3-dipolare Cycloaddition.

Hierbei wird deutlich, dass bei der unkatalysierten Cycloaddition nach *Huisgen* zwei Regioisomere im Verhältnis 1:1 entstehen.⁵⁹ Dieses unerwünschte Verhältnis lässt sich nur umgehen, wenn bei der Reaktion terminale Alkine, welche zusätzlich elektronenarm sein müssen, eingesetzt werden. Bei der Cu(I)-katalysierten Variante nach *Sharpless* bildet sich ausschließlich das 1,4-Regioisomer.⁶⁰ Die Reaktion ist auch deutlich beschleunigt, ein Erhitzen wird unnötig. Eine weitere Form der Katalyse stellt die Ru(II)-katalysierte Darstellung von 1,2,3-Triazolen nach *Fokin* dar.⁶¹ Im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Produkten bildet sich hier ausschließlich das 1,5-Regioisomer.

Die Addition von Aziden an Alkine hat in den letzten Jahren besondere Beachtung durch die im Jahr 2001 eingeführte Cu(I)-Katalyse von *Sharpless* gefunden.⁶⁰ Bei dieser Reaktion, welche auch unter dem Begriff „Click-Chemie“ bekannt ist, entstehen sehr leicht 1,2,3-Triazole.

Allerdings gibt es einige Bedingungen die nach *Sharpless* erfüllt sein müssen, damit eine Reaktion unter dem Begriff der „Click-Chemie“ geführt wird. Die Reaktion muss zum einen eine modulare und breite Anwendungsmöglichkeit haben, sich durch hohe Ausbeuten auszeichnen und es dürfen nur unbedenkliche und nicht störende Nebenprodukte entstehen. Des Weiteren muss die Reaktion stereospezifisch verlaufen und einfache Reaktionsbedingungen aufweisen. Optimalerweise sind die Reaktanten

⁵⁹ a) V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68; b) C. Spiteri, J. E. Moses, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 31-33.

⁶⁰ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

⁶¹ a) 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; b) B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923-8930.

leicht verfügbar und kostengünstig. Das verwendete Lösungsmittel sollte zusätzlich eine schnelle Produktisolierung ermöglichen und die Aufreinigung des Produktes muss möglichst einfach erfolgen, am besten durch Kristallisation oder Destillation. Die Reaktion sollte auch über eine hohe thermodynamische Antriebskraft verfügen, um eine schnelle Umsetzung zu nur einem Produkt zu gewährleisten und sich durch eine hohe Atomeffizienz auszeichnen.⁶⁰ Im Bereich der Cycloadditionen erfüllt die 1,3-dipolare *Huisgen*-Addition weitestgehend diese Kriterien und zählt somit zu den Reaktionen, welche unter dem Begriff der „Click-Chemie“ geführt werden.

Diese Reaktion zeichnet sich unter anderem dadurch aus, dass sie außergewöhnlich robust ist und fast jede mögliche Cu(I)-Quelle zur Katalyse verwendet werden kann. Allerdings müssen beide Reaktionspartner in Lösung verbleiben, was durch die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels oder sogar eines Lösungsmittelgemisches gewährleistet wird.⁶² Als besonders attraktives Lösungsmittel seien hier Wasser oder wässrige Gemische zu nennen.

Bei der Wahl der möglichen Cu(I)-Quelle sind zunächst keine Einschränkungen gegeben. In der Literatur finden sich unzählige Möglichkeiten und Reaktionsbedingungen, um die Cycloaddition durchzuführen.⁶³ Einzige Beschränkung ist hierbei die Reaktion im wässrigen Medium. Da bei Kupfer +2 die stabilere Oxidationszahl ist und in dieser Form auch in wässrigem Medium stabil ist, neigen die bei der Reaktion oft verwendeten Kupfersalze, wie zum Beispiel Kupfer(I)chlorid oder auch Kupfer(I)bromid, zur Oxidation.^{64,65} Die katalytisch reaktive Spezies ist allerdings Cu(I) und eine Disproportionierung oder Oxidation zu Cu(II) muss unterbunden werden. Nur so ist es möglich, das Produkt in hohen Ausbeuten zu erhalten.⁶²

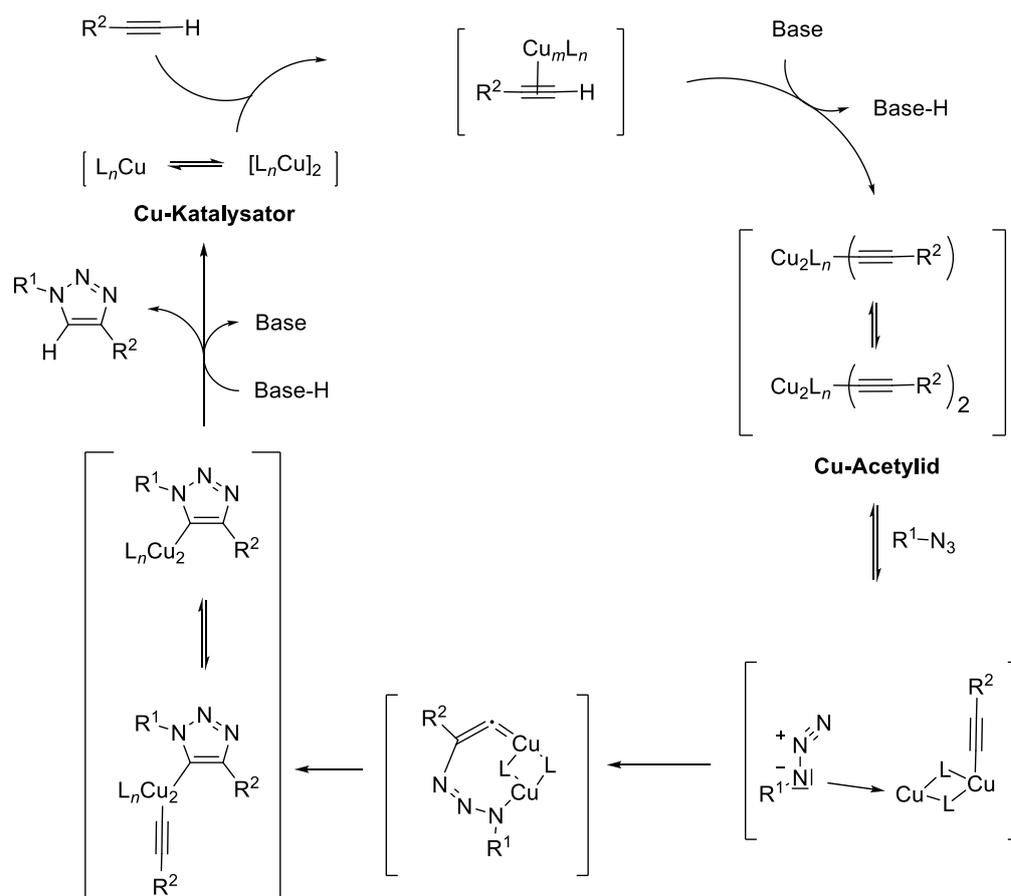
Der Mechanismus der Cu(I)-katalysierten Reaktion ist in Schema 3.3. verdeutlicht:

⁶² M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

⁶³ Ausgewählte Übersichten: a) C. Shao, X. Wang, Q. Zhang, S. Luo, J. Zhao, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6832-6836; b) T. Nakamura, T. Terashima, K. Ogata, S. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 620-623; c) H. B. Nulwala, C. N. Tang, B. W. Kail, K. Damodaran, P. Kaur, S. Wickramanayake, W. Shi, D. R. Luebke, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3345-3349.

⁶⁴ a) M. G. Simmons et al., *J. Am. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 1827-1837; b) C. L. Merril, I. J. Wilson, T. J. Thamann, T. M. Loehr, N. S. Ferris, W. H. Woodruff, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, *10*, 2207-2221.

⁶⁵ L. Ciavatta, D. Ferri, R. Palombari, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1983**, *23*, 1201.



Schema 3.3.: Mechanismus der Cu(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition.⁶⁶

Hierbei koordiniert zunächst die Kupferquelle an das endständige Alkin und unter Abspaltung eines Protons bildet sich ein Kupferacetylid.⁶⁶ Studien von *Rodinov* haben gezeigt, dass sich nun ein weiteres Cu(I)-Atom an die gewählte Azid-Quelle anlagert, um so über einen sechsgliedrigen Übergangszustand das 1,2,3-Triazol zu bilden.⁶⁷ Nach Anlagerung eines Protons und Abspaltung der Kupferatome kann das gewünschte Produkt erhalten werden und die Cu(I)-Quelle wird in den Katalysezyklus zurückgeführt. Die genaue Aufklärung dieses Mechanismus nach *Meldal* und *Tørnøe* steht allerdings noch aus und stützt sich zunächst nur auf Vermutungen.⁶²

Wie bereits angesprochen ist ein großes Problem der Cu(I)-katalysierten Click-Chemie die Disproportionierung und Oxidation der Cu(I)-Quelle bei falscher Reaktionsführung. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, werden in der Katalyse oft Bedingungen verwendet, bei denen ein Cu(II)-Salz mithilfe eines Reduktionsmittels *in situ* zu Cu(I) reduziert wird. Hier wird oft kommerziell erhältliches Natriumascorbat eingesetzt,

⁶⁶ V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *1*, 51-68.

⁶⁷ V. O. Rodinov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215.

welches im Überschuss zur Kupferquelle verwendet wird.⁶² Dadurch wird gewährleistet, dass während der Reaktion immer Cu(I) als Katalysator zur Verfügung steht. Als Kupfersalz wird hier häufig CuSO₄ verwendet, nach *Sharpless* ist die Zugabe einer Base nicht notwendig.⁶⁰ Lediglich bei Cu(I)-Halogeniden ist eine Base erforderlich, um lange Reaktionszeiten zu vermeiden.⁶²

Studien nach *Haag* und *Wyszogrodzka* stellten allerdings heraus, dass die Zugabe der *Hünig*-Base Diisopropylethylamin (DIPEA) durchaus sinnvoll ist, da eine höhere Ausbeute bei kürzerer Reaktionszeit erhalten werden kann.⁶⁸ Als „Standardbedingungen“ bei der Click-Chemie finden sich also die Verwendung von CuSO₄ als Kupferquelle, Natriumascorbat als Reduktionsmittel und DIPEA als Base. Als Lösungsmittel werden häufig Gemische aus THF/Wasser verwendet.

Durch die Vielzahl der Reaktionsbedingungen bei der CuAAC (Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition) lässt sich in diesem Bereich eine fast unbegrenzte Anzahl an Anwendungsmöglichkeiten finden.⁶² Gerade im Bereich der Immobilisierung an festen Oberflächen findet die Click-Chemie eine beliebte Anwendung.⁶⁹ Werden hierbei milde Reaktionsbedingungen gewählt, lassen sich auch hoch-funktionalisierte Moleküle bei der Synthese einsetzen. Auch im Bereich der biochemischen Synthese oder der Polymerwissenschaften findet sich als Verbindungsstück sehr häufig der 1,2,3-Triazolring.⁷⁰ Dieser besitzt als Linker die attraktive Eigenschaft einer hohen Stabilität, speziell gegenüber Luft und Feuchtigkeit.

So finden sich auch im Bereich der Naturstoffsynthese und in der Modifizierung von Medikamenten viele Beispiele, welche mit Hilfe der CuAAC modifiziert wurden (Abbildung 3.2.)

⁶⁸ R. Haag, M. Wyszogrodzka, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9202-9214.

⁶⁹ Ausgewählte Übersichten: a) C. W. Tornøe, M. Meldal, Peptidotriazoles: Copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions on solid-phase, *Peptides 2001*, Proc. Am. Pept. Symp.; American Peptide Society and Kluwer Academic Publishers: San Diego 2001, 263-264; b) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

⁷⁰ Ausgewählte Übersichten: a) R. Breinbauer, M. Köhn, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 1147-1149; b) A. E. Rowan, N. S. Hatzakis, H. Engelkamp, K. Velonia, J. Hofkens, P. C. M. Christianen, A. Svendsen, S. A. Patkar, J. Vind, J. C. Maan, R. J. M. Nolte, *Chem. Commun.* **2006**, *19*, 2012-2014.

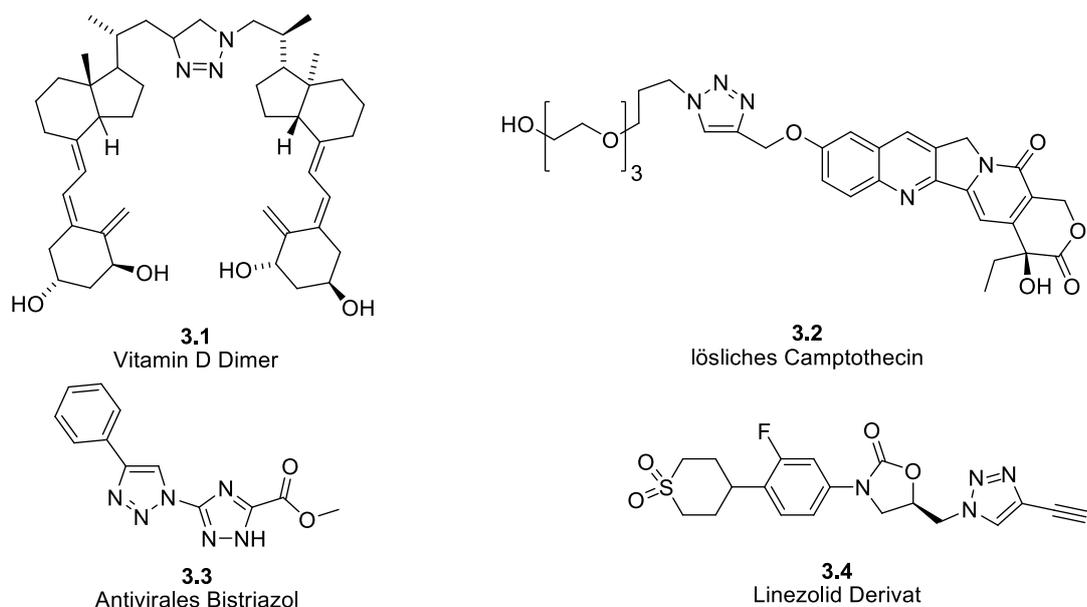


Abbildung 3.2.: Ausgewählte Beispiele für modifizierte Naturstoffes mittels CuAAC.^{71,72,73,74}

In der Literatur findet sich auch oft die Markierung von Biomolekülen, wie zum Beispiel Proteinen oder Peptiden mit Biotin. Hierfür wird ein Biotin-Azid-Derivat synthetisiert und dieses dann mittels Click-Chemie an das gewünschte Molekül gebunden. Dies wird oft und gerne für Studien über die Aufklärung des Wirkmechanismus von Proteinen oder Peptiden durchgeführt.

⁷¹ P. L. Suarez, Z. Gándara, G. Gómez, Y. Fall, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4619-4621.

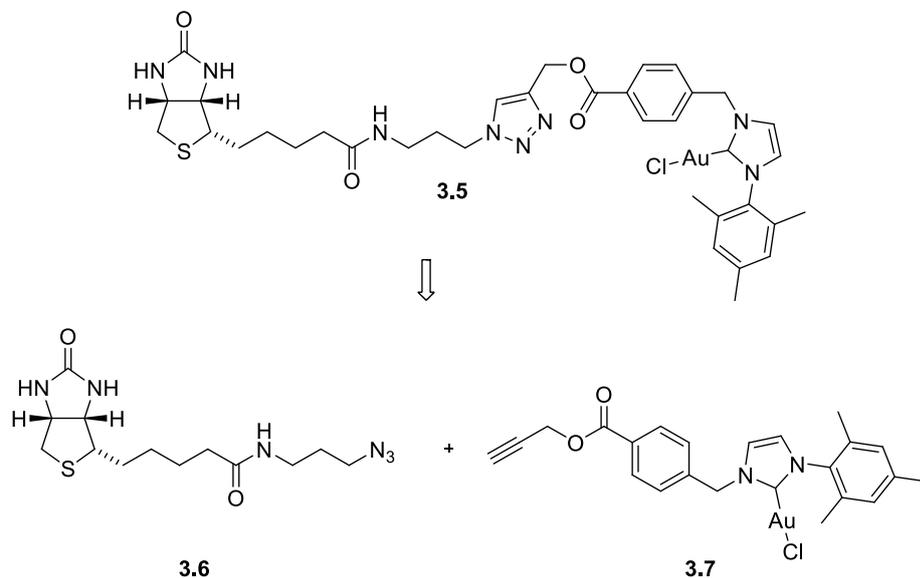
⁷² C. Y. Xu, M. Z. Huang, *Chin. Chem. Lett.* **2006**, *7*, 883-886.

⁷³ Y. Xia, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett.* **2006**, *16*, 2693-2698.

⁷⁴ F. Reck, F. Zhou, M. Girardot, G. Kern, C. J. Eyermann, N. J. Hales, R. R. Ramsey, M. B. Gravenstock, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 499-506.

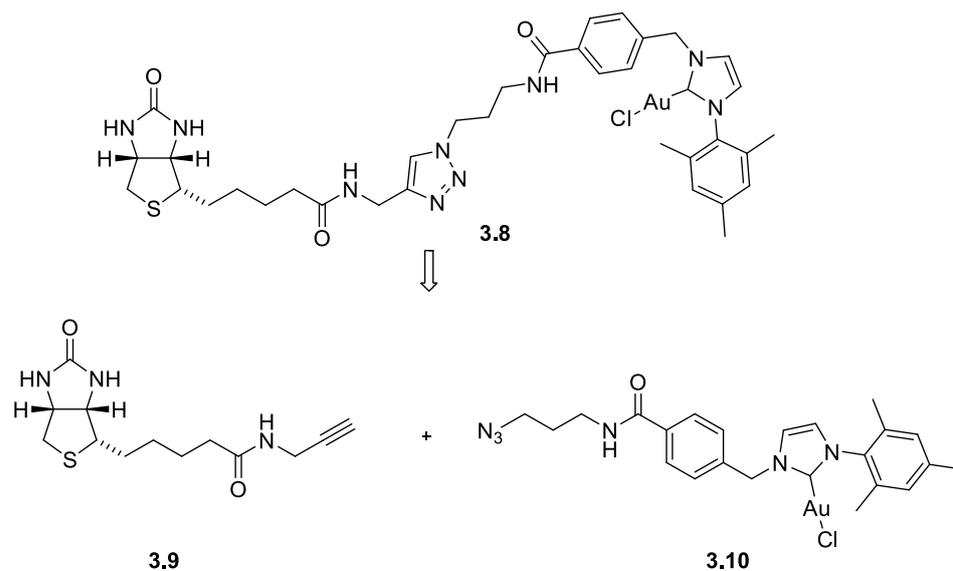
3.2 Retrosynthetische Betrachtung

Da in der Literatur viele Beispiele zur Darstellung von Biotin-gekuppelten Molekülen unter Verwendung der Click-Chemie bekannt waren, erschien es sinnvoll, diese Art der Darstellung auch für die hier vorliegende Problemstellung anzuwenden. Die Vielfalt der Reaktionsbedingungen sollte genutzt werden, um möglichst schonende Bedingungen bei der Click-Chemie zu finden, die auch funktionelle Gruppen des Imidazoliumsalzes oder gar die direkte Synthese des Biotin-NHC-Gold-Komplexes erlaubten. Hierbei ließen sich nun zwei verschiedene Reaktionswege diskutieren. Zum einen war es möglich, die Synthese über das Biotin-Azid **3.6** und einen NHC-Alkin-Komplex **3.7** durchzuführen (Schema 3.4).



Schema 3.4.: Retrosynthetische Betrachtung von Biotin-Azid und NHC-Alkin.

Alternativ ließe sich das Zielmolekül auch über ein Biotin-Alkin-Derivat **3.9** und einen NHC-Azid-Komplex **3.10** darstellen (Schema 3.5).



Schema 3.5.: Retrosynthetische Betrachtung von Biotin-Alkin und NHC-Azid.

Nun galt es, neue unsymmetrische NHC-Gold-Komplexe darzustellen, aber auch das Biotin zu modifizieren. Der Gold-Komplex sollte wieder über die bereits diskutierte und erfolgreich angewendete Syntheseroute nach *Grubbs* und *Nolan* erfolgen.^{39, 40} Für die Darstellung der Biotin-Derivate fanden sich in der Literatur viele Beispiele, von denen unterschiedliche Methoden durchgeführt werden sollten.⁷⁵

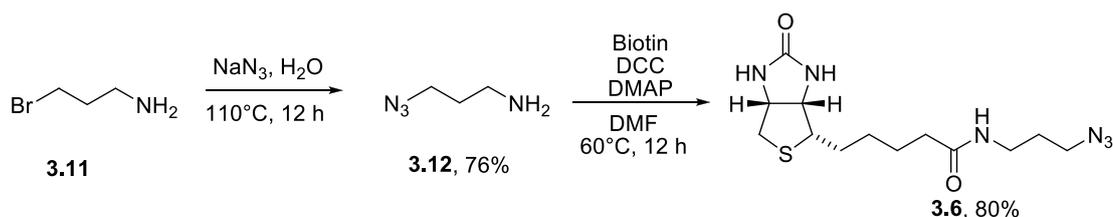
⁷⁵ Ausgewählte Übersichten: a) P.-C. Lin, Y.-J. Chen, C.-C. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4286-4290; b) F. M. Cordero, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9555-9564.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Biotin-Azid und NHC-Alkin

Da die Synthese des Biotin-Azid-Derivates **3.6** literaturbekannt war, wurde beschlossen, zunächst ein NHC-Alkin-Derivat **3.7** zu synthetisieren und mit diesem die Click-Chemie zu versuchen.⁵⁰

Biotin-Azid ließ sich ohne Schwierigkeiten, mit einer guten Ausbeute von 80%, ausgehend von reinem Biotin **2.13** und 3-Azidopropylamin **3.12** darstellen. **V 3.12**
 3-Azidopropylamin musste hierbei aus Natriumazid und 1-Bromo-3-Aminopropan **3.11** **V 3.1** synthetisiert werden, was mit einer Ausbeute von 76% gelang.⁷⁶ In einer Aminolyse unter *Steglich*-Bedingungen mit DCC und DMAP konnte das Biotin-Azid **3.6** hergestellt werden (Schema 3.6).



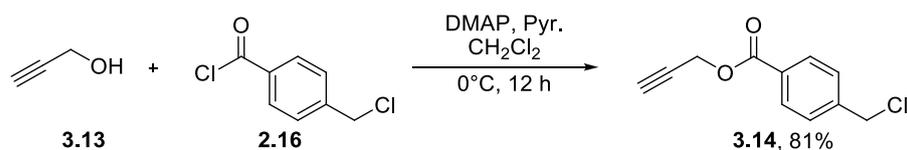
Schema 3.6.: Synthese des Biotin-Azids.

Nun musste noch ein geeignetes NHC-Alkin-Derivat gefunden werden. Da sich bereits bei der Synthese der NHC-Komplexe für die *Steglich*-Veresterung die Synthese der Imidazoliumsalze nach *Grubbs* als erfolgreich und vielseitig herausgestellt hatte, wurde beschlossen, auch das Alkin-Derivat **3.7** nach diesem Schema zu synthetisieren.

Die Synthese in diesem Kapitel dargestellten Liganden erfolgte wieder in der Bachelorarbeit von *H. Calik*.⁴⁵

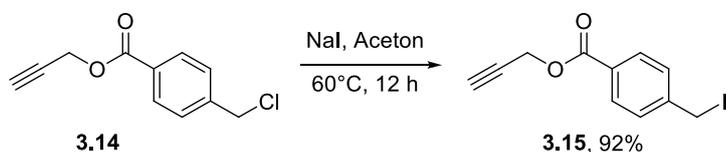
Im ersten Schritt wurde als Ausgangsmaterial frisch destillierter Propargylalkohol gewählt. Wie in Kapitel 2.4.1 beschrieben wurde im ersten Schritt mittels *Steglich*-Veresterung Propargylalkohol mit dem Säurechlorid **2.16** verknüpft. Die Ausbeute bei diesem Schritt betrug 81% (Schema 3.7.). **V 3.6**

⁷⁶ K. D. Park, P. Morieux, C. Salome, S. W. Cotton, O. Reamtong, C. Eyers, S. J. Gaskell, J. P. Stables, R. Liu, H. Kohn, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6897-6911.



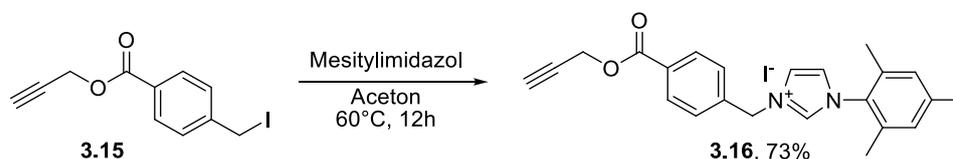
Schema 3.7.: Darstellung des Esters **3.14**.

Auch bei der Synthese dieses Imidazoliumsalzes wurde für eine bessere Reaktionskontrolle beschlossen, die *Finkelstein*-Reaktion und die anschließende Substitution nicht einer Eintopf-Synthese durchzuführen. Beide Reaktionsschritte **V 3.7** wurden wie bereits bei der Synthese der vorangegangenen Liganden separiert. Die *Finkelstein*-Reaktion konnte mit einer guten Ausbeute von 92% durchgeführt werden.



Schema 3.8.: *Finkelstein*-Reaktion.

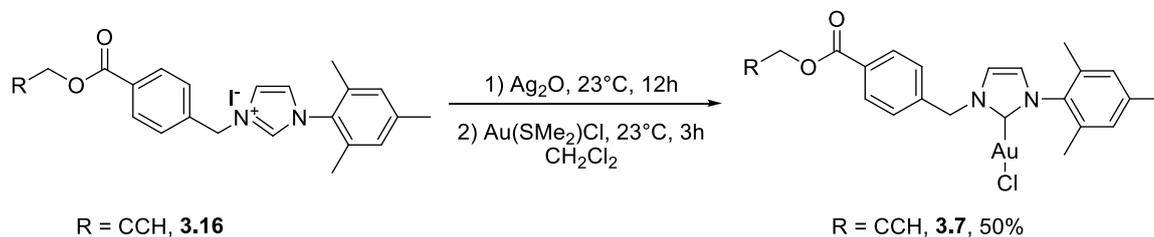
Die vollständige Analytik des Produktes **3.15** gestaltete sich als problematisch. Im ^{13}C -NMR-Spektrum konnten deutlich signifikante Signale des gewünschten Produkts identifiziert werden, der Massenpeak im Massenspektrum konnte aber nicht erhalten werden. Da aufgrund der anderen Analytik (NMR und IR) zur Charakterisierung davon auszugehen war, dass das gewünschte Produkt gebildet wurde, wurde beschlossen, die **V 3.8** Reaktion weiter durchzuführen. Es schloss sich nun die Substitutionsreaktion mit Mesitylimidazol an, welche mit einer guten Ausbeute von 73% durchgeführt werden konnte (Schema 3.9).



Schema 3.9.: Synthese des Imidazoliumsalzes **3.16**.

V 3.9 Die Synthese des Gold-Komplexes **3.7** erfolgte über die bereits erfolgreich angewendete Synthese nach *Nolan*.⁴⁰ Auch hier wurde der Umweg über den Silber-Komplex gewählt, um die Darstellung des freien Carbens zu vermeiden. Abzuwarten blieb zunächst, ob die elektronenreiche Dreifachbindung des Alkins **3.16** die Synthese stören würde. Es wurde vermutet, dass der für die Synthese benötigte Gold-Komplex

Au(SMe₂)Cl an die Dreifachbindung koordiniert und zu einer schlechten Ausbeute führen könnte. Die Darstellung des Gold-Komplexes **3.7** gelang jedoch mit einer akzeptablen Ausbeute von 50%.



Schema 3.10.: Darstellung des NHC-Gold-Komplexes **3.7**.

Da bereits bei den zuvor synthetisierten Gold-Komplexen Kristalle erhalten werden konnten, wurde auch dieser Gold-Komplex dem Versuch der Kristallisation unterzogen. Dies gestaltete sich jedoch als äußerst schwierig, der ausfallende Feststoff war amorph. Es bildeten sich keine strukturierten Kristalle, die für eine Röntgenstrukturanalyse verwendbar waren. Erst nachdem der Gold-Komplex äußerst langsam mit Diethylether überschichtet und für zwei Wochen im Kühlschrank gelagert wurde, konnten für eine Messung geeignete Nadeln erhalten werden. Die Struktur des Komplexes ist in Abbildung 3.3. dargestellt.

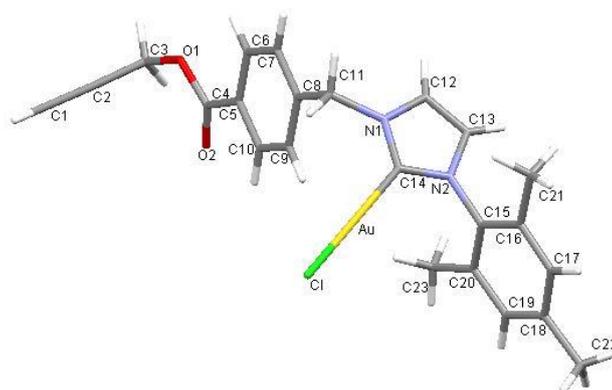


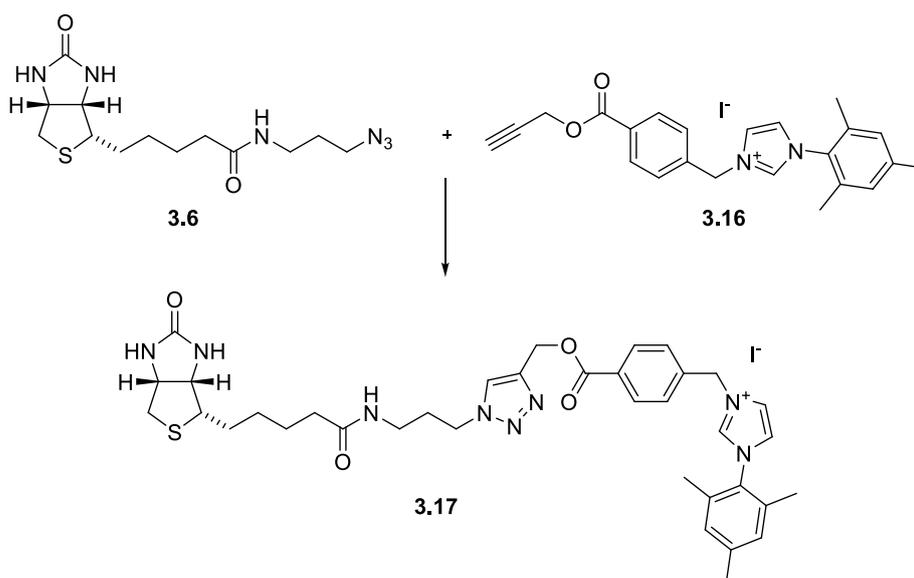
Abbildung 3.3.: Kristallstruktur der Verbindung **3.7**.

Mit den beiden zur Verfügung stehenden Molekülen ging es nun darum, geeignete Bedingungen für die Click-Chemie zu finden. Die Darstellungsmethoden sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Tabelle 3.1.: Durchgeführte Kupplungsmethoden.

Nr.	Edukte	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	Biotin-Azid, 3.16	0.1 Äq. CuSO ₄ , 0.2 Äq. DIPEA, 0.2 Äq. Na-Ascorbat	kein Produkt
2	Biotin-Azid, 3.16	0.5 Äq. CuSO ₄ , 1.0 Äq. Na-Ascorbat	kein Produkt
3	Biotin-Azid, 3.16	1.0 Äq. CuSO ₄ , 1.0 Äq. DIPEA, 2.0 Äq. Na-Ascorbat	kein Produkt
4	Biotin-Azid, 3.16	1.0 Äq. CuBr, 0.2 Äq. Ascorbinsäure,	kein Produkt
5	Biotin-Azid, 3.7	0.1 Äq. CuSO ₄ , 0.2 Äq. DIPEA, 0.2 Äq. Na-Ascorbat	kein Produkt

Bereits bei der Darstellung eines Biotin-NHC-Derivates unter *Steglich*-Bedingungen zeigte sich, dass der Gold-Komplex gegenüber bestimmten Reaktionsbedingungen instabil ist. Es wurde beschlossen, die Synthese zunächst mit dem Imidazoliumsalz **3.16** durchzuführen. Bei den meisten Reaktionsbedingungen findet sich außerdem ein wässriges Lösungsmittelgemisch, da die Löslichkeit beider Produkte gegeben sein muss. Es galt zu klären, inwieweit der Gold-Komplex gegenüber dieser Reaktionsführung sensibel war.

Schema 3.11.: geplante Synthese des Triazols **3.20**.

Zunächst sollte nach einem Protokoll von *Haag* und *Wyszogrodzka* gearbeitet werden, also die Verwendung von CuSO_4 als Kupferquelle und Natriumascorbat als Reduktionsmittel, sowie DIPEA als Base, im Folgenden als *Standardbedingungen* bezeichnet. (Tabelle 3.1, Eintrag 1).⁶⁸ Schnell zeigte sich, dass die Wahl des Lösungsmittels für diese Reaktion nicht geeignet war. Ein wichtiges Kriterium bei der Click-Chemie ist die Tatsache, dass alle Reaktionskomponenten in Lösung verbleiben müssen.⁶⁰ In einem Gemisch aus Wasser und THF im Verhältnis 1:1 löste sich das Imidazoliumsalz **3.16** jedoch nur mäßig und auch nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden konnte mittels Dünnschichtchromatographie kein Umsatz festgestellt werden. **V 3.17a**

Es wurde beschlossen, die Reaktionsbedingungen zu variieren. So sollte zum einen ein anderes Lösungsmittelgemisch verwendet und zum anderen die Reaktion nicht mehr bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Die Reaktion wurde nun in einem entgasten Gemisch aus Acetonitril und Wasser (Verhältnis 1:1) im Ultraschallbad bei 60°C durchgeführt (Tabelle 3.1, Eintrag 2).⁶² Da an dieser Stelle der Arbeit bereits bekannt war, dass das gewünschte Produkt **3.17** sehr polar war und die Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie nicht aussagekräftig erschien, wurde die Reaktion aufgearbeitet und das Rohprodukt der Analytik unterzogen. Es zeigte sich, dass hierbei das gewünschte Produkt nicht erhalten werden konnte. **V 3.17b**

Als nächstes sollten wiederum die *Standardbedingungen* verwendet und untersucht werden, ob die Anzahl der Äquivalente einen signifikanten Einfluss auf die Reaktion haben könnte. **V 3.17c**

Es wurde nun nicht mehr mit katalytischen Mengen an Kupfer und Additiven gearbeitet, sondern mit stöchiometrischen (Tabelle 3.1, Eintrag 3). In der Literatur finden sich hierzu wichtige Studien. *Elsevier* fand heraus, dass unter Verwendung katalytischer Mengen CuSO_4 und Natriumascorbat die Darstellung von 1,2,3-Triazolen mit Imidazoliumsalzen sehr schlechte Ausbeuten liefert.⁷⁷ Werden hingegen stöchiometrische Mengen verwendet, können sehr gute Ausbeuten bis hin zu 90%

⁷⁷ C. J. Elsevier, S. Warsink, R. M. Drost, M. Lutz, A. L. Spek, *Organometallics* **2010**, *29*, 3109-3116.

erreicht werden. Als mögliche Ursache für diese Problematik könnte der ionische Überschuss bedingt durch das Imidazoliumsalz herangezogen werden.

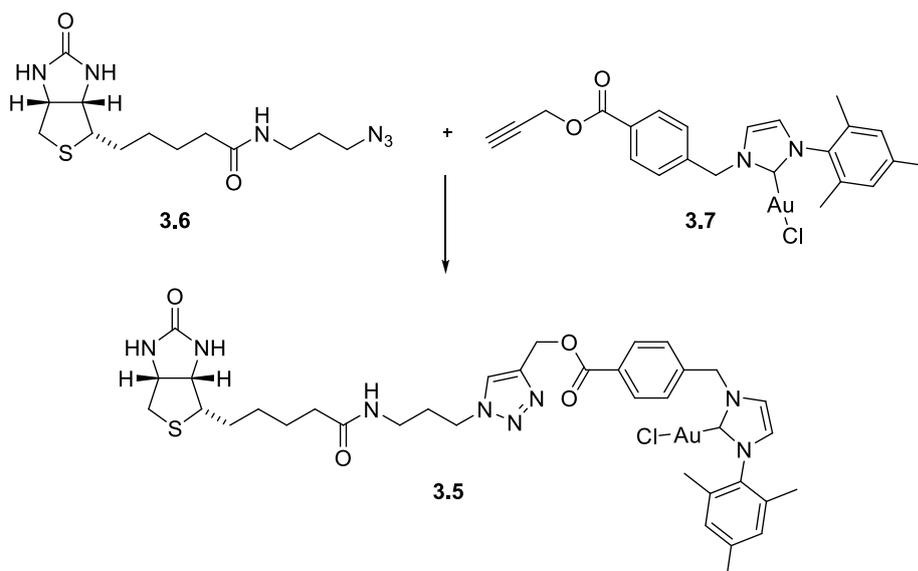
Basierend auf dieser Erkenntnis sollten nun auch im vorliegenden Fall stöchiometrische Mengen an CuSO_4 und Natriumascorbat verwendet werden. Ein Umsatz konnte hierbei nicht beobachtet werden.

V 3.17d Als nächster Punkt sollte die Quelle der Cu(I)-Ionen überprüft werden. In der Literatur fand sich eine Reaktionsführung nach *Zeitler* und *Mager*, bei der erfolgreich ein Imidazoliumsalz unter Verwendung von Cu(I)Br verknüpft werden konnte (Tabelle 3.1, Eintrag 4).⁷⁸ Als wichtiger Hinweis galt, dass für die Durchführung der Click-Chemie unter Verwendung der Imidazoliumsalze unbedingt ein wässriges Lösungsmittelgemisch verwendet werden sollte, weil sonst die Reaktion zu keiner zufriedenstellenden Ausbeute führe.

Zu beachten war eine absolut inerte Reaktionsführung gegenüber Sauerstoff, da ansonsten das Cu(I)Br zu unerwünschtem Cu(II)Br oxidiert wird. Zusätzlich wurde das Cu(I)Br vor der Verwendung frisch reduziert, um eventuelle Verunreinigungen mit Cu(II)Br auszuschließen. Trotz der vorsichtigen Reaktionsführung zeigte sich, dass auch hierbei kein Produkt erhalten werden konnte.

V 3.18 Als letzte Möglichkeit wurde nun noch die Reaktion mit dem NHC-Gold-Komplex **3.7** durchgeführt. Hierfür wurde auf die Standard-Methode nach *Haag* und *Wyszogrodzka* zurückgegriffen (Tabelle 3.1, Eintrag 5).⁶⁸ Während der Reaktion bildete sich jedoch schnell ein Goldspiegel am Boden des Reaktionsgefäßes, was auf eine Zersetzung des Komplexes hindeutete. Nach Aufarbeitung und Analytik des Rohproduktes zeigte sich, dass auch so das Produkt nicht erhalten werden konnte (Schema 3.12.).

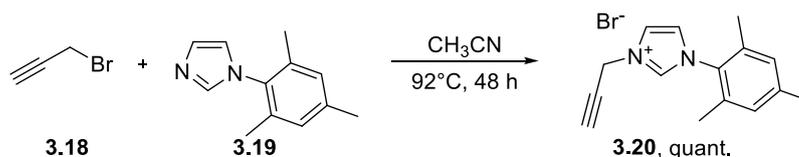
⁷⁸ K. Zeitler, I. Mager, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1851-1857.



Schema 3.12.: Geplante Synthese unter Verwendung von Biotin-Azid und NHC-Gold-Komplex.

Die Versuche zur Darstellung eines Biotin-NHC-Gold-Komplexes waren an dieser Stelle nicht erfolgreich. Ein weiterer Punkt, den es zu untersuchen galt, war eine eventuell auftretende sterische Hinderung bei der Reaktion. Dieses Problem trat bereits bei dem Versuch zur Darstellung über eine Amid-Kupplung auf und konnte nur unter Verwendung reaktiver Kupplungsreagenzien gelöst werden. Da hier jedoch bereits mit reaktiven Reaktionsbedingungen gearbeitet worden ist und diese nicht den gewünschten Erfolg brachten, wurde beschlossen, das verwendete Imidazoliumsalz **3.16** zu verändern. In der Literatur findet sich hierzu ein interessantes Substrat, welches unter anderem von *Zeitler* und *Mager* erfolgreich in der Click-Chemie eingesetzt worden ist.⁷⁸

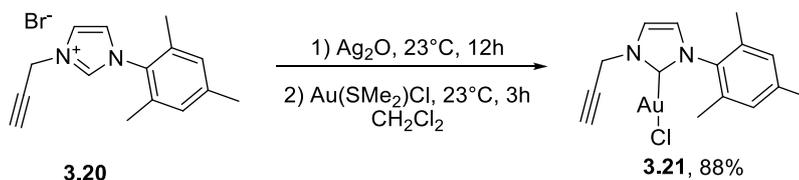
Die Synthese erfolgt über eine einfache Substitution von Propargylbromid **3.18** mit Mesitylimidazol **3.19**. Letzteres wurde bereits für alle anderen Synthesen der Imidazoliumsalze dargestellt (Schema 3.13.).



Schema 3.13.: Synthese des Imidazoliumsalzes **3.20**.

Da in der Literatur bereits von *Elsevier* der Silber-Komplex dieser Verbindung erfolgreich synthetisiert werden konnte, sollte die Synthese des Gold-Komplexes **3.21**

V 3.11 nach *Nolan* erfolgen^{77, 40} Der Gold-Komplex konnte mit einer Ausbeute von 88% erhalten werden.



Schema 3.14.: Darstellung des Gold-Komplexes **3.21**.

Von diesem Gold-Komplex konnten keine Kristalle erhalten werden. Da die restliche Analytik aussagekräftig war, wurde hier auf Versuche zur Kristallisation verzichtet.

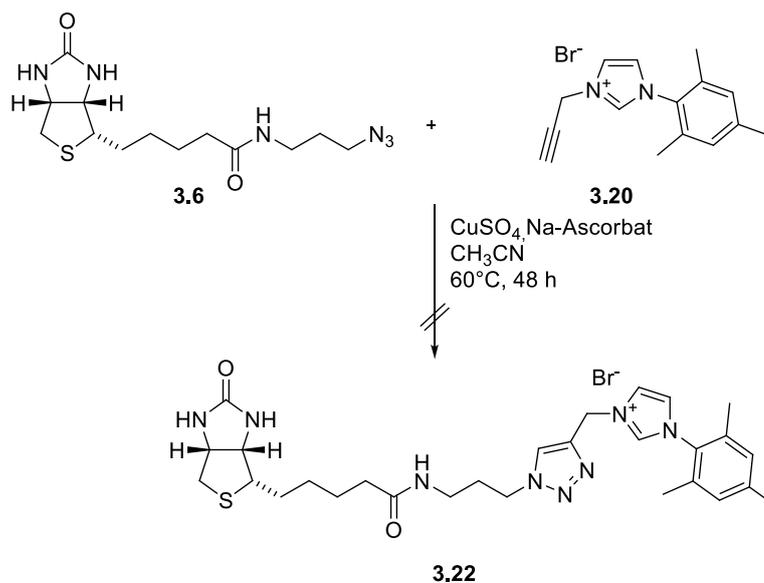
Tabelle 3.2 stellt die durchgeführten Syntheseansätze dar. Die Reaktionen wurden immer mit dem Biotin-Azid **3.6** und dem Imidazoliumsalz **3.20** durchgeführt.

Tabelle 3.2.: Durchgeführte Kupplungsmethoden.

Nr.	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	1.0 Äq. CuSO ₄ , 1.5 Äq. Na-Ascorbat	kein Produkt
2	1.0 Äq. CuI, 0.2 Äq. DBU	kein Produkt
3	0.06 Äq. CuBr, 0.2 Äq. Ascorbinsäure	kein Produkt
4	0.1 Äq. CuSO ₄ , 0.2 Äq. DIPEA, 0.2 Äq. Na-Ascorbat	kein Produkt

Da sich in der Literatur, wie bereits erwähnt, schon Beispiele finden lassen, bei denen genau dieses Imidazoliumsalz erfolgreich bei der Click-Chemie angewendet worden war, wurde auch hier beschlossen, die Reaktion zunächst wieder mit dem Salz **3.20** durchzuführen.

V 3.16a Die Durchführung erfolgte nach einer Vorschrift von *Elsevier* (Tabelle 3.2, Eintrag 1).⁷⁷ Wichtig zu beachten war hierbei, dass statt katalytischer Mengen an Kupfer-Salz stöchiometrische Mengen zu verwenden waren. Es stellte sich bei der Reaktion heraus, dass diese Bedingungen für die Darstellung eines Biotin-NHC-Komplexes nicht geeignet sind. Das gewünschte Produkt **3.23** konnte nicht erhalten werden (Schema 3.15.).



Schema 3.15.: Versuchte Darstellung des Biotin-NHC-Komplexes **3.22** nach *Elsevier*.

Trotz einer möglichst inerten Reaktionsführung und der Vermeidung der Verwendung einer empfindlichen Cu(I)-Quelle ließ sich das gewünschte Produkt nicht darstellen. Die Vermutung trat auf, dass es Schwierigkeiten bei der Bildung des für die Reaktion essentiell wichtigen Kupferacetylids gab. Die Reaktionsbedingungen wurden erneut verändert. Es sollte nun CuI verwendet werden, was wesentlich einfacher zu handhaben ist, jedoch auch unreaktiver (Tabelle 3.2, Eintrag 2).⁷⁹ Die Zugabe einer Base ist nach *Meldal* und *Tørnoe* unvermeidbar und es wurde DBU gewählt.⁶² Um die Löslichkeit aller Reaktionskomponenten zu gewährleisten, wurde DMF als Lösungsmittel herangezogen. Die Reaktionsbedingungen sahen vor, das Gemisch für mindestens 24 Stunden bei 60° C zu rühren, um die Reaktionsträgheit des CuI zu umgehen. Nachdem jedoch bei der Reaktion des Biotin-Azids **3.6** und des NHC-Alkins **3.20** nach 24 Stunden kein Umsatz zu erkennen war, wurde die Reaktion abgebrochen. Die anschließende Analytik ergab, dass das gewünschte Produkt auch auf diesem Weg nicht erhalten werden konnte.

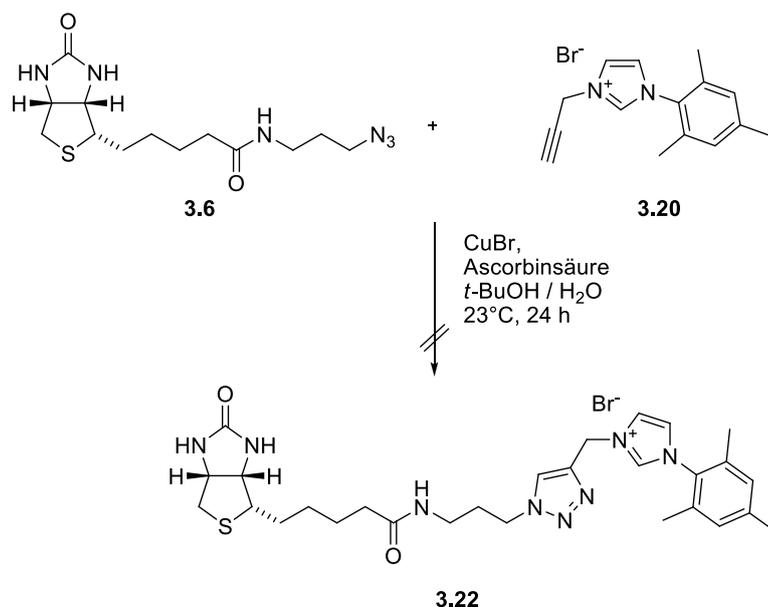
V 3.16b

In der Literatur fand sich eine weitere Verwendung der Verbindung **3.20** bei der Click-Chemie. Zur Immobilisierung von Katalysatoren an eine feste Phase gelangen es *Zeitler* und *Mager* erfolgreich das Imidazoliumsalz **3.20** unter Verwendung von CuBr und Ascorbinsäure in einem entgasten Butanol/Wasser-Gemisch an ein Harz zu kuppeln.⁷⁸

⁷⁹ H. Li, F. Cheng, A. M. Duft, A. Adronov, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14518-14524.

Die Verwendung des empfindlichen CuBr als Katalysator schien hier ein Nachteil zu sein und setzte eine absolut inerte Reaktionsführung voraus. Im Gegensatz jedoch zu den Studien von *Elsevier* wird hier CuBr nur katalytisch verwendet und laut *Zeitler* und *Mager* ist die Zugabe von Wasser für die Reaktion von entscheidender Bedeutung.⁷⁸ Studien zur Verwendung von Lösungsmitteln bei der Click-Chemie von *Nolan* haben gezeigt, dass bei Chlorid als Gegenion die Reaktion gut in organischen Lösungsmitteln abläuft, nicht aber bei Bromid. Die Zugabe von Wasser zur Reaktion schien hier zwingend erforderlich.⁸⁰

V 3.16c Dieses Protokoll sollte nun auf die vorliegende Problemstellung angewendet werden (Tabelle 3.2, Eintrag 3). Es stellte sich heraus, dass die Reaktion auch auf diese Weise nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte (Schema 3.16.).



Schema 3.16.: Versuchte Darstellung des Biotin-NHC-Komplexes **3.25** nach *Zeitler* und *Mager*.

V 3.16d Die Reaktion sollte nun noch einmal mit den entwickelten *Standardbedingungen*, der Verwendung von CuSO₄, Na-Ascorbat und DIPEA durchgeführt werden (Tabelle 3.2, Eintrag 4). Doch auch auf diesem Weg konnte kein Erfolg bei der Darstellung des Zielmoleküls erreicht werden.

Die durchgeführten Synthesen unter den verschiedensten Bedingungen und die Verwendung verschiedener Imidazoliumsalze führten nun zu dem Schluss, dass der

⁸⁰ S. Díez-González, A. Correa, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558-7564.

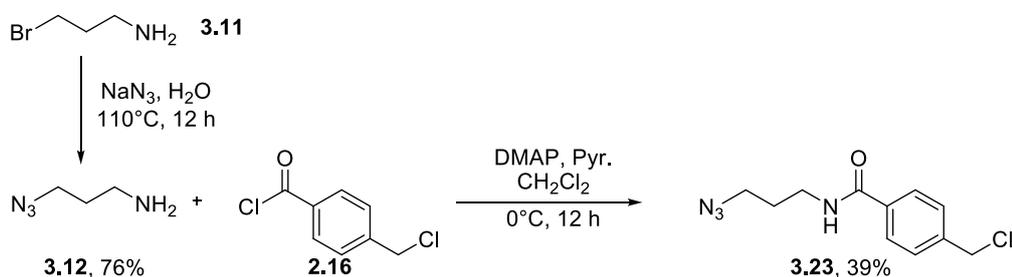
störende Faktor bei der Reaktion das Biotin-Azid sein könnte. Auf die Durchführung weiterer Kupplungsmethoden wurde an dieser Stelle der Arbeit verzichtet, da bei der Vielzahl der Anwendungsmöglichkeiten eine Selektion getroffen werden muss. Die meisten Reaktionen der Click-Chemie wurden in der Literatur außerdem unter den so genannten *Standardbedingungen* durchgeführt, welche aber bei der Darstellung des Biotin-NHC-Komplexes zu keinem Erfolg geführt hatten.

Die Synthese sollte nun also über den umgekehrten Weg erfolgen. Hierfür war es zunächst notwendig das Biotin-Alkin-Derivat **3.9** zu synthetisieren, aber auch, einen völlig neuen NHC-Komplex darzustellen. Dieser benötigte nun statt des zuvor verwendeten Alkin-Rest eine Azid-Funktionalität.

3.3.2 Biotin-Alkin und NHC-Azid

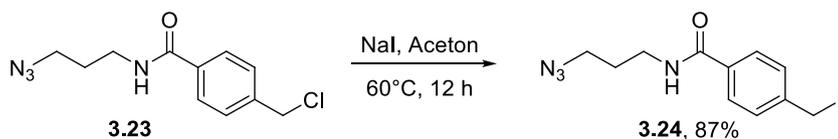
Da bereits ein geeignetes Amin zur Synthese des Biotin-Azides synthetisiert wurde, wurde die Darstellung des neuen Imidazoliumsalzes nach *Grubbs* direkt durchgeführt.³⁹

Im ersten Schritt der Synthese konnte unter Verwendung von 3-Azidopropylamin **3.12** **V 3.1** und 4-Chlormethylbenzoylchlorid **2.16** das Amid **3.23** mit moderaten 39% Ausbeute **V 3.2** erhalten werden. Es galt zunächst ein geeignetes Substrat darzustellen, aus diesem Grund wurde an dieser Stelle auf eine Optimierung der Reaktion verzichtet (Schema 3.17).



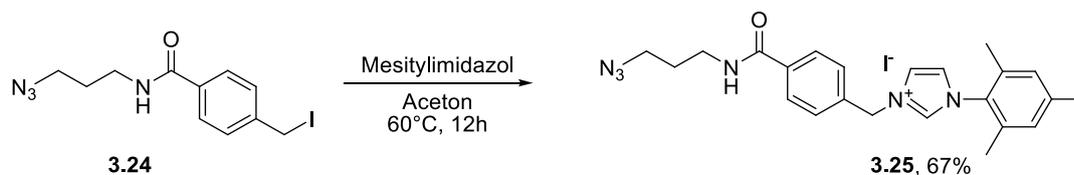
Schema 3.17.: Darstellung des Amids **3.23**.

V 3.3 Die anschließende *Finkelstein*-Reaktion ließ sich hingegen mit einer guten Ausbeute von 87% durchführen (Schema 3.18).



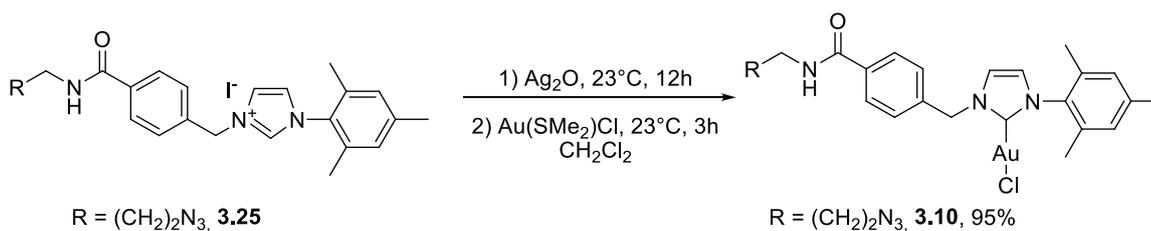
Schema 3.18.: Finkelstein-Reaktion.

V 3.4 Die Synthese des Imidazoliumsalzes **3.25** erfolgte mit guten 67% Ausbeute (Schema 3.19).



Schema 3.19.: Synthese des Imidazoliumsalzes **3.25**.

V 3.5 Die Synthese des Gold-Komplexes **3.10** nach *Nolan*⁴⁰ erfolgte mit einer sehr guten Ausbeute von 95%.



Schema 3.20.: Darstellung des NHC-Gold-Komplexes **3.10**.

Bei diesem Gold-Komplex wurden wieder Kristalle erhalten, welche mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurden. Die Struktur des Komplexes ließ sich also verifizieren.

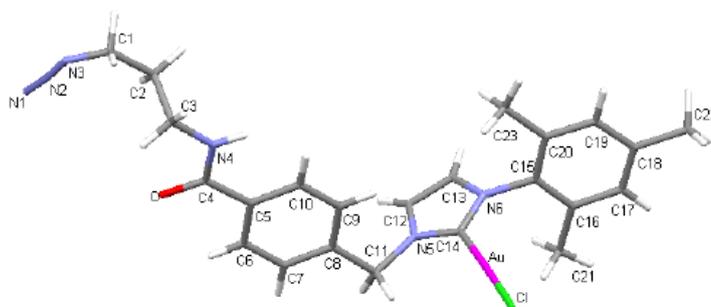
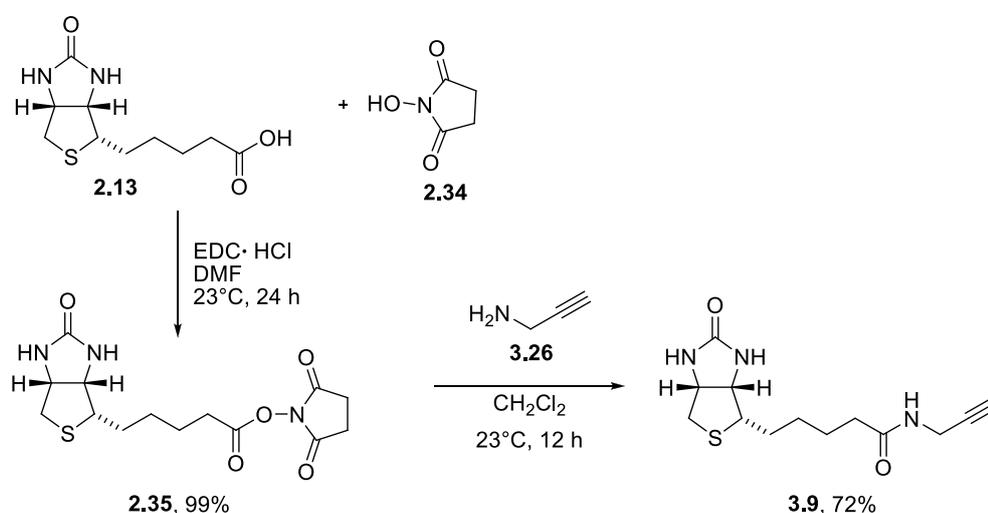


Abbildung 3.5.: Kristallstruktur der Verbindung **3.10**.

Nachdem die Darstellung eines weiteren funktionalisierten Gold-Komplexes mit der gewünschten Linkerfunktion durchgeführt werden konnte, musste nun noch das Biotin-Alkin-Derivat dargestellt werden.

In der Literatur fanden sich viele Darstellungsmöglichkeiten für das gewünschte Biotin-Derivat **3.9**.⁸¹ Es wurde eine Synthese über den Biotin-Aktivester **2.35** gewählt und im zweiten Schritt eine Aminolyse mit Propargylamin.⁵⁴ Die Darstellung des Aktivesters erfolgte mit einer Ausbeute von 99% und das Alkin **3.9** konnte mit einer Ausbeute von 72% erhalten werden (Schema 3.21.). V 3.13

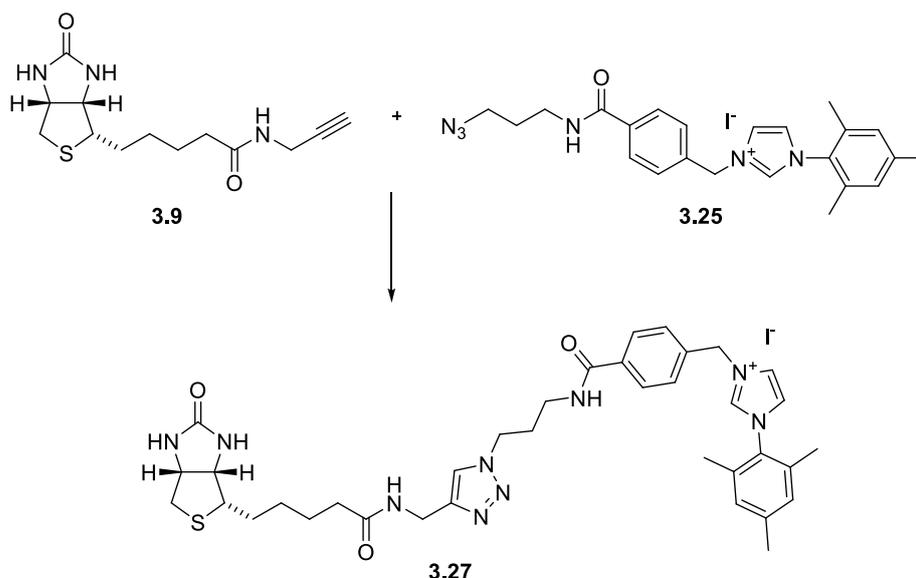


Schema 3.21.: Darstellung des Biotin-Alkins **3.9**.

Der Vorteil bei dieser Reaktion war, dass die Reaktivität des Aktivester schon ausreichend war und die Zugabe eines Kupplungsreagenzes, wie bei der Synthese des Biotin-Azids entfiel. In der Literatur jedoch war die Synthese mit einer Reaktionsdauer von zwei Stunden bei Raumtemperatur bei einer Ausbeute von 97% angegeben. Dieses Ergebnis konnte trotz mehrmaliger Durchführung nicht reproduziert werden und die Reaktionsdauer wurde zusätzlich auf 24 Stunden ausgedehnt.

Mit diesen beiden nun verfügbaren Substraten konnte die Darstellung des Biotin-NHC-Komplexes unter Verwendung der Click-Chemie untersucht werden (Schema 3.22.).

⁸¹ Ausgewählte Übersichten: a) S. Aoki, N. Matsuo, K. Hanaya, Y. Yamada, Y. Kageyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3405-3413; b) J. I. Gavriljuk, U. Wuellner, C. F. Barbas, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 1421-1424.



Schema 3.22: Darstellung des Biotin-NHC-Derivates **3.27** über das Imidazoliumsalz **3.25**.

Die durchgeführten Synthesen sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

Tabelle 3.3.: Durchgeführte Kupplungsmethoden.

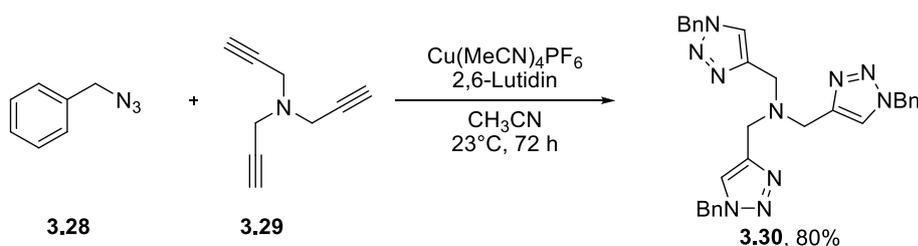
Nr.	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	0.06 Äq. CuBr, 0.2 Äq. Ascorbinsäure	kein Produkt
2	1.2 Äq. CuBr, 4.4 Äq. Ascorbinsäure	kein Produkt
3	0.06 Äq. CuBr, 0.06 Äq. TBTA	kein Produkt
4	1.0 Äq. CuBr, 0.2 Äq. Ascorbinsäure,	kein Produkt
5	0.01 Äq. [Cu(CH ₃ CN ₄)PF ₆], 0.01 Äq. TBTA	kein Produkt
6	0.1 Äq. CuSO ₄ , 0.2 Äq. DIPEA, 0.2 Äq. Na-Ascorbat	50%

Zunächst sollte mit der Kupplung des Imidazoliumsalzes **3.25** begonnen werden. Hierfür erschien es sinnvoll, zurück zu den Bedingungen von *Zeitler* und *Mager* zu gehen, mit welchen bereits ein Imidazoliumsalz erfolgreich gekuppelt werden konnte (Tabelle 3.3, Eintrag 1).⁷⁸ Wie in der Literatur angegeben, wurden die beiden zu kuppelnden Edukte mit einer katalytischen Menge CuBr und Ascorbinsäure versetzt.

Die Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie überprüft, als jedoch nach 48 Stunden kein Umsatz zu erkennen war, wurde die Reaktion abgebrochen.

Bezugnehmend auf die von *Elsevier* entwickelte Theorie, dass katalytische Mengen an Kupfer für die Reaktion nicht ausreichend sind, wurde beschlossen, die Reaktion erneut unter Verwendung stöchiometrischer Mengen Kupfer und Ascorbinsäure durchzuführen. Außerdem wurde beschlossen, die Reaktionsdauer zu verlängern (Tabelle 3.3, Eintrag 2).⁷⁷ Nach fünf Tagen konnte jedoch auch bei dieser Methode kein Umsatz erkannt werden und die Reaktion wurde abgebrochen. **V 3.19b**

Bei einer solch langen Reaktionszeit kann das Arbeiten unter inerter Atmosphäre ein Problem darstellen. Wie bereits mehrfach erwähnt ist die thermodynamische Instabilität von Cu(I) eine große Herausforderung für die Wahl der richtigen Reaktionsbedingungen. Zur besseren Stabilität der Kupferquelle wird oft unter Zusatz von Liganden gearbeitet, damit zumindest eine gewisse Stabilität der Cu(I)-Ionen gewährleistet wird. Studien zur Wahl des richtigen Liganden für die Reaktion finden sich bei *Sharpless*.⁸² Als besonders herausragend stellte sich hier Tris-(benzyltriazolylmethyl)amin **3.30** (TBTA) heraus, das Click-Produkt aus Tripropargylamin **3.29** und Benzylazid **3.28** (Schema 3.23.).



Schema 3.23.: Darstellung von TBTA nach *Fokin*.

V 3.15 Die Darstellung dieses Liganden erfolgte mit $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ und 2,6-Lutidin als Base.^{82,83} Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 80% erhalten werden und wurde anschließend bei der Synthese des Biotin-NHC-Komplexes **3.27** eingesetzt.

Nach *Fokin* ist es bei den am häufigsten in der Click-Chemie angewandten Methoden eigentlich nicht von Nöten, einen Liganden wie TBTA zu verwenden. Allerdings haben

⁸² T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.

⁸³ J. E. Hein, L. B. Krasnova, M. Iwasaki, V. V. Fokin, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 238-246.

Studien gezeigt, dass gerade bei reaktionsträgen Substraten die Zugabe eines solchen Liganden hilfreich sein kann, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen. Mit Blick auf diese vielversprechenden Aussagen wurde nun versucht, das gewünschte Zielmolekül darzustellen.

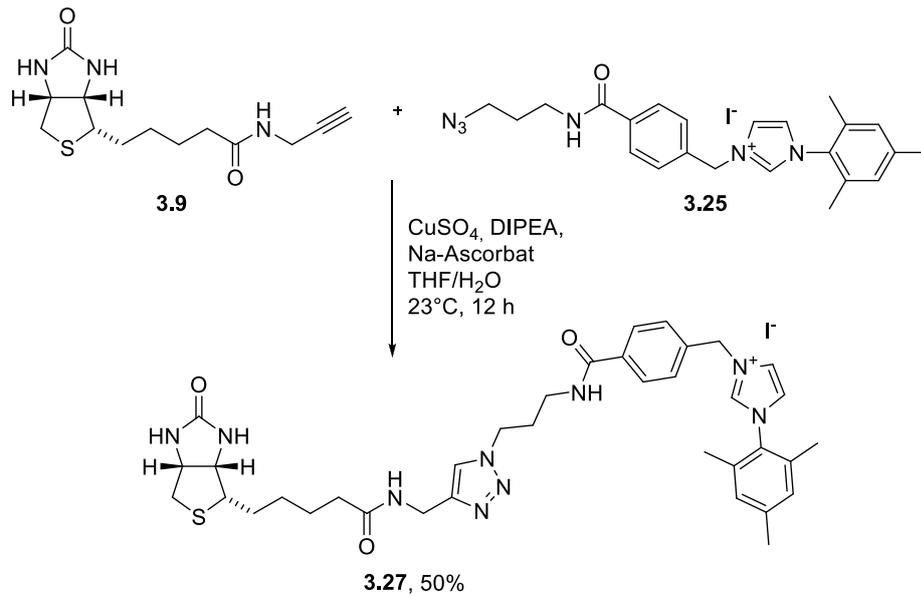
V 3.19c Es sollten hierbei zunächst die Reaktionsbedingungen von *Zeitler* und *Mager* mit Zugabe von TBTA untersucht werden (Tabelle 3.3., Eintrag 3).^{78, 82} Es erfolgte die Umsetzung des Biotin-Alkins **3.9** und des NHC-Azids **3.25** mit Cu(I)Br und TBTA in einem *t*-BuOH/Wasser-Gemisch bei Raumtemperatur. Jedoch zeigte sich, dass auch die Zugabe dieses beschleunigenden Liganden nicht den gewünschten Erfolg brachte. Das Produkt konnte nicht erhalten werden.

Da bei dieser Reaktion die Beschleunigung im Vordergrund stand, wurde nun noch untersucht, ob eventuell doch der gewählte Kupfer-Katalysator der Grund für das

V 3.19d Misslingen sei. Aus diesem Grund wurde nun [Cu(MeCN)]₄PF₆ als Kupfer-Quelle untersucht, da nach *Fokin* TBTA bei dieser Methode als Ligand für eine Stabilisierung des Kupfer-Katalysators dient (Tabelle 3.3., Eintrag 5).⁸³

Die Vorschrift sieht eine Reaktionszeit von 24 Stunden vor, mit einer erreichbaren Ausbeute von 84%. Bei den hier verwendeten Substraten zeigte sich jedoch bei der Reaktionskontrolle nach 24 Stunden mittels Dünnschichtchromatographie, dass keine Reaktion stattgefunden hatte. Aus diesem Grund wurde die Reaktionszeit verdoppelt. Nachdem allerdings nach 48 Stunden auch kein Umsatz erkennbar war, wurde der Ansatz verworfen.

V 3.19e An diesem Punkt der Synthese erschien es zunächst, als ob die Kupfer(I)-katalysierte Darstellung eines Biotin-NHC-Komplexes über einen 1,2,3-Triazolring als Linker nicht die geeignete Methode zur Synthese wäre. Bevor jedoch eine neue Kupplungsmethode untersucht werden sollte, wurde beschlossen die Reaktion noch ein letztes Mal unter Verwendung der *Standardbedingungen* durchzuführen (Tabelle 3.3., Eintrag 6).⁶⁹



Schema 3.24.: Darstellung des Biotin-NHC-Komplexes **3.27**.

Hierfür wurden ein Äquivalent des Imidazoliumsalzes **3.25**, 1.1 Äquivalente der Biotin-Komponente **3.9** mit 0.2 Äquivalenten DIPEA, 0.2 Äquivalenten Natriumascorbat und 0.1 Äquivalenten CuSO_4 in einem mehrfach entgasten Gemisch aus THF/Wasser gelöst und zur Reaktion gebracht. Nach 24 Stunden wurde die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet. Es konnten 50% eines amorphen braunen Feststoffes erhalten werden, welcher nun weiter charakterisiert werden sollte.

Zunächst wurde versucht, das Substrat mittels NMR-Spektroskopie zu charakterisieren. Hierbei zeigte sich jedoch, dass diese Methode nicht aussagekräftig genug ist, um genau zu bestimmen, ob das Kupplungs-Produkt **3.27** entstanden ist.

Im ^1H -NMR-Spektrum ließen sich die charakteristischen Signale des Biotin-Alkins finden und die des Imidazoliumsalzes **3.25**. Allerdings sollte ein neues Singulett im Bereich $\delta = 7\text{--}8$ zu finden sein, welches dem 1,2,3-Triazolring zugeordnet werden kann (Abbildung 3.6).

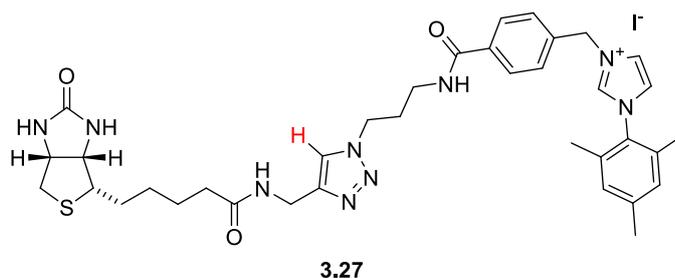


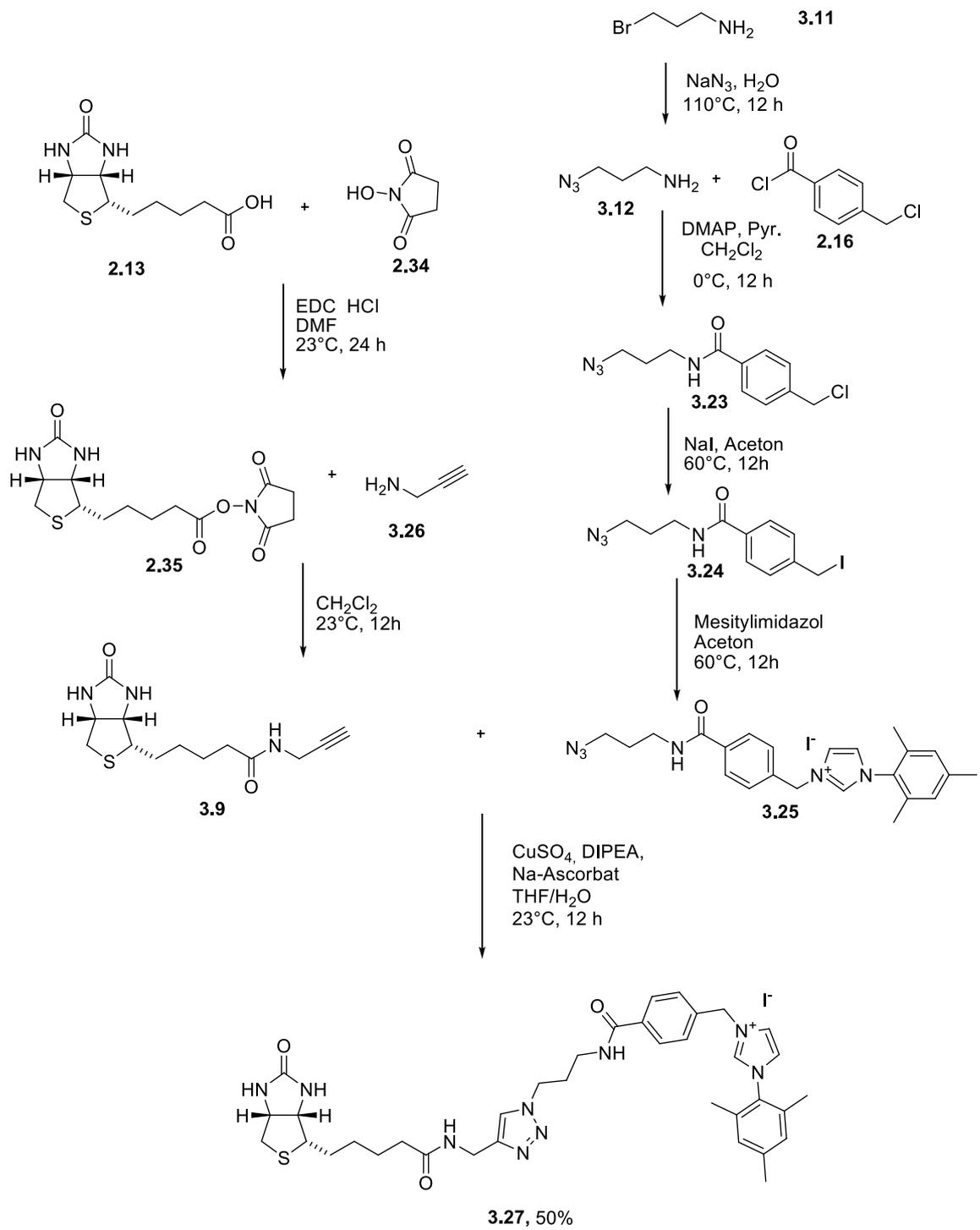
Abbildung 3.6.: Charakteristisches Proton für das ^1H -NMR-Spektrum.

Genau in diesem Bereich finden sich auch die aromatischen Protonensignale und nur eine genaue Integration der Signale kann über den Erfolg der Reaktion Aufschluss geben. Hierbei fiel dann auf, dass sich ein zusätzliches Proton im aromatischen Bereich finden ließ. Leider stellt sich das gleiche Problem im ^{13}C -NMR-Spektrum. Es sollten sich zwei neue Signale des Triazolrings finden lassen, aber auch hier wurden diese Signale von den aromatischen Kohlenstoffatomen überlagert.

Einen ersten Hinweis für das Gelingen der Reaktion lieferte allerdings die Tatsache, dass im Vergleich zum Ausgangsmaterial, dem Biotin-Alkin, zwei charakteristische Signale fehlten. Die beiden Signale der Dreifachbindung des Alkins **3.9** hätten deutlich bei $\delta = 80.8$ und 72.2 erkennbar sein müssen.

Ein Massenspektrum gab schließlich den gewünschten Beweis, dass das Produkt erhalten werden konnte. Die Masse des Kations der Verbindung findet sich bei $m = 684.4$ und war deutlich zu erkennen.

Mit der erfolgreichen Synthese des Triazols **3.27**, war nun ein großer Schritt zur Fertigstellung des Zielmoleküls gelungen. Unter den *Standardbedingungen* der Click-Chemie lässt sich also ein Imidazoliumsalz mit entsprechender Linker-Funktion an ein Biotin-Molekül koppeln. Beide Edukte sind in einer einfachen Synthese zugänglich (Schema 3.25).



Schema 3.25.: Vollständige Synthese des Biotin-NHC-Komplexes.

3.3.3 Darstellung des Biotin-NHC-Gold-Komplexes 3.8

Weitergehend musste nun noch die Synthese des gewünschten Gold-Komplexes **3.8** erfolgen (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4.: Durchgeführte Synthesen zur Darstellung des Gold-Komplexes.

Nr.	Edukte	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	Biotin-Alkin, 3.10	0.1 Äq. CuSO ₄ , 0.2 Äq. DIPEA, 0.2 Äq. Na-Ascorbat	kein Produkt
2	3.27	Ag ₂ O, Au(SMe ₂)Cl, CH ₂ Cl ₂	kein Produkt
3	3.27	Ag ₂ O, Au(SMe ₂)Cl, MeOH	kein Produkt
4	3.27	<i>t</i> -BuOK, Au(SMe ₂)Cl, MeOH	67%

Hierfür sollte zunächst versucht werden, den bereits zuvor synthetisierten Gold-Komplex **3.10** *via* Click-Chemie direkt an das Biotin-Alkin-Derivat **3.9** zu koppeln (Tabelle 3.4).

V 3.20a Da bereits bei der vorhergegangenen Synthese die Verwendung von CuSO₄, Natriumascorbat und DIPEA in einem entgasten THF/Wasser-Gemisch Erfolg gezeigt hatte, sollte diese auch hier angewendet werden (Tabelle 3.4, Eintrag 1).⁶⁸

Es stellte sich jedoch heraus, dass diese Methode nicht erfolgsversprechend war. Nach einiger Zeit zeigte sich am Reaktionsgefäß ein Goldspiegel und nachdem über Nacht gerührt wurde, wurde die Reaktion abgebrochen. Die Analytik ergab zudem, dass der gewünschte Gold-Komplex **3.8** nicht erhalten werden konnte.

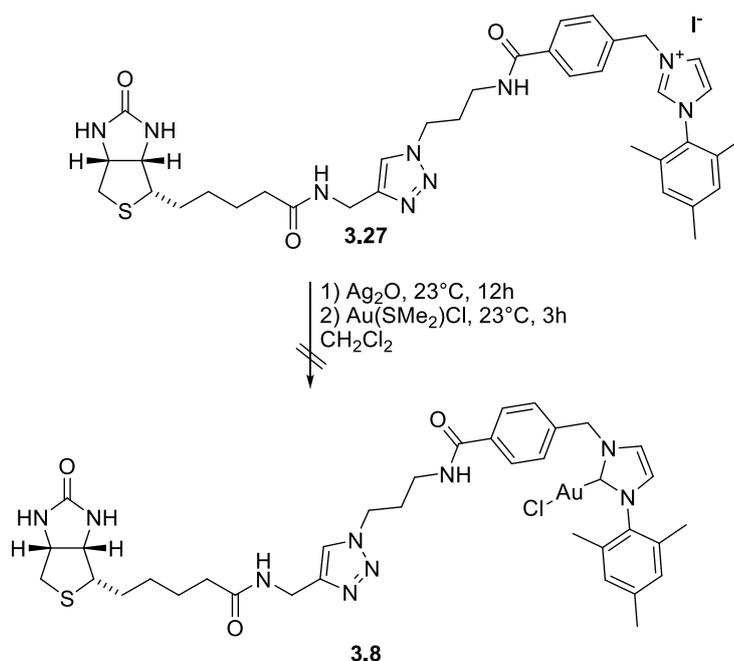
An dieser Stelle kam die Vermutung auf, dass eventuell eine Transmetallierung am Carben-Kohlenstoffatom auftreten könnte.⁸⁴ Der Austausch von Gold gegen das bei der Click-Chemie verwendete Kupfer ergäbe dann die Darstellung des Kupfer-

⁸⁴ Ausgewählte Beispiele: a) A. J. Arduengo III, H. V. R. Dias, J. C. Calabrese, F. Davidson, *Organometallics* **1993**, *12*, 3405-3409; b) M. L. Teyssot, A. S. Jarrousse, A. Chevy, A. de Haze, C. Beaudoin, M. Manin, S. P. Nolan, S. Dièz-Gonzales, L. Morel, A. Gautier, *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 314-318; c) C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916-2927.

Komplexes. Da gerade die ungesättigten Metall-NHC-Komplexe dafür bekannt sind, dass die Rückbindung vom Metall zum Carben-Kohlenstoffatom schwächer ist als bei den gesättigten NHC's, liegt dieser Verdacht nahe.⁵ Genau diese Tatsache wird auch bei der Synthese des Gold-Komplexes nach *Nolan* ausgenutzt.⁴⁰ Hier findet eine Transmetallierung zwischen Silber und Gold statt, um den gewünschten Gold-Komplex zu synthetisieren.

Für den möglichen Austausch und somit die ungewollte Darstellung des NHC-Kupfer-Komplexes konnte allerdings kein Beweis gefunden werden. Weil jedoch auch zuvor alle Versuche zur Darstellung eines NHC-Gold-Komplexes scheiterten und die Verwendung des Imidazoliumsalzes **3.25** und des Biotin-Alkin **3.9** erfolgreich und reproduzierbar war, wurde beschlossen, die Darstellung des Gold-Komplexes mit dem Triazol **3.27** durchzuführen.

Hierfür sollten zunächst die Bedingungen nach *Nolan* angewendet werden, unter **V 3.20b** welchen bereits alle anderen Gold-Komplexe erfolgreich synthetisiert werden konnten (Tabelle 3.4., Eintrag 2).⁴⁰ Das Ausgangsmaterial wurde in absolutem Dichlormethan gelöst und mit Silber(I)oxid und Dimethylsulfidgold(I)chlorid umgesetzt. Es zeigte sich direkt zu Beginn der Synthese ein großes Problem. Das Ausgangsmaterial war nur sehr schwer löslich in Dichlormethan und am Ende der Synthese zeigte sich, dass die gewählte Methode nicht die geeignete war. Der gewünschte Gold-Komplex **3.8** konnte nicht synthetisiert werden (Schema 3.26).



Schema 3.26.: Versuchte Darstellung der Verbindung 3.8.

Das Problem der Löslichkeit in Dichlormethan war ausschlaggebend für den Misserfolg der Reaktion. Es musste ein besser geeignetes Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gefunden werden.

Die Wahl fiel hier auf Methanol, da sich im Laufe der Synthese des Biotin-Imidazoliumsalz-Substrates gezeigt hatte, dass dieses in diesem Lösungsmittel sehr gut löslich war. In der Arbeitsgruppe wurde parallel an wasserlöslichen, ionischen NHC-Gold-Komplexen gearbeitet, dadurch war bekannt, dass Methanol als Lösungsmittel die Synthese nicht beeinträchtigt. Es erfolgte also der Austausch von Dichlormethan durch Methanol und die Synthese wurde wieder nach *Nolan* durchgeführt (Tabelle 3.4., Eintrag 3).⁴⁰ Die Löslichkeit des Startmaterials stellte nun keine Schwierigkeit mehr dar, allerdings konnte nach dieser Methode der gewünschte Gold-Komplex 3.8 nicht erhalten werden. Es konnte auch nicht herausgefunden werden, welches der störende Faktor der Reaktion ist. Es wurde vermutet, dass durch die elektronische Beschaffenheit und die Struktur des Ausgangsmaterials entweder die Darstellung des benötigten Silber-Komplexes nicht erfolgte oder aber der Metall-Austausch von Silber und Gold nicht stattfinden konnte.

Letztere Vermutung wurde durch die Tatsache unterstrichen, dass es in der Literatur Hinweise dafür gab, dass der am Biotin befindlichen Schwefel das Gold komplexiert und somit eine Weiterreaktion verhindert.⁴⁸

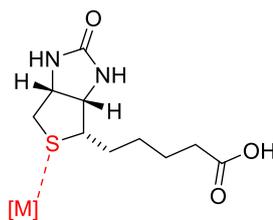
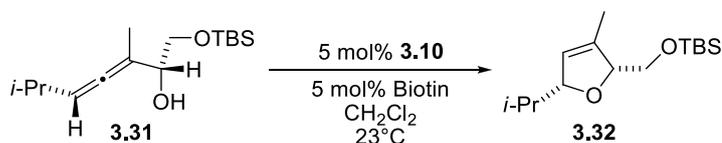


Abbildung 3.7.: Vermutete Komplexierung des Golds.

Hierfür wurde ein einfaches Kontrollexperiment zur Hilfe genommen. Biotin wurde mit dem NHC-Azid-Gold-Komplex **3.10** in Dichlormethan versetzt und unter Zugabe des Allens **3.31** wurde die katalytische Reaktivität überprüft. Im Falle einer Komplexierung ist zu erwarten, dass die Cycloisomerisierung entweder gar nicht oder sehr langsam ablaufen sollte. Eine Hemmung des Katalysators konnte in diesem Fall beobachtet werden, die Reaktion verlief wesentlich langsamer und zeigte keinen vollständigen Umsatz an (Schema 3.27.). Nach fünf Tagen Reaktionszeit wurde aus diesem Grund die Reaktion abgebrochen. Im Vergleich dazu verläuft die Cycloisomerisierung unter Verwendung des NHC-Gold-Komplexes **3.10** ohne Zugabe von Biotin schneller. Nach 24 Stunden konnte hier vollständiger Umsatz erzielt werden (Kapitel 5.2, Tabelle 5.1).

V 5.21



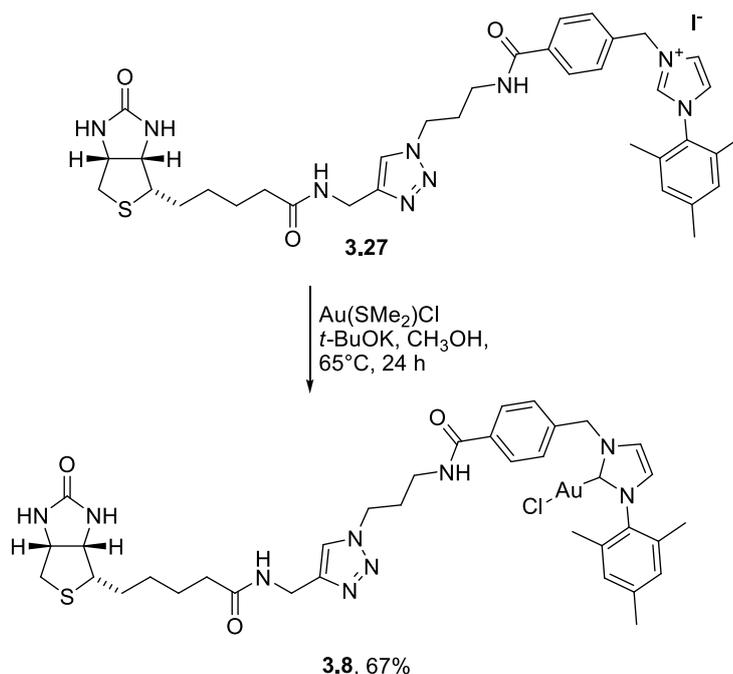
Schema 3.27.: Kontrollexperiment.

In der Arbeitsgruppe wurden von *K. Belger* parallel Studien zur Darstellung von ionischen NHC-Gold-Komplexen durchgeführt und es konnte auf die bereits gesammelte Erfahrung im Umgang mit den polaren Molekülen zurückgegriffen werden.

Bei der Darstellung dieser Gold-Komplexe wurde ein Protokoll von *Li* zugrunde gelegt (Tabelle, 3.4, Eintrag 4).⁸⁵ Das Imidazoliumsalz wurde in absolutem Methanol gelöst und mit einer starken, nicht nucleophilen Base (*t*-BuOK), versetzt. Anschließend wurde nur das Dimethylsulfidgold(I)chlorid hinzugegeben. Da *t*-BuOK in Lösung jedoch durch die Ausbildung komplexer Strukturen einen Teil seiner Reaktivität verliert, wurde die Reaktion über Nacht bei 65 °C gerührt.

V 3.20d

⁸⁵ W. Wang, J. Wu, C. Xia, F. Li, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3440-3445.



Schema 3.28.: Darstellung der Verbindung **3.8**.

Anschließende Aufarbeitung lieferte dann zunächst einen weißen, amorphen Feststoff, der einer genauen Analytik unterzogen wurde.

Genau wie bei der Darstellung des Biotin-Salz-Komplexes **3.27** stellte sich hier nun bei der NMR-Analyse ein großes Problem: das einzige charakteristische Merkmal für den Erfolg der Reaktion ist das Fehlen des Signals des Carben-Protons im ¹H-NMR-Spektrum. Da dieses Proton jedoch acid ist, kann auch schon der Austausch bei deuterierten Lösungsmitteln von D und H im Imidazoliumsalz zum Fehlen dieses Signals führen.

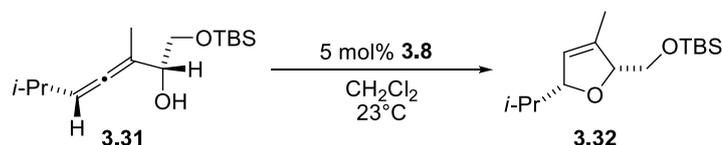
Zunächst ergab das ¹H-NMR-Spektrum aber, dass das Signal des Carben-Protons bei $\delta=9.97$ nicht mehr vorhanden war.

Auch bei der Analyse im ¹³C-NMR-Spektrum stellte sich ein ähnliches Problem wie bei der Analyse des Biotin-Salz-Komplexes **3.27** und es musste wieder mit Hilfe der Masse ermittelt werden, ob der gewünschte Gold-Komplex erhalten werden konnte. Die eigentliche Masse des Gold-Komplexes **3.8** ($m = 915.2720$) konnte jedoch nicht ermittelt werden. Aus der Synthese der vorangegangenen Gold-Komplexe war jedoch bekannt, dass bei einer Messung häufig ein Austausch von Cl und CN am Gold-Komplex stattfindet. Dies ist zum einen dadurch bedingt, dass die Probe in Acetonitril gelöst und

oft im sauren Medium gemessen wird. Zu erwarten war also auch noch eine Masse bei $m = 907.3032$, welche dann tatsächlich nachgewiesen werden konnte.

Auch die tiefergehende Analytik, HSQC, COSY, HMBC und HRMS führten schließlich zu der Erkenntnis, dass auf diese Weise das gewünschte Zielmolekül **3.8** erhalten werden konnte.

Die katalytische Reaktivität des so dargestellten Biotin-NHC-Gold-Komplexes musste nun überprüft werden. Hierfür wurde wieder das Allen **3.31** herangezogen und in Dichlormethan gelöst, bevor die Zugabe von 5 mol% Katalysator erfolgte. Mittels Dünnschichtchromatographie wurde der Verlauf der Reaktion dokumentiert und es zeigte sich, dass die Reaktion sehr langsam verlief. Es kommen zwei mögliche Ursachen infrage. Zum einen ist der Biotin-NHC-Gold-Komplex sterisch sehr anspruchsvoll. Dies könnte eine Koordination von Gold an die allenische Doppelbindung stören. Zum anderen besteht nach wie vor das Problem der Löslichkeit in Dichlormethan. Dieses Lösungsmittel wurde allerdings für eine bessere Vergleichbarkeit des ungebundenen NHC-Gold-Komplexes mit Azid-Linker und des hier verwendeten benötigt. Nach 24 Stunden konnte ein Umsatz von ca. 80% festgestellt werden und die Reaktion wurde abgebrochen. Der dargestellte NHC-Gold-Komplex **3.8** wies also katalytische Aktivität, auch ohne Zugabe eines Additivs, auf (Schema 3.29.).



Schema 3.29.: Cycloisomerisierung.

Mit diesen Ergebnissen konnte nun mit einer Studie zur Bindung des Biotin-NHC-Gold-Komplexes an Streptavidin begonnen werden.

3.4 Bindungsstudien des Biotin-NHC-Gold-Komplexes mit Streptavidin

In der Literatur hat sich neben verschiedenen nicht-kovalenten Verknüpfungsmethoden von Proteinen und kleinen Molekülen, eine Bindung immer wieder als besonders stabil herausgestellt.⁸⁶ Hierbei handelt es sich um die Bindung von Streptavidin, einem homotetrameren Protein, zu Biotin, auch bekannt als Vitamin H. Diese starke Affinität wird in der Forschung und bei der Aufklärung von biochemischen Prozessen immer wieder ausgenutzt. Dieses ideale System wird hierbei durch verschiedene Vorteile charakterisiert:

Zum einen findet sich zwischen Streptavidin und Biotin eine sehr hohe Affinitätskonstante ($K_d \sim 10^{15} \text{ M}^{-1}$), höher als die für gewöhnlich gefundenen. Diese hohe Affinität gewährleistet eine hohe Stabilität, sobald sich der Komplex einmal gebildet hat. Änderungen des pH-Wertes, Chaotrope (chemische Verbindungen, die geordnete Wasserstoffbrückenbindungen zerstören) oder Waschungen können diesem Komplex dann keinen Schaden mehr zufügen.

Die vier Bindungsstellen im Streptavidin ermöglichen außerdem eine Vielzahl an Variationen der gewünschten Komplexierung, so ist es möglich, Gemische aus biotinylierten Produkten und beispielsweise Polymeren darzustellen.

Die geringe Größe des Biotins (244.31 Da) bietet den Vorteil, dass bei einer Verwendung in bioaktiven Molekülen die Aktivität nicht negativ beeinflusst wird. Zum Schluss lässt sich noch herausstellen, dass Streptavidin ein äußerst robustes Molekül ist und dieser Komplex selbst mit Biotin gebunden, noch harsche Reaktionsbedingungen übersteht, wodurch sich viele Anwendungen finden lassen.⁸⁷

Bei der folgenden Arbeit galt als Grundidee, den dargestellten Biotin-NHC-Gold-Komplex **3.8** in eine mit Streptavidin immobilisierte Matrix zu geben und dann unter Ausnutzung der hohen Affinität ein katalytisch aktives System zu schaffen.

⁸⁶ P. S. Stayton, S. Freitag, L. A. Klumb, A. Chilkoti, V. Chu, J. E. Penzotti, R. To, D. Hyre, I. Le Trong, T. P. Lybrand, R. E. Stenkamp, *Biomolecular Engineering* **1999**, *16*, 39-44.

⁸⁷ E. P. Diamandis, T. K. Christopoulos, *Clinical Chemistry* **1991**, *37*, 625-636.

Hierfür war es nun aber zunächst erforderlich zu testen, ob der dargestellte Biotin-NHC-Gold-Komplex **3.8** überhaupt mit Streptavidin eine Bindung eingeht (Abbildung 3.8.).

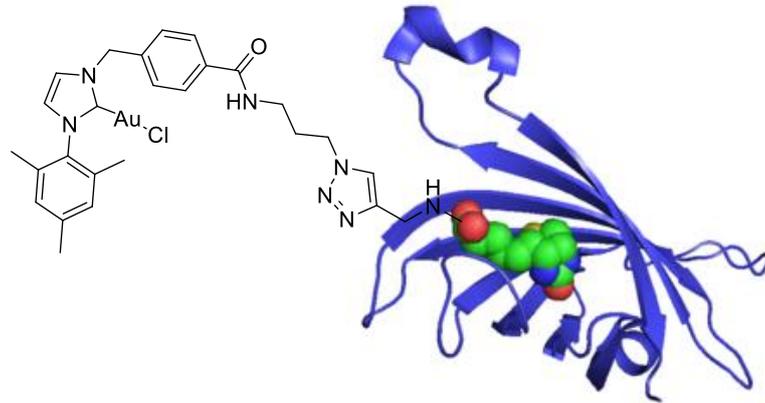


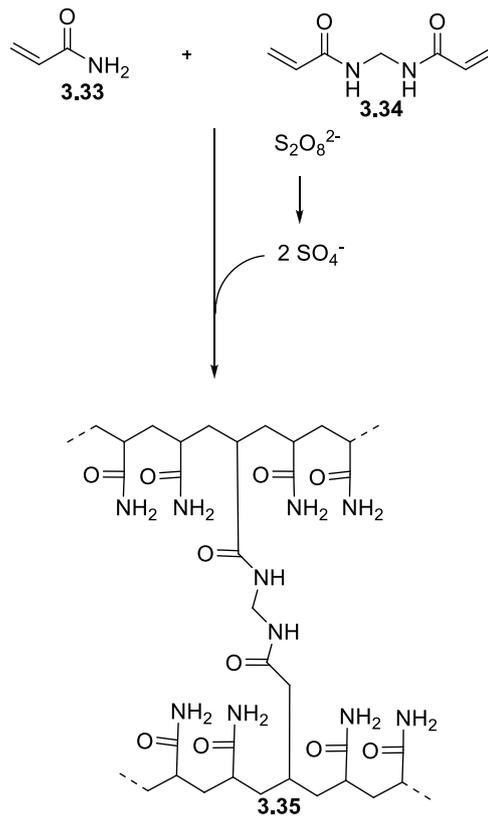
Abbildung 3.8.: Biotin-Streptavidin-Bindung mit dem Biotin-NHC-Gold-Komplex.⁸⁸

Bindungsstudien wurden von *M. Glettenberg* durchgeführt. Für die Überprüfung der Bindung wurden natives Streptavidin (nSTV) sowie bereits mit Biotin geblocktes Streptavidin (blocked-STV) als Kontrolle benutzt. Eine Bindung ist folglich nur mit dem freien nSTV möglich und sollte mittels Gelelektrophorese kontrolliert werden.

Als analytische Methode wurde hierbei die so genannte SDS-PAGE, sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (dt. Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamid-gelelektrophorese) gewählt, mit welcher es möglich ist, Proteine durch Denaturierung zu trennen. Als Matrix wird zur Trennung ein Gel aus Polyacrylamid **3.35** gewählt, welches durch Copolymerisation mit einem aktivierten Monomer **3.33** und einem Cross-Linker **3.34** gebildet wird (Schema 3.30.).⁸⁹

⁸⁸ <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/5a/Streptavidin.png/250px-Streptavidin.png>, 23.10.2012

⁸⁹ *Biochemistry*, (J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, Hrsg.), W. H. Freeman and Company, New York, **2006**, Vol.6, S. 71-73.



Schema 3.30.: Darstellung des Polyacrylamid-Gels.

Im ersten Schritt der SDS-PAGE muss das Protein in einer Lösung aus Natriumdodecylsulfat **3.36** gelöst werden. Dieses anionische Detergens dient dem Zweck, nicht-kovalenten Bindungen im Protein zu lösen. Disulfidbrücken können alternativ unter reduktiven Bedingungen gebrochen werden. Hierfür wird oft Mercaptoethanol **3.37** oder Dithioethriol **3.38** verwendet (Abbildung 3.9.).

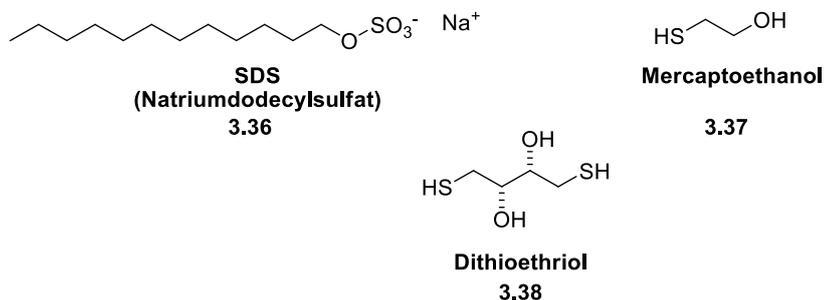


Abbildung 3.9.: Bei der SDS-Page verwendete Reagenzien.

Die Anionen des SDS binden nun an die Hauptkette des Proteins in einem Verhältnis von einem SDS auf je zwei Aminosäure-Rückstände. Dieser so gebildete Komplex aus SDS und dem denaturierten Protein besteht aus vielen negativen Ladungen, welche proportional zur Masse des Proteins sind.

Zum Nachweis wird das Protein nun auf das Polyacrylamid-Gel gegeben und eine elektrische Spannung angelegt. Hierdurch wandert das Protein auf dem Gel und kann nachher durch Anfärben mit Silber oder dem Anfärbereagenz Coomassie-Blau sichtbar gemacht werden.

Kleine Proteine wandern hierbei schneller durch das Gel als große, da diese bedingt durch ihre Größe, eher zurückgehalten werden.

Für die hier durchgeführte SDS-PAGE wurde zunächst eine Lösung des nSTV für 30 Minuten bei Raumtemperatur mit Biotin-TETBS (TETBS = 20 mM TRIS-Cl, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, 0.05% Tween-20, pH 7.5) inkubiert, um eine Blockierung des Streptavidins zu erzielen. Parallel wurde ein weiterer Ansatz mit nSTV und reinem TETBS angesetzt. Nach einer Aufreinigung wurde die Reinheit dieser beiden Proteinlösung mittels UV/Vis – Spektroskopie bestimmt.

Für die Bindungsstudien mussten nun noch Lösungen der Biotin-Liganden erstellt werden. Der Biotin-NHC-Gold-Komplex **3.8** und reines Biotin wurden jeweils in DMSO/PBS gelöst, so dass beide Lösungen eine Konzentration von 500 µM aufwiesen. Für die Experimente wurden dann noch unterschiedliche Lösungen zusammen pipetiert. Diese sind in Tabelle 3.5. aufgelistet.

Tabelle 3.5.: Zusammensetzung der Analyseproben.

Nr.	Probenzusammensetzung
1	6µL SDS broad range marker
2	1µL 500µM D-Biotin
3	2µL 5µM blocked-STV + 1µL 500µM D-Biotin
4	2µL 5µM blocked-STV
5	2µL 5µM nSTV + 1µL 500µM D-Biotin
6	2µL 5µM nSTV
7	6µL SDS broad range marker
8	1µL 500µM Biotin-NHC-Au-Compolex
9	2µL 5µM blocked-STV + 1µL 500µM Biotin-NHC-Au-Komplex
10	2µL 5µM blocked-STV
11	2µL 5µM nSTV + 1µL 500µM Biotin-NHC-Au-Komplex
12	2µL 5µM nSTV

Alle so dargestellten Proben wurden über Nacht bei 4°C im Dunkeln unter Rühren inkubiert.

Im Anschluss wurden die Proben 2-6 und die Proben 8-12 mit Natriumdodecylsulfat (SDS) versehen, was zur Folge hat, dass die Konzentration von DMSO der Proben auf 8.3% reduziert wurde. Die Proben wurden hierbei nicht auf 95°C erhitzt, um eine Denaturierung der Proteine zu vermeiden. Das Ergebnis ist in Abbildung 3.10. zu sehen.⁹⁰

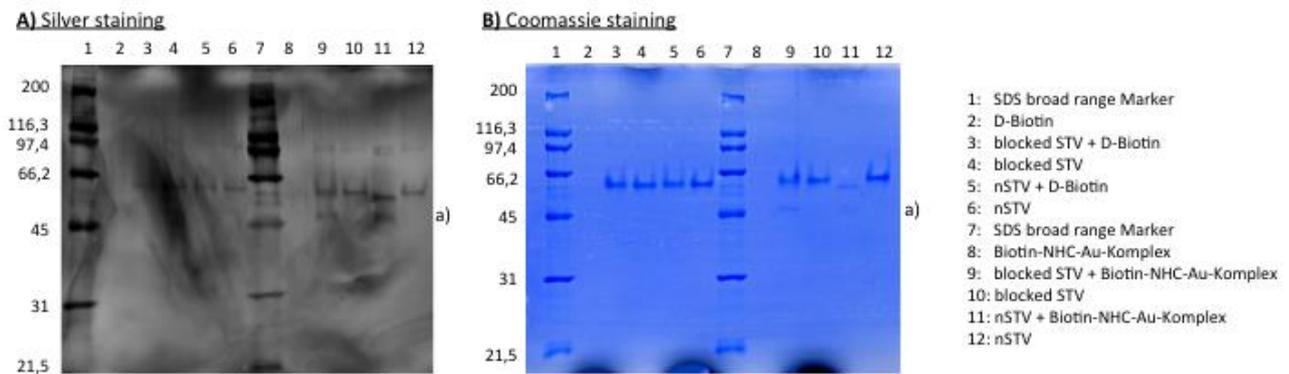


Abbildung 3.10.: Bilder der 12% SDS-PAGE nach **A)** Silber und **B)** Coomassie Färbung. Reihe 1 und 7: SDS broad range marker. Reihe 2: D-Biotin einzeln. Reihe 8: Biotin-NHC-Au-Komplex einzeln. Reihe 3-6: blockiertes STV und nSTV einzeln oder inkubiert mit D-Biotin. Reihe 9-12: blockiertes STV and nSTV einzeln or inkubiert mit Biotin-NHC-Au-Komplex. 1xManiatis, 50mA, 4°C, die Proben wurden nicht durch Erhitzen auf 95°C denaturiert.

In den Reihen 1 und 7 befindet sich zur Kontrolle der SDS-broad Range Marker. Der Biotin-NHC-Gold-Komplex **3.8** und reines Biotin konnten auf dem Gel nicht sichtbar gemacht werden, was in den Reihen 2 (reines Biotin) und 8 (Biotin-NHC-Gold-Komplex) deutlich wird. Die Reihen 3-6 zeigen zum einen das blockierte STV und das nSTV separat und mit Biotin. Wie erwartet zeigte sich hier keine Veränderung der Mobilität bei der Gelelektrophorese.

Im Vergleich hierzu zeigen die Reihen 9-12 das blockierte und das nSTV mit und ohne Biotin-NHC-Gold-Komplex. In Reihe 11 ist hierbei eine deutliche Veränderung der Mobilität zu erkennen. Hier befindet sich die Probe mit nativem Streptavidin versetzt mit dem Biotin-NHC-Gold-Komplex. Diese Veränderung indiziert deutlich eine erfolgreiche und spezifische Bindung von Streptavidin zu dem zuvor synthetisierten Gold-Komplex. Allerdings zeigt sich auch die Bildung eines bisher nicht identifizierten Nebenproduktes in den Reihen 9 und 11 (markiert mit „a“).

⁹⁰ Bindungsstudien von *M. Glettenberg*.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der dargestellte Biotin-NHC-Gold-Komplex eine effiziente Bindung mit nativem Streptavidin eingeht. Diese Tatsache wird unterstützt durch das Kontrollexperiment mit bereits durch Biotin geblocktem Streptavidin, da sich hier keine Bindung zeigte.

Der Ligand kann also für die Darstellung eines Nanoreaktors mit einer Matrix aus Streptavidin verwendet werden.

3.5 Kupferfreie Variante der Click-Chemie

Im Allgemeinen beschreibt der Begriff „Click-Chemie“ eine Reihe von Reaktionen aus der organischen Chemie, die selektiv unter milden Reaktionsbedingungen ablaufen. Wie bereits in Kapitel 3.1. erläutert, stellt eine der wichtigsten Reaktion hierbei die 1,3-dipolare *Huisgen*-Addition dar.⁵⁷ *Sharpless* gelang es unter Kupfer-Katalyse, die Reaktion nach *Huisgen* deutlich zu beschleunigen.⁶⁰

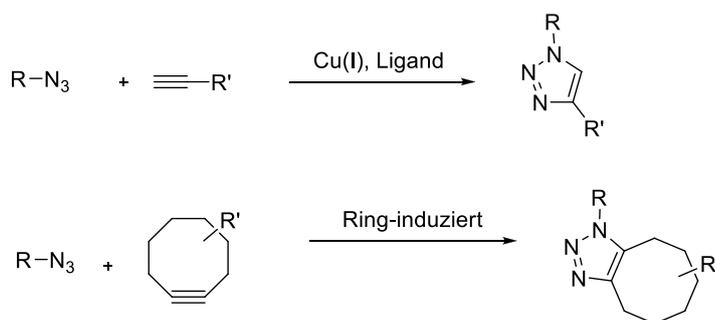
Allerdings stellt die Verwendung von Kupfer oftmals ein großes Problem dar. Wird die Reaktion zum Beispiel für die Darstellung von Medikamenten oder Biomolekülen verwendet, ist der Aspekt der Toxikologie entscheidend. Kupfer gilt hierbei als exogenes Metall in einer Zelle und kann schwache bis starke Auswirkungen auf den Metabolismus einer Zelle haben.^{91,92}

Wie aber nun Kupfer als Katalysator, welches nach *Sharpless* unbedingt zur Beschleunigung der Reaktion und zur Vermeidung drastischer Reaktionsbedingungen notwendig ist, umgehen? ⁶⁰ Als wichtiges Stichwort ist hier der Begriff der Ringspannung zu nennen. Bereits 1961 beschrieben *Krebs* und *Wittig* die Reaktion zwischen Cyclooctin, dem kleinsten stabilen Cycloalkin, und Phenylazid als „heftige, explosionsartig verlaufende Reaktion“, welche nur zu einem einzigen Produkt führte - dem 1,2,3-Triazol.⁹³

⁹¹ A. J. Link, D. A. Tirell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *100*, 1164-1165.

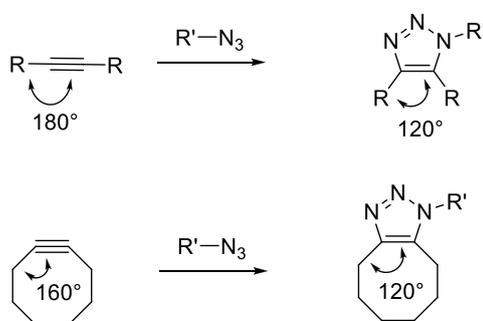
⁹² L. M. Gaetke, C. K. Chow, *Toxicology* **2003**, *189*, 147-163.

⁹³ G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3260-3275.



Schema 3.31.: Kupferfreie Variante der Click-Chemie.⁹⁴

Mit Blick auf die Bindungswinkel in beiden Molekülen wird schnell deutlich, warum die Reaktion von Cyclooctin spontan und derart heftig abläuft.⁹¹



Schema 3.32.: Bindungswinkel in linearen Alkinen und Cyclooctin.

Bei der Problemstellung einer Synthese eines Biotin-NHC-Gold-Komplexes wird ebenfalls eine störende Wirkung des Kupfers angenommen. Daher ist hierbei die Kupfer-freie Variante erwünscht. Allerdings musste hierfür zunächst ein geeignetes Cyclooctin-Derivat gefunden werden, da dieses als Brücke zwischen Biotin und dem NHC-Gold-Komplex fungieren sollte.

Ein geeignetes Substrat fand sich in den Arbeiten von *Bernadin*, welcher dieses bereits erfolgreich in der Kupfer-freien Variante der Click-Chemie einsetzen konnte.⁹⁵ Ausgehend von Cyclohepten wird in einer dreistufigen Synthese das gewünschte Substrat Cyclooct-1-in-3-glycolsäure **3.45** dargestellt. Die Umsetzung mit einem Azid liefert im Folgenden das gewünschte 1,2,3-Triazol. Im Falle der NHC-Azide, dem

⁹⁴ N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046-15047.

⁹⁵ A. Bernardin, A. Cazet, L. Guyon, P. Delannoy, F. Vinet, D. Bonnaffe, I. Texier, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 583-588.

Imidazoliumsalz **3.25** oder dem Gold-Komplex **3.10**, würden die Zielmoleküle wie folgt aussehen:

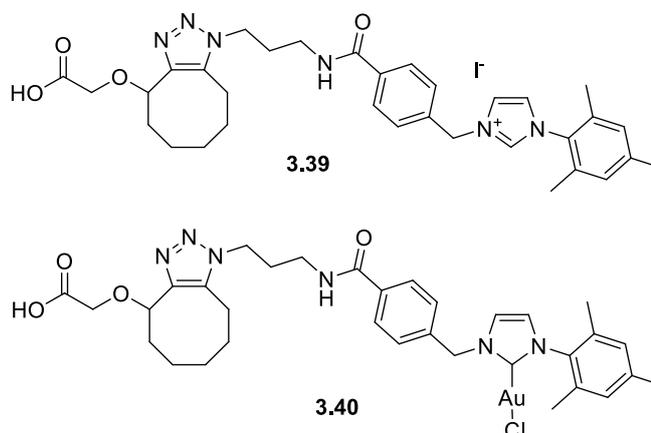


Abbildung 3.11.: Click-Produkte des Salzes und des Gold-Komplexes.

Anschließend sollte Biotin mit dem entsprechenden Molekül verknüpft werden. Alternativ wäre es möglich, zuerst das Biotin-Azid an das Cyclooctin-Derivat **3.45** zu koppeln und im Anschluss über die Säurefunktion des in Kapitel 2.4.3 vorgestellten NHC-Liganden in das Molekül einzubringen. Das mögliche Produkt sieht wie folgt aus:

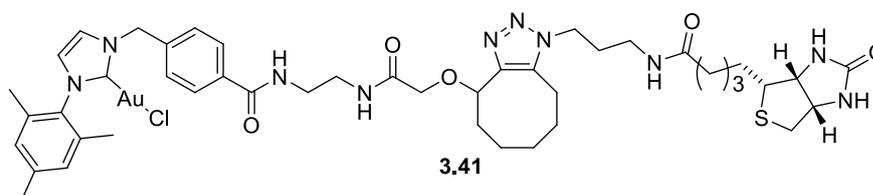


Abbildung 3.12.: Möglicher Biotin-NHC-Gold-Komplex.

Vorteil dieser Syntheseroute wäre die Umgehung der Click-Chemie unter Kupfer-katalysierten Bedingungen, allerdings ist die Synthese der Verbindung **3.41** sehr aufwendig, da zusätzlich zu den Edukten des Biotin-Azids und des NHC-Liganden noch das Cyclooctin-Derivat synthetisiert werden müsste. Außerdem könnte die Größe des Liganden die katalytische Reaktivität deutlich beeinflussen.

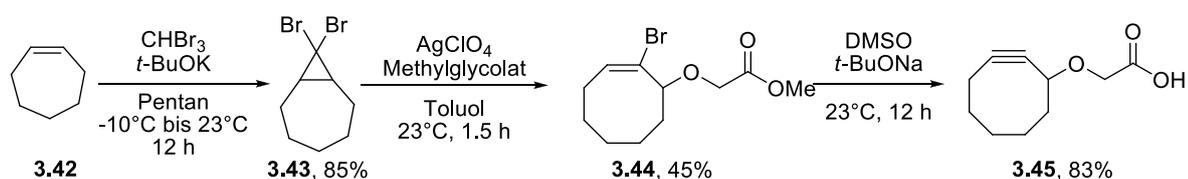
Zunächst wurde nun mit der Darstellung des Cyclooctin-Derivates begonnen. Ausgehend von Cyclohepten **3.42**, welches kommerziell erhältlich ist, wurde dieses im ersten Schritt mit Bromoform und *t*-BuOK in 85% Ausbeute in das gewünschte 8,8-Dibromobicyclo[5.0.1]octan **3.43** überführt werden. Im nächsten Schritt erfolgte eine nucleophile Ringöffnung mit Methylglycolat. Dieser Schritt bereitet bei der Synthese

V 3.21

V 3.22

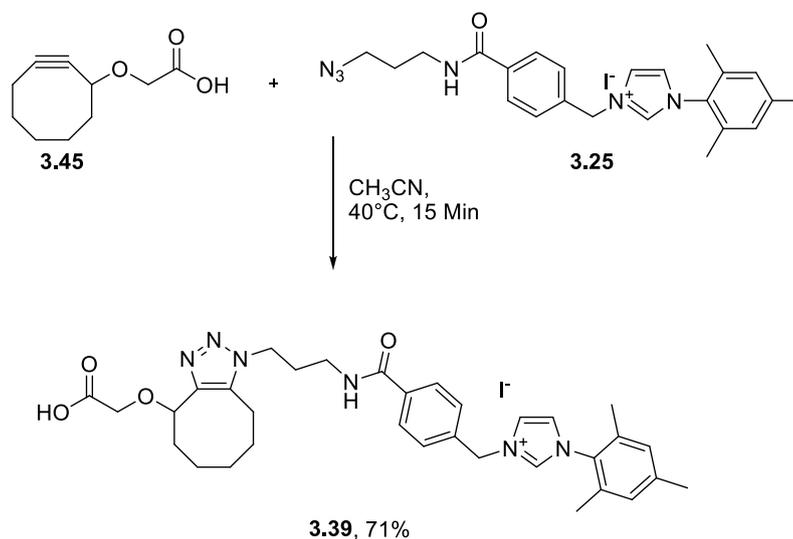
einige Schwierigkeiten, da das stark licht- und feuchtigkeitsempfindliche Silberperchlorat unbedingt streng unter Schutzgas gehalten werden musste und die Reaktion sofort nach Beendigung aufgearbeitet werden musste. Die Ausbeute des gewünschten Methyl-2-bromocyclooct-1-en-3-glycolats **3.44** betrug 45%. Auch bei der nun folgenden Darstellung des Cyclooctins **3.45** musste auf eine inerte Reaktionsführung geachtet werden. Die NMR-Spektroskopische Untersuchung zeigte lediglich die Spaltung des Esters. Durch Verwendung einer frischen Charge wasserfreien DMSO konnte die Synthese der Cyclooct-1-in-3-glycolsäure **3.45** mit einer guten Ausbeute von 83% durchgeführt werden.

V 3.23

Schema 3.33.: Darstellung des Cyclooctins **3.46**.

V 3.24

Die Überführung in das 1,2,3-Triazol **3.39** konnte nach einer literaturbekannten Vorschrift von *Carroll*⁹⁶ mit 71% Ausbeute durchgeführt werden. Das Cyclooctin wird hierbei in Acetonitril gelöst und bei 40°C mit dem gewünschten Azid umgesetzt.



Schema 3.34.: Darstellung des Click-Produktes mit dem Imidazoliumsalz.

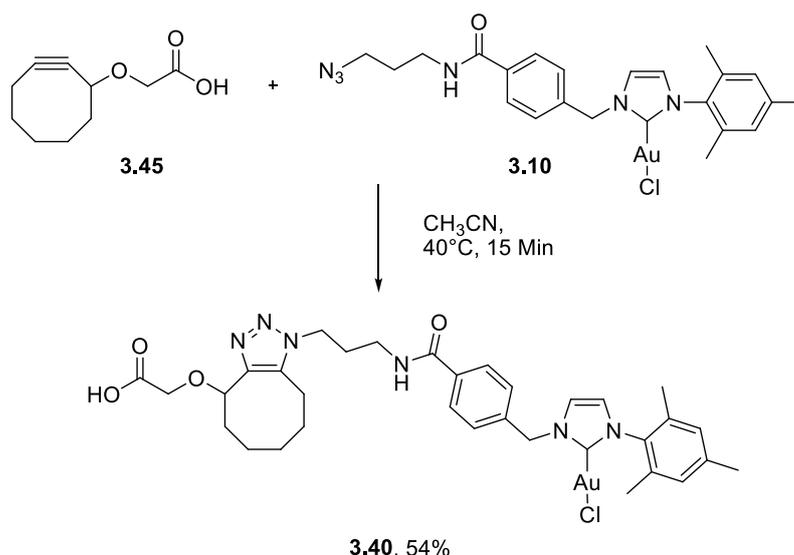
⁹⁶ L. Carroll, H. L. Evans, R. L. Slade, G. Smith, Q.-D. Nguyen, L. Iddon, N. Kamaly, H. Stöckmann, F. J. Leeper, E. O. Aboagye, A. C. Spivey, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 991-993.

Zunächst wurde die Reaktion mit dem Imidazoliumsalz **3.25** getestet. Nach 15 Minuten konnte mittels Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Bei der Charakterisierung des Produktes stellten sich die gleichen Probleme, die bereits in Kapitel 3.3. bei der Charakterisierung des Biotin-NHC-Gold-Komplexes diskutiert wurden. Auch hier ist das einzige Merkmal zur Identifikation das Signal des Protons bzw. Kohlenstoffatoms im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, eine massenspektroskopische Analyse ergab aber Aufschluss.

Deutlich zu erkennen war die Masse des Produktes bei $m = 585.3$, allerdings war auch noch die Masse des eingesetzten Imidazoliumsalzes im Spektrum zu erkennen.

Das Substrat **3.39** konnte also erfolgreich mit der Kupfer-freien Variante der Click-Chemie dargestellt werden. Zusätzlich bietet diese Art der Reaktionsführung einige Vorteile. Die Reaktion verläuft wesentlich schneller im Vergleich zur Kupfer-katalysierten Reaktion. In nur 15 Minuten konnte das gewünschte Produkt erhalten werden. Außerdem werden nur beide Edukte miteinander umgesetzt, die Entstehung von Nebenprodukten kann somit minimiert werden.

Mit diesen Erkenntnissen in der Hand, sollte nun die Verknüpfung des Cyclooctin-Derivates mit dem zuvor synthetisierten NHC-Gold-Komplex **3.10** durchgeführt werden. Es sollten die gleichen Reaktionsbedingungen verwendet werden. V 3.25



Schema 3.35.: Darstellung des Click-Produktes mit dem Gold-Komplex.

Doch auch hier zeigte sich nach 15 Minuten Reaktionszeit ein vollständiger Umsatz. Das Massenspektrum gab wieder Aufschluss über den Erfolg der Reaktion, es stellte

sich hierbei heraus, dass die eigentliche Masse von $m = 816.2$ nicht direkt gefunden werden konnte. Die gefundene Masse von $m = 781.3$ stellte das Kupplungsprodukt dar, allerdings ohne das Chloratom.

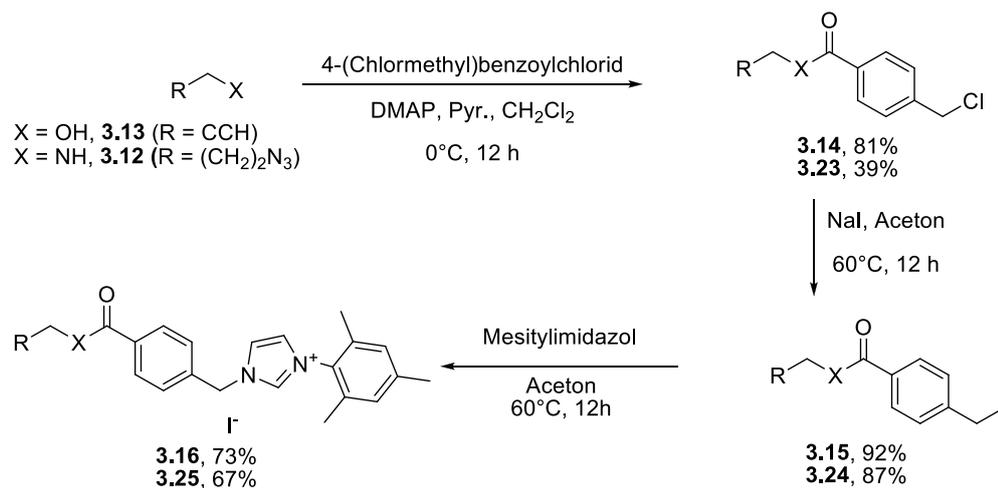
Die Kupfer-freie Variante der Click-Reaktion erlaubt somit die Synthese eines Gold-Triazols. Es zeigte sich keine Zersetzung während der Reaktion, die Reaktion verläuft schnell und selektiv zu nur einem Produkt und durch die Kupfer-freie Reaktionsführung stellt sich das Problem der Transmetallierung nicht.

Als Alternative zur Kupfer-katalysierten Version der Click-Chemie lässt sich die Kupfer-freie Variante also durchaus anwenden. Zu klären bleibt noch die weitere Vorgehensweise mit Biotin. Es bleibt zu untersuchen, ob eventuell das Biotin-Azid bei der Click-Reaktion eingesetzt oder ob es über die Carbonsäure in das Molekül eingebracht wird.

3.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Darstellung funktionalisierter N-Heterocyclischer Carbene stellt einen wichtigen Baustein für die Anwendung dieser in verschiedenen Bereichen der organischen Chemie dar. Als gute Alternative zu den oft in der Übergangsmetallkatalyse verwendeten Phosphinen lassen sich die NHC's auf einfache Weise funktionalisieren und bieten somit ein breites Anwendungsspektrum. Im Rahmen dieser Arbeit war es möglich NHC-Gold-Komplexe mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen darzustellen und diese für die weitere Anwendung mit einem Biotin-Derivat zu verknüpfen.

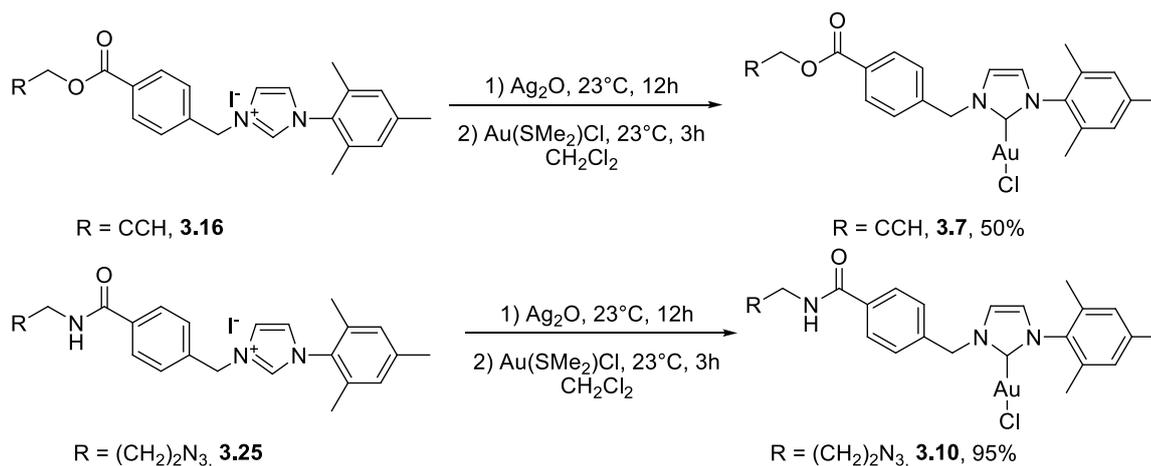
Nach einer Synthese von *Grubbs*³⁹ konnten in wenigen Schritten verschiedene Vorläufer der NHC-Gold-Komplexe im Multigramm-Maßstab dargestellt werden. Als funktionelle Gruppen konnten hierbei ein terminales Alkin **3.16** und ein Azid **3.25** synthetisiert werden.



Schema 3.36.: Darstellung der Imidazoliumsalze **3.16** und **3.25**.

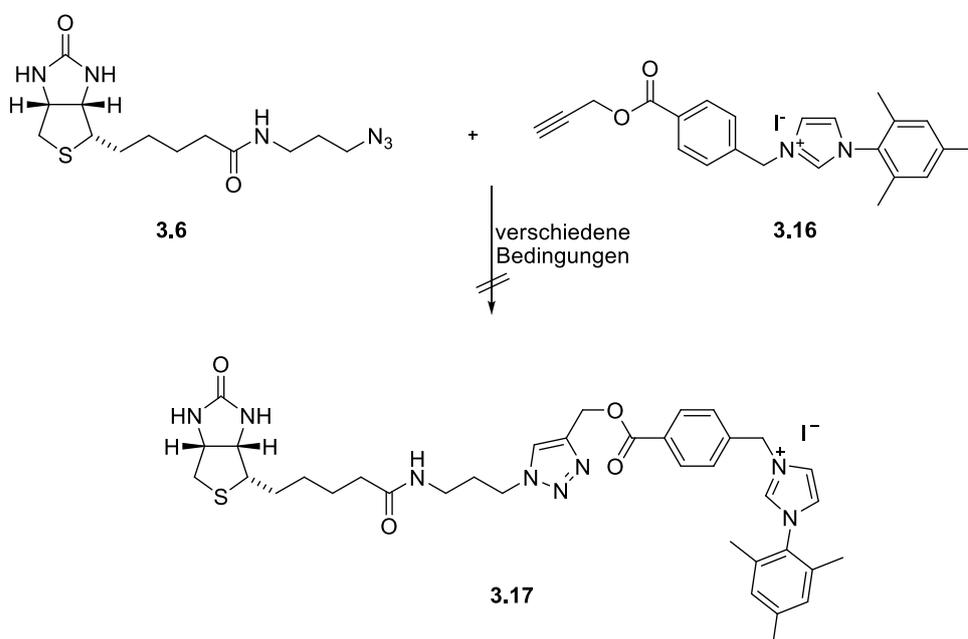
Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Syntheseroute erfolgreich für die Darstellung unsymmetrischer NHC's angewendet werden kann. Die Gesamtausbeuten der Synthese sind dabei abhängig von der gewünschten funktionellen Gruppe, liegen aber mit einer Gesamtausbeute von 82% für das Alkin und 64% für das Azid im guten Bereich.

Die Darstellung der Gold-Komplexe erfolgte nach einer von *Nolan*⁴⁰ entwickelten Syntheseroute. Diese bietet den Vorteil, dass eine Darstellung des freien Carbens nicht notwendig ist, da zuerst *in situ* der Silber-Komplex gebildet wird und im Anschluss durch eine Transmetallierung der Gold-Komplex. Auch für die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten NHC's konnte diese Methode erfolgreich angewendet werden und lieferte im Falle des NHC-Azid-Gold-Komplexes **3.10** sehr hohe Ausbeuten. Der NHC-Alkin-Gold-Komplex **3.7** wurde nur mit einer moderaten Ausbeute von 50% dargestellt, beide Gold-Komplexe konnten jedoch mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert werden.



Schema 3.37.: Darstellung der Gold-Komplexe.

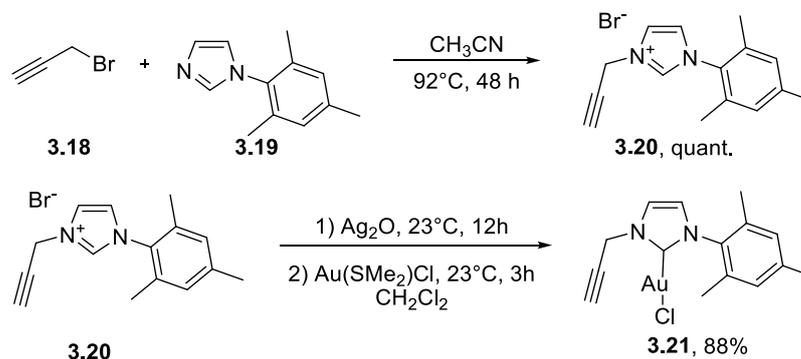
Für die Darstellung des Biotin-NHC-Gold-Komplexes wurde in diesem Kapitel die Kupfer-katalysierte Cycloaddition von Alkinen und Aziden zu 1,2,3-Triazolen gewählt. Dieser Ansatz gestaltete sich präparativ schwierig und trotz intensiver Untersuchung der Reaktionsbedingungen konnte ein Biotin-NHC-Gold-Komplex unter Verwendung des NHC-Alkin-Derivates und eines Biotin-Azid-Derivates nicht erhalten werden.



Schema 3.38.: Versuchte Darstellung eines Biotin-NHC-Gold-Komplexes.

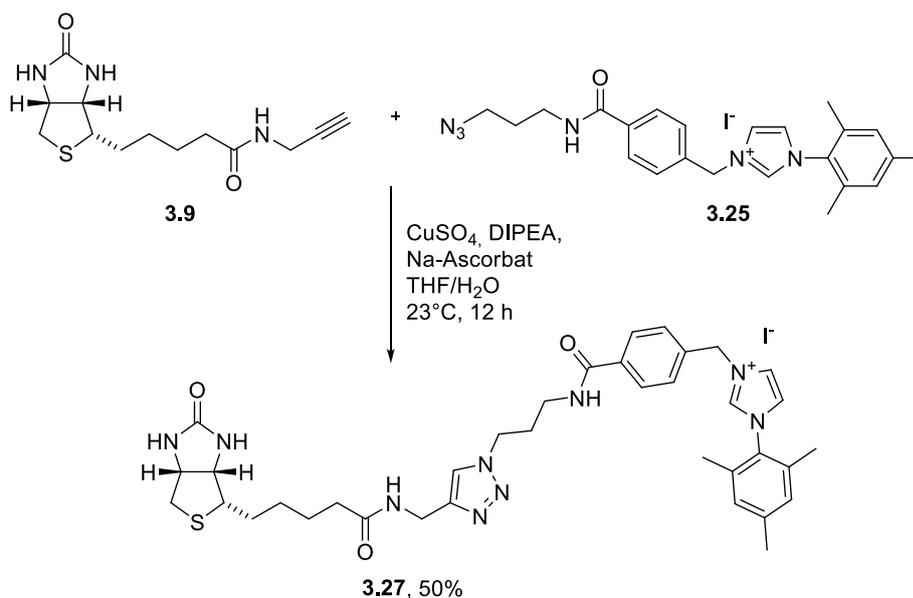
Die Synthese dieses alternativen Liganden erfolgte in einer einfachen Substitutionsreaktion mit Propargylbromid und wurde mit einer quantitativen Ausbeute durchgeführt. Die Darstellung des Gold-Komplexes **3.21** endete mit einer

Ausbeute von 88%. Doch auch dieser Baustein konnte bei der Click-Reaktion nicht erfolgreich umgesetzt werden.



Schema 3.39.: Darstellung der Verbindung **3.21**.

Erst unter Verwendung eines Biotin-Alkin-Derivates und des NHC-Azid-Baustein wurde das gewünschte Produkt erhalten. Allerdings wurden auch bei dieser Synthese intensive Optimierungen vorgenommen, bevor diese Erfolg zeigten. Bei der Click-Chemie lässt sich auch nur die Vorstufe des Gold-Komplexes, das Imidazoliumsalz erfolgreich verwenden, unter Einsatz des NHC-Gold-Komplexes erfolgt keine Reaktion. Die Ausbeute liegt im moderaten Bereich von 50%, trotz der in der Literatur beschriebenen quantitativen Ausbeute. Diese konnte im Rahmen dieser Arbeit auch bei mehrmaligem Durchführen der Reaktion nicht signifikant gesteigert werden.



Schema 3.40.: Darstellung des Biotin-NHC-Komplexes.

Für die Darstellung des Gold-Komplexes **3.8** konnte nicht mehr die Synthese nach *Nolan* Anwendung finden, da das Produkt eine zu hohe Polarität aufwies. Auch in

einem polaren Lösungsmittel ließ sich die Transmetallierung nicht durchführen. So war die Verwendung einer starken Base zur Darstellung des Carbens nötig, welches sofort mit Dimethylsulfidgold(I)chlorid reagierte. Die Ausbeute der Synthese betrug trotz allem gute 67%.

Für die weitere Anwendung war es notwendig, die Bindungsaffinität dieses Biotin-NHC-Gold-Komplexes zu testen. Die Methode der SDS-PAGE führte zu dem Ergebnis, dass das dargestellte Zielmolekül eine Bindung mit nativem Streptavidin eingeht und somit für den weiteren Einsatz in einem Nanoreaktor geeignet ist.

Da sich während der Kupplung von Biotin und NHC bei der Kupfer-katalysierten Variante der Click-Chemie einigen Schwierigkeiten zeigten, wurde parallel die Kupferfreie Variante untersucht. Mit Erfolg konnte unter Verwendung eines zusätzlichen Linkers, einem Cyclooctin-Derivat **3.45**, unter wesentlicher Verkürzung der Reaktionszeit und Verbesserung der Ausbeute das Imidazoliumsalz **3.25** und der Gold-Komplex **3.10** mit dem Cyclooctin **3.45** verknüpft werden. Hierdurch wird jedoch ein weiterer Reaktionsschritt notwendig, da Biotin noch mit dem Molekül verbunden werden muss. Ob dieser Syntheseweg ein Vorteil oder ein Nachteil bei der Darstellung des Zielmoleküls ist, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr geklärt werden. Hierfür sind weitere Studien notwendig.

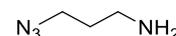
3.7 Experimenteller Teil

3.7.1 Vorbemerkungen

Für allgemeine Vorbemerkungen siehe Kapitel 2.6.1 auf Seite 34.

3.7.2 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

Darstellung von 3-Azido-Propylamin (3.12)



V 3.1

(VIB- 111, VIB-HC-23)

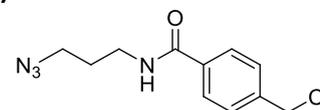
3.2 g 1-Bromo-3-aminopropan Hydrobromid (15 mmol, 1 Äq.) wurden in 10 mL demineralisiertem Wasser gelöst. Zu dieser Lösung wurde ein Gemisch aus 3.2 g Natriumazid (50 mmol, 3.3 Äq.) in 15 mL demineralisiertem Wasser vorsichtig hinzugegeben und unter Reflux über Nacht gerührt. Anschließend wurden 2/3 des Wassers im Vakuum entfernt und der Rückstand auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 50 mL Et₂O wurden 4 g Kaliumhydroxid hinzugegeben, so dass die Temperatur 10°C nicht überstieg. Die wässrige Phase wurde dann dreimal mit Et₂O extrahiert und nach Trocknung über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt so 1.34 g 3- Azido-Propylamin (76%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.37 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2 H, N₃CH₂), 2.80 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2 H, CH₂NH₂), 1.68-1.77 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 49.3 (CH₂), 39.4 (CH₂), 32.5 (CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁷⁸

Darstellung von *N*-(3-Azidopropyl)-4-(chlormethyl)benzamid (3.23)



V 3.2

(VIB-HC- 3.1, VIB-HC-21, VIB-HC-36)

Analog zu AAV 2.1. wurden 944 mg 4-(Chlormethylbenzoyl)chlorid (4.99 mmol, 1.0 Äq.) bei 0°C mit 122 mg DMAP (122 mmol, 0.2 Äq.), 790 g Pyridin (10 mmol, 2.0 Äq.) und 500 mg 3-Azido-Propylamin (4.99 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach Extraktion und säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 10:1) wurde das gewünschte Produkt als blassgelber Feststoff mit 39% Ausbeute (493 mg) erhalten.

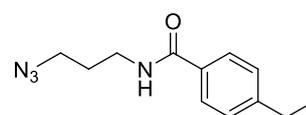
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H, Ph), 7.46 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H, Ph), 6.45 (br, 1 H, NH), 4.60 (s, 2 H, CH₂), 3.53-3.57 (m, CH₂), 3.45 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2 H, CH₂), 1.88-1.94 (m, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.2 (CO), 141.0 (C), 134.5 (C), 128.9 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 49.8 (CH₂), 45.5 (CH₂), 38.1 (CH₂), 28.9 (CH₂).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3300.43 (br), 2095.16 (s), 1631.44 (s), 1545.86 (s), 1502.90 (m), 1486.43 (m), 1446.42 (br), 1352.31 (m), 1286.65 (br), 1199.99 (m), 1155.47 (m), 1108.54 (m).

HR-MS (EI): m/z (%): C₁₁H₁₃N₄OCl [M]⁺, berechnet: 252,0778 [M]⁺, gefunden: 253.0855.

Darstellung von *N*-(3-Azidopropyl)-4-(iodmethyl)benzamid (**3.24**)



V 3.3

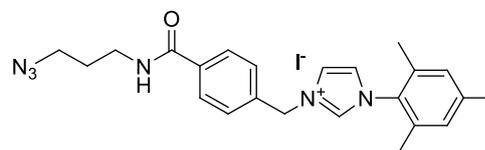
(VIB-HC-3.2, VIB-HC-22, VIB-HC-37)

Analog zu AAV 2.2 wurden 493 mg der Verbindung **3.23** (1.95 mmol, 1.0 Äq.) bei 60°C über Nacht mit 497 mg NaI (3.32 mmol, 1.7 Äq.) umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte mit einer Ausbeute von 87% (590 mg) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, Ph), 7.46 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, Ph), 6.44 (br, 1 H, NH), 4.48 (s, 2 H, CH₂), 3.54-3.59 (m, 2 H, CH₂), 3.47 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2 H, CH₂), 1.89-1.95 (m, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.1 (CO), 143.1 (C), 133.9 (C), 129.1 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 49.8 (CH₂), 38.0 (CH₂), 28.9 (CH₂), 4.1 (CH₂).

Darstellung von 3-(4-(3-Azidopropylcarbamoyl)benzyl)-1-mesityl-1*H*-imidazol-3-iodid (**3.25**)



V 3.4

(VIB-HC-3.3, VIB-HC-23, VIB-HC-38)

Analog zu AAV 2.3 wurden 590 mg **3.24** (1.71 mmol, 1.0 Äq.) mit 350 mg 1-Mesityl-1*H*-imidazol (1.89 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und bei 60°C über Nacht gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 30:1 → 15:1 → 10:1) wurde die gewünschte Verbindung **3.25** mit einer Ausbeute von 67% (630 mg) isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.97 (s, 1 H, CH), 7.84 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2 H, Ph), 7.71-7.67 (m, 1 H, CH), 7.59 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2 H, Ph), 7.15 (br, 1 H, CH), 6.99 (s, 2 H, CH), 5.99 (s, 2 H, CH₂),

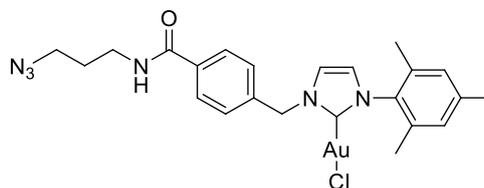
3.54-3.48 (m, 2 H, CH₂), 3.40 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2 H, CH₂), 2.33 (s, 3 H, CH₃), 2.03 (s, 6 H, 2 x CH₃), 1.94 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.2 (CO), 141.7(C), 137.1(C), 136.3(C), 134.2(CH), 130.5 (Ph), 130.1 (Ph), 129.0 (2 x Ph), 128.6 (2 x Ph), 123.5 (CH), 123.4 (CH), 52.7 (CH₂), 49.6 (CH₂), 37.6 (CH₂), 28.9 (CH₂), 21.2 (CH₃), 17.9 (2 x CH₃).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3433 (br), 3306 (s), 3119 (m), 3064 (br), 2927 (m), 2861 (w), 2095 (s), 1643 (s), 1541 (s), 1505 (m), 1446 (m), 1384 (w), 1302 (br), 1195 (m), 1156 (m), 1068 (w).

HR-MS (EI): m/z (%): C₂₃H₂₇N₆O [M]⁺, berechnet: 403,2241 [M]⁺, gefunden: 403.2232.

Darstellung von (1-(4-(3-Azidopropylcarbamoyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)gold(I)chlorid (3.10)



**V 3.5
(VIB-HC-3.5)**

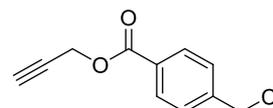
Analog zu AAV 2.4 wurden 100 mg der Verbindung **3.25** (0.19 mmol, 1.7 Äq.) mit 26 mg Silber(I)oxid (0.11 mmol, 1.0 Äq.) und 52 mg Dimethylsulfidgold(I)chlorid (0.18 mmol, 1.6 Äq.) umgesetzt, wodurch 114 mg (95%) des gewünschten Gold-Komplexes als weiße Kristalle erhalten werden konnten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, Ph), 7.35 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, Ph), 7.13 (br, 1 H, CH), 7.05 (br, 1 H, CH), 6.93 (s, 2 H, Ph), 5.45 (s, 2 H, CH₂), 3.50 – 3.46 (m, 2 H, CH₂), 3.38 (t, ³J_{HH} = 6.5, 2 H, CH₂), 2.3 (s, 3 H, CH₃), 1.98 (s, 6 H, 2 x CH₃), 1.87 (t, ³J_{HH} = 6.5, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.3 (C), 167.0 (CO), 139.9 (C), 138.6 (C), 134.9 (C), 134.7 (CH), 134.6 (CH), 129.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 123.0 (C), 120.9 (CH), 54.5 (CH₂), 49.5 (CH₂), 37.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 21.1 (CH₃), 17.9 (2 x CH₃).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3346.43 (br), 3138.80 (w), 2922.25 (br), 2855.48 (br), 2094.70 (s), 1648.10 (s), 1609.66 (w), 1569.58 (w), 1537.02 (s), 1503.62 (m), 1488.17 (m), 1452.17 (m), 1434.67 (w), 1403.46 (w), 1375.85 (w), 1297.74 (m), 1266.68 (m), 1233.78 (s), 1190.51 (w), 1149.45 (w), 1114.37 (w), 1034.64 (w).

HR-MS (EI): m/z (%): C₂₃H₂₇N₆OAuCl [M]⁺, berechnet: 635.1594 [M]⁺, gefunden: 635.1606.

Darstellung von Prop-2-ynyl-4-(chloromethyl)benzoat (3.14)**V 3.6
(VIB-HC-2.1)**

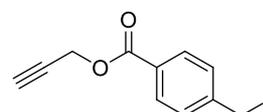
Analog zu AAV 2.1. wurden 1.69 g 4-(Chlormethylbenzoyl)chlorid (8.92 mmol, 1.0 Äq.) bei 0°C mit 220 mg DMAP (1.78 mmol, 0.2 Äq.), 1.41 g Pyridin (17.8 mmol, 2.0 Äq.) und 500 mg frisch destilliertem Propargylalkohol (8.92 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach Extraktion und säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 10:1) wurde das gewünschte Produkt als blassgelber Feststoff mit 81% Ausbeute (1.50 g) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, Ph), 7.49 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, Ph), 4.92 (br, 2 H, CH₂), 4.62 (s, 2 H, CH₂), 2.52 (br, 1 H, CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.4 (CO), 142.8 (C), 130.4 (2 x CH), 129.5 (C), 128.7 (2 x CH), 77.7 (C), 75.3 (CH), 52.7 (CH₂), 45.4 (CH₂).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3253.10 (s), 2130.85 (w), 1709.57 (s), 1614.00 (m), 1452.38 (w), 1416.61 (m), 1369.23 (m), 1310.43 (w), 1266.15 (br), 1177.28 (m), 1119.01 (s), 1103.80 (s), 1017.93 (m).

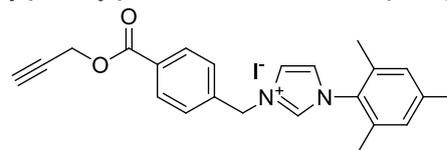
HR-MS (EI): m/z (%): C₁₁H₁₀O₂Cl [M]⁺, berechnet: 209.0368 [M]⁺, gefunden: 209.0361.

Darstellung von Prop-2-ynyl-4-(iodmethyl)benzoat (3.15)**V 3.7
(VIB-HC-2.2)**

Analog zu AAV 2.3 wurden 1.50 g der Verbindung **3.14** (7.91 mmol, 1.0 Äq.) bei 60°C über Nacht mit 1.83 g NaI (12.2 mmol, 1.7 Äq.) umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte mit einer Ausbeute von 92% (1.99 g) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, Ph), 7.45 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, Ph), 4.92 (d, ³J_{HH} = 2.3 Hz, 2 H, CH₂), 4.46 (s, 2 H, CH₂), 2.51 (t, ³J_{HH} = 2.5 Hz, 1 H, CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.4 (CO), 145.1 (C), 130.5 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 128.9 (C), 77.8 (C), 75.2 (CH), 52.7 (CH₂), 3.8 (CH₂).

Darstellung von 1-Mesityl-3-(4-((prop-2-ynyloxy)carbonyl)benzyl)-1H-imidazol-3-iodid (3.16)**V 3.8
(VIB-HC-2.3)**

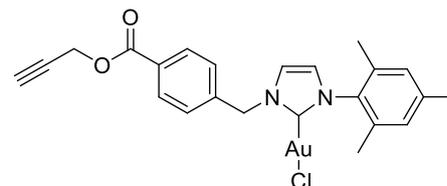
Analog zu AAV 2.3 wurden 1.99 g **3.15** (6.63 mmol, 1.0 Äq.) mit 1.36 mg 1-Mesityl-1H-imidazol (7.30 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und bei 60°C über Nacht gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 30:1 → 15:1 → 10:1) wurde die gewünschte Verbindung **3.16** mit einer Ausbeute von 73% (1.04 mg) isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.26 (s, 1 H, CH), 8.08 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2 H, Ph), 7.72 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, Ph), 7.68 (br, 1 H, CH), 7.14 (br, 1 H, CH), 6.99 (s, 2 H, 2 x CH), 6.11 (s, 2 H, CH₂), 4.92 (d, ³J_{HH} = 2.4 Hz, 2 H, CH₂), 2.53 (t, ³J_{HH} = 2.3 Hz, 1 H, CH), 2.33 (s, 3 H, CH₃), 2.07 (s, 6 H, 2 x CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.1 (CO), 138.5 (C), 137.7 (C), 134.3 (C), 134.3 (CH), 131.0 (CH), 130.5 (C), 130.2 (CH), 129.3 (CH), 123.3 (C), 123.1 (C), 77.5 (C), 75.4 (CH), 53.1 (CH₂), 52.9 (CH₂), 21.3 (CH₃), 18.1 (2 x CH₃).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2971.37 (br), 1718.13 (s), 1611.65 (w), 1545.71 (w), 1483.72 (w), 1440.78 (br), 1419.76 (w), 1367.99 (w), 1266.37 (s), 1192.86 (m), 1157.17 (w), 1099.08 (s), 1066.99 (w), 1018.79 (w).

HR-MS (EI): m/z (%): C₂₃H₂₃N₂O₂ [M]⁺, berechnet: 359.1754 [M]⁺, gefunden: 359.1755.

Darstellung von (1-Mesityl-3-(4-((prop-2-ynyloxy)carbonyl)benzyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)gold(I)chlorid (3.7)**V 3.9
(VIB-HC-2.5)**

Analog zu AAV 2.4 wurden 100 mg der Verbindung **3.16** (0.28 mmol, 1.7 Äq.) mit 38 mg Silber(I)oxid (0.16 mmol, 1.0 Äq.) und 77 mg Dimethylsulfidgold(I)chlorid (0.18 mmol, 1.6 Äq.) umgesetzt, wodurch 38.6 mg (50%) des gewünschten Gold-Komplexes als weiße Kristalle erhalten werden konnten.

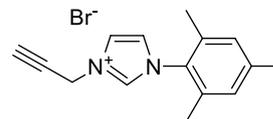
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (br, 2 H, Ph), 7.25 (br, 2 H, Ph), 6.97 (br, 4 H, 2 X Ph, 2 x CH), 6.90 (s, 2 H, CH₂), 2.34 (s, 3 H, CH₃), 1.99 (s, 6 H, 2 X CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.1 (C), 137.5 (C), 135.5 (CH), 133.4 (C), 129.2 (C), 129.2 (CH), 21.2 (CH₃), 17.44 (2 x CH₃)

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2920.32 (br), 1716.23 (s), 1612.70 (w), 1547.14 (w), 1485.16 (w), 1444.85 (br), 1417.52 (w), 1367.67 (w), 1264.25 (s), 1211.25 (w), 1182.23 (w), 1159.67 (w), 1100.22 (s), 1018.83 (m).

LR-MS (ESI): m/z (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{AuN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$, berechnet: 582.14 $[\text{M}]^+$, gefunden: 582.1.

Darstellung von 1-Mesityl-3-(prop-2-ynyl)-1H-imidazol-3-bromid (3.20)



V 3.10

(VIB-130, VIB-212)

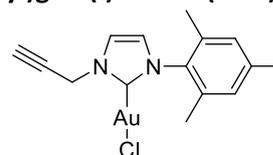
250 mg Mesitylimidazol (1.3 mmol, 1 Äq.) wurden in 10 mL abs. Acetonitril gelöst und langsam mit 446 mg Propargylbromid (80% wt in Toluol, 3 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Nachdem für 48 Stunden am Rückfluß gekocht wurde, wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Propargylbromid im Vakuum entfernt und es konnten 403 mg (100%) des gewünschten Produktes erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.53 (s, 1 H, CH), 7.92 (br, 1 H, CH), 7.21 (br, 1 H, CH), 7.00 (s, 2 H, Ph), 5.79 (s, 2 H, CH_2), 2.72 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.5 Hz, 1 H, CH), 2.34 (s, 3 H, CH_3), 2.09 (s, 6 H, 2 x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 141.6 (C), 137.9 (C), 134.3 (CH), 130.7 (C), 130.0 (CH), 123.1 (C), 122.6 (C), 77.9 (C), 74.5 (CH), 40.8 (CH_2), 21.4 (2x CH_3), 17.9 (CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁷⁸

Darstellung von (1-Mesityl-3-(prop-2-ynyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)gold(I)chlorid (3.21)



V 3.11

(VIB-139, VIB-HC-5.5)

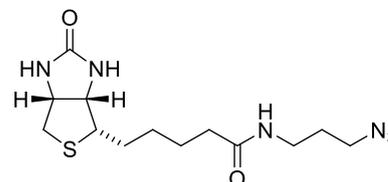
Analog zu AAV 2.4 wurden 100 mg der Verbindung **3.21** (0.33 mmol, 1.7 Äq.) mit 44.6 mg Silber(I)oxid (0.19 mmol, 1.0 Äq.) und 89.5 mg Dimethylsulfidgold(I)chlorid (0.30 mmol, 1.6 Äq.) umgesetzt, wodurch 132 mg (88%) des gewünschten Gold-Komplexes als weiße Kristalle erhalten werden konnten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.44 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.0 Hz, 2 x Ph), 6.91-6.99 (m, 2 H, 2 x CH), 5.13 (s, 2 H, CH_2), 5.59 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.5, 1 H, CH), 2.31 (s, 3 H, CH_3), 1.99 (s, 6 H, 2 x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 139.9 (C), 134.8 (CH), 129.9 (C), 129.5 (CH), 122.6 (C), 76.2 (CH), 75.8 (C), 40.8 (CH_2), 21.2 (2 x CH_3), 17.7 (CH_3).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2920.11 (s), 2852.79 (m), 1607.59 (m), 1546.65 (m), 1486.54 (s), 1443.82 (s), 1410.91 (m), 1377.31 (w), 1241.97 (w), 1199.50 (s), 1161.64 (m), 1100.20 (br), 1067.16 (w), 1033.21 (w).

Darstellung von N-(3-Azidopropyl)-5-((3a*S*, 4*S*, 6a*R*)-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentamid (3.6)



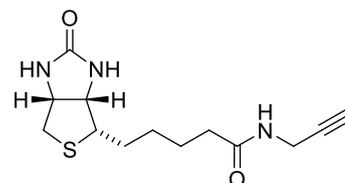
V 3.12
(VIB-132, VIB-201, VIB-252)

Zu einer Lösung aus 200 mg Biotin (0.82 mmol, 1 Äq.) in 20 mL abs. DMF wurden nacheinander 90.0 mg Azidopropanol (0.9 mmol, 1.1 Äq.), 289 mg DCC (1.4 mmol, 1.7 Äq.) und 60 mg DMAP (0.08 mmol, 0.6 Äq.) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei 60°C gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Dichlormethan/Methanol, 15:1 \rightarrow 10:1) aufgereinigt. Es wurden so 213 mg (80%) der Verbindung **3.6** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH): δ = 4.49 (br, 1 H, CH), 4.30 (br, 1 H, CH), 3.60 (m, 2 H, CH₂), 3.21 (m, 1 H, CH), 2.91 (m, 1 H, CH), 2.70 (m, 1 H, Biotin), 2.17 (m, 2 H, CH₂), 1.21-1.83 (m, 6 H, Biotin).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁷⁷

Darstellung von 5-((3a*S*, 4*S*, 6a*R*)-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)-N-(prop-2-ynyl)pentamid (3.9)



V 3.13
(VIB-213, VIB-224, VIB-236)

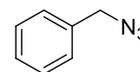
100 mg N-Hydroxysuccinimidobiotin (0.29 mmol, 1 Äq.) und 33.5 mg Propargylamin (0.61 mmol, 2.1 Äq.) wurden über Nacht bei Raumtemperatur in 6 ml abs. CH_2Cl_2 gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (SiO_2 , Dichlormethan/Methanol, 15:1 \rightarrow 10:1) aufgereinigt. Es resultierten 59 mg der Verbindung **3.9** (72%) als weißer Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.49 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.7 Hz, 7.7 Hz, 1 H, CH), 4.31 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.3 Hz, 7.7 Hz, 1 H, CH), 3.95 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.5 Hz, 2 H, CH₂), 3.21 (m, 1 H, CH), 2.94 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 12.8 Hz, 1 H, CH), 2.67-2.72 (br, 2 H, CH), 2.58 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.5 Hz, 1 H, CH), 2.22 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.5 Hz, 2 H, CH₂), 1.60-1.75 (m, 4 H, 2 x CH₂), 1.42-1.48 (m, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.8 (CO), 80.8 (C), 72.2 (CH), 63.5 (CH), 61.8 (CH), 57.1 (CH), 41.2 (CH), 36.6 (CH), 29.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 26.8 (CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁵⁴

Darstellung von Benzylazid



V 3.14 (KV-320)

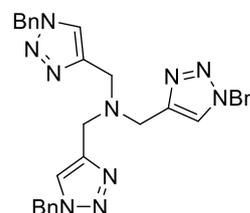
1.0 g Benzylbromid (5.85 mmol, 1 Äq.) wurden in 50 mL eines Wasser/Aceton-Gemisches (1:4) gelöst. Anschließend wurden vorsichtig 570 mg Natriumazid (8.77 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 20 mL CH₂Cl₂ wurde die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknung über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum resultierte reines Benzylazid (809 mg) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.44 (m, 5 H, Ph), 4.36 (s, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.4 (C), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 54.9 (CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁹⁷

Darstellung von Tris-(benzyltriazyolmethyl)amin (TBTA) (3.30)



V 3.15 (VIB-227)

580 mg Tripropargylamin (4.0 μmol, 1 Äq.) wurden in 6 mL abs. Acetonitril gelöst und sofort mit 2.5 g Benzylazid (20 μmol, 5 Äq.) und 420 mg 2,6-Lutidin (4.0 μmol, 1 Äq.) versetzt. Bei 0°C erfolgte dann die Zugabe von 19.4 mg Cu(MeCN)₄PF₆ (52 μmol, 1.3 Äq.) und das Reaktionsgemisch wurde im Anschluss für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem Acetonitril gewaschen. Es konnten so 8.70 g TBTA (82%) als weißer, kristalliner Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (s, 3 H, 3 x CH), 7.33 (m, 9 H), 7.25 (m, 6 H), 5.49 (s, 6 H, 3 x CH₂), 3.73 (br, 6 H, 3 x CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 134.7(3 x C), 129.2 (3 x C), 128.7 (6 x CH, Ph), 128.1 (3 x CH, Ph), 54.3 (6 x CH₂).

⁹⁷ B. L. Feringa et al., *Chem. Commun.* **2009**, 2139-2141.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁸⁵

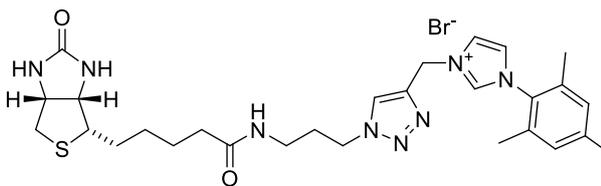
Kupfer(I)-bromid wurde nach der folgenden Vorschrift dargestellt:

16.8 g Kupfer(II)-bromid wurden mit 80 mL konz. HBr und 40 mL demineralisiertem Wasser gelöst. Anschließend wurden 11.0 g Kupferspäne hinzugegeben und bis zur Entfärbung der Lösung unter Argon gerührt. Über eine Argonfritte wurde die überschüssigen Kupferspäne abgesaugt und die Lösung in 800 mL entgastes, demineralisiertes Wasser überführt. Der entstandenen weiße Niederschlag wird unter Schutzgas abgesaugt und je dreimal mit verd. Schwefelsäure, abs. Ethanol und Et₂O gewaschen. Das so erhaltene Kupfer(I)-bromid wird im Vakuum getrocknet.

Achtung: Kupfer(I)-bromid ist licht- und sauerstoffempfindlich. Daher sollte es in Dunkelheit und unter Schutzgas in einem Schlenkrohr gelagert werden.

Versuche der Darstellung von 1-Mesityl-3-((1-(3-(5-(2-oxohehexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentaamido)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-1H-imidazol-3-bromid (3.22)

V 3.16



a (VIB-131)

100 mg des Imidazoliumsalzes **3.20** (0.33 mmol, 1 Äq.) wurden zunächst mit 82.4 mg CuSO₄·5 H₂O (0.33 mmol, 1 Äq.) und 99 mg Natriumascorbat (0.5 mmol, 1.5 Äq.) in 5 mL Acetonitril für 20 Minuten bei 60°C gerührt, bevor 107 mg der Biotin-Komponente **3.6**, gelöst in 5 mL Acetonitril, hinzugegeben wurden. Die Lösung wurde dann noch zwei Tage bei 60°C gerührt. Nach Zugabe von CH₂Cl₂ wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 10:1) konnte das gewünschte Produkt jedoch nicht erhalten werden.

b (VIB-135)

50 mg des Imidazoliumsalzes **3.20** (0.16 mmol, 1 Äq.), 47 mg der Biotin-Komponente **3.6** (0.14 mmol, 0.9 Äq.), 30.5 mmol CuI (0.16 mmol, 1 Äq.) und 4.9 mg DBU (32 µmol, 0.2 Äq.) wurden in 5 mL abs. DMF gelöst und für 24 Stunden bei 60°C gerührt. Nach Zugabe von Na-EDTA und dreimaliger Extraktion mit CH₂Cl₂ konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

c (VIB-206, VIB-215)

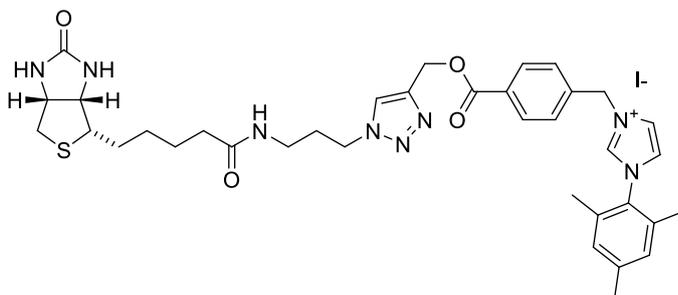
50 mg der Biotin-Komponente **3.6** (0.15 mmol, 1 Äq.) wurden in einem Gemisch aus 5 mL *tert*-BuOH/Wasser (1:1) gelöst und nacheinander mit 55 mg des Imidazoliumsalzes **3.20** (0.18 mmol, 1.2 Äq.), 1.3 mg CuBr (9.0 µmol, 0.06 Äq.) und 5.3 mg Ascorbinsäure (30 µmol, 0.2 Äq.) versetzt. Nachdem für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde CH₂Cl₂ hinzugegeben und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, einmal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen.

Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Et₂O gewaschen, jedoch konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

d (VIB-219)

50 mg der Biotin-Komponente **3.6** (0.15 mmol, 1 Äq.) und 49 mg des Imidazoliumsalzes **3.20** (0.16 mmol, 1.1 Äq.) wurden in einem THF/Wasser-Gemisch (1:1) gelöst. Nach Zugabe von 4 mg dest. DIPEA (30 µmol, 0.2 Äq.) wurde das Gemisch für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor es mit 4 mg CuSO₄·5 H₂O (15 µmol, 0.1 Äq.) und 6 mg Natriumascorbat (30 µmol, 0.2 Äq.) versehen wurde. Nach Extraktion mit CH₂Cl₂, Trocknung über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum konnte das gewünschte Produkt jedoch nicht erhalten werden.

Versuche der Darstellung von 1-Mesityl-3-(4-(((1-(3-(5-(2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)carbonyl)benzyl)-1H-imidazol-3-bromid (3.17)

V 3.17**a (VIB-113)**

9 mg des Biotin-Azids (28 µmol, 1.0 Äq.) und 15 mg des Alkins **3.16** (31 µmol, 1.1 Äq.) wurden in 0.5 mL eines entgasteten Gemisches aus THF/Wasser (1:1) gelöst und mit 0.72 mg DIPEA (5.6 µmol, 0.2 Äq.) für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0.7 mg CuSO₄·5 H₂O (2.8 µmol, 0.1 Äq.) und 1.1 mg Natriumascorbat (5.6 µmol, 0.2 Äq.) wurde das Gemisch noch für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extraktion mit CH₂Cl₂, Trocknung über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum konnte das gewünschte Produkt jedoch nicht erhalten werden.

b (VIB-124)

50 mg des Imidazoliumsalzes **3.16** (0.08 mmol, 1 Äq.), 31 mg des Biotin-Azids (0.09 mmol, 1.2 Äq.), 10 mg CuSO₄·5 H₂O (0.04 mmol, 0.5 Äq.) und 15.8 mg Natriumascorbat (0.08 mmol, 1 Äq.) wurden in 10 mL eines Acetonitril/Wasser-Gemisch (1:1) gelöst und für drei Stunden im Ultraschallbad bei 60°C gerührt. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde die wässrige Phase noch dreimal mit einem Acetonitril/Wasser-Gemisch (2:1) extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

c (VIB-128)

15 mg Biotin-Azid (0.05 mmol, 1 Äq.) und 30 mg des Alkins **3.16** (0.051 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 1 mL eines entgasteten Gemisches aus THF/Wasser (1:1) gelöst und mit 6.46 mg DIPEA (0.05 mmol, 1 Äq.) versetzt. Nachdem für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurden, wurde

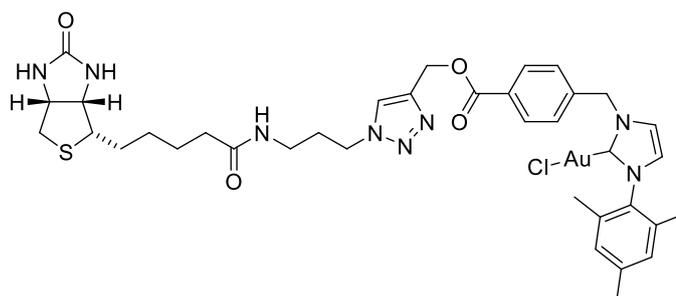
dem Gemisch 12.5 mg $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (0.05 mmol, 1 Äq.) und 19.8 mg Natriumascorbat (0.1 mmol, 2 Äq.) hinzugefügt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 , Trocknung über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum konnte das gewünschte Produkt jedoch nicht erhalten werden.

d (VIB-183)

25 mg der Biotin-Komponente **3.6** (0.08 mmol, 1 Äq.) wurden in 2 mL eines entgasten Gemisches aus *t*-BuOH/Wasser (1:1) gelöst und nacheinander mit 39 mg **3.16** (0.08 mmol, 1 Äq.), 0.7 mg Kupfer(I)-bromid (4.8 μmol , 0.06 Äq.) und 2.8 mg Ascorbinsäure (0.02 mmol, 0.2 Äq.) versetzt. Nachdem für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen noch einmal mit Wasser und einmal mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 und Einengen des Lösungsmittels im Vakuum, sollte das gewünschte Produkt mit Et_2O ausgefällt werden. Leider konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

Versuche der Darstellung von (1-Mesityl-3-(4-(((1-(3-(5-(2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)carbonyl)benzyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)gold(I)chlorid (3.5)

V 3.18

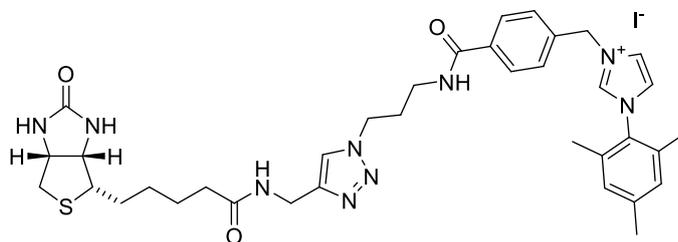


(VIB-110)

10 mg des Gold-Komplexes **3.7** (16.9 μmol , 1.1 Äq.) und 5 mg des Biotin-Azids (15.4 μmol , 1 Äq.) wurden zunächst in einem entgasten THF/Wasser-Gemisch (1:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit 0.4 mg DIPEA (3.08 μmol , 0.2 Äq.) versehen. Nachdem für fünf Minuten gerührt wurden, wurden nacheinander 0.4 mg $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (1.54 μmol , 0.1 Äq.) und 0.6 mg Natriumascorbat (3.08 μmol , 0.2 Äq.) hinzugegeben und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Natrium-EDTA hinzugegeben, dreimal mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5) extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Leider konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

Versuche der Darstellung von 1-Mesityl-3-(4-(3-(4-((5-(2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidzol-4-yl)pentanamido)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propylcarbamoyl)benzyl)-1H-imidazol-3-ium-iodid (3.27)

V 3.19



a (VIB-207)

50 mg des gewünschten Azids (0.09 mmol, 1 Äq.) wurden zunächst in einem entgasten *t*-BuOH/Wasser-Gemisch (1:1, 2.7 mL) vorgelegt und nacheinander mit 32 mg des Biotin-Alkins (0.11 mmol, 1.2 Äq.), 0.77 mg Kupfer(I)-bromid (5.4 μ mol, 0.06 Äq.) und 3.2 mg Ascorbinsäure (0.02 mmol, 0.2 Äq.) unter Argon versetzt. Nachdem eine DC-Kontrolle nach 48 Stunden keinen Umsatz anzeigte, wurde der Ansatz verworfen.

b (VIB-214)

50 mg des Azids (0.09 mmol, 1 Äq.) wurden in einem entgasten Gemisch aus *t*-BuOH/Wasser (1:1, 2.7 mL) gelöst und nacheinander mit 32 mg des Alkins (0.11 mmol, 1.2 Äq.), 17.1 mg Kupfer(I)-bromid (0.11 mmol, 1.2 Äq.) und 69.7 mg Ascorbinsäure (0.40 mmol, 4.4 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde nach 5 Tagen verworfen, da sich mittels DC-Kontrolle kein Umsatz nachweisen lies.

c (VIB-233)

25 mg des Biotin-Alkin (0.09 mmol, 1.1 Äq.), 42.4 mg des Azids (0.08 mol, 1 Äq.), 0.7 mg Kupfer(I)-bromid (4.8 μ mol, 0.06 Äq.) und 2.5 mg TBTA (4.8 μ mol, 0.06 Äq.) wurden in 5 mL eines entgasten *t*-BuOH/Wasser Gemisches (2:1) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Leider konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

d (VIB-234)

25 mg des Alkins (0.09 mmol, 1 Äq.), 47 mg des Azids (0.09 mmol, 1 Äq.), 0.3 mg $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN}_4)]\text{PF}_6$ (0.90 μ mol, 0.01 Äq.) und 0.5 mg TBTA (0.9 μ mol, 0.01 Äq.) wurden in einem entgasten Gemisch aus *t*-BuOH/Wasser (2:1, 2 mL) gelöst und für 48 Stunden gerührt. Nachdem mittels DC-Kontrolle kein Umsatz festgestellt werden konnte, wurde der Ansatz verworfen.

Darstellung von 1-Mesityl-3-(4-(3-(4-((5-(2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)methyl)-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl)propylcarbamoyl)benzyl)-1H-imidazol-3-ium-iodid

e (VIB-220, VIB-237)

249 mg des Imidazoliumsalzes **3.25** (0.47 mmol, 1 Äq.) und 150 mg der Biotin-Komponente **3.9** (0.53 mmol, 1.1 Äq.) in 6 mL eines entgastem THF/Wasser-Gemisches (1:1) wurden für fünf Minuten mit 12.1 mg DIPEA (0.09 mmol, 0.2 Äq.) bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Zugabe von 11.7 mg $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (0.05 mmol, 0.1 Äq.) und 18.6 mg Natriumascorbat (0.09, 0.2 Äq.) erfolgte. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Gemisch mit einer Natrium-EDTA-Lösung versehen und dreimal mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5) extrahiert. Die organische Phase wurde dann noch einmal mit Wasser und einmal mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingengt und das Produkt mit Et_2O ausgefällt. Es konnten so 189 mg des gewünschten Produktes (50%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ = 7.95 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.0 Hz, 1 H, CH), 7.92 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, 3 H, 2 x Ph, 1 x CH), 7.78 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.0 Hz, 1 H, CH), 7.59 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, 2 H, Ph), 7.14 (br, 2 H, Ph), 5.66 (br, 2 H, CH_2), 4.48 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.8 Hz, 3 H, 1 x CH, 1 x CH_2), 4.27-4.31 (m, 1 H, CH), 3.43 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.8 Hz, 2 H, CH_2), 2.90-2.94 (m, 1 H, CH), 2.67-2.71 (m, 1 H, CH), 2.36 (s, 3 H, CH_3), 2.21-2.26 (m, 4 H, 2 x CH_2), 2.07 (s, 6 H, 2 x CH_3), 1.52-1.76 (m, 5 H, CH, 2 x CH_2), 1.37-1.45 (m, 3 H, CH, CH_2).

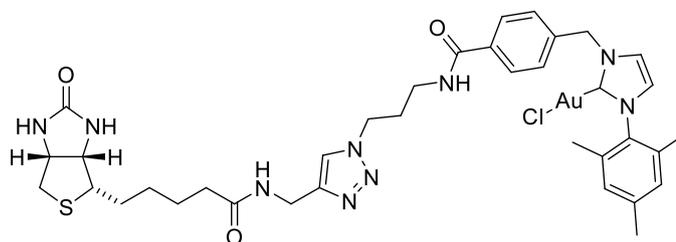
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): δ = 213.5 (CO), 212.9 (CO), 142.8 (C), 138.9 (C), 135.9 (C), 130.9 (C), 129.8 (C), 129.6 (C), 126.1 (C), 124.8 (C), 67.1 (CH_2), 63.4 (CH_2), 61.7 (CH_2), 57.2 (CH_2), 54.1 (CH_2), 41.3 (CH_2), 38.7 (CH_2), 36.7 (CH_2), 35.8 (CH_2), 31.2 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.6 (CH_2), 26.9 (CH_2), 21.3 (CH_3), 17.6 (2 x CH_3), 15.6 (CH_2).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3275.37 (br), 2922.14 (br), 1689.04 (s), 1641.02 (s), 1539.92 (m), 1447.87 (s), 1326.96 (br), 1242.03 (m), 1146.02 (w), 1054.18 (w).

HR-MS (EI): m/z (%): $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_9\text{O}_3\text{S} [\text{M}]^+$, berechnet: 684.3439 $[\text{M}]^+$, gefunden: 684.3438.

Versuche der Darstellung von (1-Mesityl-3-(4-(3-(4-((5-(2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propylcarbamoyl)benzyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)gold(I)chlorid (3.8)

V 3.20



a (VIB-208)

25 mg des Gold-Komplexes **3.10** (0.04 mmol, 1 Äq.) wurden zusammen mit 12 mg des entsprechenden Alkins (0.044 mmol, 1.1 Äq.) und 1 mg DIPEA (8.0 μmol , 0.2 Äq.) in einem entgastem Gemisch aus THF/Wasser (1:1, 2.7 mL) gelöst und für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 mg $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (4.0 μmol , 0.1 Äq.) und 1.6 mg Natriumascorbat (8.0 μmol , 0.2 Äq.) wurde noch für weitere 24 Stunden gerührt. Nach Zugabe von CH_2Cl_2 wurde dreimal mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ (95:5) extrahiert, einmal mit Wasser und

einmal mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

b (VIB-229)

Analog zu AAV 2.4 wurden 25 mg der Verbindung **3.27** (0.03 mmol, 1.7 Äq.) mit 4 mg Silber(I)oxid (0.018 mmol, 1.0 Äq.) und 9 mg Dimethylsulfidgold(I)chlorid (0.032 mmol, 1.6 Äq.) umgesetzt. Der gewünschte Gold-Komplex konnte jedoch nicht erhalten werden.

c (VIB-238)

50 mg der Verbindung **3.27** (0.06 mmol, 2 Äq.) wurden in 5 mL abs. Methanol gelöst und unter Argon mit 8 mg Silber(I)oxid (0.03 mmol, 1 Äq.) versehen. Nachdem das Gemisch für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde im Argongegenstrom filtriert und anschließend 18 mg Dimethylsulfidgold(I)chlorid (0.06 mmol, 2 Äq.) hinzugegeben. Nach Zugabe von Aktivkohle, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

Darstellung von (1-Mesityl-3-(4-(3-(4-((5-(2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propylcarbamoyl)benzyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)gold(I)chlorid (3.8)

d (VIB-258)

25 mg der Verbindung **3.27** (0.03 mmol, 1 Äq.), 3.5 mg t-BuOK (0.03 mmol, 1 Äq.) und 9.7 mg Dimethylsulfidgold(I)chlorid (0.033 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 1 mL abs. Methanol gelöst und für 24 Stunden bei 65° C gerührt. Nach Zugabe von Aktivkohle und Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Nach Zugabe von kaltem Et₂O fiel der gewünschte Gold-Komplex **3.8** als weißer Feststoff aus. Es konnten so 19 mg (67%) des Produktes erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.94 (s, 1 H, CH), 7.79 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, Ph), 7.60 (d, ³J_{HH} = 1.7 Hz, 1 H, CH), 7.27 (d, ³J_{HH} = 2.0 Hz, 1 H, CH), 7.20 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, Ph), 6.95 (s, 2 H, 2 X CH, Ph), 5.24 (s, 2 H, CH₂), 4.46-4.50 (m, 3 H, CH, CH₂), 4.27-4.30 (m, 1 H, CH), 3.43 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2 H, CH₂), 3.16-3.21 (m, 1 H, CH), 2.89-2.93 (m, 1 H, CH), 2.67-2.70 (m, 1 H, CH), 2.33 (s, 3 H, CH₃), 2.16-2.21 (m, 4 H, 2 x CH₂), 1.78 (s, 6 H, 2 x CH₃), 1.39-1.73 (m, 8 H, 2 x CH, 2 x CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): δ = 186.1 (C), 176.1 (CO), 169.4 (CO), 166.21 (CO), 141.8 (C), 141.1 (C), 136.3 (C), 136.2 (C), 135.5 (C), 130.5 (C), 129.2 (C), 128.4 (C), 124.9 (C), 63.4 (CH₂), 61.7 (CH₂), 57.2 (CH₂), 54.7 (CH₂), 41.2 (CH₂), 38.3 (CH₂), 36.7 (CH₂), 35.7 (CH₂), 31.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 26.9 (CH₂), 21.5 (CH₃), 17.9 (2 x CH₃).

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3275.37 (br), 2922.14 (br), 1689.04 (s), 1641.02 (s), 1539.92 (m), 1447.87 (s), 1326.96 (br), 1242.03 (m), 1146.02 (w), 1054.18 (w).

HR-MS (EI): m/z (%): C₃₇H₄₆AuN₁₀O₃S [M]⁺, berechnet: 907.3141 [M]⁺, gefunden: 907.3142.

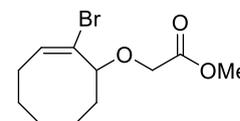
Darstellung von 8,8 Dibromobicyclo[5.0.1]octan (3.43)**V 3.21
(VIB-143)**

2.06 g Cyclohepten (21.4 mmol, 1 Äq.) wurden in 7.5 mL abs. Pentan vorgelegt und bei -10°C unter starkem Rühren mit 5.2 g Kalium-*tert*-butoxid (42.8 mmol, 2 Äq.) versetzt. So langsam wie möglich wurden dann 8.22 g Bromoform (32.1 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegossen. Bei Raumtemperatur wurde das Gemisch noch über Nacht gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 25 mL demineralisiertem Wasser beendet. Die Lösung wurde mit 1 mL 1M HCl angesäuert, die wässrige Phase wurde noch dreimal mit *n*-Pentan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum, wurde das Rohprodukt durch Filtration über Celite gereinigt. Es resultierten 4.87 g des gewünschten Produktes (85%) als blassgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.22 - 2.28$ (m, 2 H, CH_2), $1.78 - 1.92$ (m, 3 H, CH, CH_2), $1.66 - 1.74$ (m, 2 H, CH_2), $1.31 - 1.38$ (m, 2 H, CH_2), $1.11 - 1.21$ (m, 3 H, CH, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 40.9$ (C), 34.8 (2 x CH_2), 32.3 (2 x CH_2), 29.0 (2 x CH_2), 28.2 (2 x CH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁹⁶

Darstellung von Methyl-2-bromocyclooct-1-en-3-glycolat (3.44)**V 3.22
(VIB-221)**

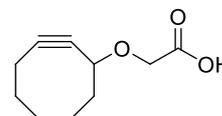
250 mg der Verbindung **3.43** (0.9 mmol, 1 Äq.) wurden zusammen mit 756 mg Methylglykolat (8.4 mmol, 9 Äq.) in abs. Toluol gelöst und das Reaktionsgefäß anschließend vor Licht geschützt. Nach langsamer Zugabe von 373 mg Silberperchlorat (1.8 mmol, 2 Äq.) wurde für 1.5 Stunden gerührt, die Silbersalze abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde aufkonzentriert und der Rückstand sofort säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 98:2 \rightarrow 95:5). Es konnten so 110 mg der Verbindung **3.44** (45%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.21$ (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 4.0 Hz, 1 H, CH), 4.22 (d, $^3J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz, 1 H, CH), 4.12 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, 5.3 Hz, 1 H, CH), 4.00 (d, $^3J_{\text{HH}} = 16.6$ Hz, 1 H, CH), 3.75 (s, 3 H, CH_3), $2.70 - 2.77$ (m, 1 H, CH), $2.27 - 2.32$ (m, 1 H, CH), $2.01 - 2.11$ (m, 2 H, CH_2), $1.87 - 1.98$ (m, 2 H, CH_2), $1.68 - 1.75$ (m, 1 H, CH), $1.44 - 1.52$ (m, 1 H, CH), $1.24 - 1.33$ (m, 1 H, CH), $0.77 - 0.84$ (m, 1 H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9$ (CO), 133.1 (C), 131.6 (CH), 84.9 (C), 65.6 (CH_2), 52.0 (CH), 39.5 (CH_2), 36.7 (CH), 33.5 (CH_2), 28.2 (CH_2), 26.4 (CH_2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁹⁶

Darstellung von Cyclooct-1-in-3-glycolsäure (3.45)



V 3.23 (VIB-240)

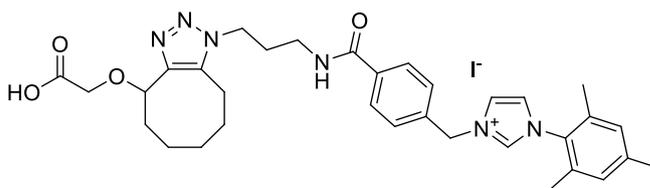
Zu einer Lösung aus 5 mL Natriummethanolat (0.5 molare Lösung in Methanol, 2.44 mmol, 6.8 Äq.) und 0.5 mL abs. DMSO wurden bei Raumtemperatur 100 mg der Verbindung **3.44** gegeben. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ aufgenommen. Es wurde mit 1 M HCl angesäuert und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, Dichlormethan/Methanol, 92:8). Es resultierte 55 mg des Cyclooctins (83%) als gelbes Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.35 (br, 1 H, CH), 3.98-4.16 (m, 2 H, CH₂), 1.40-2.22 (m, 12 H, 6 x CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.6 (CO), 101.2 (C), 91.7 (C), 76.2 (C), 65.9 (CH₂), 42.4 (CH₂), 34.3 (CH₂), 29.7 (CH₂), 26.3 (CH₂), 20.7 (CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁹⁶

Darstellung von 3-(4-(3-(4-(Carboxymethoxy)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-cycloocta[d][1,2,3]triazol-1-yl)propylcarbamoyl)benzyl)-1-mesityl-1H-imidazol-3-iodid (3.39)



V 3.24 (VIB-255)

25 mg des Cyclooctins **3.45** (0.14 mmol, 1.1 Äq.) und 69 mg des Imidazoliumsalzes **3.25** (0.13 mmol, 1 Äq.) wurden zusammen in 2.5 mL abs. Acetonitril gelöst und für 15 Minuten bei 40° C gerührt. Nach dieser Zeit konnte mittels DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachgewiesen werden und die Reaktion wurde beendet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingeeengt und das Produkt durch Zugabe von Et₂O ausgefällt. Es konnten so 54 mg der gewünschten Verbindung (71%) erhalten werden.

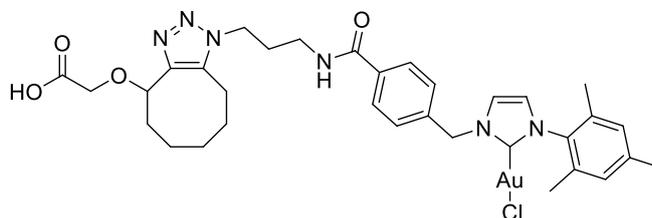
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.89 (br, 1 H, CH), 7.88 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2 H, Ph), 7.77-7.82 (m, 1 H, CH), 7.51-7.58 (m, 2 H, Ph), 7.22 (d, ³J_{HH} = 15.4 Hz, 1 H, CH), 6.97 (s, 2 H, Ph), 5.94 (br, 2 H, CH₂), 4.83-4.96 (m, 1 H, CH), 4.31-4.39 (m, 1 H, CH), 3.96-4.18 (m, 2 H, CH₂), 3.37 (t, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1 H, CH), 2.77-3.02 (m, 2 H, CH₂), 2.31 (s, 3 H, CH₃), 2.05-2.44 (m, 2 H, CH₂), 2.01 (s, 6 H, 2 x CH₃), 1.29-1.93 (m, 7 H, 3 x CH₂, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.7$ (CO), 165.0 (CO), 141.6 (C), 137.1 (C), 136.7 (C), 136.5 (C), 135.5 (C), 134.3 (CH), 130.6 (C), 130.0 (C), 129.0 (C), 128.6 (C), 123.7 (C), 123.7 (C), 123.6 (C), 66.0 (CH_2), 52.8 (CH_2), 49.6 (CH_2), 44.0 (CH_2), 37.6 (CH_2), 29.0 (CH_2), 21.2 (CH_3), 17.9 (2 x CH_3), 15.4 (CH_2).

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3286.35 (br), 2927.84 (br), 2095.61 (m), 1734.35 (m), 1641.38 (s), 1542.27 (s), 1504.90 (m), 1444.36 (m), 1368.29 (w), 1301.92 (m), 1212.13 (m), 1195.46 (s), 1156.52 (m), 1117.60 (s), 1068.17 (w).

HR-MS (EI): m/z (%): $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$, berechnet: 585.3184 $[\text{M}]^+$, gefunden: 585.3181.

Darstellung von (1-(4-(3-(4-(carboxymethoxy)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-cycloocta[d][1,2,3]triazol-1-yl)propylcarbamoyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)gold(I)chlorid (**3.40**)



V 3.25
(VIB-260)

25 mg des Cyclooctins **3.45** (0.14 mmol, 1.1 Äq.) und 83 mg des Gold-Komplexes **3.10** (0.13 mmol, 1 Äq.) wurden zusammen in 2.5 mL abs. Acetonitril gelöst und für 15 Minuten bei 40° C gerührt. Nach dieser Zeit konnte mittels DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachgewiesen werden und die Reaktion wurde beendet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingeeengt und das Produkt durch Zugabe von Et_2O ausgefällt. Es konnten so 57 mg der gewünschten Verbindung (54%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (br, 2 H, Ph), 7.34 (br, 2 H, Ph), 6.92 (s, 2 H, Ph), 5.46 (s, 2 H, CH_2), 3.38-3.47 (m, 6 H, 3 x CH_2), 2.29 (s, 3 H, CH_3), 1.98 (s, 6 H, 2 x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.2$ (CO), 167.1 (CO), 139.8 (C), 138.7 (C), 134.8 (C), 134.7 (C), 134.6 (C), 129.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 123.0 (C), 121.1 (C), 65.9 (CH_2), 54.5 (CH_2), 53.6 (CH_2), 49.5 (CH_2), 37.7 (CH_2), 28.8 (CH_2), 21.2 (CH_3), 17.9 (2 x CH_3), 15.3 (CH_2).

HR-MS (EI): m/z (%): $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{AuN}_6\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$, berechnet: 781.2849 $[\text{M}]^+$, gefunden: 781.2771.

Kapitel 4

Anwendung

4.1 Polymere

In der heutigen Zeit sind Katalysatoren zur Beschleunigung von Reaktionen nicht mehr wegzudenken. Auch in der Industrie spielen sie eine enorme Rolle. Hierbei gilt es allerdings einige Aspekte zu beachten. Die zentrale Rolle nehmen die wirtschaftlichen Aspekte und die Umweltverträglichkeit ein.⁹⁸ Gerade letzteres entwickelt sich in den letzten Jahren als wichtiger Mittelpunkt der heutigen Forschung. Katalysatoren können hierbei helfen, nicht nur indem sie Reaktionen beschleunigen, sondern auch, indem sie die Synthesen vereinfachen.

An einen solchen Katalysator werden allerdings hohe Ansprüche gestellt. Er sollte unempfindlich gegen Luft- und Feuchtigkeit sein und somit möglichst viele Zyklen der Katalyse durchlaufen können. Hohe Ausbeuten und in bestimmten Bereichen der organischen Chemie eine hohe Enantioselektivität sind dabei ebenso wünschenswert wie die einfache Trennung des Produkts vom Katalysator.¹

Als ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt gilt auch die Wahl des Lösungsmittels. Wasser bietet in diesem Punkt viele Vorteile, stellt allerdings die Forschung vor das Problem der Löslichkeit vieler organischer Substrate. Bei der Übergangsmetallkatalyse stellt sich auch immer die Frage nach der Reaktivität und der Stabilität des Katalysators in Wasser.⁹⁹

⁹⁸ a) *Green Chemistry and Catalysis*, (R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) *Methods and Reagents for Green Chemistry: An Introduction*, (A. Perosa, F. Zecchini, Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

⁹⁹ *Einführung in die Technische Chemie*, (A. Behr, D. W. Agar, J. Jörissen, Hrsg.), Spektrum, Heidelberg, **2010**; S. 155-168.

Als wichtiger Punkt hat sich die Katalyse in Mizellen herausgestellt.^{100,101} Mizellen sind Aggregate aus amphiphilen Molekülen, welche sowohl in polaren als auch in unpolaren Lösungsmittel löslich sind. Bei einer bestimmten Konzentration, der CMC (critical micelle concentration), bilden sich diese Aggregate aus. Unterhalb der CMC liegen sie entweder an der Oberfläche der Lösung oder frei in der Lösung.

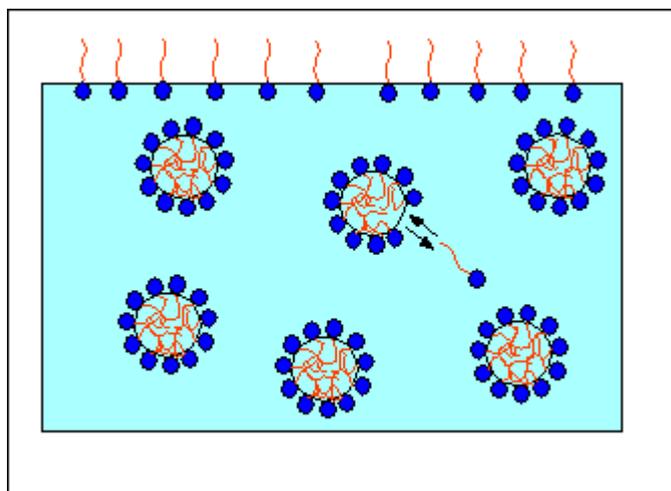


Abbildung 4.1.: Bildung von Mizellen.¹⁰²

Da Mizellen aus einem hydrophilen Äußerem bestehen und aus einem hydrophoben Kern, kann die Verwendung von Mizellen bei der Katalyse in Wasser von entscheidender Bedeutung sein. Studien hierzu wurden von *Minkler* und *Lipshutz* durchgeführt.¹⁰³ In Wasser konnte hier erfolgreich die Cycloisomerisierung nach *Hoffmann-Röder* und *Krause* unter der Verwendung von Gold(III)bromid als Katalysator angewendet werden.²⁹

Als amphiphile Moleküle wurden hier die Vitamin E Derivate PTS und TPGS verwendet. Die Reaktionslösung bestand aus einem hydrophoben Allen, dem amphiphilen Molekül und dem Goldkatalysator. Es zeigte sich, dass die Cycloisomerisierung in der Mizelle erfolgreich verlief und der Katalysator recycelt werden konnte. Dies geschah durch Extraktion der wässrigen Phase mit Hexan. Eine Untersuchung der organischen Phase ergab, dass die Konzentration an Gold(III)bromid sehr gering war.

¹⁰⁰ T. Dwars, E. Paetzold, G. Oehme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7174-7199.

¹⁰¹ M. N. Khan, *Micellar Catalysis*, CRC, Boca Raton, **2006**.

¹⁰² <http://colbertserv.lyceecolbert-tg.org/~marathonphys/pdm/www.astro.uni-bonn.de/~deboer/pdmokt/www.unifr.ch/physics/mm/pdm/Mizellen.GIF>, 16.2.2013.

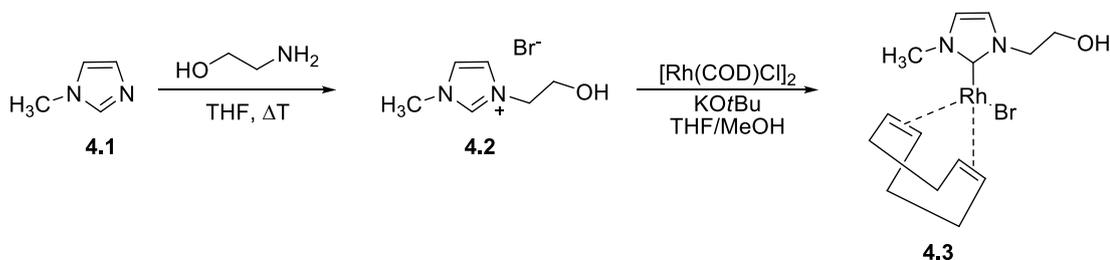
¹⁰³ S. R. K. Minkler, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7820-7823.

Zur Verbesserung dieses Verfahrens stellt sich nun die Frage nach der vollständigen Immobilisierung des Katalysators. Um einen Verlust an Katalysator zu vermeiden, sollte dieser im Idealfall fest an das amphiphile Molekül gebunden werden. Es könnte so erreicht werden, dass auch ein unpolares Molekül durch die Ausbildung von Mizellen in Wasser löslich wird. Es müsste also ein geeigneter Katalysator für die Verknüpfung dieser beiden Substrate gefunden werden.

In den letzten Jahren erlangten vor allem N-Heterocyclische Carbene immer mehr Interesse als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse. Aufgrund ihrer Robustheit gegenüber äußeren Faktoren lösen sie die Phosphine als traditionelle Liganden in der Übergangsmetallkatalyse immer mehr ab.⁵

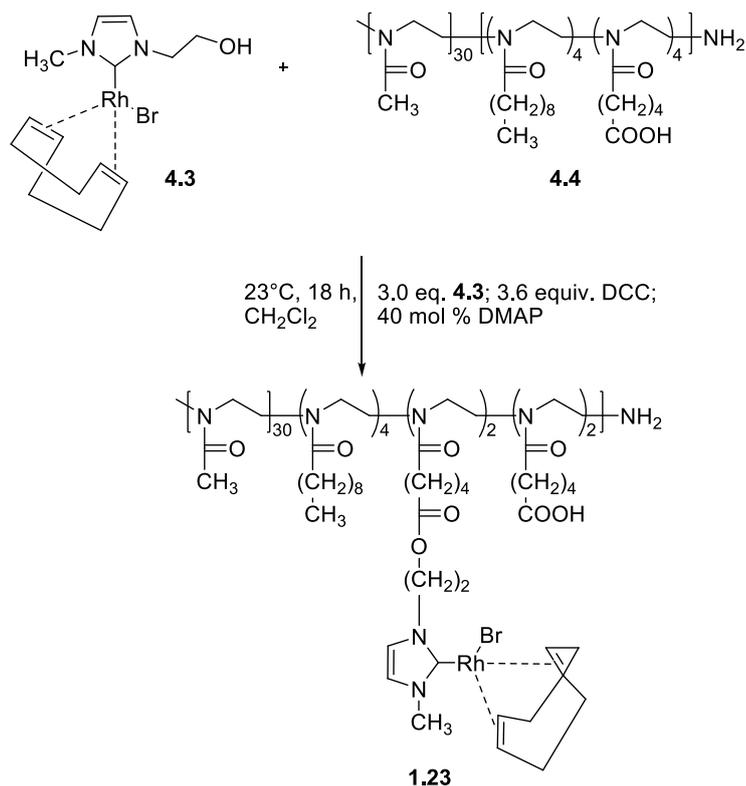
Studien zur Immobilisierung von N-Heterocyclischen Carbenen finden sich in der Literatur immer wieder. *Weberskirch* gelang hierbei die erste Darstellung eines NHC-Rhodium-immobilisierten, wasserlöslichen Block-Polymers.²⁶

Hierfür war es zunächst notwendig einen unsymmetrischen NHC-Liganden darzustellen, was durch die Synthese von Brom-(η^4 -1,5-cyclooctadien)[1-(2'-hydroxyethyl)-3-methylimidazolin-2-yliden]rhodium **4.3** gelang.



Schema 4.1.: Darstellung des NHC-Rhodium-Komplexes **4.3**.

Als funktionelle Gruppe zur Verknüpfung diente hierbei eine freie Hydroxygruppe. Im weiteren Verlauf der Synthese wurde diese mit dem Block-Polymer verestert und es konnte das gewünschte Substrat erhalten werden.



Schema 4.2.: Darstellung des NHC-Rhodium Block-Polymer **1.23**.

Die Anwendung des so hergestellten Systems erfolgte bei der wässrigen Zweiphasen-Hydroformylierung von 1-Octen. Nach Beendigung der Reaktion zeigte sich, dass die wässrige Phase einfach abgetrennt werden konnte und erneut einsetzbar war.

Es sollte nun versucht werden, die hier dargestellten NHC-Gold-Komplexe ebenfalls zu immobilisieren und somit ein wasserlösliches, katalytisch reaktives System mit einem Gold-Komplex darzustellen.

In Kooperation mit *Weberskirch* und *N. Engelhardt* sollte ein Blockpolymer gefunden werden, welches mit einem der hier dargestellten NHC-Liganden (**3.7** oder **3.10**) verknüpft werden konnte. Da bereits ein Polymer mit einer endständigen Dreifachbindung zur Verfügung stand, wurde beschlossen die Immobilisierung wieder mit der zuvor erfolgreich angewendeten Click-Chemie durchzuführen.

Als optimales Polymersystem bieten sich hier die Poly(2-oxazoline) an, da diese einen großen Spielraum zur Darstellung verschiedener Polymerstrukturen bieten.¹⁰⁴ Als

¹⁰⁴ O. Nuyken, R. Weberskirch, T. Kotre, D. Schönfeld, A. Wörndle, *Polymers for Micellar Catalysis*, in Ref.[16], S. 227.

Ausgangsmaterial dient hierbei ein 2-Oxazolin-Baustein, welcher vielseitig modifiziert werden kann.

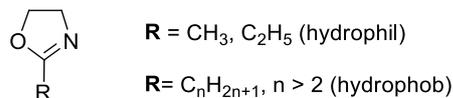


Abbildung 4.2.: Variationen des Monomerbausteins.

Durch die Variation des Restes **R** lässt sich Einfluss auf die Polarität des entstehenden Polymers nehmen. Ist der Rest relativ klein und besteht nur aus einer Methyl- oder Ethylgruppe, ist das Polymer hydrophil. Wird die Kette jedoch verlängert, wird durch die Veränderungen des Restes das Polymer hydrophob. Zusätzlich bietet sich durch die variable Synthese die Möglichkeit zur Einführung funktioneller Gruppen in das Molekül.¹⁰⁵ Als weiterer Vorteil lässt sich außerdem die Polymerisationsreaktion nennen, welche hier angewendet wird. Bei der vorliegenden Reaktion handelt es sich um einen lebend- kationischen Mechanismus, durch welchen sich die Polymerisation kontrollieren lässt und den Aufbau definierter Strukturen ermöglicht.

Schema 4.3. zeigt die allgemeine Synthese von amphiphilen AB-Blockpolymeren mit 2-Oxazolinen als Baustein.



Schema 4.3.: Polymerisation von 2-Oxazolinen.

Der Mechanismus der Ringöffnungspolymerisation von 2-Oxazolinen ist eine lebend- kationische Polymerisation. Zuerst erfolgt hierbei ein nucleophiler Angriff des Stickstoff-Atoms des Monomers an den Initiator. Hierbei bildet sich eine kationische Zwischenstufe des Polymers, welche die ganze Zeit erhalten bleibt. Diese stellt die Grundlage für den lebenden Charakter der Polymerisation dar. Hierdurch lassen sich gut definierte Polymere mit vorgegebener Molmasse, Zusammensetzung und enger Molmassenverteilung herstellen.¹⁰⁶

¹⁰⁵ A.-L. Kampmann, *Bachelorarbeit*, TU Dortmund **2011**.

¹⁰⁶ W. Seelinger, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehrna, W. Thier, W. Hellmann, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 913-952.

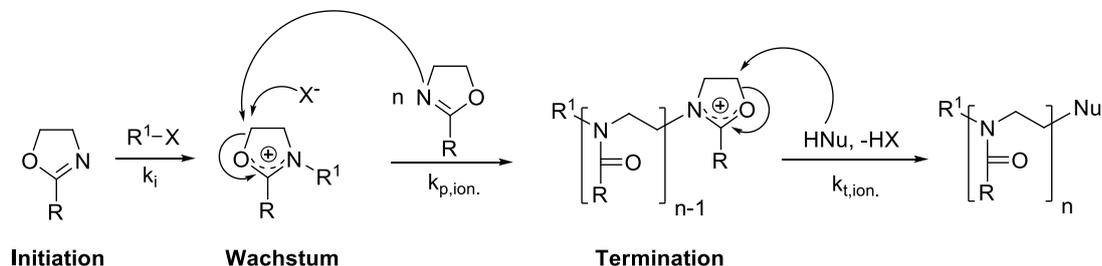
Treibende Kraft dieser Reaktion ist, dass Iminoethergruppen zu Amidfunktionen reagieren, welche energetisch wesentlich günstiger liegen. Zusätzlich wird der Fünfring des 2-Oxazolin aufgebrochen und die Ringspannung dadurch abgebaut.

Das Wachstum der Polymerisation wird dadurch bestimmt, dass sich immer mehr Monomerbausteine an das Polymer anlagern und dieses dadurch an Größe zunimmt. Bei diesem Schritt besteht die Möglichkeit, die Struktur des Polymers zu variieren, indem ein zweites Monomer in das Makromolekül eingeführt wird.

Hierfür wird nach Verbrauch des ersten Bausteins ein zweiter zum Reaktionsgemisch gegeben und die Wachstumsreaktion setzt sich fort. Der Aufbau kontrollierter Polymere ist also möglich.

Die Termination der Reaktion wird durch die Zugabe eines Nucleophils, zum Beispiel Piperidin, eingeleitet.¹⁰⁵

Der ionische Mechanismus liegt vor allem dann vor, wenn durch die Wahl des Lösungsmittels und der Initiatoren stabile Gegenionen zur kationischen Zwischenstufe gegeben sind. Als Beispiel lassen sich hier Triflate anführen.¹⁰⁷



Schema 4.4.: Mechanismus der Polymerisation.¹⁰⁵

¹⁰⁷ D. Schönfeld, *Dissertation*, TU München 2004.

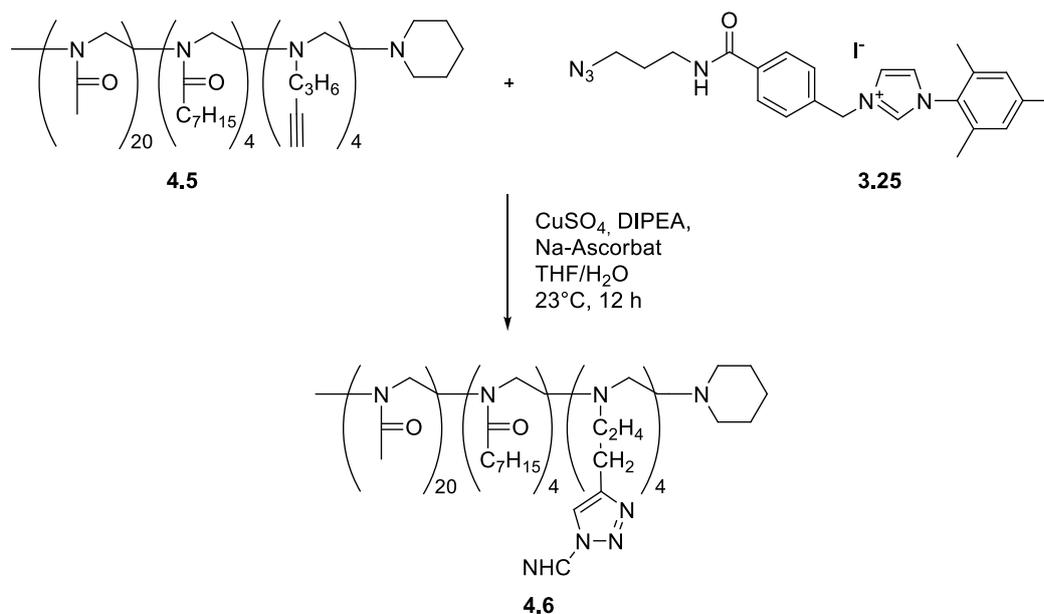
4.2 Ergebnisse

4.2.1 Darstellung des NHC-funktionalisierten Polymers

Zum Aufbau von amphiphilen Systemen bieten sich 2-Oxazoline als optimale Grundbausteine an. Durch geeignete Funktionalisierung lassen sich viele Möglichkeiten zur Immobilisierung eines NHC-Gold-Komplexes an ein polymeres Trägersystem finden. Da sich in dieser Arbeit die Click-Chemie zur Darstellung eines Biotin-NHC-Gold-Derivates als erfolgreich erwiesen hat, sollte diese Form der Verknüpfung auch auf die vorliegende Problemstellung angewendet werden. Da bereits ein NHC-Ligand mit einer Azid-Gruppe erfolgreich synthetisiert werden konnte, sollte das Monomer bzw. das fertige Polymer eine Alkin-Gruppierung aufweisen.

Zur Darstellung des gewünschten Zielmoleküls lassen sich nun zwei mögliche Syntheserouten anführen:

Bei der ersten Darstellungsweise wird das fertige Polymer mit dem NHC-Azid-Liganden verknüpft. Die Erfahrungen aus der Darstellung des Biotin-NHC-Gold-Komplexes haben jedoch gezeigt, dass hierbei nicht der Gold-Komplex **3.10** verwendet werden kann, sondern nur die Vorstufe, das Imidazoliumsalz **3.25**. Im nächsten Schritt sollte dann die Darstellung des Gold-Komplexes erfolgen. Für die richtige Wahl der Äquivalenten müsste zunächst geklärt werden, ob die Click-Chemie erfolgreich durchgeführt werden konnte und wie viele Moleküle des eingesetzten Salzes im Polymer vorhanden sind.



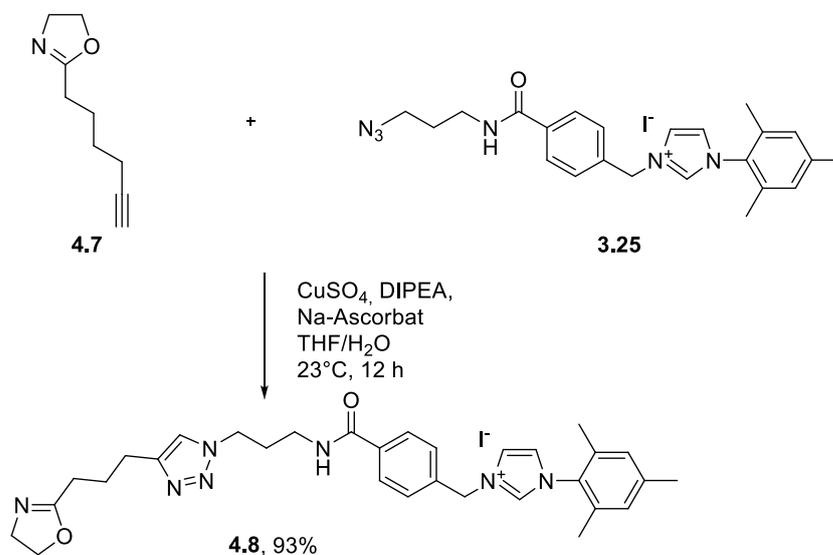
Schema 4.5.: Darstellung des NHC-Polymers **4.6**.

Nach den zuvor erfolgreich angewendeten *Standardbedingungen* wurde auch hier die Synthese durchgeführt.⁶⁸ Das Polymer **4.6** und das Azid **3.25** wurden in einem mehrfach entgasten Gemisch aus THF/Wasser gelöst und mit DIPEA versetzt. Als Kupferquelle wurde wieder CuSO_4 verwendet und Natriumascorbat als Reduktionsmittel. Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie gestaltete sich schwierig, da das Polymer nicht sichtbar gemacht werden konnte. Nach 24 Stunden wurde die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet. Bei der Aufarbeitung konnte festgestellt werden, dass nach der Extraktion mit Wasser nur eine sehr kleine Menge eines amorphen Feststoffes in der organischen Phase verblieb. Diese Menge war für eine aussagekräftige Analytik zu gering und eine genaue Charakterisierung konnte nicht erfolgen. Das entstehende Produkt war scheinbar so polar, dass auf eine Extraktion mit Wasser nach Möglichkeit verzichtet werden musste. Dies stellte allerdings für die Aufarbeitung der Click-Chemie ein Problem dar, da der verwendete Kupfer-Katalysator dringend aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden musste. Dies konnte nur durch eine Extraktion mit einer wässrigen Natrium-EDTA-Lösung geschehen.

Da auch nicht geklärt werden konnten, wie die Darstellung des Gold-Katalysators nach der Click-Chemie erfolgen konnte, wurde nach einer alternativen Syntheseroute gesucht. Als einfachste Möglichkeit stellte sich hier die Synthese eines

Monomerbausteins heraus, mit dem dann kontrolliert die Polymerisation erfolgte. Vorteil bei dieser Syntheseroute ist auch, dass im Anschluss der Polymerisation genau bestimmt werden kann, wie viele Moleküle des NHC-Gold-Komplexes im Polymer vorhanden sind.^{108,109}

Im ersten Schritt musste also nun das Monomer **4.7**¹¹⁰ mit dem Imidazoliumsalz **3.25** **V 4.1** verknüpft werden. Auch hierbei wurden wieder die *Standardbedingungen* der Click-Chemie verwendet.⁶⁸



Schema 4.6.: Darstellung des NHC-Monomers **4.9**.

Im Gegensatz zur ersten versuchten Darstellung lief die Verknüpfung zwischen Monomer **4.7** und Imidazoliumsalz **3.25** mit einer sehr guten Ausbeute von 93% erfolgreich ab. Da auch hier wieder, wie bei den zuvor durchgeführten Synthesen, das Problem der eindeutigen Charakterisierung bestand, wurde eine massenspektrometrische Analyse durchgeführt, welche eindeutig ergab, dass das gewünschte Produkt **4.8** entstanden war. Der Massenpeak bei 540.3 war dem Kation zuzuordnen.

Nun konnte die Synthese des Gold-Komplexes durchgeführt werden. Da im Gegensatz zu dem zuvor synthetisierten Biotin-NHC-Komplex **3.27** das Problem der Löslichkeit in

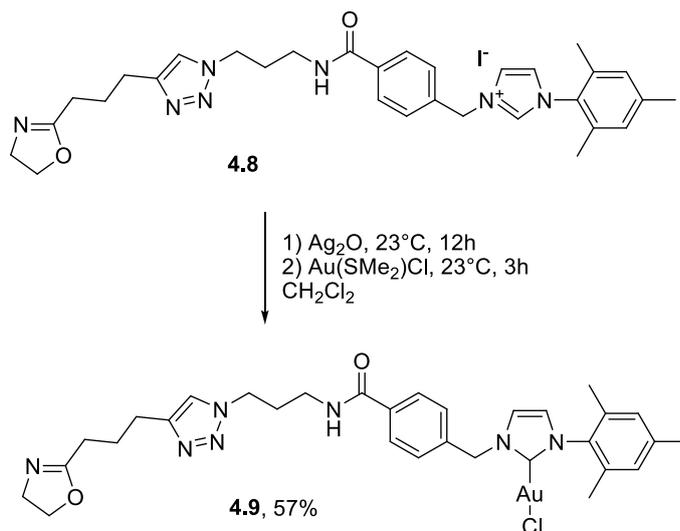
¹⁰⁸ R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromolecules* **2006**, *39*, 3509.

¹⁰⁹ W. H. Binder, H. Gruber, *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 949-957.

¹¹⁰ Das Monomer wurde von *Nadine Engelhardt* synthetisiert und zur Verfügung gestellt.

Dichlormethan nicht bestand, wurde zur Darstellung das Protokoll nach *Nolan* **V 4.2** verwendet.⁴⁰ Hierfür wurde das Monomer **4.8** zunächst mit Silber(I)oxid umgesetzt, um *in situ* den Silber-Komplex herzustellen. Eine anschließende Umsetzung mit $\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}$ sollte dann über einen Metallaustausch zum gewünschten Gold-Komplex **4.9** führen.

Tatsächlich konnte der Gold-Komplex mit einer moderaten Ausbeute von 57% erhalten werden.



Schema 4.7.: Darstellung des NHC-Gold-Komplexes **4.10**.

Mit beiden Monomerbausteinen konnte nun der Versuch der Polymerisation begonnen werden.

Zunächst musste für die Polymerisation eine Initiatorlösung hergestellt werden. Hierfür wurde Methyltriflat in einem Gemisch aus Acetonitril und Chlorbenzol (2:1, v:v) vorgelegt, es ergab sich eine Initiatorlösung von 30 mM. Zu dieser Lösung wurden dann bei 0°C 25 Äquivalente 2-Methyl-2-oxazolin (bezogen auf die Stoffmenge des Initiators) gegeben und für zwei Stunden bei 120°C gerührt. Nun erfolgte die Zugabe von 2-Heptyl-2-oxazolin (7.0 Äquivalente bezogen auf die Stoffmenge des Initiators) und die Zugabe des jeweiligen Monomerbausteins (1.0 Äquivalente bezogen auf die Stoffmenge des Initiators). Nachdem das Gemisch für weitere vier Stunden bei 110°C gerührt wurde, erfolgte zur Terminierung der Polymerisation die Zugabe von Piperidin. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum vollständig entfernt, der Rückstand mit K_2CO_3 versetzt. Es musste erneut für drei Stunden

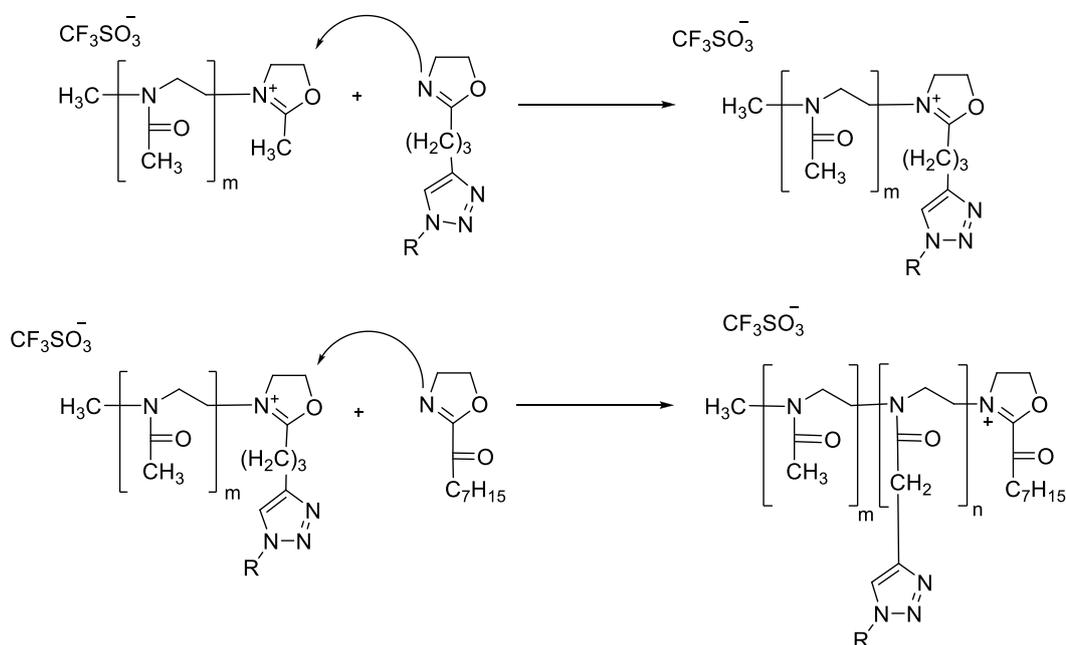
gerührt werden, bevor der Feststoff abfiltriert und das Polymer gefällt werden konnte.¹¹¹

Mechanistisch verläuft die Reaktion dabei nach folgendem Schema:

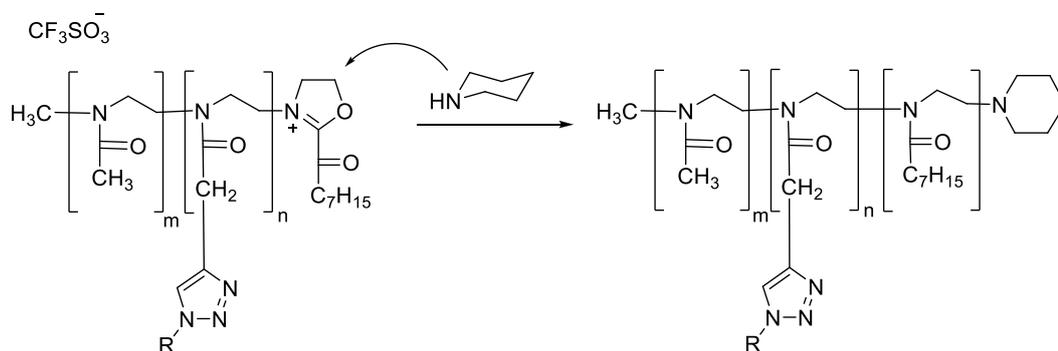
1) *Initiierung:*



2) *Kettenwachstum:*



3) *Termination*



Schema 4.8.: Mechanismus der Polymerisation.

¹¹¹ Die Reaktion wurde von *Nadine Engelhardt* durchgeführt.

Die Polymerisation wurde mit beiden Monomerbausteinen durchgeführt und beide Polymere mittels NMR-Spektroskopie analysiert, um den genauen Umsatz und die Zusammensetzung des Polymers festzustellen.¹¹²

Allerdings ergab sich bei dieser Analyse, dass die Ketten des Polymers frühzeitig terminiert wurden. Im NMR war zu erkennen, dass sich Heptyl-2-oxazolin, der Block der mit dem Monomer **4.8** bzw. **4.9** copolymerisiert wurde, nur zu $n = 1$ bzw. $n = 2$ umgesetzt hat.

Zu klären bleibt nun, wodurch diese frühzeitige Terminierung erfolgt ist. Die Begründung sollte hierbei in der Struktur der Monomere **4.8** bzw. **4.9** zu suchen sein. Diese könnten mit ihren Funktionalitäten das Polymerwachstum bei der Reaktion stören. Diese Vermutung muss mit einem Kontrollexperiment überprüft werden, zusätzlich besteht die Möglichkeit den hier gewählten NHC-Komplex zu modifizieren.

Trotz der frühen ungewünschten Terminierung des Polymers, sollte die katalytische Reaktivität in Wasser getestet werden.

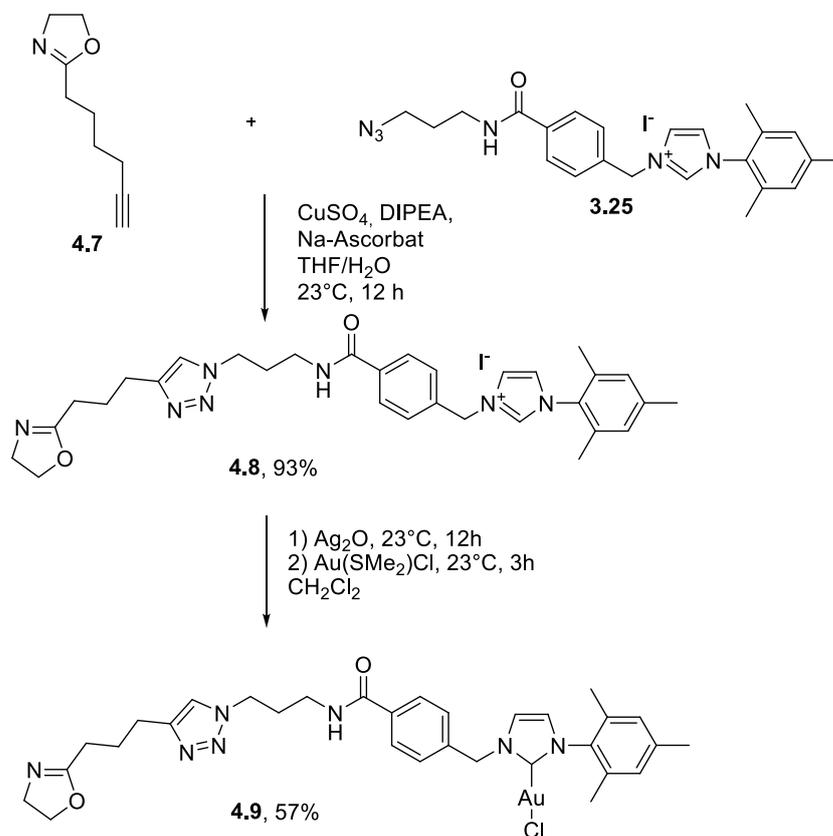
Als Testreaktion wurde die Cycloisomerisierung von einem zuvor dargestellten Allen **3.32** gewählt. Damit das dargestellte Makromolekül in Wasser Mizellen bildet, muss die CMC (critical micelle concentration) überschritten werden. Aus diesem Grund wurde eine ein mMolare Lösung hergestellt.

Im zweiten Schritt erfolgte die Zugabe von 25 mg Allen zu 2.5 ml der zuvor dargestellten Lösung. Das hydrophobe Allen sollte nun zum hydrophoben Kern der Mizelle wandern und durch die Immobilisierung des Gold-Katalysators cyclisiert werden. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Hier zeigte sich bereits nach einiger Zeit ein deutlicher Umsatz. Allerdings vervollständigte sich dieser nicht, auch nach einer Reaktionszeit von fünf Tagen. Nach fünf Tagen wurde die Reaktion abgebrochen. Die Ausbeute wurde bei dieser Testreaktion nicht bestimmt, da nur überprüft werden sollte, ob das dargestellte System katalytische Aktivität zeigt.

¹¹² Die Analysen wurden von *Nadine Engelhardt* durchgeführt und interpretiert.

4.3 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte erfolgreich ein funktionalisiertes 2-Oxazolin-Derivat **4.7** mit dem Imidazoliumsalz **3.25** verknüpft werden. Im Anschluss erfolgte die Darstellung des Gold-Komplexes **4.9**.



Schema 4.9.: Darstellung des Monomerbausteins **4.9**.

Die Synthese des NHC-Vorläufers **3.25** erfolgte hierbei nach der in Kapitel 2.4.1 beschriebenen Synthese. Im Vorfeld der Arbeit ist bereits festgestellt worden, dass bei der Modifizierung eines NHC-Gold-Komplexes nach der von *Grubbs*³⁹ beschriebenen Route viele Möglichkeiten offen sind.

Allerdings bereitet offensichtlich das Grundgerüst des NHC's bei der Polymerisierung Schwierigkeiten. Durch die Darstellung eines geeigneten Liganden, ließe sich aber auch dieses Problem lösen.

Da auch 2-Oxazoline einfach funktionalisiert werden können, sind bei der Verknüpfung von Monomer und NHC noch Variationsmöglichkeiten vorhanden. Die Darstellung des Bausteins über die Click-Chemie erfolgte in dieser Arbeit, da bereits beide notwendigen Bausteine (Alkin-Monomer und NHC-Azid) vorhanden waren. Die Click-

Chemie hat sich zusätzlich bereits bei der Darstellung eines Biotin-NHC-Gold-Komplexes **3.8** als erfolgreich erwiesen.

Die Grundidee eines immobilisierten Gold-Katalysators ließ sich durch die Testreaktion bei der Cycloisomerisierung von Allenen bestätigen. Hierbei zeigte sich, dass auch nach der Polymerisationsreaktion noch katalytische Aktivität vorhanden war.

Im Weiteren bleiben also nun noch die Überprüfung anderer funktionalisierter NHC-Liganden zur Synthese eines Monomerbausteins und die erneute und optimierte Anwendung der Click-Chemie auf das fertige Polymer.

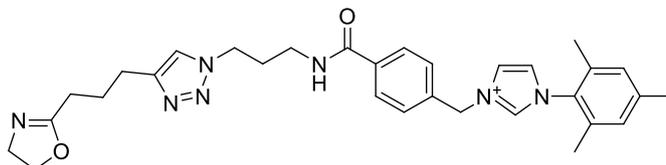
4.4 Experimenteller Teil

4.4.1 Vorbemerkungen

Für allgemeine Vorbemerkungen siehe Kapitel 2.6.1 auf Seite 34.

4.4.2 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

Darstellung von **3-(4-(3-(4-(3-(4,5-Dihydrooxazol-2-yl)propyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propylcarbamoyl)benzyl)-1-mesityl-1H-imidazol-3-iumiodid (4.8)**



V 4.1 (VIB-225, VIB-257)

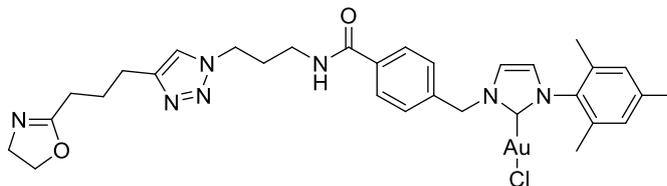
250 mg des Imidazoliumsalzes **3.25** (0.47 mmol, 1 Äq.) und 73 mg 2-(Pent-4-ynyl)-2-oxazolin (0.53 mmol, 1.1 Äq.) in 10 mL eines entgastem THF/Wasser-Gemisches (1:1) wurden für fünf Minuten mit 12.1 mg DIPEA (0.09 mmol, 0.2 Äq.) bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Zugabe von 11.7 mg $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (0.05 mmol, 0.1 Äq.) und 18.6 mg Natriumascorbat (0.09, 0.2 Äq.) erfolgte. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Gemisch mit einer Natrium-EDTA-Lösung versehen und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde dann noch einmal mit Wasser und einmal mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingengt und das gewünschte Produkt mit Et_2O ausgefällt. Es konnten so 292 mg des gewünschten Produktes (93%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.93 (s, 1 H, CH), 8.12 (br, 1 H, CH), 7.93 (s, 1 H, CH), 7.89 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.0 Hz, 2 H, Ph), 7.67 (s, 1 H, CH), 7.58 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.0 Hz, 2 H, Ph), 7.21 (s, 1 H, CH), 6.95 (s, 2 H, Ph), 5.94 (s, 2 H, CH_2), 4.39 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.8 Hz, 2 H, CH_2), 4.22 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.3 Hz, 2 H, CH_2), 3.7-3.84 (m, 3 H, CH, CH_2), 3.41-3.48 (m, 2 H, CH_2), 2.70 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.8 Hz, 2 H, CH_2), 2.29 (s, 3 H, CH_3), 2.19-2.24 (m, 2 H, CH_2), 2.01 (s, 6 H, 2 x CH_3), 1.81-1.93 (m, 4 H, 2 x CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.2 (CO), 141.5 (CH), 137.1 (C), 136.5 (C), 135.3 (C), 134.3 (CH), 130.6 (C), 130.0 (CH), 129.0 (C), 128.7 (C), 123.6 (C), 68.1 (CH_2), 66.0 (CH_2), 48.3 (CH_2), 37.0 (CH_2), 30.3 (CH_2), 25.7 (CH_2), 24.6 (CH_2), 21.2 (CH_3), 17.9 (2 x CH_3), 15.4 (CH_2).

LR-MS (ESI): m/z (%): $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$, berechnet: 540.68 $[\text{M}]^+$, gefunden: 540.3.

Darstellung von (1-(4-(3-(4-(3-(4,5-Dihydrooxazol-2-yl)propyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamoyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)gold(I)chlorid (4.9)



V 4.2
(VIB-228, VIB-HC-39)

Analog zu AAV 2.4 wurden 400 mg der Verbindung **4.8** (0.59 mmol, 1.7 Äq.) mit 84 mg Silber(I)oxid (0.36 mmol, 1.0 Äq.) und 164.8 mg Dimethylsulfidgold(I)chlorid (0.56 mmol, 1.6 Äq.) umgesetzt. Es wurden 261 mg des gewünschten Gold-Komplexes (57%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (m, 4 H, 4 x Ph), 7.13 (br, 1 H, CH), 6.96 (m, 5 H, 3 X Ph, 2 X CH), 5.53 (br, 2 H, CH₂), 4.34 (s, 1 H, CH), 2.33 (s, 6 H, CH₃, 2 X CH₂), 2.02 (s, 8 H, 2 X CH₃, CH₂).

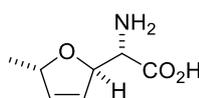
HR-MS (EI): *m/z* (%): C₃₁H₃₇O₂N₇Au [M]⁺, berechnet: 736.2669 [M]⁺, gefunden: 736.2689.

Kapitel 5

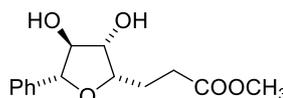
Testung der katalytischen Reaktivität

5.1 Einleitung

Im Bereich der Naturstoffsynthese stellen vor allem heterocyclische Verbindungen einen wichtigen Baustein für die Darstellung von Strukturelementen dar. Nennenswert sind hierbei die 2,5-Dihydrofurane und deren Derivate, da sich diese in vielen Naturstoffen als Strukturmotiv finden lassen. Als Beispiele lassen sich das anti-bakteriell wirkenden (+)-Furanomycin¹¹³ und das als Insektizid wirkende (+)-Goniothalesdiol¹¹⁴ nennen.



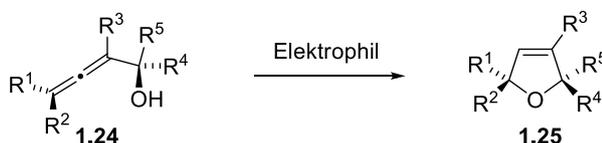
(+)-Furanomycin
5.1



(+)-Goniothalesdiol
5.2

Abbildung 5.1.: Naturstoffe mit 2,5-Dihydrofuran als Strukturmotiv.

Zugang zu diesem Strukturmotiv bietet die Elektrophil-induzierte Cycloisomerisierung, bei der die hohe Reaktivität des kumulierten π -Systems und die Tatsache, dass die Reaktion unter Übertragung der axialen Chiralität des Allens, also stereoselektiv, verläuft, ausgenutzt wird.³⁰



Schema 5.1.: Elektrophil-induzierte Cycloisomerisierung.

Im Bereich der Übergangsmetallkatalyse werden häufig Silber¹¹⁵, Palladium¹¹⁶ und Gold¹¹⁷ verwendet, wobei vor allem Silber durch *Olsson* und *Claesson* etabliert

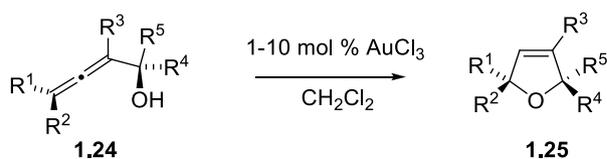
¹¹³ K. Katagiri, K. Tori, Y. Kimura, T. Yoshida, T. Nagasaki, H. Minato, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1149-1154.

¹¹⁴ S.-G. Cao, X.-H. Wu, K.-Y. Sim, B. K. H. Tan, J. T. Pereira, S.-H. Goh, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2143-2148.

¹¹⁵ Ausgewählte Beispiele: a) L. I. Olsson, A. Claesson, *Synthesis* **1979**, 743-745. b) P. Audin, A. Doutheau, L. Ruest, J. Gore, *Bull. Soc. Chem.* **1981**, *II*, 313-318.

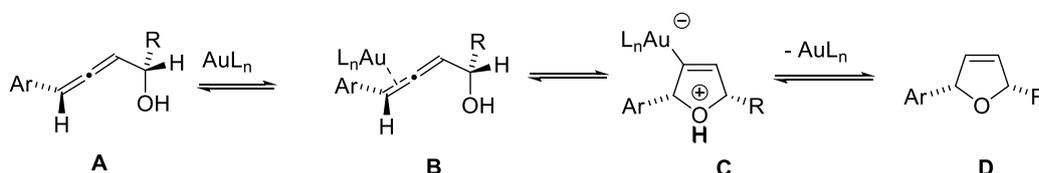
wurde^{115a}. Allerdings hat die Verwendung von Silbersalzen einige Nachteile, so werden diese oft stöchiometrisch verwendet, und die Reaktionszeiten sind häufig sehr lang.

Eine elegante Alternative zu den Silbersalzen stellt die von *Krause* und *Hoffmann-Röder* entwickelte Cycloisomerisierung von Allenen mit Goldsalzen dar. Unter Verwendung katalytischer Mengen Gold(III)chlorid lassen sich α -Hydroxyallene zu 2,5-Dihydrofuranen umsetzen. Eine Menge von 1-10 mol % Katalysator ist für die Umsetzung ausreichend und die Reaktion verläuft bei Raumtemperatur. Aufgrund dieser milden Bedingungen werden viele funktionelle Gruppen toleriert, was gerade im Bereich der Naturstoffsynthese eine zentrale Rolle spielt. Die Reaktion ist außerdem nicht auf α -Hydroxyallenene beschränkt, es lassen sich auch β -Hydroxyallene¹¹⁸, α/β -Amino¹¹⁹- sowie α -Thioallene¹²⁰ zu den entsprechenden Fünf- oder Sechsring-O-, N- oder S-Heterocyclen cyclisieren.



Schema 5.2: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung nach A. Hoffmann-Röder und N. Krause.

Wie bereits in Kapitel 1.3 diskutiert verläuft die Reaktion unter Bildung eines π -Komplexes (B) durch die Anlagerung der katalytisch reaktiven Spezies an das Allen (A). Nach einem intramolekularen Angriff der Hydroxygruppe bildet sich ein Vinyl-Gold-Komplex (C) aus, welcher durch Protodemetallierung in das 2,5-Dihydrofuran (D) überführt wird.



Schema 5.3: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung nach A. Hoffmann-Röder und N. Krause.

¹¹⁶ a) S. Ma, W. Gao, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8933-8936. b) S. Ma, W. Gao, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6104-6112.

¹¹⁷ F. Erver, *Bachelorarbeit*, TU Dortmund **2007**

¹¹⁸ B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485-4488.

¹¹⁹ N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121-4123.

¹²⁰ N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 1897-1899.

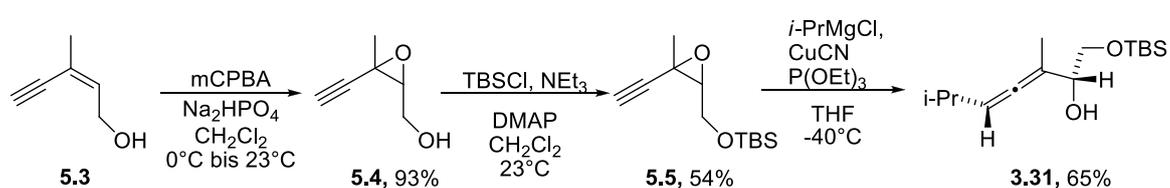
5.2 Dargestellte NHC-Gold-Komplexe als Katalysatoren

Alle in dieser Arbeit dargestellten Liganden sollten auf ihre katalytische Reaktivität bei der Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen getestet werden. Als Testsubstrat wurde hierfür zunächst ein solches Allen synthetisiert. Die Arbeiten wurden in der Bachelorarbeit von *H. Calik* durchgeführt.⁴⁵

Im ersten Schritt wurde (*Z*)-3-Methylpent-2-en-4-in-ol mit *m*CPBA in das Epoxid **V 5.1**

überführt und dieses anschließend mit TBSCl silyliert. In einer Kupfer-vermittelten S_N2' - **V 5.2**

Substitution mit *i*-PrMgCl erfolgte dann die Umsetzung zum gewünschten Allen.¹²¹ **V 5.3**



Schema 5.3: Synthese von 1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-ol.

Das dargestellte Allen wurde nun als Testsubstrat der dargestellten Katalysatoren verwendet. Getestet wurden alle in Abbildung 5.2. gezeigten Gold-Komplexe. Verbindung **3.7** (NHC-Gold-Alkin-Derivat) wurde nicht auf katalytische Reaktivität getestet, da bei der Synthese des Substrates nur wenig Gold-Komplex dargestellt werden konnte. Ursachen hierfür wurden ausführlich in Kapitel 3.3.1 diskutiert.

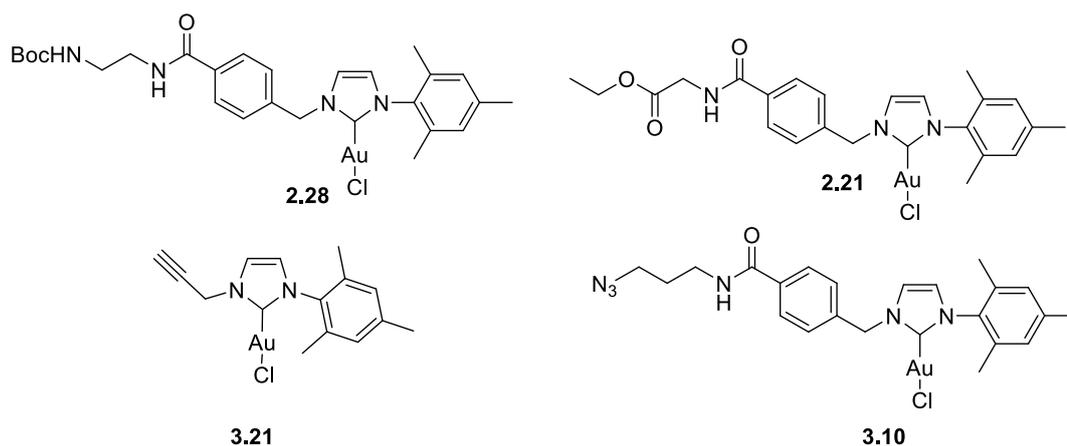
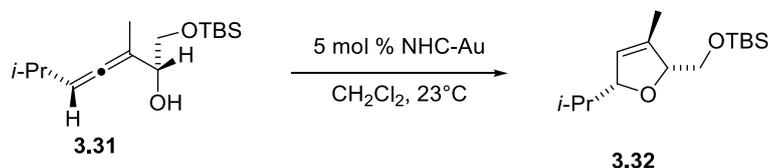


Abbildung 5.2: Getestete Liganden.

¹²¹ B. Gockel, *Diplomarbeit*, TU Dortmund 2006.

Bei der Testreihe wurden jeweils 5 mol % des Katalysator in Dichlormethan mit dem α -Hydroxyallen versetzt - einmal mit AgBF_4 als Additiv und einmal ohne. Überprüft werden sollten hierbei die Reaktionszeiten und die Ausbeuten.



Schema 5.4.: Reaktionsbedingungen.

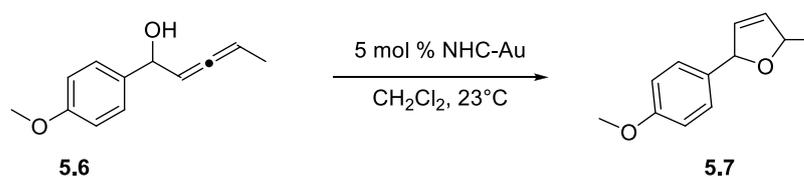
Alle Ergebnisse sind in Tabelle 5.1. zusammengefasst.

Tabelle 5.1.: Ergebnisse

Nr.	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	2.21	CH_2Cl_2 , 23°C , 24 h	92%
2	3.10	CH_2Cl_2 , 23°C , 24 h	98%
3	2.28	CH_2Cl_2 , 23°C , 24 h	97%
4	3.21	CH_2Cl_2 , 23°C , 24 h	95%
5	2.21/ AgBF_4	CH_2Cl_2 , 23°C , 45 min	94%
6	3.10/ AgBF_4	CH_2Cl_2 , 23°C , 3 h	95%
7	2.28/ AgBF_4	CH_2Cl_2 , 23°C , 30 min	97%
8	3.21/ AgBF_4	CH_2Cl_2 , 23°C , 30 min	95%
9	AgBF_4	CH_2Cl_2 , 23°C , 24 h	13%

Zunächst wurden alle Katalysatoren ohne Verwendung des Additives AgBF_4 getestet (Eintrag 1-4). Die Reaktionszeiten betragen bis zum vollständigen Umsatz, welcher mittels Dünnschichtchromatographie überprüft wurde, jeweils 24 Stunden. Alle Ausbeuten an 2,5-Dihydrofuran lagen über 90%. Unter Zusatz des Silbersalzes (Eintrag 5-8) lässt sich die Reaktionszeit deutlich verkürzen. Die Ausbeuten liegen immer noch über 90%. Um auszuschließen, dass AgBF_4 und nicht der Gold-Komplex die Reaktion katalysiert, wurde ein Kontrollexperiment durchgeführt. Hierfür wurde das Allen nur mit 5 mol % AgBF_4 versetzt, allerdings zeigte sich nach 24 Stunden, dass der Umsatz mit dem Silbersalz nur bei 13% lag.

In einer weiteren Testreihe sollte nun ein weiteres Allen getestet werden, welches aus früheren Arbeiten zur Verfügung stand.



Schema 5.5.: Reaktionsbedingungen.

Es galten die gleichen Reaktionsbedingungen bei der Durchführung und wieder wurde der Katalysator ohne Zusatz von AgBF_4 und mit Zusatz des Additives getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.2. zusammengefasst.

Tabelle 5.2.: Ergebnisse.

Nr.	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	2.21	CH_2Cl_2 , 23°C , 24 h	30%
2	3.10	CH_2Cl_2 , 23°C , 24 h	37%
3	2.28	CH_2Cl_2 , 23°C , 24 h	30%
4	3.21	CH_2Cl_2 , 23°C , 24 h	61%
5	2.21/ AgBF_4	CH_2Cl_2 , 23°C , 15 min	93%
6	3.10/ AgBF_4	CH_2Cl_2 , 23°C , 30 min	98%
7	2.28/ AgBF_4	CH_2Cl_2 , 23°C , 30 min	95%
8	3.21/ AgBF_4	CH_2Cl_2 , 23°C , 15 min	98%
9	AgBF_4	CH_2Cl_2 , 23°C , 24 h	20%

Auffällig hierbei ist, dass die Reaktionen ohne den Zusatz von AgBF_4 wesentlich schlechtere Ausbeuten lieferten, als beim zuvor getesteten Allen. Alle Reaktionen wurden nach 24 Stunden beendet, um eine bessere Vergleichbarkeit der Katalysatoren zu erreichen.

Die beste Ausbeute konnte mit Katalysator **3.21** erzielt werden, welcher im Vergleich zu den anderen sterisch weniger anspruchsvoll ist und somit leichter einen π -Komplex mit dem Allen ausbilden kann.

Unter Verwendung von AgBF_4 zeigen allerdings alle Katalysatoren eine sehr gute katalytische Reaktivität. Die Ausbeuten lagen über 90% und die Reaktionszeiten lagen unter einer Stunde. Die Verwendung des Additives scheint aber bei diesem Allen erforderlich, um die Reaktivität zu erhöhen. Als Kontrolle wurde auch hier wieder AgBF_4 getestet, welches allerdings nach 24 Stunden nur eine Ausbeute von 20% ergab.

5.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich an dieser Stelle sagen, dass alle neu synthetisierten Liganden bei der Cycloisomerisierung katalytische Reaktivität aufweisen. Die Liganden wurden in dieser Arbeit bereits für weitere Anwendungen eingesetzt und im Rahmen der einzelnen Kapitel wurde die katalytische Reaktivität der neuen Substrate ausführlich diskutiert. An dieser Stelle wird aus diesem Grund darauf verzichtet.

5.4 Experimenteller Teil

5.4.1 Vorbemerkungen

Für allgemeine Vorbemerkungen siehe Kapitel 2.6.1 auf Seite 34.

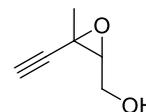
5.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 5.1: Gold-katalysierte Cyclisierung von Allenen

Eine Lösung des Allens in abs. Lösungsmittel wird mit einem Goldsalz und teilweise einem Additiv versetzt und solange bei Raumtemperatur gerührt, bis mittels DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachzuweisen ist. Anschließend wird durch Celite filtriert (Elution mit Diethylether), das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

5.4.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

Darstellung von cis-2,3-Epoxy-3-methylpent-4-in-1-ol (5.4)



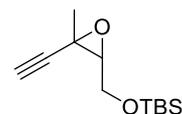
V 5.1 (VIB-HC-A1)

Zu einer Lösung aus 4.00 g (Z)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol (41.6 mmol, 1.0 Äq.) in 300 mL CH₂Cl₂ wurden bei 0° C nacheinander 10.0 g Na₂HPO₄ (70.7 mmol, 1.7 Äq.) und 18.0 g mCPBA (104 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und das Gemisch unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe einer ges. Na₂CO₃-Lösung wurde die organische Phase abgetrennt und noch je zweimal mit einer ges. Na₂CO₃- und einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurden 4.35 g des gewünschten Produktes (93%) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.80-3.95 (m, 2 H, CH₂), 3.11 (m, 1 H, CH), 2.41 (s, 1 H, CH), 1.57 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 80.9 (C), 73.3 (CH), 63.8 (CH), 62.5 (CH₂), 51.7 (C), 23.2 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁹

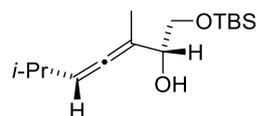
Darstellung von *tert*-Butyl((3-Ethynyl-3-methyloxiran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (5.5)

**V 5.2
(VIB-HC-A2)**

4.35 g des Epoxids **5.4** (38.8 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 58 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und langsam mit 0.19 g DMAP (0.16 mmol, 0.04 Äq.), 4.71 g Et₃N (46.6 mmol, 1.2 Äq.) und 6.43 g TBSCl (42.7 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde eine ges. NaHCO₃-Lösung hinzugegeben. Die wässrige Phasen wurden anschließend dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und einmal mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1). Es konnten so 4.77 g des Silylethers (54%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.78-3.92 (m, 2 H, CH₂), 3.02 (m, 1 H, CH), 2.37 (s, 1 H, CH), 1.56 (s, 3 H, CH₃), 0.09 (s, 6 H, 2 x CH₃), 0.01 (s, 9 H, *t*-Bu).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 81.7 (C), 73.4 (CH), 64.8 (C), 63.5 (CH₂), 52.0 (C), 26.5 (*t*-Bu), 23.6 (C), 18.9 (CH₃), -4.7 (2 x CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁹

Darstellung von (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-ol (3.31)

**V 5.3
(VIB-HC-A3)**

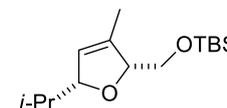
Zu einer Lösung aus 1.88 g Kupfer(I)cyanid (21.1 mmol, 1.0 Äq.) in 240 mL abs. THF wurden zunächst 3.50 g Triethylphosphit (21.1 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Gemisch auf -40° C abgekühlt wurde, erfolgte die Zugabe von 21.1 mL *i*-PrMgCl (2 M in THF, 42.2 mmol, 2.0 Äq.) und es wurde für weitere 30 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung wurden dann 4.77 g des Silylethers **5.5** (21.1 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in THF (2.0 mL/mmol), gegeben und nachdem mittels DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachweisbar war, wurde die Reaktion durch Zugabe einer ges. NH₄Cl-Lösung (0.5 mL/mmol Epoxid) beendet. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde über Celite filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum eingedunstet und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 10:1). Es konnten 3.69 g des gewünschten Hydroxyallens **3.31** (65%) als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.22-5.25 (m, 1 H, CH), 4.02-4.05 (m, 1 H, CH₂), 3.54-3.71 (m, 1 H, CH₂), 2.46 (d, ³J_{HH} = 2.4 Hz, 1 H, CH), 2.25-2.30 (m, 1 H, CH), 1.74 (d, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.00 (m, 6 H, 2 x CH₃), 0.91 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.08 (s, 6 H, 2 x CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.4$ (C), 101.3 (C), 101.1 (C), 72.9 (COH), 66.6 (CH_2), 28.6 (C), 26.3 (*t*-Bu), 23.0 (2 x CH_3), 18.8 (CH), 16.5 (CH_3), -4.9 (2 x CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁹

Darstellung von 2-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)-3-methyl-5-(1-methylethyl)-2,5-dihydrofuran (3.32)



V 5.4 Testung des NHC-Gold-Komplexes 2.21 (VIB-HC-R11)

Analog zu AAV 5.1. wurden zunächst 50 mg (0.18 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens **3.31** in 2.50 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 5.75 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **2.21** versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Nach 24 Stunden konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und erhielt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) 46 mg (92%) des gewünschten Produktes als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.45$ (s, 1 H, CH), 4.55 (s, 1 H, CH), 4.41-4.39 (m, 1 H, CH), 3.67-3.66 (m, 2 H, CH_2), 1.73 (s, 1 H, CH), 0.92-0.84 (m, 15 H, 5 x CH_3), 0.06-0.05 (m, 6 H, 2 x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.7$ (C), 123.8 (CH), 90.8 (CH), 88.1 (CH), 66.0 (CH_2), 33.9 (CH), 27.0 (C), 26.0 (3 x CH_3), 21.2 (2 x CH_3), -5.3 (2 x CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁹

V 5.5 (VIB-HC-R3)

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 5.75 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **2.21** in 2.50 mL abs. Dichlormethan mit 1.94 mg (0.01 mmol, 5 mol%) AgBF_4 versetzt. Nach Zugabe von 50 mg (0.18 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens wurde mittels DC-Kontrolle der Reaktionsfortschritt kontrolliert. Nach 45 Minuten konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und die Reaktion wurde beendet. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) lieferte 47 mg (94%) des gewünschten Furan-Derivates als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: V 5.4

V 5.6 Testung des NHC-Gold-Komplexes 2.28 (VIB-HC-R12)

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 50 mg (0.18 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens **3.31** in 2.5 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 6.96 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **2.28** versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Nach 24 Stunden konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und erhielt nach säulenchromatographischer

Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) 48.5 mg (97%) des gewünschten Produktes als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: V 5.4

V 5.7 (VIB-HC-R4)

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 6.96 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **2.28** in 2.5 mL abs. Dichlormethan mit 1.94 mg (0.01 mmol, 5 mol%) AgBF₄ versetzt. Nach Zugabe von 50 mg (0.18 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens wurde mittels DC-Kontrolle der Reaktionsfortschritt kontrolliert. Nach 30 Minuten konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und die Reaktion wurde beendet. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) lieferte 48.5 mg (97%) des gewünschten Furan-Derivates als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: V 5.4

V 5.8 Testung des NHC-Gold-Komplexes 3.10 (VIB-HC-R7)

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 50 mg (0.18 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens **3.31** in 2.5 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 6.36 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **3.10** versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Nach 24 Stunden konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und erhielt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) 49 mg (98%) des gewünschten Produktes als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: V 5.4

V 5.9 (VIB-HC-R6)

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 6.36 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **3.10** in 2.5 mL abs. Dichlormethan mit 1.94 mg (0.01 mmol, 5 mol%) AgBF₄ versetzt. Nach Zugabe von 50 mg (0.18 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens wurde mittels DC-Kontrolle der Reaktionsfortschritt kontrolliert. Nach drei Stunden konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und die Reaktion wurde beendet. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) lieferte 47.5 mg (95%) des gewünschten Furan-Derivates als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: V 5.4

V 5.10 Testung des NHC-Gold-Komplexes 3.21 (VIB-HC-R8)

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 50 mg (0.18 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens **3.31** in 2.5 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 4.58 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **3.21** versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Nach 24 Stunden

konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und erhielt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) 47.5 mg (95%) des gewünschten Produktes als farbloses Öl.

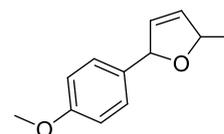
Spektroskopische Daten: V 5.4

V 5.11 (VIB-HC-R5)

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 4.58 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **3.21** in 2.50 mL abs. Dichlormethan mit 1.94 mg (0.01 mmol, 5 mol%) AgBF₄ versetzt. Nach Zugabe von 50 mg (0.18 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens wurde mittels DC-Kontrolle der Reaktionsfortschritt kontrolliert. Nach 30 Minuten konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und die Reaktion wurde beendet. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) lieferte 47.5 mg (95%) des gewünschten Furan-Derivates als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: V 5.4

Darstellung von 2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2,5-dihydrofuran (5.7)



V 5.12 Testung des NHC-Gold-Komplexes 2.21 (VIB-HC-R19)

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 50 mg (0.26 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens **5.6** in 2.5 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 8.40 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **2.21** versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Nach 24 Stunden konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und erhielt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) 15 mg (30%) des gewünschten Produktes als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2 H, Ph), 6.90 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2 H, Ph), 5.35-5.39 (m, 2 H, 2 X CH), 5.17-5.20 (m, 1 H, CH), 3.81 (s, 3 H, CH₃), 2.08 (br, 1 H, CH), 1.69-1.74 (m, 3H, CH₃).

V 5.13 (VIB-HC-R15)

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 8.40 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **2.21** in 2.5 mL abs. Dichlormethan mit 2.53 mg (0.01 mmol, 5 mol%) AgBF₄ versetzt. Nach Zugabe von 50 mg (0.26 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens wurde mittels DC-Kontrolle der Reaktionsfortschritt kontrolliert. Nach 15 Minuten konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und die Reaktion wurde beendet. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) lieferte 46.5 mg (93%) des gewünschten Furan-Derivates als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: V 5.12

**V 5.14 Testung des NHC-Gold-Komplexes 2.28
(VIB-HC-R20)**

Analog zu AAV 5.1. wurden zunächst 50 mg (0.26 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens **5.6** in 2.5 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 9.0 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **2.28** versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Nach 24 Stunden konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und erhielt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) 15 mg (30%) des gewünschten Produktes als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: V 5.12

**V 5.15
(VIB-HC-R16)**

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 9.0 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **2.28** in 2.50 mL abs. Dichlormethan mit 2.53 mg (0.01 mmol, 5 mol%) AgBF₄ versetzt. Nach Zugabe von 50 mg (0.26 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens wurde mittels DC-Kontrolle der Reaktionsfortschritt kontrolliert. Nach 30 Minuten konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und die Reaktion wurde beendet. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) lieferte 47.5 mg (95%) des gewünschten Furan-Derivates als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: V 5.12

**V 5.16 Testung des NHC-Gold-Komplexes 3.10
(VIB-HC-R21)**

Analog zu AAV 5.1. wurden zunächst 50 mg (0.26 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens **5.6** in 2.50 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 8.27 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **3.10** versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Nach 24 Stunden konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und erhielt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) 18.5 mg (37%) des gewünschten Produktes als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: V 5.12

**V 5.17
(VIB-HC-R17)**

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 8.27 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **3.10** in 2.50 mL abs. Dichlormethan mit 2.53 mg (0.01 mmol, 5 mol%) AgBF₄ versetzt. Nach Zugabe von 50 mg (0.26 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens wurde mittels DC-Kontrolle der Reaktionsfortschritt kontrolliert. Nach 30 Minuten konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und die Reaktion wurde beendet. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) lieferte 49 mg (98%) des gewünschten Furan-Derivates als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: V 5.12

V 5.18 Testung des NHC-Gold-Komplexes 3.21 (VIB-HC-R22)

Analog zu AAV 5.1. wurden zunächst 50 mg (0.26 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens **5.6** in 2.50 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 5.95 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **3.21** versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Nach 24 Stunden konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und erhielt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) 30.5 mg (61%) des gewünschten Produktes als farbloses Öl.

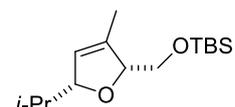
Spektroskopische Daten: V 5.12

V 5.19 (VIB-HC-R18)

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 5.95 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **3.21** in 2.50 mL abs. Dichlormethan mit 2.53 mg (0.01 mmol, 5 mol%) AgBF₄ versetzt. Nach Zugabe von 50 mg (0.26 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens wurde mittels DC-Kontrolle der Reaktionsfortschritt kontrolliert. Nach 15 Minuten konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden und die Reaktion wurde beendet. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat, 15:1) lieferte 49 mg (98%) des gewünschten Furan-Derivates als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten: V 5.12

Darstellung von 2-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)-3-methyl-5-(1-methylethyl)- 2,5-dihydrofuran (3.32)



V 5.20 Testung des NHC-Gold-Komplexes 4.9 (VIB-246)

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 25 mg (0.09 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens **3.31** in 2 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 3.00 mg (0.005 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **4.9** versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Eine Ausbeute wurde an dieser Stelle nicht bestimmt.

V 5.21 Testung des NHC-Gold-Komplexes 3.10 unter Zugabe von Biotin

(VIB-87)

Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 25 mg (0.09 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens in 2 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 3.00 mg (0.005 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **3.10** und 1.20 mg (0.005 mmol, 5 mol%) Biotin versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Eine Ausbeute wurde an dieser Stelle nicht bestimmt.

V 5.22 Testung des NHC-Gold-Komplexes 3.8

(VIB-243)

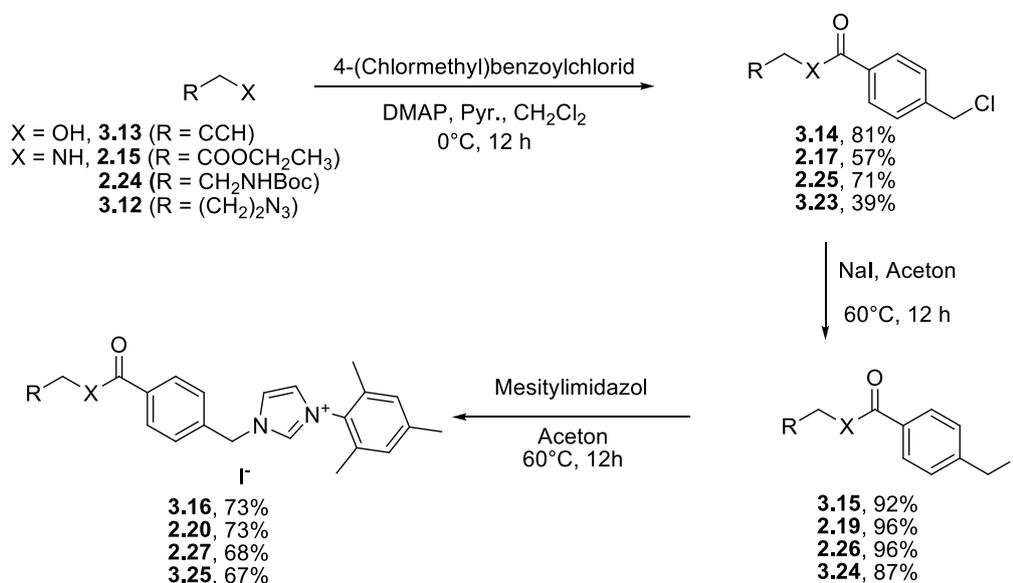
Analog zu AAV 5.1 wurden zunächst 50 mg (0.18 mmol, 1 Äq.) des α -Hydroxyallens **3.31** in 2 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 8.00 mg (0.01 mmol, 5 mol%) des NHC-Gold-Komplexes **3.8** versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Eine Ausbeute wurde an dieser Stelle nicht bestimmt.

Kapitel 6

Zusammenfassung

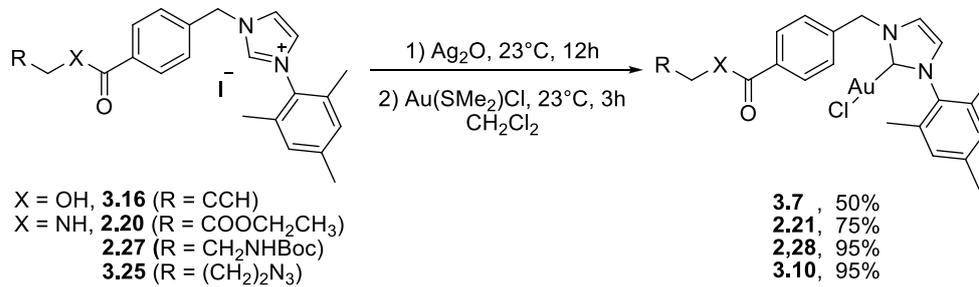
Mit der Einführung der N-Heterocyclischen Carbene als sehr gute Alternative zu den Phosphinen, hat das Forschungsgebiet dieser Liganden immer mehr Interesse geweckt.⁵ In der Literatur gibt es viele Darstellungsmethoden und auch bei der Wahl des Metalls für die Übergangsmetallkatalyse sind fast keine Grenzen gesetzt. Im Bereich der Katalyse stellt die Forschung außerdem die Ansprüche, dass der Katalysator stabil gegenüber äußeren Einflüssen ist, nach Möglichkeit in Wasser reagiert und an eine feste Phase gebunden werden kann. Dies ermöglicht eine einfache Abtrennung des Produkts vom Katalysator, welcher für weitere Katalysezyklen verwendet werden kann.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ein wichtiger Beitrag zur Immobilisierung von NHC-Gold-Komplexen geleistet werden. Es wurde ein einfacher Weg zur Synthese von unsymmetrischen Ligandenvorläufern nach *Grubbs*, den Imidazoliumsalzen, etabliert.



Schema 6.1.: Synthese nach *Grubbs*.

Diese wurde mit einer literaturbekannten Synthese zur Darstellung von NHC-Gold-Komplexen nach *Nolan* verbunden.



Schema 6.2.: Synthese nach *Nolan*.

In Kapitel 2 konnte ein neues Imidazoliumsalz **2.29** vorgestellt werden, welches als Funktionalität eine Aminogruppe trägt. Mit dieser Aminogruppe sind viele verschiedene Verknüpfungsmethoden an weitere Moleküle möglich.

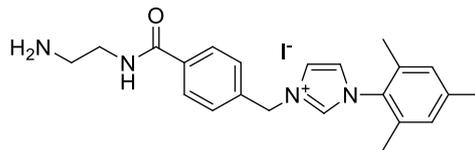
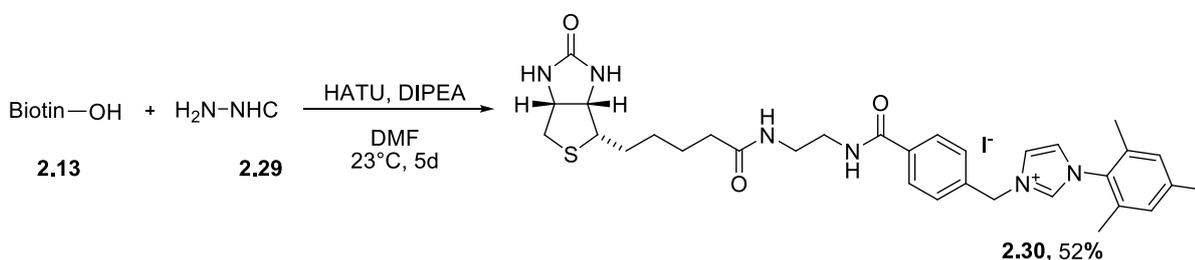


Abbildung 6.1.: Verbindung **2.29**.

Hier wurde die Kupplung an Biotin über verschiedene Kupplungsmethoden gezeigt. Nachteilig stellte sich jedoch heraus, dass eine ursprünglich geplante Amidbildung unter klassischen *Steglich*-Bedingungen mittels DCC und DMAP nicht den gewünschten Erfolg brachte. Erst die Benutzung des reaktiven Kupplungsreagenz HATU zur Aktivierung der Säurefunktion des Biotins, lieferte das gewünschte Molekül **2.30**.



Schema 6.3.: Darstellung des Zielmoleküls.

Da HATU als Kupplungsreagenz jedoch schwer zu handhaben ist und lange Reaktionszeiten braucht, wurde parallel eine weitere Methode zur Darstellung eines Biotin-NHC-Gold-Komplexes gesucht.

Ins Auge fiel die Anwendung der von *Sharpless* entwickelten Click-Chemie, bei der ein Azid mit einem Alkin unter Ausbildung eines 1,2,3-Triazolrings unter Verwendung von Kupfer(I) verknüpft wird. Diese Art der Reaktion bietet nach *Sharpless* viele Vorteile. Sie zeichnet sich durch milde Reaktionsbedingungen aus, toleriert funktionelle Gruppen und liefert sehr hohe Ausbeuten. Die Bildung von Nebenprodukten ist außerdem so gut wie ausgeschlossen.

In Kapitel 3 war hierfür zunächst die Darstellung weiterer Liganden notwendig, sowie die Funktionalisierung des Biotins.

Zunächst wurden zwei weitere NHC-Gold-Komplexe dargestellt, welche sich gut kristallisieren ließen und somit mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert werden konnten.

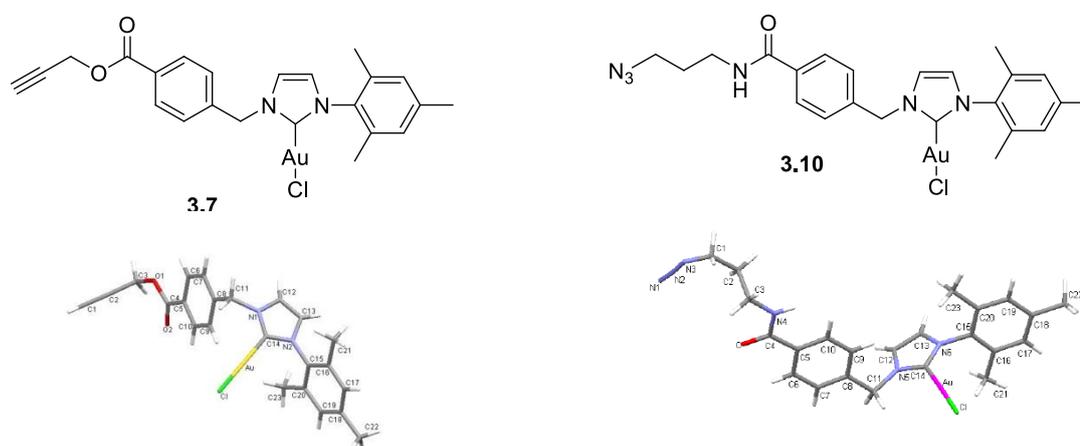
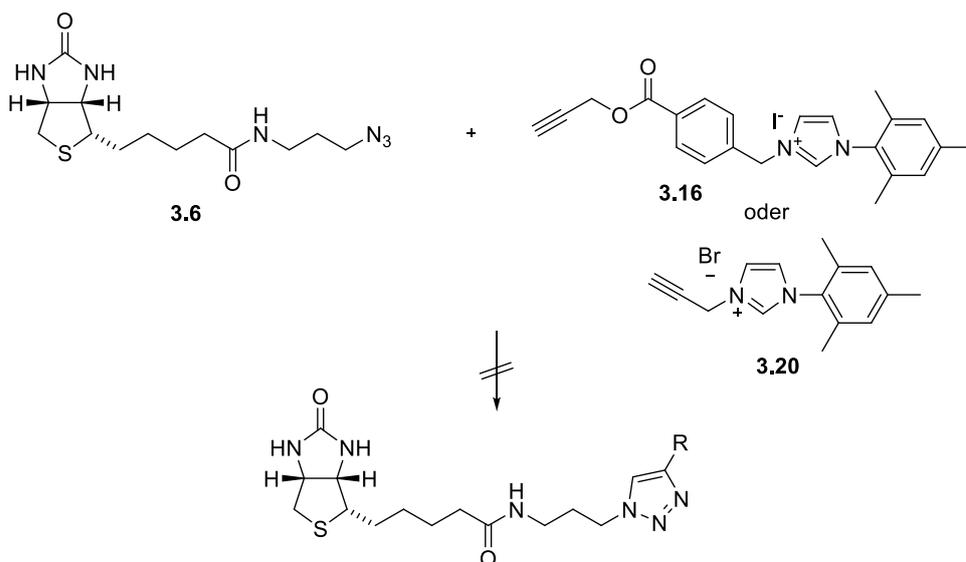


Abbildung 6.2.: Verbindungen 3.7 und 3.10.

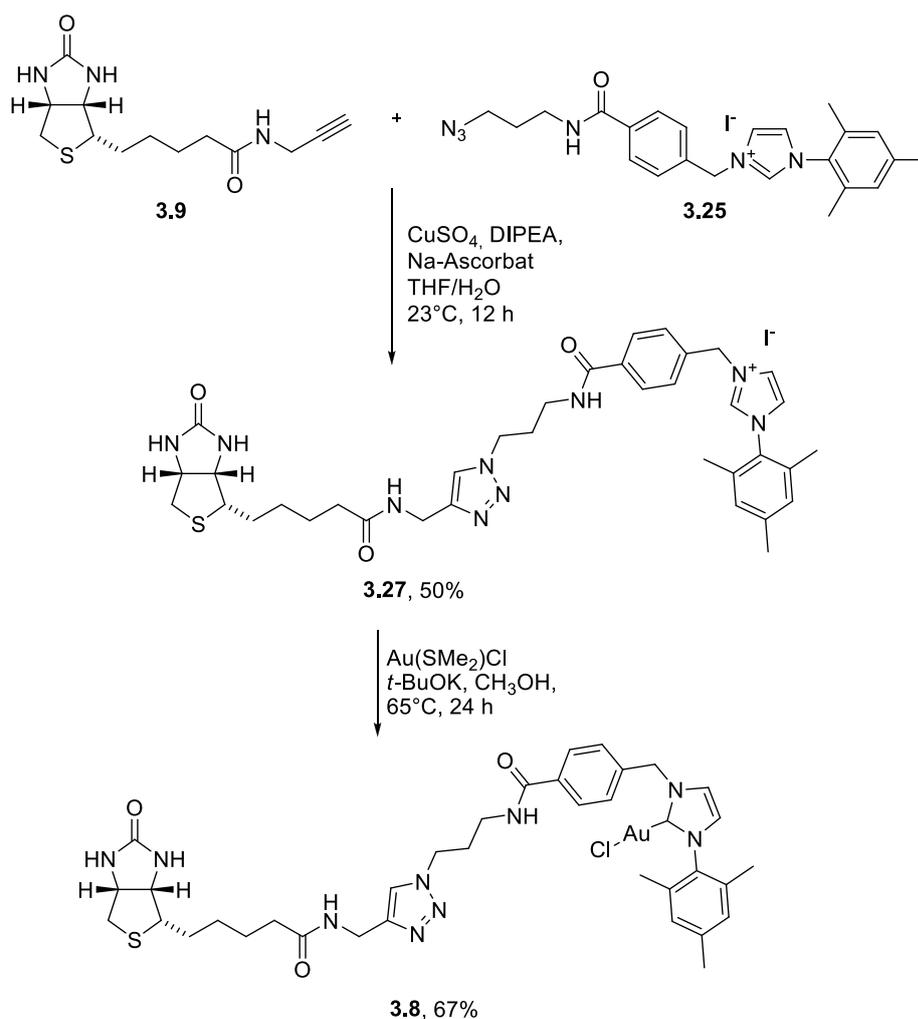
Nach der Darstellung der entsprechenden Biotin-Derivate konnte im weiteren Verlauf dieser Arbeit mit der Click-Chemie begonnen werden. Es zeigte sich jedoch, dass die Verwendung des NHC-Alkins und des Biotin-Azids zu keinem Ergebnis führte. Auch unter verschiedenen Variationen der Reaktionsbedingungen ließen sich diese beiden Moleküle nicht erfolgreich miteinander verknüpfen.

Die Synthese eines weiteren NHC-Alkin-Derivates im Rahmen dieser Arbeit führte zu keinem Ergebnis.



Schema 6.4.: Versuchte Darstellung des Zielmoleküls.

Erst die Darstellung über das NHC-Azid-Derivat **3.25** und ein Biotin-Alkin-Derivat **3.9** führte zum gewünschten Zielmolekül **3.27**. Allerdings war auch hierfür eine Untersuchung vieler verschiedener Variationen der Click-Chemie nötig, bevor eine geeignete Methode gefunden wurde. Für die Kupplung wurden so genannte *Standardbedingungen* verwendet. Unter Verwendung katalytischer Mengen Cu(II)SO_4 , Natriumascorbat und DIPEA in einem mehrfach entgasten 1:1-Gemisch aus THF/Wasser, konnte die Darstellung des Biotin-NHC-Komplexes **3.27** erfolgen. Leider ließ sich der zuvor synthetisierte NHC-Gold-Komplex **3.10** nicht direkt mit dem Biotin-Alkin bei der Click-Chemie verbinden, der Ligandenvorläufer, das Salz, jedoch schon. Die Ausbeute bei dieser Reaktion lag allerdings nur bei moderaten 50% und gilt nach denen von *Sharpless* an die Reaktion gestellten Bedingungen als verbesserungswürdig. Auch bei dieser Reaktion war die direkte Kupplung von Biotin-Alkin **3.9** und dem NHC-Gold-Komplex **3.10** nicht möglich. Gründe hierzu wurden in Kapitel 3 ausführlich diskutiert. Ebenfalls in Kapitel 3 wurden die Schwierigkeiten zur Darstellung des Gold-Komplexes **3.8** aus dem gekuppelten Produkt beschrieben. Über eine direkte Darstellung mit einer starken Base (hier: *t*-BuOK) und $\text{Au(SMe}_2\text{)Cl}$ ließ sich der Gold-Komplex in Methanol gut darstellen.

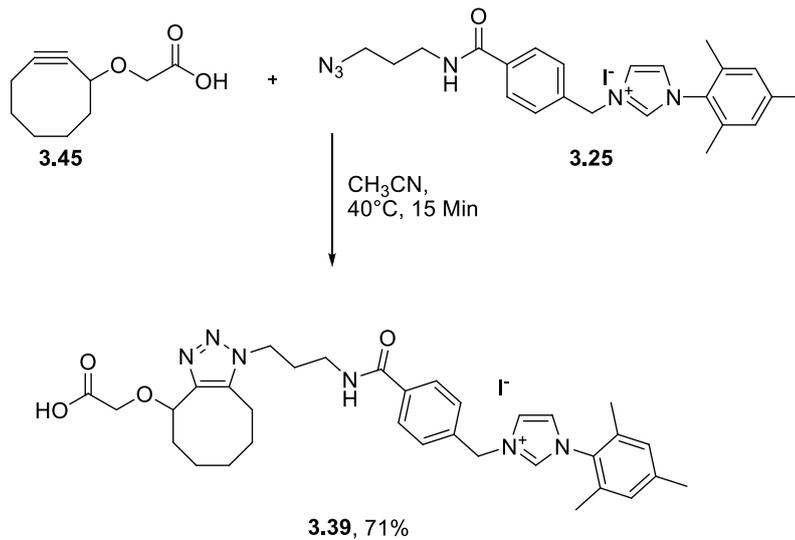


Schema 6.5.: Darstellung des Zielmoleküls **3.8**.

Als nächstes wurde im Rahmen dieser Arbeit die Affinität des Biotin-NHC-Gold-Komplexes zu dem homotetrameren Protein Streptavidin getestet. Die von *M. Glettenberg* durchgeführten Bindungsstudien ergaben, dass der Biotin-NHC-Gold-Komplex durchaus an natives Streptavidin bindet und somit für eine Immobilisierung auf einer Matrix aus Streptavidin geeignet scheint.

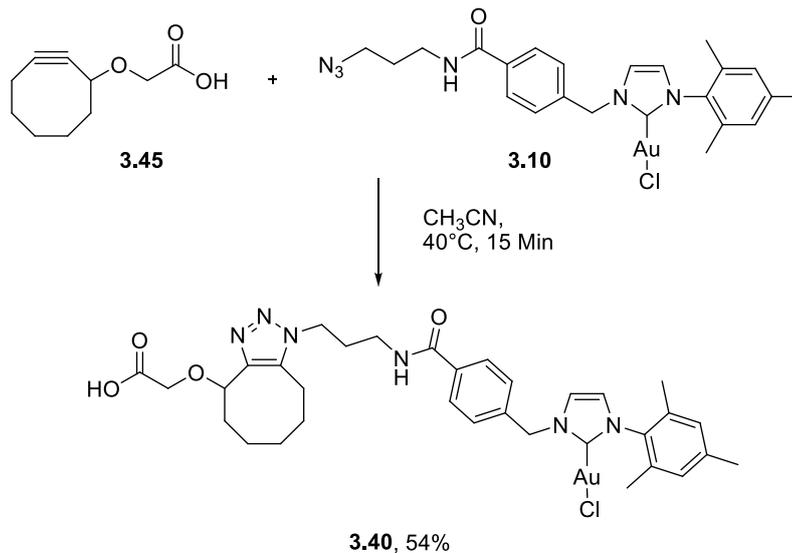
In Kapitel 3 wurde von ersten Untersuchungen zur Darstellung von einem Biotin-NHC-Gold-Komplex berichtet. Über eine Kupfer-freie Variante der Click-Chemie wurde begonnen erste Grundlagen zu dieser Art der Darstellung zu erforschen.

Der bereits zuvor synthetisierte NHC-Azid-Ligand **3.25** wurde mit einem Cyclooctin-Derivat **3.45** umgesetzt und mit einer kurzen Reaktionszeit und einer guten Ausbeute ließ sich ein Vorläufer für eine spätere Kupplung mit Biotin erreichen.



Schema 6.6.: Darstellung der Verbindung **3.40**.

Auch der Gold-Komplex **3.10** ließ sich erfolgreich mit dem Cyclooctin-Derivat **3.45** verknüpfen.



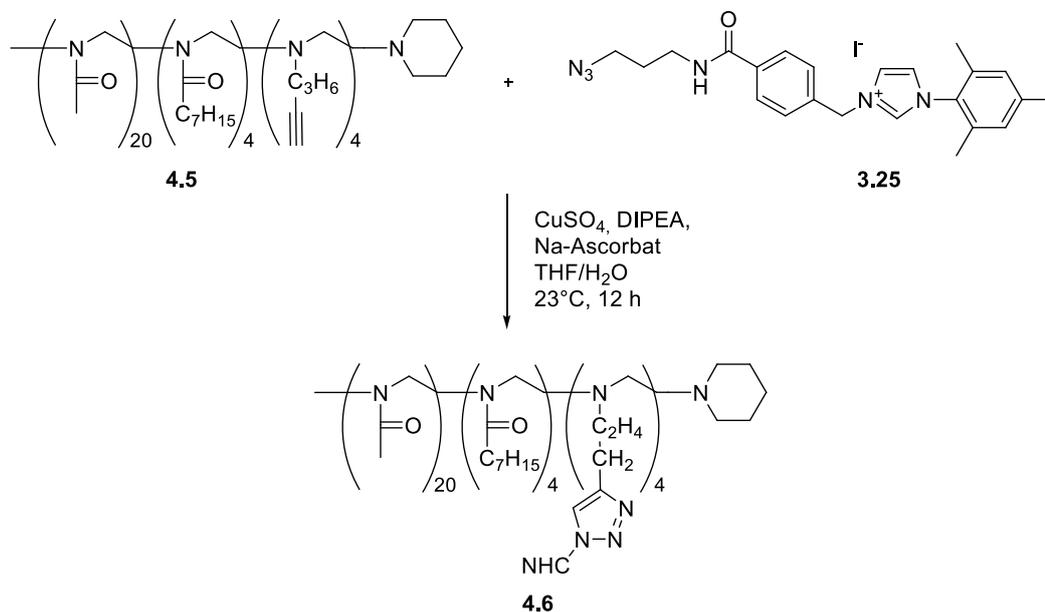
Schema 6.7.: Darstellung der Verbindung **3.41**.

Es bleibt noch zu überprüfen, wie die Synthese im weiteren Verlauf gestaltet werden muss, um erfolgreich einen Biotin-NHC-Gold-Komplex zu erhalten. Eventuell muss das Biotin-Derivat **3.6** an das Cyclooctin gekuppelt werden und der in Kapitel 2 dargestellte Ligand über die vorgestellte Synthese mittels Amidbildung mit dem Molekül an der Säurefunktion verbunden werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde dies nicht mehr durchgeführt und sollte Bestandteil zukünftiger Forschung sein. Zu klären bleibt auch,

ob die zusätzliche Gruppierung die Reaktivität des Gold-Komplexes stört und ob das Biotin eine Bindung mit Streptavidin eingeht.

In Kapitel 4 wurde eine weitere Anwendung des Azid-funktionalisierten NHC-Gold-Komplexes **3.10** vorgestellt. Als besonders vielversprechend erschien die Synthese eines Polymers mit einem gekoppelten NHC-Gold-Komplex. Ziel dieser Synthese sollte die Darstellung eines Systems sein, welches in Wasser Mizellen mit einem reaktiven Element im Zentrum bildet. Auf diese Weise lassen sich selbst unpolare Ausgangsmaterialien in wässrigem Medium umsetzen und das katalytische System ließe sich wieder verwenden.

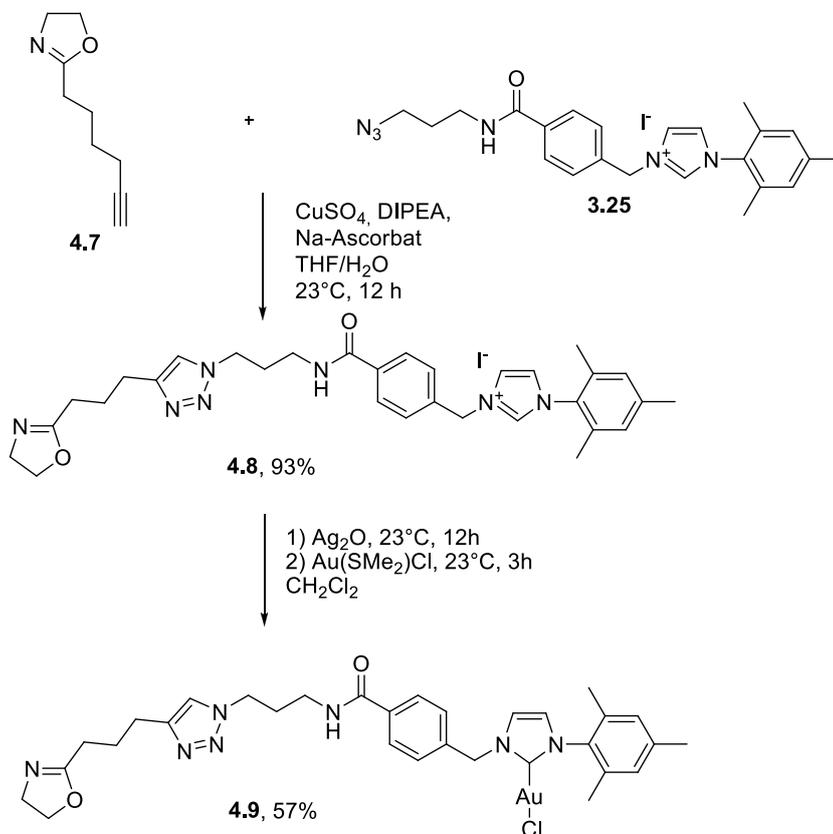
Erste Ergebnisse zeigten jedoch, dass sich eine direkte Umsetzung von Polymer und NHC-Azid unter Verwendung der in Kapitel 3 etablierten Methode der Click-Chemie nicht durchführen ließ. Hier sollte an anderen Variationen der Click-Chemie geforscht werden, um eine eventuelle direkte Darstellung zu erreichen.



Schema 6.8.: Versuchte Darstellung eines NHC-Polymers **4.6**.

Aus diesem Grund wurde ein 2-Oxazolin mit dem NHC-Azid umgesetzt, welches später für die Polymerisation verwendet wurde. Zunächst wurde hierfür unter den *Standardbedingungen* der Click-Chemie das Imidazoliumsalz mit dem Monomer-Baustein umgesetzt und mit einer sehr guten Ausbeute von 93% ließ sich das gewünschte Zielmolekül darstellen. Die Synthese des Gold-Komplexes erfolgte im

Anschluss nach dem zuvor bereits erfolgreich angewendeten Syntheseprotokoll von *Nolan*, ebenfalls mit einer moderaten Ausbeute von 57 %.



Schema 6.9.: Darstellung des funktionalisierten Monomers

Bei der von *N. Engelhardt* durchgeführten Polymerisation zeigten sich einige Schwierigkeiten. So ließ sich das Monomer nur zu einem gewissen Teil umsetzen und die Terminierung des Polymers, welche eigentlich durch einen kontrollierten nucleophilen Angriff mit Piperidin erfolgen sollte, setzte zu früh ein. Es konnte nur ein kurzkettiges Polymer dargestellt werden, welches sich für die Bildung von Mizellen nicht eignete.

Mögliche Gründe für diese frühzeitige Terminierung wurden in Kapitel 4 vorgestellt und diskutiert. Es gilt noch durch weitere Testreaktionen dieses Problem genau zu untersuchen und zu eliminieren. Hierfür könnte es notwendig sein, die Struktur des NHC-Liganden zu modifizieren, um eventuell störende Gruppen zu beseitigen. Im Allgemeinen sind die Grundlagen für die Darstellung eines NHC-funktionalisierten Polymers gelegt und müssen nun noch in Zukunft optimiert werden.

Anhang

A Daten der Röntgenstrukturanalysen

Kristallstruktur des Gold-Komplexes 2.21

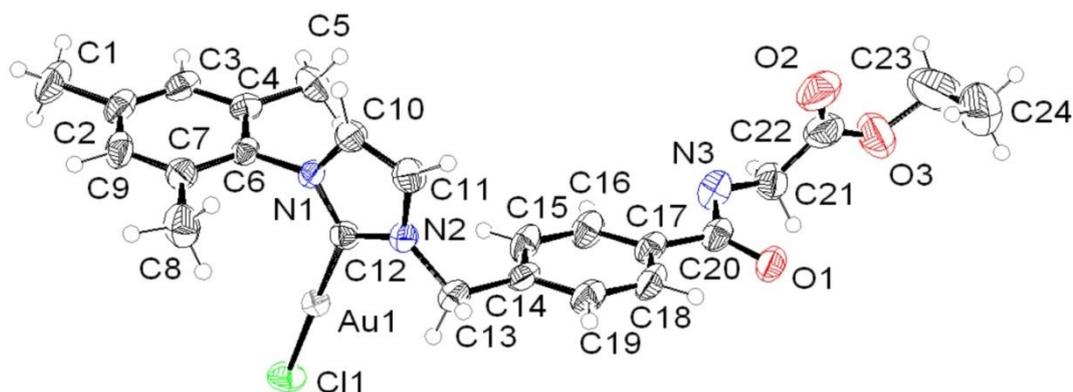


Table 1. Crystal data and structure refinement for 0423.

Identification code	0423	
Empirical formula	C ₂₄ H ₂₆ Au Cl N ₃ O ₃	
Formula weight	636.89	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 9.2028(5) Å	a = 102.462(5)°.
	b = 10.4538(6) Å	b = 102.079(5)°.
	c = 13.3569(9) Å	g = 96.799(5)°.
Volume	1208.80(13) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.750 Mg/m ³	
Absorption coefficient	6.225 mm ⁻¹	
F(000)	622	
Crystal size	0.40 x 0.30 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	2.03 to 25.00°.	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -12 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflections collected	22330	
Independent reflections	4255 [R(int) = 0.0500]	
Completeness to theta = 25.00°	100.0 %	

Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.5749 and 0.1897
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4255 / 0 / 293
Goodness-of-fit on F^2	1.009
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0256, wR2 = 0.0650
R indices (all data)	R1 = 0.0286, wR2 = 0.0656
Largest diff. peak and hole	0.984 and -0.432 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 0423. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Au(1)	6913(1)	2167(1)	310(1)	32(1)
Cl(1)	6236(1)	1033(1)	-1424(1)	47(1)
O(1)	11255(4)	-2801(3)	4210(3)	49(1)
N(3)	12943(5)	-1564(4)	3645(4)	54(1)
N(1)	8122(4)	4437(3)	2227(3)	29(1)
C(17)	10434(6)	-1040(4)	3499(4)	38(1)
N(2)	7573(4)	2606(4)	2658(3)	36(1)
C(4)	9605(5)	5767(4)	1389(3)	33(1)
O(2)	15075(6)	-1225(4)	5614(4)	82(1)
O(3)	15850(5)	-3129(5)	4936(4)	82(1)
C(6)	8243(5)	5413(4)	1626(3)	29(1)
C(13)	6993(5)	1238(4)	2605(4)	44(1)
C(2)	8486(6)	7337(4)	528(4)	43(1)
C(10)	8514(5)	4715(5)	3318(4)	40(1)
C(7)	7008(5)	6005(4)	1327(4)	37(1)
C(19)	8033(6)	-352(5)	3609(4)	44(1)
C(18)	9136(6)	-1106(5)	3872(4)	46(1)
C(5)	10945(5)	5108(5)	1729(4)	46(1)
C(14)	8222(5)	477(4)	2933(4)	37(1)
C(12)	7547(5)	3127(4)	1826(3)	33(1)
C(9)	7163(6)	6971(4)	783(4)	43(1)
C(21)	14044(6)	-2404(5)	3788(4)	54(1)
C(16)	10592(6)	-232(5)	2827(4)	47(1)
C(11)	8183(6)	3577(5)	3590(4)	45(1)

C(22)	15025(7)	-2157(6)	4897(5)	64(2)
C(15)	9499(6)	523(5)	2551(4)	45(1)
C(20)	11561(6)	-1875(4)	3819(4)	42(1)
C(1)	8629(8)	8390(5)	-85(5)	66(2)
C(3)	9686(6)	6750(4)	829(4)	42(1)
C(8)	5518(6)	5585(6)	1607(5)	56(2)
C(24)	16175(11)	-3510(9)	6679(8)	119(3)
C(23)	16971(11)	-3125(12)	5944(7)	132(4)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for 0423.

Au(1)-C(12)	1.984(4)
Au(1)-Cl(1)	2.2791(12)
O(1)-C(20)	1.226(6)
N(3)-C(20)	1.356(7)
N(3)-C(21)	1.426(6)
N(1)-C(12)	1.355(5)
N(1)-C(10)	1.382(6)
N(1)-C(6)	1.436(5)
C(17)-C(16)	1.376(7)
C(17)-C(18)	1.387(7)
C(17)-C(20)	1.487(7)
N(2)-C(12)	1.336(6)
N(2)-C(11)	1.387(6)
N(2)-C(13)	1.447(6)
C(4)-C(6)	1.383(6)
C(4)-C(3)	1.400(7)
C(4)-C(5)	1.517(6)
O(2)-C(22)	1.198(7)
O(3)-C(22)	1.342(8)
O(3)-C(23)	1.514(10)
C(6)-C(7)	1.385(6)
C(13)-C(14)	1.504(6)
C(2)-C(3)	1.356(7)
C(2)-C(9)	1.365(7)
C(2)-C(1)	1.516(7)
C(10)-C(11)	1.337(7)
C(7)-C(9)	1.376(7)
C(7)-C(8)	1.534(7)

A Daten der Röntgenstrukturanalysen

C(19)-C(18)	1.391(7)
C(19)-C(14)	1.401(6)
C(14)-C(15)	1.375(7)
C(21)-C(22)	1.515(8)
C(16)-C(15)	1.389(7)
C(24)-C(23)	1.437(12)
C(12)-Au(1)-Cl(1)	178.47(12)
C(20)-N(3)-C(21)	120.9(4)
C(12)-N(1)-C(10)	109.6(4)
C(12)-N(1)-C(6)	125.8(4)
C(10)-N(1)-C(6)	124.5(4)
C(16)-C(17)-C(18)	118.2(5)
C(16)-C(17)-C(20)	123.3(5)
C(18)-C(17)-C(20)	118.4(4)
C(12)-N(2)-C(11)	110.3(4)
C(12)-N(2)-C(13)	125.3(4)
C(11)-N(2)-C(13)	124.4(4)
C(6)-C(4)-C(3)	117.2(4)
C(6)-C(4)-C(5)	120.8(4)
C(3)-C(4)-C(5)	122.0(4)
C(22)-O(3)-C(23)	120.9(7)
C(4)-C(6)-C(7)	121.8(4)
C(4)-C(6)-N(1)	119.1(4)
C(7)-C(6)-N(1)	119.1(4)
N(2)-C(13)-C(14)	112.5(4)
C(3)-C(2)-C(9)	119.4(5)
C(3)-C(2)-C(1)	119.7(5)
C(9)-C(2)-C(1)	120.9(5)
C(11)-C(10)-N(1)	107.4(4)
C(9)-C(7)-C(6)	118.2(4)
C(9)-C(7)-C(8)	121.7(4)
C(6)-C(7)-C(8)	120.1(4)
C(18)-C(19)-C(14)	119.2(5)
C(19)-C(18)-C(17)	121.7(4)
C(15)-C(14)-C(19)	118.9(4)
C(15)-C(14)-C(13)	121.9(4)
C(19)-C(14)-C(13)	119.2(4)
N(2)-C(12)-N(1)	106.0(4)

N(2)-C(12)-Au(1)	127.2(3)
N(1)-C(12)-Au(1)	126.7(3)
C(2)-C(9)-C(7)	121.7(4)
N(3)-C(21)-C(22)	116.2(5)
C(17)-C(16)-C(15)	120.9(5)
C(10)-C(11)-N(2)	106.8(4)
O(2)-C(22)-O(3)	125.7(6)
O(2)-C(22)-C(21)	125.2(6)
O(3)-C(22)-C(21)	109.0(5)
C(14)-C(15)-C(16)	121.1(4)
O(1)-C(20)-N(3)	121.8(5)
O(1)-C(20)-C(17)	122.0(5)
N(3)-C(20)-C(17)	116.2(4)
C(2)-C(3)-C(4)	121.8(5)
C(24)-C(23)-O(3)	109.5(7)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 0423. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2p^2 [h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Au(1)	32(1)	29(1)	32(1)	7(1)	6(1)	4(1)
Cl(1)	48(1)	50(1)	35(1)	0(1)	7(1)	-2(1)
O(1)	71(2)	35(2)	41(2)	14(2)	11(2)	5(2)
N(3)	63(3)	45(2)	62(3)	20(2)	22(2)	13(2)
N(1)	34(2)	23(2)	31(2)	7(2)	7(2)	5(1)
C(17)	58(3)	23(2)	32(3)	2(2)	17(2)	3(2)
N(2)	40(2)	34(2)	34(2)	14(2)	5(2)	2(2)
C(4)	39(2)	29(2)	26(2)	-2(2)	9(2)	5(2)
O(2)	131(4)	50(2)	53(3)	5(2)	19(3)	-14(3)
O(3)	79(3)	92(3)	74(3)	28(3)	-2(2)	26(3)
C(6)	36(2)	23(2)	28(2)	4(2)	9(2)	6(2)
C(13)	46(3)	37(3)	47(3)	18(2)	8(2)	-2(2)
C(2)	65(3)	26(2)	37(3)	6(2)	16(2)	7(2)
C(10)	49(3)	38(3)	28(3)	8(2)	4(2)	2(2)
C(7)	40(3)	32(2)	39(3)	5(2)	9(2)	10(2)
C(19)	56(3)	38(3)	42(3)	13(2)	19(2)	-1(2)
C(18)	72(4)	30(2)	41(3)	15(2)	17(3)	3(2)
C(5)	37(3)	61(3)	39(3)	10(2)	7(2)	16(2)

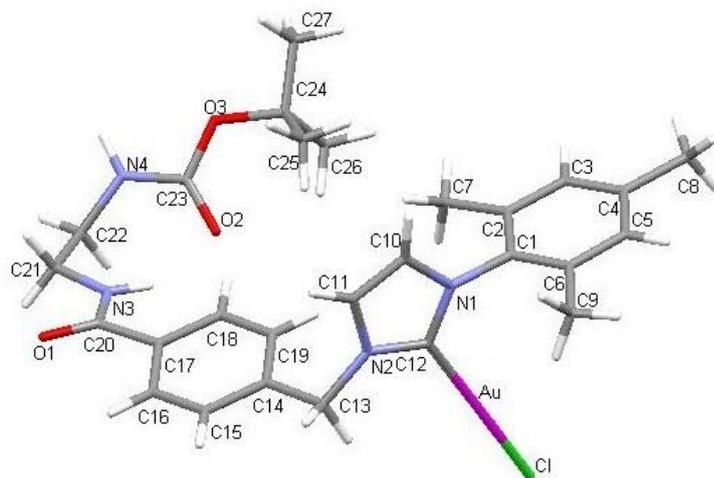
A Daten der Röntgenstrukturanalysen

C(14)	48(3)	23(2)	35(3)	4(2)	9(2)	-4(2)
C(12)	28(2)	37(2)	34(3)	10(2)	7(2)	4(2)
C(9)	56(3)	31(2)	43(3)	9(2)	10(2)	20(2)
C(21)	63(3)	50(3)	48(3)	12(3)	11(3)	15(3)
C(16)	62(3)	42(3)	46(3)	18(2)	25(3)	10(2)
C(11)	52(3)	49(3)	33(3)	15(2)	6(2)	1(2)
C(22)	73(4)	56(4)	59(4)	18(3)	17(3)	-12(3)
C(15)	65(3)	39(3)	41(3)	22(2)	22(3)	8(2)
C(20)	68(3)	26(2)	30(3)	1(2)	13(2)	6(2)
C(1)	110(5)	37(3)	57(4)	23(3)	24(3)	8(3)
C(3)	56(3)	30(2)	37(3)	2(2)	16(2)	-4(2)
C(8)	44(3)	65(4)	71(4)	27(3)	23(3)	23(3)
C(24)	122(8)	101(7)	123(8)	38(6)	-8(6)	32(6)
C(23)	100(7)	187(11)	79(6)	39(7)	-12(5)	-43(7)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 0423.

	x	y	z	U(eq)
H(13A)	6421	795	1872	52
H(13B)	6286	1221	3070	52
H(10)	8941	5559	3788	48
H(19)	7161	-399	3884	53
H(18)	8997	-1680	4320	56
H(5A)	11257	5324	2502	69
H(5B)	11783	5433	1450	69
H(5C)	10661	4142	1453	69
H(9)	6329	7393	580	51
H(21A)	14710	-2303	3306	64
H(21B)	13516	-3338	3569	64
H(16)	11461	-189	2548	56
H(11)	8337	3457	4287	54
H(15)	9636	1081	2092	54
H(1A)	9696	8768	35	99
H(1B)	8077	9095	155	99
H(1C)	8209	7987	-840	99
H(3)	10607	7014	656	51
H(8A)	4799	6157	1399	84

H(8B)	5701	5673	2370	84
H(8C)	5102	4658	1230	84
H(24A)	15434	-2928	6792	178
H(24B)	16893	-3432	7354	178
H(24C)	15656	-4433	6394	178
H(23A)	17665	-3753	5785	158
H(23B)	17577	-2225	6258	158

Kristallstruktur des Gold-Komplexes **2.28****Table 1.** Crystal data and structure refinement for 1608.

Identification code	1608	
Empirical formula	C ₃₁ H _{42.50} Au Cl N ₄ O ₄	
Formula weight	767.61	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (14)	
Unit cell dimensions	a = 18.4364(8) Å	∠ = 90°.
	b = 12.0412(4) Å	∠ = 95.730(3)°.
	c = 17.4471(6) Å	∠ = 90°.
Volume	3853.8(2) Å ³	
Z	6	
Density (calculated)	1.984 Mg/m ³	
Absorption coefficient	5.880 mm ⁻¹	
F(000)	2307	
Crystal size	0.20 x 0.10 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	2.28 to 27.00°.	
Index ranges	-22 ≤ h ≤ 23, -15 ≤ k ≤ 15, -22 ≤ l ≤ 20	
Reflections collected	30783	
Independent reflections	8366 [R(int) = 0.0402]	
Completeness to theta = 27.00°	99.4 %	
Max. and min. transmission	0.5909 and 0.3859	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	8366 / 0 / 417	

Goodness-of-fit on F^2	1.004
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0406, wR2 = 0.1201
R indices (all data)	R1 = 0.0659, wR2 = 0.1253
Largest diff. peak and hole	2.610 and -0.700 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for 1608. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Au	10488(1)	7252(1)	2358(1)	37(1)
C(1)	10649(4)	8350(5)	4152(3)	36(2)
C(2)	10281(4)	9369(6)	4075(4)	42(2)
C(3)	10696(5)	10307(6)	4228(4)	48(2)
C(4)	11432(5)	10267(6)	4441(4)	49(2)
C(5)	11779(4)	9237(6)	4510(4)	43(2)
C(6)	11389(4)	8276(6)	4367(4)	43(2)
C(7)	9477(4)	9452(6)	3796(4)	49(2)
C(8)	11881(5)	11342(7)	4590(5)	65(2)
C(9)	11761(4)	7170(6)	4438(4)	50(2)
C(10)	9834(4)	6842(6)	4557(4)	45(2)
C(11)	9443(4)	6037(6)	4189(4)	46(2)
C(12)	10065(4)	6880(5)	3314(4)	35(1)
C(13)	9240(4)	5362(5)	2832(4)	43(2)
C(14)	8455(4)	5640(5)	2638(4)	40(2)
C(15)	7963(4)	4801(6)	2430(4)	48(2)
C(16)	7243(5)	5040(6)	2248(5)	56(2)
C(17)	6977(4)	6127(6)	2272(4)	47(2)
C(18)	7476(4)	6976(6)	2477(5)	50(2)
C(19)	8190(4)	6720(6)	2658(4)	48(2)
C(20)	6176(4)	6309(7)	2103(4)	51(2)
C(21)	5210(4)	7649(6)	1769(5)	58(2)
C(22)	5141(4)	8876(6)	1588(5)	56(2)
C(23)	6130(4)	9921(6)	2293(4)	45(2)
C(24)	6968(4)	11157(6)	3046(4)	49(2)
C(25)	7479(5)	10272(7)	3369(5)	63(2)
C(26)	7248(5)	11729(7)	2357(5)	65(2)
C(27)	6847(6)	11974(8)	3664(6)	78(3)
C(28)	5985(5)	5699(13)	9968(4)	78(6)
O(5)	8059(3)	5745(4)	5219(4)	35(2)

C(33)	8045(3)	5778(4)	5965(4)	68(7)
C(32)	8830(3)	5815(4)	6333(4)	64(6)
C(35)	7320(4)	5425(4)	4445(4)	38(7)
C(34)	7307(4)	5697(4)	5127(4)	64(11)
C(36)	6898(4)	6230(4)	4450(4)	173(17)
C(29)	5577(10)	6253(18)	9404(9)	75(6)
C(30)	4707(12)	7616(16)	9143(10)	75(6)
C(31)	4190(10)	8361(16)	9489(9)	72(6)
Cl	10995(1)	7645(1)	1251(1)	45(1)
N(1)	10219(3)	7375(4)	4015(3)	38(1)
N(2)	9592(3)	6063(4)	3428(3)	39(1)
N(3)	5967(3)	7330(5)	1923(4)	52(2)
N(4)	5433(4)	9622(5)	2193(4)	56(2)
O(1)	5747(3)	5540(4)	2119(4)	70(2)
O(2)	6605(3)	9504(4)	1946(3)	52(1)
O(3)	6235(3)	10724(4)	2818(3)	54(1)
O(4)	5120(6)	7030(9)	9669(5)	52(3)

Table 3. Selected bond lengths [Å] and angles [°] for 1608.

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Bond lengths [Å] and angles [°] for 1608.

Au-C(12)	1.963(6)
Au-Cl	2.2776(17)
C(1)-C(6)	1.381(10)
C(1)-C(2)	1.403(9)
C(1)-N(1)	1.423(8)
C(2)-C(3)	1.375(10)
C(2)-C(7)	1.516(10)
C(3)-C(4)	1.371(11)
C(4)-C(5)	1.395(10)
C(4)-C(8)	1.544(10)
C(5)-C(6)	1.372(10)
C(6)-C(9)	1.497(10)
C(10)-C(11)	1.334(10)
C(10)-N(1)	1.394(9)

C(11)-N(2)	1.384(9)
C(12)-N(2)	1.342(8)
C(12)-N(1)	1.364(8)
C(13)-N(2)	1.441(8)
C(13)-C(14)	1.491(10)
C(14)-C(15)	1.382(9)
C(14)-C(19)	1.391(10)
C(15)-C(16)	1.365(11)
C(16)-C(17)	1.400(10)
C(17)-C(18)	1.398(10)
C(17)-C(20)	1.492(11)
C(18)-C(19)	1.357(10)
C(20)-O(1)	1.220(9)
C(20)-N(3)	1.317(9)
C(21)-N(3)	1.445(10)
C(21)-C(22)	1.514(10)
C(22)-N(4)	1.448(9)
C(23)-O(2)	1.222(9)
C(23)-N(4)	1.329(9)
C(23)-O(3)	1.333(9)
C(24)-O(3)	1.465(9)
C(24)-C(27)	1.493(11)
C(24)-C(25)	1.495(10)
C(24)-C(26)	1.520(11)
C(28)-C(29)	1.35(2)
O(5)-C(33)	1.3048
O(5)-C(34)	1.3809(11)
O(5)-C(35)	1.8593
C(33)-C(32)	1.5249
C(35)-C(36)	1.2440
C(34)-C(36)	1.4814
C(29)-O(4)	1.37(2)
C(30)-O(4)	1.33(2)
C(30)-C(31)	1.48(3)
C(12)-Au-Cl	178.68(19)
C(6)-C(1)-C(2)	122.5(6)
C(6)-C(1)-N(1)	120.7(6)
C(2)-C(1)-N(1)	116.7(6)

C(3)-C(2)-C(1)	116.4(7)
C(3)-C(2)-C(7)	121.0(7)
C(1)-C(2)-C(7)	122.4(6)
C(4)-C(3)-C(2)	122.7(7)
C(3)-C(4)-C(5)	119.1(7)
C(3)-C(4)-C(8)	121.1(7)
C(5)-C(4)-C(8)	119.8(8)
C(6)-C(5)-C(4)	120.5(7)
C(5)-C(6)-C(1)	118.7(7)
C(5)-C(6)-C(9)	120.5(7)
C(1)-C(6)-C(9)	120.8(6)
C(11)-C(10)-N(1)	107.1(6)
C(10)-C(11)-N(2)	107.3(6)
N(2)-C(12)-N(1)	105.6(5)
N(2)-C(12)-Au	127.7(5)
N(1)-C(12)-Au	126.7(5)
N(2)-C(13)-C(14)	112.9(6)
C(15)-C(14)-C(19)	117.8(7)
C(15)-C(14)-C(13)	119.5(6)
C(19)-C(14)-C(13)	122.7(6)
C(16)-C(15)-C(14)	120.4(7)
C(15)-C(16)-C(17)	121.7(7)
C(18)-C(17)-C(16)	117.9(7)
C(18)-C(17)-C(20)	123.8(7)
C(16)-C(17)-C(20)	118.2(7)
C(19)-C(18)-C(17)	119.5(7)
C(18)-C(19)-C(14)	122.8(7)
O(1)-C(20)-N(3)	122.5(8)
O(1)-C(20)-C(17)	121.0(7)
N(3)-C(20)-C(17)	116.4(7)
N(3)-C(21)-C(22)	111.0(7)
N(4)-C(22)-C(21)	115.8(7)
O(2)-C(23)-N(4)	123.6(7)
O(2)-C(23)-O(3)	125.3(7)
N(4)-C(23)-O(3)	111.1(7)
O(3)-C(24)-C(27)	103.3(7)
O(3)-C(24)-C(25)	112.2(6)
C(27)-C(24)-C(25)	109.4(7)
O(3)-C(24)-C(26)	108.9(6)

C(27)-C(24)-C(26)	111.1(7)
C(25)-C(24)-C(26)	111.7(7)
C(33)-O(5)-C(34)	89.9
C(33)-O(5)-C(35)	130.13(6)
C(34)-O(5)-C(35)	41.7
O(5)-C(33)-C(32)	108.0
C(36)-C(35)-O(5)	104.29(7)
O(5)-C(34)-C(36)	120.0
C(35)-C(36)-C(34)	53.1
C(28)-C(29)-O(4)	114.0(13)
O(4)-C(30)-C(31)	112.8(14)
C(12)-N(1)-C(10)	109.4(6)
C(12)-N(1)-C(1)	125.0(5)
C(10)-N(1)-C(1)	125.3(5)
C(12)-N(2)-C(11)	110.6(5)
C(12)-N(2)-C(13)	125.1(6)
C(11)-N(2)-C(13)	124.1(6)
C(20)-N(3)-C(21)	123.2(7)
C(23)-N(4)-C(22)	123.3(7)
C(23)-O(3)-C(24)	120.8(6)
C(30)-O(4)-C(29)	117.2(13)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 5. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 1608. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2h^2a^*2U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}$]

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Au	42(1)	36(1)	32(1)	0(1)	3(1)	0(1)
C(1)	45(4)	33(3)	29(3)	-1(3)	2(3)	-2(3)
C(2)	51(5)	44(4)	32(4)	-1(3)	6(3)	-4(3)
C(3)	71(6)	36(4)	37(4)	1(3)	5(4)	6(4)
C(4)	62(6)	45(4)	39(4)	-2(3)	6(4)	-13(4)
C(5)	43(5)	51(4)	36(4)	-2(3)	2(3)	-5(3)
C(6)	50(5)	42(4)	37(4)	2(3)	10(3)	1(3)
C(7)	49(5)	51(4)	46(4)	3(3)	1(3)	3(4)
C(8)	78(7)	60(5)	57(5)	6(4)	-3(4)	-13(4)
C(9)	48(5)	57(5)	46(4)	-5(3)	8(3)	2(4)
C(10)	47(5)	51(4)	38(4)	3(3)	6(3)	-1(3)
C(11)	43(5)	48(4)	47(4)	7(3)	8(3)	-6(3)

A Daten der Röntgenstrukturanalysen

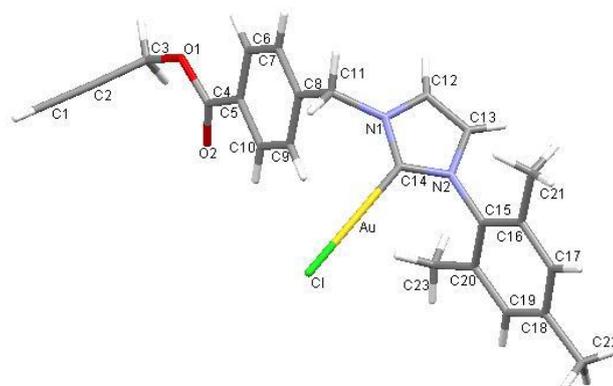
C(12)	36(4)	38(3)	32(3)	6(3)	6(3)	5(3)
C(13)	44(4)	37(4)	47(4)	-2(3)	3(3)	-1(3)
C(14)	40(4)	37(4)	42(4)	2(3)	0(3)	-2(3)
C(15)	46(5)	40(4)	56(5)	-6(3)	0(4)	-4(3)
C(16)	57(6)	36(4)	73(6)	-3(4)	1(4)	-14(4)
C(17)	43(5)	40(4)	59(5)	3(3)	11(4)	-3(3)
C(18)	43(5)	37(4)	70(5)	3(3)	2(4)	-2(3)
C(19)	37(4)	41(4)	64(5)	-5(3)	-4(3)	-8(3)
C(20)	42(5)	51(4)	61(5)	-2(4)	11(4)	-7(4)
C(21)	37(5)	62(5)	75(6)	-5(4)	3(4)	-5(4)
C(22)	42(5)	58(5)	65(5)	-3(4)	-5(4)	0(4)
C(23)	34(4)	44(4)	56(5)	2(3)	4(3)	2(3)
C(24)	42(5)	46(4)	59(5)	-9(3)	0(4)	-2(3)
C(25)	59(6)	62(5)	64(5)	-4(4)	-10(4)	3(4)
C(26)	66(6)	56(5)	72(6)	-2(4)	-2(5)	-15(4)
C(27)	64(7)	82(6)	86(7)	-32(5)	-2(5)	3(5)
C(28)	51(12)	85(13)	102(16)	-36(11)	33(11)	-1(10)
O(5)	8(4)	19(4)	79(7)	3(4)	7(4)	1(3)
C(33)	82(13)	0(5)	140(16)	18(7)	98(13)	14(6)
C(32)	156(19)	21(6)	16(6)	9(5)	16(8)	37(9)
C(35)	52(19)	22(11)	49(16)	12(10)	40(14)	12(11)
C(34)	130(40)	41(16)	16(13)	-1(11)	13(16)	-1(18)
C(36)	200(40)	250(40)	59(16)	30(20)	-25(18)	-120(30)
C(29)	51(12)	129(17)	45(10)	-15(10)	3(8)	-10(11)
C(30)	79(15)	98(14)	48(10)	0(9)	8(10)	-24(11)
C(31)	77(14)	96(14)	37(9)	34(9)	-26(9)	-13(11)
Cl	52(1)	49(1)	36(1)	2(1)	7(1)	-2(1)
N(1)	44(4)	38(3)	31(3)	3(2)	3(2)	-1(2)
N(2)	41(4)	37(3)	38(3)	1(2)	1(3)	-1(2)
N(3)	33(3)	49(3)	74(4)	3(3)	5(3)	-5(3)
N(4)	43(4)	62(4)	63(4)	-13(3)	6(3)	4(3)
O(1)	40(4)	54(3)	118(5)	4(3)	14(3)	-13(3)
O(2)	41(3)	51(3)	63(3)	-5(2)	8(3)	-2(2)
O(3)	38(3)	58(3)	66(4)	-15(3)	6(3)	0(2)
O(4)	50(7)	78(7)	27(5)	-10(5)	-2(4)	-3(5)

Table 6. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 1608.

	x	y	z	U(eq)
H(3)	10464	11011	4185	57
H(5)	12288	9200	4657	52
H(7A)	9292	10181	3935	73
H(7B)	9209	8868	4039	73
H(7C)	9411	9362	3236	73
H(8A)	12157	11491	4149	98
H(8B)	12220	11252	5055	98
H(8C)	11552	11964	4659	98
H(9A)	12285	7279	4576	75
H(9B)	11684	6776	3945	75
H(9C)	11558	6731	4839	75
H(10)	9848	7019	5089	54
H(11)	9122	5539	4409	55
H(13A)	9281	4578	3003	51
H(13B)	9497	5435	2363	51
H(15)	8127	4054	2414	57
H(16)	6913	4453	2101	67
H(18)	7317	7725	2490	60
H(19)	8522	7304	2805	57
H(21A)	4950	7477	2224	70
H(21B)	4981	7214	1328	70
H(22A)	5391	9028	1122	67
H(22B)	4618	9051	1461	67
H(25A)	7913	10616	3640	95
H(25B)	7623	9807	2949	95
H(25C)	7235	9812	3729	95
H(26A)	6877	12242	2125	98
H(26B)	7356	11170	1975	98
H(26C)	7694	12143	2525	98
H(27A)	6554	12596	3441	117
H(27B)	7319	12253	3895	117
H(27C)	6590	11611	4060	117
H(28A)	5979	6101	10455	116
H(28B)	6487	5640	9835	116
H(28C)	5783	4953	10021	116

A Daten der Röntgenstrukturanalysen

H(33A)	7795	5111	6142	82
H(33B)	7777	6444	6112	82
H(32A)	9118	5249	6097	96
H(32B)	8839	5669	6887	96
H(32C)	9037	6550	6253	96
H(35A)	7517	5356	3940	46
H(35B)	7069	4725	4557	46
H(34A)	7129	6027	5593	76
H(34B)	7167	4903	5120	76
H(29A)	5281	5710	9081	90
H(29B)	5907	6628	9071	90
H(30A)	4428	7098	8784	90
H(30B)	5026	8066	8841	90
H(31A)	3808	7918	9693	108
H(31B)	3969	8871	9094	108
H(31C)	4452	8789	9907	108
H(3A)	6303	7842	1895	62
H(4)	5135	9891	2509	67

Kristallstruktur des Gold-Komplexes **3.7****Table 1.** Crystal data and structure refinement for 1996.

Identification code	1996	
Empirical formula	C ₂₃ H ₂₂ Au Cl N ₂ O ₂	
Formula weight	590.84	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (14)	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 11.3484(3) Å	∠ = 90°.
	<i>b</i> = 8.9918(2) Å	∠ = 98.839(3)°.
	<i>c</i> = 22.0619(6) Å	∠ = 90°.
Volume	2224.52(10) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.764 Mg/m ³	
Absorption coefficient	6.754 mm ⁻¹	
F(000)	1144	
Crystal size	0.30 x 0.10 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	2.45 to 27.00°.	
Index ranges	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 14, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -28 ≤ <i>l</i> ≤ 28	
Reflections collected	36233	
Independent reflections	4867 [R(int) = 0.0445]	
Completeness to theta = 27.00°	99.9 %	
Max. and min. transmission	0.5516 and 0.2365	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4867 / 0 / 265	
Goodness-of-fit on F ²	1.002	

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0242, wR2 = 0.0527
R indices (all data)	R1 = 0.0363, wR2 = 0.0542
Largest diff. peak and hole	1.073 and -0.817 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for 1996. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Au	2625(1)	789(1)	1204(1)	27(1)
C(1)	-5340(4)	5119(5)	2706(2)	38(1)
C(2)	-4929(3)	5921(5)	2388(2)	34(1)
C(3)	-4434(3)	6995(5)	1987(2)	38(1)
C(4)	-2974(4)	5630(5)	1578(2)	31(1)
C(5)	-1677(3)	5315(4)	1618(2)	29(1)
C(6)	-819(4)	6247(4)	1928(2)	30(1)
C(7)	376(3)	5913(4)	1954(2)	29(1)
C(8)	728(3)	4648(4)	1675(2)	27(1)
C(9)	-143(4)	3709(5)	1366(2)	35(1)
C(10)	-1333(4)	4053(4)	1334(2)	34(1)
C(11)	2032(3)	4292(5)	1705(2)	31(1)
C(12)	2388(4)	5226(5)	683(2)	36(1)
C(13)	2623(4)	4642(4)	158(2)	33(1)
C(14)	2536(3)	2787(4)	830(2)	27(1)
C(15)	2925(3)	2053(4)	-202(2)	26(1)
C(16)	4084(3)	1824(4)	-298(2)	25(1)
C(17)	4272(4)	811(4)	-746(2)	32(1)
C(18)	3333(4)	62(5)	-1092(2)	33(1)
C(19)	2193(4)	333(5)	-986(2)	35(1)
C(20)	1958(4)	1335(5)	-538(2)	33(1)
C(21)	5104(4)	2676(4)	43(2)	38(1)
C(22)	3586(5)	-999(5)	-1591(2)	51(1)
C(23)	698(4)	1675(6)	-440(2)	48(1)
Cl	2757(1)	-1519(1)	1647(1)	26(1)
N(1)	2346(3)	4089(4)	1090(1)	29(1)
N(2)	2706(3)	3116(4)	253(1)	28(1)
O(1)	-3189(2)	6685(3)	1969(1)	34(1)
O(2)	-3739(3)	4995(4)	1234(1)	42(1)

Table 3. Selected bond lengths [Å] and angles [°] for 1996.

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Bond lengths [Å] and angles [°] for 1996.

Au-C(14)	1.974(4)
Au-Cl	2.2887(9)
C(1)-C(2)	1.153(6)
C(2)-C(3)	1.477(6)
C(3)-O(1)	1.446(4)
C(4)-O(2)	1.205(5)
C(4)-O(1)	1.330(5)
C(4)-C(5)	1.488(5)
C(5)-C(10)	1.382(5)
C(5)-C(6)	1.383(6)
C(6)-C(7)	1.381(5)
C(7)-C(8)	1.381(5)
C(8)-C(9)	1.396(6)
C(8)-C(11)	1.505(5)
C(9)-C(10)	1.377(6)
C(11)-N(1)	1.466(4)
C(12)-C(13)	1.334(6)
C(12)-N(1)	1.367(5)
C(13)-N(2)	1.389(5)
C(14)-N(1)	1.337(5)
C(14)-N(2)	1.349(5)
C(15)-C(16)	1.380(5)
C(15)-C(20)	1.386(5)
C(15)-N(2)	1.434(5)
C(16)-C(17)	1.385(5)
C(16)-C(21)	1.492(5)
C(17)-C(18)	1.386(6)
C(18)-C(19)	1.372(6)
C(18)-C(22)	1.516(6)
C(19)-C(20)	1.393(6)
C(20)-C(23)	1.510(6)

C(14)-Au-Cl	179.14(12)
C(1)-C(2)-C(3)	177.7(5)
O(1)-C(3)-C(2)	110.6(3)
O(2)-C(4)-O(1)	124.1(4)
O(2)-C(4)-C(5)	123.8(4)
O(1)-C(4)-C(5)	112.0(4)
C(10)-C(5)-C(6)	119.7(4)
C(10)-C(5)-C(4)	118.4(4)
C(6)-C(5)-C(4)	122.0(4)
C(7)-C(6)-C(5)	120.1(4)
C(6)-C(7)-C(8)	120.6(4)
C(7)-C(8)-C(9)	119.0(4)
C(7)-C(8)-C(11)	120.4(4)
C(9)-C(8)-C(11)	120.7(4)
C(10)-C(9)-C(8)	120.3(4)
C(9)-C(10)-C(5)	120.3(4)
N(1)-C(11)-C(8)	111.3(3)
C(13)-C(12)-N(1)	107.9(4)
C(12)-C(13)-N(2)	106.1(4)
N(1)-C(14)-N(2)	105.6(3)
N(1)-C(14)-Au	128.2(3)
N(2)-C(14)-Au	126.1(3)
C(16)-C(15)-C(20)	122.9(4)
C(16)-C(15)-N(2)	118.6(3)
C(20)-C(15)-N(2)	118.5(4)
C(15)-C(16)-C(17)	117.6(4)
C(15)-C(16)-C(21)	122.0(3)
C(17)-C(16)-C(21)	120.3(4)
C(16)-C(17)-C(18)	121.5(4)
C(19)-C(18)-C(17)	119.0(4)
C(19)-C(18)-C(22)	121.6(4)
C(17)-C(18)-C(22)	119.4(4)
C(18)-C(19)-C(20)	121.7(4)
C(15)-C(20)-C(19)	117.3(4)
C(15)-C(20)-C(23)	121.2(4)
C(19)-C(20)-C(23)	121.4(4)
C(14)-N(1)-C(12)	110.4(3)
C(14)-N(1)-C(11)	125.8(3)

C(12)-N(1)-C(11)	123.6(3)
C(14)-N(2)-C(13)	110.0(3)
C(14)-N(2)-C(15)	125.4(3)
C(13)-N(2)-C(15)	124.7(3)
C(4)-O(1)-C(3)	115.6(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

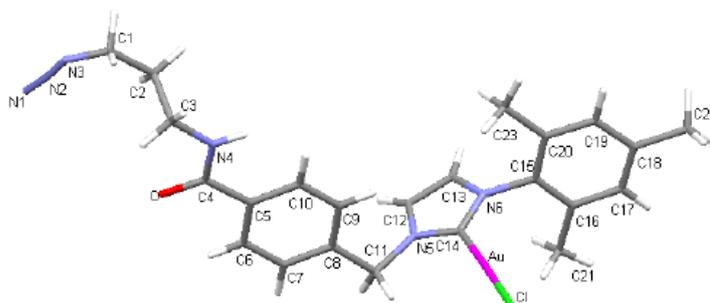
Table 5. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 1996. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2h^2a^*U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Au	26(1)	32(1)	25(1)	1(1)	9(1)	2(1)
C(1)	29(2)	44(3)	40(3)	12(2)	4(2)	-5(2)
C(2)	24(2)	45(3)	33(2)	-1(2)	1(2)	5(2)
C(3)	26(2)	46(3)	44(3)	11(2)	12(2)	6(2)
C(4)	33(2)	36(2)	25(2)	12(2)	6(2)	2(2)
C(5)	28(2)	35(2)	23(2)	3(2)	6(2)	-3(2)
C(6)	34(2)	31(2)	27(2)	2(2)	12(2)	1(2)
C(7)	30(2)	35(2)	23(2)	-3(2)	4(2)	-5(2)
C(8)	27(2)	34(2)	22(2)	2(2)	6(2)	2(2)
C(9)	35(2)	34(2)	38(3)	-4(2)	9(2)	4(2)
C(10)	31(2)	36(2)	36(2)	-2(2)	5(2)	-4(2)
C(11)	31(2)	39(2)	24(2)	-5(2)	6(2)	9(2)
C(12)	43(3)	30(2)	37(3)	-1(2)	9(2)	2(2)
C(13)	44(3)	27(2)	30(2)	4(2)	10(2)	-4(2)
C(14)	23(2)	36(2)	25(2)	-1(2)	8(2)	-1(2)
C(15)	35(2)	25(2)	18(2)	1(2)	5(2)	-4(2)
C(16)	29(2)	25(2)	21(2)	3(2)	6(2)	-2(2)
C(17)	34(2)	34(2)	29(2)	4(2)	9(2)	-1(2)
C(18)	46(3)	34(2)	20(2)	2(2)	8(2)	-1(2)
C(19)	39(3)	39(2)	26(2)	-3(2)	-3(2)	-10(2)
C(20)	33(2)	40(2)	26(2)	5(2)	5(2)	-5(2)
C(21)	36(2)	34(2)	43(3)	-8(2)	5(2)	-6(2)
C(22)	69(4)	52(3)	34(3)	-14(2)	12(2)	-6(3)
C(23)	35(3)	62(3)	46(3)	-5(3)	7(2)	-14(2)
Cl	31(1)	21(1)	28(1)	3(1)	12(1)	6(1)
N(1)	31(2)	34(2)	24(2)	-2(2)	9(1)	3(2)
N(2)	28(2)	33(2)	23(2)	0(2)	7(2)	-2(1)
O(1)	26(2)	42(2)	35(2)	3(1)	9(1)	3(1)

O(2) 31(2) 51(2) 42(2) -4(2) -1(2) -1(2)

Table 6. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 1996.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	-5679	4458	2967	45
H(3A)	-4888	6935	1567	45
H(3B)	-4518	8017	2142	45
H(6)	-1051	7118	2122	36
H(7)	962	6560	2166	35
H(9)	87	2828	1177	42
H(10)	-1921	3420	1115	41
H(11A)	2514	5110	1916	38
H(11B)	2221	3372	1947	38
H(12)	2271	6251	759	43
H(13)	2715	5164	-206	40
H(17)	5063	624	-817	39
H(19)	1548	-175	-1224	42
H(21A)	5137	3664	-141	57
H(21B)	5850	2144	21	57
H(21C)	4994	2779	473	57
H(22A)	3730	-1998	-1418	77
H(22B)	4291	-660	-1758	77
H(22C)	2898	-1024	-1919	77
H(23A)	622	1506	-9	71
H(23B)	142	1025	-701	71
H(23C)	511	2716	-547	71

Kristallstruktur des Gold-Komplexes **3.10****Table 1.** Crystal data and structure refinement for 1630.

Identification code	1630	
Empirical formula	C ₂₃ H ₂₆ Au Cl N ₆ O	
Formula weight	634.91	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	?	
Space group	?	
Unit cell dimensions	a = 9.4025(3) Å b = 10.4099(4) Å c = 13.3527(5) Å	a = 104.873(3)° b = 110.013(3)° g = 92.633(3)°
Volume	1173.94(7) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.796 Mg/m ³	
Absorption coefficient	6.407 mm ⁻¹	
F(000)	620	
Crystal size	0.20 x 0.10 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	2.25 to 27.00°.	
Index ranges	-11<=h<=12, -13<=k<=13, -17<=l<=17	
Reflections collected	18983	
Independent reflections	5098 [R(int) = 0.0520]	
Completeness to theta = 27.00°	99.7 %	
Max. and min. transmission	0.5667 and 0.3606	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5098 / 0 / 292	
Goodness-of-fit on F ²	1.008	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0318, wR2 = 0.0559	
R indices (all data)	R1 = 0.0437, wR2 = 0.0569	
Largest diff. peak and hole	1.898 and -1.494 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 1630. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Au	1980(1)	7146(1)	5128(1)	23(1)
C(1)	11697(8)	2066(7)	10267(7)	90(3)
C(2)	10494(7)	2981(6)	9963(7)	83(3)
C(3)	9190(6)	2296(5)	8949(5)	41(2)
C(4)	6776(6)	3108(4)	8925(4)	28(1)
C(5)	5600(5)	3972(4)	8523(4)	22(1)
C(6)	4267(6)	3862(4)	8724(5)	33(1)
C(7)	3154(5)	4634(4)	8389(4)	28(1)
C(8)	3363(5)	5564(4)	7855(4)	23(1)
C(9)	4698(5)	5675(5)	7654(5)	31(1)
C(10)	5810(6)	4896(4)	7974(5)	33(1)
C(11)	2111(5)	6380(4)	7476(4)	27(1)
C(12)	3371(5)	8737(5)	8572(4)	28(1)
C(13)	3781(5)	9841(4)	8314(4)	29(1)
C(14)	2688(5)	8197(4)	6707(4)	22(1)
C(15)	3436(5)	10460(4)	6590(4)	21(1)
C(16)	2204(5)	11129(4)	6254(4)	24(1)
C(17)	2346(6)	12085(4)	5727(4)	27(1)
C(18)	3652(6)	12380(4)	5539(4)	28(1)
C(19)	4869(5)	11684(4)	5908(4)	27(1)
C(20)	4793(5)	10714(4)	6427(4)	23(1)
C(21)	782(6)	10858(5)	6491(5)	37(1)
C(22)	3791(7)	13429(5)	4978(5)	40(2)
C(23)	6112(5)	9980(5)	6820(5)	32(1)
Cl	1188(1)	5864(1)	3307(1)	32(1)
N(1)	10577(9)	1511(9)	12179(11)	135(4)
N(2)	11074(8)	1469(11)	11534(16)	207(10)
N(3)	11674(15)	1448(18)	10947(17)	348(13)
N(4)	7997(5)	3120(4)	8634(4)	31(1)
N(5)	2711(4)	7747(3)	7575(4)	24(1)
N(6)	3340(4)	9495(3)	7181(3)	21(1)
O	6605(4)	2413(3)	9505(3)	38(1)

Table 3. Selected bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for 1630.

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Bond lengths [Å] and angles [°] for 1630.

Au-C(14)	1.968(5)
Au-Cl	2.2911(14)
C(1)-N(3)	1.246(12)
C(1)-C(2)	1.529(8)
C(2)-C(3)	1.461(8)
C(3)-N(4)	1.456(6)
C(4)-O	1.229(5)
C(4)-N(4)	1.333(6)
C(4)-C(5)	1.501(6)
C(5)-C(6)	1.374(6)
C(5)-C(10)	1.395(6)
C(6)-C(7)	1.371(6)
C(7)-C(8)	1.385(6)
C(8)-C(9)	1.376(6)
C(8)-C(11)	1.506(6)
C(9)-C(10)	1.372(6)
C(11)-N(5)	1.463(5)
C(12)-C(13)	1.357(6)
C(12)-N(5)	1.376(6)
C(13)-N(6)	1.367(6)
C(14)-N(6)	1.349(5)
C(14)-N(5)	1.352(6)
C(15)-C(16)	1.381(6)
C(15)-C(20)	1.390(6)
C(15)-N(6)	1.444(5)
C(16)-C(17)	1.384(6)
C(16)-C(21)	1.506(6)
C(17)-C(18)	1.372(6)
C(18)-C(19)	1.396(6)
C(18)-C(22)	1.498(6)
C(19)-C(20)	1.375(6)
C(20)-C(23)	1.499(6)
N(1)-N(2)	1.105(18)
N(2)-N(3)	1.107(18)

C(14)-Au-Cl	178.13(12)
N(3)-C(1)-C(2)	119.2(9)
C(3)-C(2)-C(1)	112.0(5)
N(4)-C(3)-C(2)	114.1(5)
O-C(4)-N(4)	121.6(4)
O-C(4)-C(5)	120.4(4)
N(4)-C(4)-C(5)	118.0(4)
C(6)-C(5)-C(10)	118.6(4)
C(6)-C(5)-C(4)	118.3(4)
C(10)-C(5)-C(4)	123.1(4)
C(7)-C(6)-C(5)	121.2(4)
C(6)-C(7)-C(8)	120.5(4)
C(9)-C(8)-C(7)	118.3(4)
C(9)-C(8)-C(11)	122.2(4)
C(7)-C(8)-C(11)	119.4(4)
C(10)-C(9)-C(8)	121.6(4)
C(9)-C(10)-C(5)	119.7(4)
N(5)-C(11)-C(8)	112.4(4)
C(13)-C(12)-N(5)	105.9(4)
C(12)-C(13)-N(6)	106.9(4)
N(6)-C(14)-N(5)	104.2(4)
N(6)-C(14)-Au	128.5(3)
N(5)-C(14)-Au	127.1(3)
C(16)-C(15)-C(20)	122.9(4)
C(16)-C(15)-N(6)	118.7(4)
C(20)-C(15)-N(6)	118.4(4)
C(15)-C(16)-C(17)	117.6(4)
C(15)-C(16)-C(21)	121.0(4)
C(17)-C(16)-C(21)	121.4(4)
C(18)-C(17)-C(16)	122.3(4)
C(17)-C(18)-C(19)	117.6(4)
C(17)-C(18)-C(22)	121.5(4)
C(19)-C(18)-C(22)	120.8(5)
C(20)-C(19)-C(18)	122.8(4)
C(19)-C(20)-C(15)	116.8(4)
C(19)-C(20)-C(23)	122.0(4)
C(15)-C(20)-C(23)	121.2(4)
N(1)-N(2)-N(3)	174.9(18)
N(2)-N(3)-C(1)	136.3(12)

C(4)-N(4)-C(3)	122.9(4)
C(14)-N(5)-C(12)	111.5(4)
C(14)-N(5)-C(11)	124.7(4)
C(12)-N(5)-C(11)	123.8(4)
C(14)-N(6)-C(13)	111.4(4)
C(14)-N(6)-C(15)	125.6(4)
C(13)-N(6)-C(15)	122.7(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 5. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 1630. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2p^2 [h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Au	23(1)	18(1)	29(1)	11(1)	9(1)	2(1)
C(1)	59(5)	58(4)	104(8)	22(5)	-30(5)	15(4)
C(2)	59(4)	38(4)	110(7)	13(4)	-14(5)	18(3)
C(3)	41(3)	49(3)	44(4)	23(3)	19(3)	22(3)
C(4)	41(3)	19(2)	25(3)	8(2)	12(3)	5(2)
C(5)	36(3)	13(2)	18(3)	4(2)	12(2)	4(2)
C(6)	44(3)	20(2)	47(4)	22(3)	24(3)	8(2)
C(7)	31(3)	21(2)	40(4)	14(2)	19(3)	2(2)
C(8)	28(3)	16(2)	22(3)	8(2)	6(2)	0(2)
C(9)	37(3)	26(3)	41(4)	24(3)	18(3)	8(2)
C(10)	34(3)	28(3)	47(4)	21(3)	21(3)	7(2)
C(11)	27(3)	19(2)	38(4)	17(2)	10(2)	0(2)
C(12)	33(3)	34(3)	20(3)	16(3)	7(3)	5(2)
C(13)	38(3)	16(2)	27(3)	10(2)	3(3)	0(2)
C(14)	20(2)	17(2)	33(3)	16(2)	8(2)	8(2)
C(15)	29(3)	16(2)	18(3)	7(2)	8(2)	2(2)
C(16)	30(3)	20(2)	26(3)	12(2)	11(2)	5(2)
C(17)	37(3)	22(2)	25(3)	12(2)	9(3)	12(2)
C(18)	39(3)	15(2)	28(3)	9(2)	10(3)	2(2)
C(19)	31(3)	28(3)	23(3)	10(2)	10(2)	-3(2)
C(20)	27(3)	17(2)	21(3)	3(2)	6(2)	2(2)
C(21)	36(3)	51(3)	41(4)	27(3)	22(3)	19(3)
C(22)	66(4)	28(3)	34(4)	18(3)	21(3)	2(3)
C(23)	31(3)	31(3)	37(4)	13(3)	14(3)	9(2)
Cl	34(1)	31(1)	29(1)	6(1)	12(1)	-4(1)
N(1)	41(5)	81(5)	256(13)	49(7)	20(6)	19(4)

A Daten der Röntgenstrukturanalysen

N(2)	24(4)	147(8)	530(30)	259(14)	79(8)	38(4)
N(3)	166(11)	500(20)	730(30)	570(30)	279(17)	240(14)
N(4)	37(3)	33(2)	36(3)	22(2)	18(2)	16(2)
N(5)	25(2)	19(2)	34(3)	18(2)	11(2)	5(2)
N(6)	26(2)	13(2)	24(3)	9(2)	7(2)	1(2)
O	54(2)	33(2)	47(3)	27(2)	30(2)	20(2)

Table 6. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 1630.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	11618	1392	9568	108
H(1B)	12716	2621	10562	108
H(2A)	10130	3295	10586	99
H(2B)	10967	3780	9857	99
H(3A)	9561	1993	8329	49
H(3B)	8738	1486	9055	49
H(6)	4113	3239	9100	39
H(7)	2234	4530	8525	33
H(9)	4853	6306	7285	37
H(10)	6720	4986	7822	39
H(11A)	1459	5926	6689	32
H(11B)	1461	6422	7928	32
H(12)	3511	8664	9293	34
H(13)	4280	10693	8824	35
H(17)	1509	12553	5487	33
H(19)	5788	11889	5796	33
H(21A)	315	9918	6109	56
H(21B)	53	11449	6222	56
H(21C)	1050	11030	7295	56
H(22A)	3516	13001	4179	60
H(22B)	4847	13891	5299	60
H(22C)	3099	14081	5090	60
H(23A)	6915	10215	6558	48
H(23B)	5764	9009	6524	48
H(23C)	6520	10235	7636	48
H(4)	8087	3650	8234	38

B Compound Characterisation Checklist

Verbindungs-, Struktur- oder Tabelleneintrags- nummer	neu	bekannt	mp	bp	IR	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	2D-NMR	LRMS	HRMS	Spez. Drehung	dr	ee	x-ray	Bemerkungen
Kapitel 2															
2.17	x				x	x	x		x	x					
2.19	x				x	x	x		x	x					
2.20	x				x	x	x		x	x					
2.21	x				x	x	x		x	x				x	
2.25	x				x	x	x		x	x					
2.27	x				x	x	x		x	x					
2.28	x				x	x	x		x					x	
2.29	x				x	x	x		x	x					
2.35		x				x	x								
2.24		x													
3.19		x				x	x								
VIB-HC-30A		x													
2.30		x			x	x			x						
Kapitel 3															
3.12		x				x	x								
3.23	x				x	x	x		x	x					
3.24	x					x	x								
3.25	x				x	x	x		x	x					
3.10	x				x	x	x		x	x				x	
3.14	x				x	x	x		x	x					
3.15	x					x	x								
3.16	x				x	x	x		x	x					
3.7	x				x	x	x		x					x	
3.20		x				x	x								
3.21	x				x	x	x								
3.6		x				x									
3.9		x				x	x								
KV-320		x				x	x								
3.30		x				x	x								
3.27		x			x	x	x		x	x					
3.8		x			x	x	x	x	x	x					
3.43		x				x	x								
3.44		x				x	x								
3.45		x				x	x								
3.39	x				x	x	x		x	x					
3.40	x					x	x		x	x					

B Compound Characterisation Checklist

Kapitel 4													
4.8	x					x	x		x				
4.9	x					x			x				
Kapitel 5													
5.4		x				x	x						
5.5		x				x	x						
3.31		x				x	x						
3.32		x				x	x						
5.7	x					x							

Lebenslauf

von Viola Breker

Große Heimstr. 82

44137 Dortmund

*10.08.1983 in Dortmund

ledig

PROMOTION

Februar 2010 bis April 2013	Promotion am Institut für Organische Chemie II der Technischen Universität Dortmund unter Leitung von Prof. Dr. Norbert Krause Arbeitstitel: „Funktionalisierte NHC-Gold-Komplexe in der Übergangsmetallkatalyse“
--------------------------------	---

STUDIENZEIT

Studium

Oktober 2003 bis Oktober 2009	Studium der Chemie an der Technischen Universität Dortmund, Dortmund
Februar bis Oktober 2009	Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie II der Technischen Universität Dortmund unter Leitung von Prof. Dr. Norbert Krause Thema: „Synthese und Anwendung funktionalisierter NHC- Gold-Komplexe“

Studienbegleitende Tätigkeiten

Oktober 2005 bis Januar 2006	Betreuung von Studierenden im organischen Grundpraktikum als studentische Hilfskraft
Februar bis August 2006	Studentische Hilfskraft im Arbeitskreis von Prof. Dr. Norbert Krause
Oktober 2006 bis Januar 2007	Betreuung von Studierenden im organischen Grundpraktikum als studentische Hilfskraft
Februar bis August 2007	Studentische Hilfskraft im Arbeitskreis von Prof. Dr. Norbert Krause

September 2008 bis
Januar 2009 Betreuung von Studierenden im organischen
Nebenfachpraktikum als studentische Hilfskraft

AUSLANDSAUFENTHALTE UND STIPENDIEN

November 2009 bis
Januar 2010 Forschungsaufenthalt in der Arbeitsgruppe von
Prof. Dr. Alexandre Alexakis an der Université de Genève in
Genf, Schweiz

Gefördert durch ein Stipendium des INDAC Chem,
Marie Curie training partnership

September 2007 bis
Juli 2008 Auslandsstudium an der Università di Bologna in Bologna,
Italien

Gefördert durch das Rotary Foundation Ambassadorial
Scholarship der Rotary Foundation

Juli bis August 2003 Teilnahme am Business Internship Program des Vancouver
English Center in Vancouver, Kanada

SCHULZEIT

Schulausbildung

1990 bis 2003 Grundschule, Orientierungsstufe und
Gymnasium in Dortmund
Abitur im Mai 2003, Note: 1,7

Publikationen, Poster, Vorträge

Publikationen

N. Krause, V. Breker et al., *J. Organomet. Chem.* **2012**, *704*, 1-8.

N. Krause, V. Breker et al., *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1529 – 1536.

Posterpräsentationen

V. Breker, K. A. Vogt, N. Krause

Synthesis and Application of functionalized NHC-Gold-Complexes

ORCHEM 2010, Weimar

V. Breker, K. A. Vogt, N. Krause

Synthesis and Application of functionalized NHC-Gold-Complexes

IRTG Minisymposium 2010, Münster

V. Breker, K. A. Vogt, N. Krause

Synthesis and Application of functionalized NHC-Gold-Complexes

Tag der Chemie 2011, Dortmund

V. Breker, H. Calik, N. Krause

Synthesis and Application of functionalized NHC-Gold-Complexes

Wissenschaftsforum 2011, Bremen

V. Breker, K. A. Vogt, N. Krause

Synthesis and Application of functionalized NHC-Gold-Complexes

IRTG Minisymposium 2011, Münster

Vorträge

03.02.2012 Tag der Chemie, Technische Universität Dortmund, Deutschland

Synthesis and Application of functionalized NHC-Gold-Complexes

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich des Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel: „*Funktionalisierte NHC-Gold-Komplexe in der Übergangsmetallkatalyse*“ selbständig und ohne unzulässige 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 gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen. Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden. Ich erkenne die Promotionsordnung der Technischen Universität Dortmund für die Fachbereiche Mathematik, Physik und Chemie vom 24.06.1991 an.

Dortmund, den 26. März 2013