

**Wasserlösliche
N-Heterozyklische Carben-
Gold(I)-Komplexe**

DISSERTATION

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

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

Katrin Raphaela Belger
aus Werdohl

Dortmund, 2015

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Januar 2012 bis März 2015 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Norbert Krause erstellt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

K. Belger, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 220-225.

K. Belger, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8556-8560.

Erstgutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Zweitgutachter: Prof. Dr. Klaus Jurkschat

Eingereicht am: 14. August 2015

*Für
meine Oma*

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Norbert Krause danke ich vielmals für die Möglichkeit, dass ich diese Arbeit in seinem Arbeitskreis anfertigen durfte und vor allem für seine stets freundliche und tatkräftige Unterstützung bei meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Klaus Jurkschat möchte ich für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens und die Anteilnahme an dieser Arbeit danken.

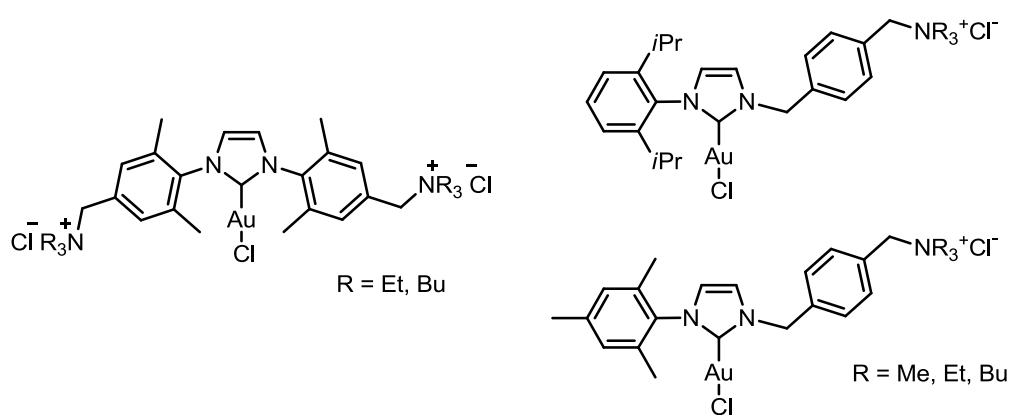
Der NMR-Abteilung unter Leitung von Herrn Dr. Wolf Hiller danke ich für die NMR-spektroskopischen Messungen; ganz besonders Benjamin Kissel und Matthias Hehn. Silvia Marzian und Svetlana Gerdt sowie der HRMS-Abteilung danke ich für die massenspektroskopischen Analysen. Für die zellulären Testungen danke ich Jonas Lategahn und für die Möglichkeit der physikalischen Messungen dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Heinz Rehage. Für die tatkräftige Unterstützung in organisatorischen Belangen danke ich Heidi Auer und Sylvia Lessing.

Des Weiteren möchte ich allen gegenwärtigen und ehemaligen Arbeitskreismitgliedern für das angenehme Arbeitsumfeld innerhalb und außerhalb des Labors danken. Ganz besonders Bernd Wagner, Eray Akpınar, Kim Vogt, Linda Lempke, Stefan Minkler, Helene Reeker, Viola Breker, Anja Wiegand und Hülya Sak, sowie meinen Bachelorstudenten Evelyn Grochulski und Martin Körner und unseren ehemaligen Azubis Fabian Kahl, Katrin Murlowski und Damian Obalka.

Meiner Mama danke ich ganz besonders für ihre Unterstützung während meines gesamten Studiums; seien es die Versorgungspakete, die Grillabende oder die passenden Antworten auf jede Lebenslage. Ohne sie wäre ich schon am ersten Tag in Dortmund gnadenlos gescheitert. Natürlich gilt mein Dank auch Roland, der mich ebenso tatkräftig unterstützt hat. Meinem Onkel danke ich für die regelmäßigen Telefonate, die ausgiebigen Mittagessen und das Aufpassen auf Shira. Bei meinem Papa und Brigitte möchte ich mich für die abwechslungsreichen Ausflüge in die Weinberge bedanken und ja, nun ist es soweit, die Arbeit ist fertig. Ich danke auch meinem Bruder Marc für unsere kreativen, stets seriösen Diskussionen, in denen wir zu Tränen gelacht haben. Zu guter Letzt möchte ich mich ganz herzlich bei Lucas bedanken für seine wertvolle Unterstützung während meiner Promotion. Ohne ihn wären Rückschläge nicht so leicht zu verkraften gewesen und hätte Erfolg weniger Freude gebracht.

Kurzfassung

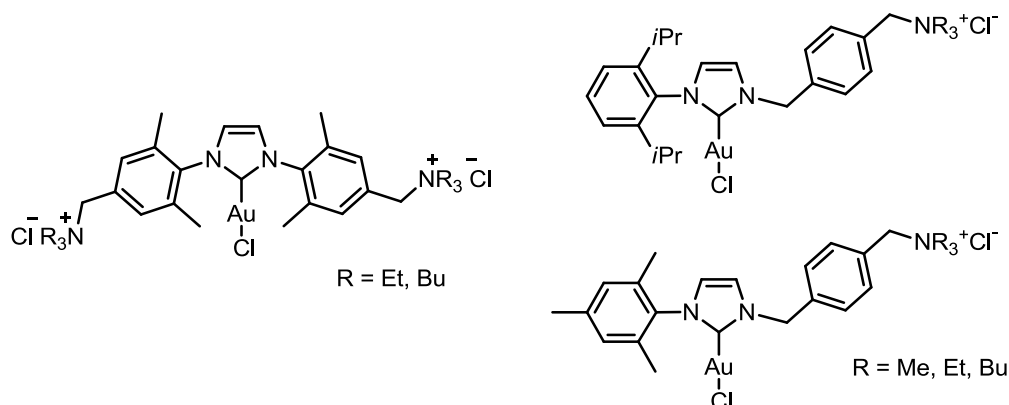
Seitdem in der Chemie verstärkt auf die Nachhaltigkeit von Reaktionen geachtet wird, versucht man im Bereich der Katalyse Organometallkomplexe zu synthetisieren, die leicht von ihren Produkten abgetrennt und dadurch wiederverwendet werden können. Ziel ist es, den Verbrauch der meist aufwändig hergestellten Katalysatoren zu verringern. Eine Möglichkeit, dies umzusetzen, ist die Verwendung von wässrigen Zwei-Phasen-Systemen, die eine Rückgewinnung des hydrophilen Katalysators durch Abscheiden des hydrophoben Produktes zulassen.



Zu diesem Zweck werden im Rahmen dieser Arbeit die Synthesen wasserlöslicher NHC-Goldkomplexe präsentiert. Ihre Hydrophilie konnte durch die Einführung kationischer, ammoniumsalzverknüpfter Liganden erreicht werden. Ihre katalytische Aktivität in Wasser wurde anhand von goldkatalysierten Cycloisomerisierungsreaktionen von Allenen und Alkinen sowie Acetylen-carbonsäuren und -amiden demonstriert. Alle Goldkomplexe konnten durch die Extraktion des Produktes mit organischen Lösungsmitteln und den erneuten Einsatz der wässrigen, den Katalysator enthaltenden Phase wiederverwendet werden. Zudem wurde ein ammoniumsalzverknüpfter NHC-Goldkatalysator erfolgreich in der Totalsynthese von 2-*epi*-Clausemarin A eingesetzt. Der Schlüsselschritt dieser Syntheseroute ist die goldkatalysierte Cyclisierung einer Acetylen-carbonsäure in Wasser.

Abstract

Since an increased attention is paid to the sustainability of reactions, in the field of catalysis organometallic complexes are synthesized, which can easily be separated from the products and therewith be reused. The goal is a reduced consumption of the usually expensive catalysts. An opportunity to realize this objective is the usage of aqueous biphasic systems which allow the recovery of the hydrophilic catalyst by separation of the hydrophobic product.



For this purpose, the synthesis of water-soluble NHC-gold complexes is presented within this thesis. Their hydrophilic properties were introduced by cationic, ammonium salt-tagged ligands. Their catalytic activity in water was demonstrated in gold-catalyzed cycloisomerization reactions of allenes and alkynes as well as acetylenic acids and amides. All gold complexes could be recycled by extraction of the product with organic solvents and reuse of the aqueous phase that contains the catalyst. Moreover, an ammonium salt-tagged NHC-gold catalyst could successfully be applied in the total synthesis of 2-*epi*-Clausemarin A. The key step of this synthetic pathway is the gold-catalyzed cyclization of an acetylenic acid in water.

Abkürzungsverzeichnis

Im Text bezeichnen hochgestellte arabische Ziffern Literaturhinweise. Nummern von Verbindungen sind im Text und in den Formelzeichnungen fett gedruckt. Die im experimentellen Teil genutzten Abkürzungen (KB-...) bezeichnen Versuchsnummern im Laborjournal.

Im Text und in den Formelzeichnungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

°C	Grad Celsius	GC	Gaschromatographie
Abb.	Abbildung	h	Stunde
Ac	Acetyl	HIV	Human Immunodefizienz Virus
Å	Ångström	HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Äq.	Äquivalent	HPLC	High performance liquid chromatography
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	HRMS	High resolution mass spectroscopy
CAAC	Cyclic alkyl amino carbene	Hz	Hertz
δ	chemische Verschiebung	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
DCD	Dewar-Chatt-Duncanson	IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
DCM	Dichlormethan	IMes	1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden
DFT	Dichtefunktionaltheorie	<i>i</i> Pr	Isopropyl
DHP	Dihydropyran	IR	Infrarot
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
Dipp	2,6-Diisopropylphenyl	L	Liter
DLS	Dynamic Light Scattering	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
DMSO	Dimethylsulfat	<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
EC ₅₀	Mittlere effektive Konzentration	Me	Methyl
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid	MeCN	Acetonitril
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	Mes	Mesityl
ESI	Elektrospray-Ionisation		
Et	Ethyl		
g	Gramm		

mg	Milligramm	ppm	parts per million
MHz	Megahertz	PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluol-sulfonat
min	Minute(n)	RT	Raumtemperatur
mL	Milliliter	SIPr	1,3-Bis(2,6-diisopropyl-phenyl)imidazolin-2-yliden
mmol	Millimol	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium-fluorid
μL	Mikroliter	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
NHC	<i>N</i> -Heterozyklisches Carben	THF	Tetrahydrofuran
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	THP	Tetrahydropyran
nm	Nanometer	tht	Tetrahydrothiophen
NMR	magnetische Kernresonanz	TMS	Trimethylsilyl
NOE	Kern-Overhauser-Effekt	TPPMS	Mono-(natrium- <i>meta</i> -sulfonatophenyl)-phosphin
NOESY	NOE-Spektroskopie	TPPTS	Tri-(natrium- <i>meta</i> -sulfonatophenyl)-phosphan
OAc	Acetat	Ts	Tosyl (<i>para</i> -Toluol-sulfonyl)
OTf	Trifluormethansulfonat (Triflat)	UV	Ultraviolett
PCC	Pyridiniumchlorochromat		
PDC	Pyridiniumdichromat		
Ph	Phenyl		

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 – Einleitung und Zielsetzung	1
1.1 Carbene	1
1.2 <i>N</i> -Heterozyklische Carbene	7
1.3 Goldkatalyse	18
1.4 Ziel dieser Arbeit	27
Kapitel 2 – Ammoniumsalzverknüpfte, symmetrische NHC-Gold(I)-Komplexe	29
2.1 Auf dem Weg zur Nachhaltigkeit	29
2.2 Wasserlösliche NHC-Metallkomplexe	32
2.3 Ziel dieses Projektes	37
2.4 Ergebnisse und Diskussion	40
2.5 Zusammenfassung	57
2.6 Experimenteller Teil	58
Kapitel 3 – Ammoniumsalzverknüpfte, unsymmetrische NHC-Gold(I)-Komplexe	85
3.1 Weiterentwicklung der wasserlöslichen Katalysatoren	85
3.2 Ergebnisse und Diskussion	89
3.3 Zusammenfassung	99
3.4 Experimenteller Teil	100
Kapitel 4 – Synthese des 2-<i>epi</i>-Clausemarin A	125
4.1 Naturstoffe als wichtige strukturelle Quelle der Arzneimittelforschung	125
4.2 Die Entdeckung des Clausemarin A	127
4.3 Die Anwendung der ammoniumsalzverknüpften Goldkatalysatoren in der Naturstoffsynthese	130
4.4 Ergebnisse und Diskussion	132
4.5 Zusammenfassung	140
4.6 Experimenteller Teil	141
Kapitel 5 – Zusammenfassung	154

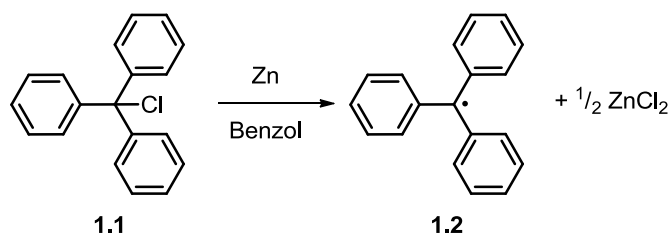
Kapitel 1

Einleitung und Zielsetzung

1.1 Carbene

1.1.1 Geschichte der Carbene

Vor etwa 160 Jahren begann die Geschichte der Carbene. GEUTHER und HERMANN gelten als die ersten, die annahmen, dass der Mechanismus der alkalischen Hydrolyse von Chloroform über einen zweiwertigen Kohlenstoff, dem Dichlormethylen, verläuft.^[1,2] Aufgrund der hohen Reaktivität des Carbens und unzureichender Analysemethoden blieb seine Bildung jedoch im Verborgenen.^[3] Darüber hinaus wurde sich Methylen durch die zwei nichtbindenden Elektronen als Diradikal vorgestellt. Deren Existenz war zu jener Zeit sehr umstritten, da sie bis dato nicht nachgewiesen werden konnten. Erst GOMBERG konnte 1900 durch die Isolierung eines freien Radikals, dem Triphenylmethylen, ihr Dasein bestätigen, was gleichzeitig dazu führte, dass Carbene von da an tatsächlich als Diradikale galten (Schema 1.1).^[4]



Schema 1.1. Darstellung des ersten freien Radikals durch GOMBERG.

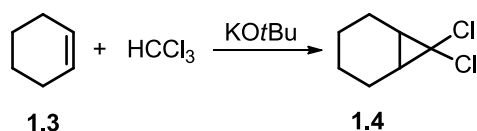
¹ A. Geuther, M. Hermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1855**, 95, 211-225.

² A. Geuther, *Ann. Chem. Pharm.* **1862**, 123, 121-122.

³ A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, *Chemie in unserer Zeit* **1998**, 32, 6-14.

⁴ M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757-771.

Es folgten weitere Arbeiten zur Synthese und Charakterisierung von Carbenen. So veröffentlichte STAUDINGER seine Studien zur Zersetzung von Diazoverbindungen und Ketenen und vermutete hierbei durch Thermolyse entstehendes Methylen.^[5] 1942 berichtete MEERWEIN über die Photolyse von Diazoverbindungen und war in der Lage, Methylen durch eine CH-Insertion in RH-Verbindungen nachzuweisen.^[6] DOERING führte Mitte der 1950er Jahre den Begriff Carben in Analogie zu Carbinol, eine Zusammensetzung aus Carbon und Methanol, ein. Seine Studien zur Cyclopropanierung gelten in der Geschichte der Carbene als bahnbrechend. In ihnen beschrieb er die Addition von Dichlormethylen an Olefine und konnte somit seit der Annahme durch GEUTHER erstmals die Existenz dieses Carbens bestätigen (Schema 1.2).^[7]



Schema 1.2. Cyclopropanierung durch Dichlormethylen.

Da allerdings weiterhin Carbene als zu reaktive, nicht isolierbare Verbindungen galten, erlangten sie erst Ende der 1980er Jahre verstärktes Interesse durch die Isolierung von Phosphinocarbene durch BERTRAND^[8] und die anschließende Synthese von stabilen *N*-heterozyklischen Carbene durch ARDUENGO (Abb. 1.1).^[9]



Abb. 1.1. Phosphinocarben (1.5) nach BERTRAND, NHC (1.6) nach ARDUENGO.

Die hohe Stabilität der NHCs durch die Stickstoffatome in direkter Nachbarschaft zum Carben führte zu einem regelrechten Ansturm auf dieses Forschungsgebiet und in den darauffolgenden Jahren zeigten sich immer neuere Entwicklungen von stabilen Carbene.^[10]

⁵ H. Staudinger, O. Kupfer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2194-2197.

⁶ H. Meerwein, H. Rathjen, H. Werne, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1942**, *75*, 1610-1622.

⁷ W. v. E. Doering, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6162-6165.

⁸ A. Igau, H. Grützmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463-6466.

⁹ A. J. III Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.

¹⁰ D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91.

1.1.2 Eigenschaften von Carbenen

Carbene besitzen neutrale, zweiwertige Kohlenstoffatome, die ein Elektronensextett in ihrer Valenzschale aufweisen. Ihre Struktur, die auf ihren Hybridisierungszustand zurückzuführen ist, kann entweder linear oder gewinkelt sein (Abb. 1.2).

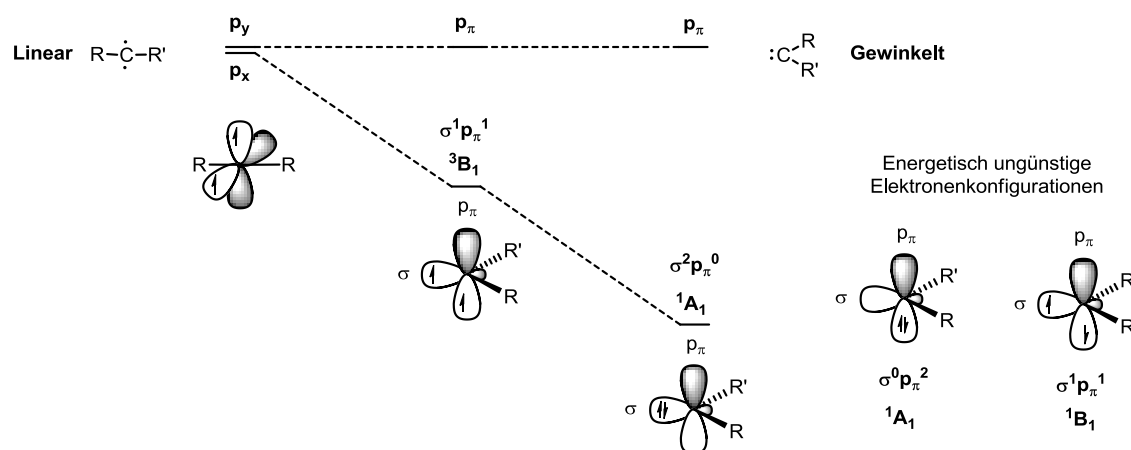


Abb. 1.2. Singulett- und Tripletzcarben.

Liegt der sogenannte Tripletzustand vor, befinden sich die zwei nichtbindenden Elektronen ungepaart im p_x - und p_y -Orbital mit parallelem Spin. Das Kohlenstoffatom des Carbens ist sp -hybridisiert und weist eine lineare Geometrie auf.

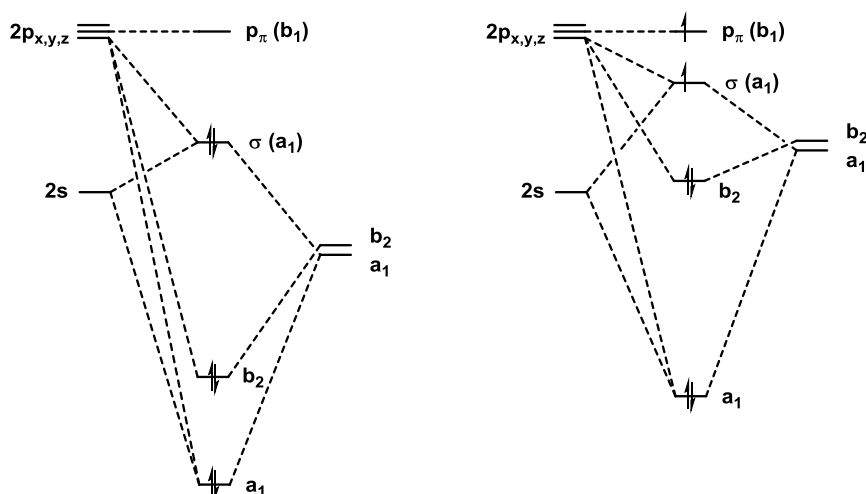
Im Singulettzustand besitzen die beiden nichtbindenden Elektronen einen antiparallelen Spin. Das Kohlenstoffatom ist sp^2 -hybridisiert, wobei das ehemalige p_x -Orbital durch die Abwinklung energetisch gesenkt wird und einen partiellen s -Charakter erhält. Es wird allgemein als σ -Orbital benannt. Das p_y -Orbital bleibt dabei nahezu unverändert und wird fortan als p_π bezeichnet.^[10]

Da die lineare Struktur von Carbenen einen Extremfall beschreibt, kann zwischen vier gewinkelten Konfigurationen unterschieden werden (Schema 1.3). Sind die beiden nichtbindenden Elektronen in zwei verschiedenen Orbitalen mit gleichem Spin (Tripletzustand), besitzen sie eine $\sigma^1 p_\pi^1$ -Konfiguration, die auch als 3B_1 gekennzeichnet wird. Befinden sich beide Elektronen in dem gleichen Orbital mit entgegengesetztem Spin, so können zwei 1A_1 -Zustände beschrieben werden. Einerseits die $\sigma^2 p_\pi^0$ -Konfiguration, bei der sich beide Elektronen im σ -Orbital befinden, und andererseits die $\sigma^0 p_\pi^2$ -Konfiguration, in der sie im p_π -Orbital vorliegen. Die $\sigma^1 p_\pi^1$ -Konfiguration mit antiparallelem Spin ist als 1B_1 -Zustand bekannt. Die zwei zuletzt genannten Konfigurationen sind jedoch energetisch ungünstig und dienen daher nicht zur Beschreibung des Grundzustandes.^[10]



Schema 1.3. Elektronische Konfiguration von Carbenen.

Für den jeweiligen Zustand sind besonders die Substituenten in α -Position verantwortlich, da sie die Carbene durch ihre induktiven und mesomeren Effekte beeinflussen.^[10,11] So stabilisieren σ -elektronenziehende Substituenten das nichtbindende σ -Orbital und erhöhen dadurch seinen s-Charakter. Die Folge ist, dass der energetische Abstand zwischen dem σ - und p_π -Orbital größer wird, und somit der Singulettzustand begünstigt ist (Schema 1.4). Dahingegen verkleinern σ -elektronenschiebende Substituenten den σ - p_π -Abstand und der Triplettzustand wird bevorzugt. In quantenchemischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Energiedifferenz zwischen den beiden Orbitalen von mehr als 2.0 eV zum Singulettzustand führt.^[12]



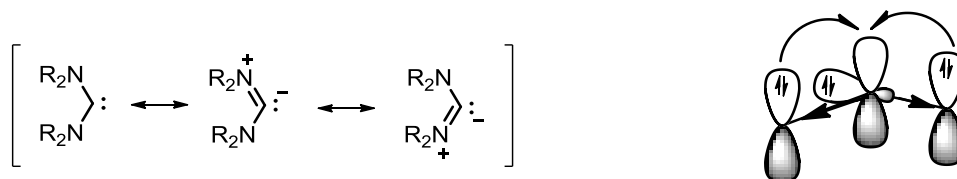
Schema 1.4. Einfluss des induktiven Effekts; links: -I-Effekt, rechts: +I-Effekt.

¹¹ P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 862-892.

¹² R. Hoffmann, G. D. Zeiss, G. W. Van Dine, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1485-1499.

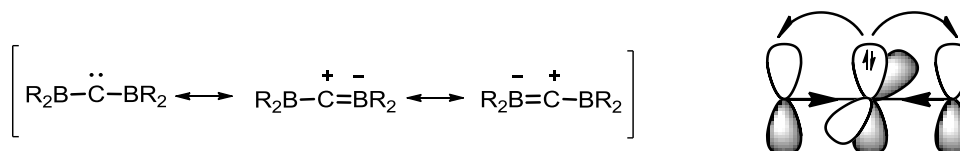
Werden allein die Singulettcarbene betrachtet, können diese wiederum in drei verschiedene Gruppen unterteilt werden.^[10]

1. Carbene, die zwei symmetrische π -elektronenschiebende Substituenten besitzen wie Halogene, Amine oder Ether, können durch die Wechselwirkung zwischen ihrem leeren p-Orbital und den freien Elektronenpaaren der Substituenten stabilisiert werden. Dadurch wird die Energie des p_π -Orbitals erhöht und der σ - p_π -Abstand nimmt zu. Zu ihren bekanntesten Vertretern zählen die *N*-heterozyklischen Carbene.



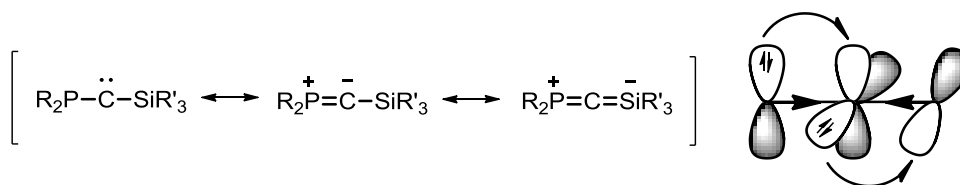
Schema 1.5. Diaminocarbon mit zwei π -Donor- σ -Akzeptorsubstituenten.

2. Besitzt das Carben zwei π -elektronenziehende Substituenten wie Trifluormethylgruppen, Silylether oder Borane, nehmen sie meist eine lineare Struktur ein. Ihre Stabilisierung erfolgt durch die Wechselwirkung ihres gefüllten p_π -Orbitals mit den leeren p-Orbitalen der Substituenten. Sie konnten bislang nicht isoliert werden, sind aber als maskierte Boriranylidborane bekannt.^[13]



Schema 1.6. Diborylcarbon mit zwei π -Akzeptor- σ -Donorsubstituenten.

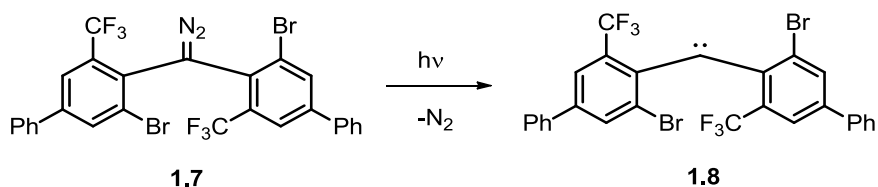
3. Carbene mit je einem π -Donor und π -Akzeptor weisen eine quasi-lineare Struktur auf, da beide Effekte auf das Carben einwirken.



Schema 1.7. Phosphinosilylcarbon mit je einem π -Donor- und π -Akzeptor- σ -Donorsubstituenten.

¹³ M. Menzel, H. J. Winckler, T. Ablelom, D. Steiner, S. Fau, G. Frenking, W. Massa, A. Berndt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1340-1343.

Der jeweilige Zustand gibt darüber hinaus die Reaktivität vor.^[11] So haben Triplettcarbene einen Radikalcharakter und weisen eine erhöhte Reaktivität auf. Dadurch sind sie schwer zu isolieren und neigen zur Dimerisierung. Erst TOMIOKA gelang es durch die Verwendung sterisch anspruchsvoller Substituenten, ein Triplettcarben bei Raumtemperatur in Lösung mit einer Halbwertszeit von 40 min zu stabilisieren (Schema 1.8).^[14]



Schema 1.8. Stabilisiertes Triplettcarben nach TOMIOKA.

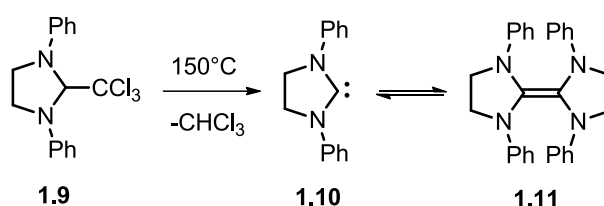
Zudem sollte sich keine CH-Bindung in direkter Nachbarschaft zum Carben befinden, da diese für weitere Reaktionen aktiviert wird und es somit zur Bildung von Nebenprodukten kommt. Singulettcarbene reagieren hingegen elektro- oder nukleophil; entsprechend ihrer α -Substituenten, die entweder das leere p-Orbital auffüllen und somit für einen nukleophilen Charakter sorgen oder elektronenziehend wirken und die Elektronendichte am Carben verringern.

¹⁴ T. Itoh, Y. Nakata, K. Hirai, H. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 957-967.

1.2 *N*-Heterozyklische Carbene

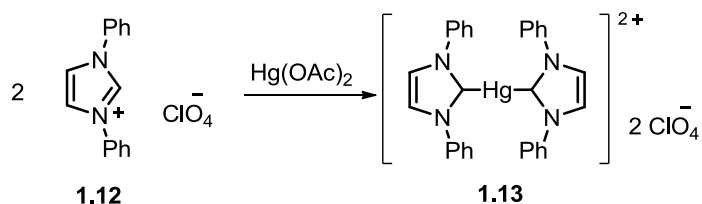
1.2.1 Die Geschichte der NHCs

Zu Beginn der 1960er Jahre postulierte WANZLICK die Synthese eines *N*-heterozyklischen Carbens. Doch es stellte sich heraus, dass er lediglich das entsprechende Dimer isoliert hatte. Aufgrund seiner festen Überzeugung, dass dieses Dimer nur durch die Bildung des Carbens *in situ* entstehen konnte, publizierte WANZLICK das nach ihm benannte Gleichgewicht, das zwischen dem Dimer und dessen Carben vorliegen sollte (Schema 1.9).^[15]



Schema 1.9. WANZLICK-Gleichgewicht.

Weitere Untersuchungen diesbezüglich ergaben allerdings, dass das Gleichgewicht vollständig auf der Seite des Dimers lag. Erst 1968 konnte WANZLICK einen NHC-Metallkomplex isolieren.^[16] Hierzu verwendete er 1,3-Diphenylimidazoliumperchlorat in Gegenwart von Quecksilberdiacetat (Schema 1.10).

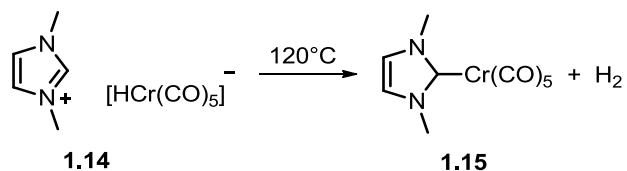


Schema 1.10. Quecksilberkomplex nach WANZLICK.

¹⁵ H.-W. Wanzlick, E. Schiroka, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 494; H.-W. Wanzlick, E. Schiroka, *Chem. Ber.* **1960**, 94, 2389-2393.

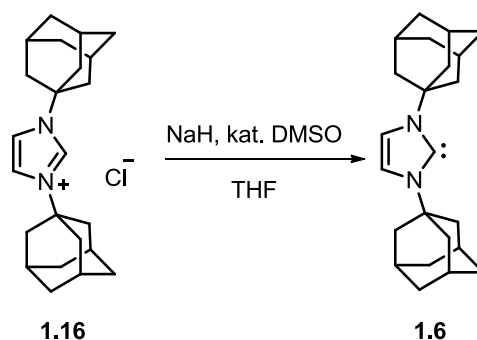
¹⁶ H.-W. Wanzlick, H.-J. Schönherr, *Angew. Chem.* **1968**, 4, 154.

Nahezu zeitgleich gelang ÖFELE ebenfalls die Isolierung eines NHC-Metallkomplexes durch Erhitzen eines 1,3-Dimethylimidazoliumhydrogenpentacarbonylchromat(II)salzes auf 120 °C im Hochvakuum (Schema 1.11).^[17]



Schema 1.11. Chromkomplex durch ÖFELE.

Während der 1970er beschäftigte sich besonders LAPPERT mit der Synthese von NHC-Metallkomplexen. Er entwickelte eine allgemeine Synthesemethode zur Darstellung von Osmonium-, Nickel- und Rutheniumkomplexen ausgehend von den entsprechenden Triphenylphosphoniumsalzen.^[18] 1991 war es ARDUENGO schließlich möglich, das erste stabile, kristalline *N*-heterozyklische Carben in Form des 1,3-Di(adamantyl)imidazol-2-ylidens zu isolieren und vollständig zu charakterisieren (Schema 1.12).^[9] Hierzu deprotonierte er das entsprechende Imidazoliumsalz in Gegenwart von Natriumhydrid und katalytischen Mengen DMSO.



Schema 1.12. Synthese des ersten kristallinen *N*-Heterozyklischen Carbens durch ARDUENGO.

Seit der Isolierung dieses freien *N*-heterozyklischen Carbens durch ARDUENGO stieg das Interesse an NHCs schlagartig an und sie fanden Verwendung als Organokatalysatoren, in medizinischen Applikationen und hauptsächlich als Alternative zu Phosphinliganden in der Organometallchemie.^[19,20,21,22]

¹⁷ K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42-43.

¹⁸ M. F. Lappert, P. L. Pye, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1978**, 837-844.

¹⁹ a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606–5655; b) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2988-3000.

²⁰ a) A. A. Elzatahry, A. M. Al-Enizi, E. A. Elsayed, R. R. Butorac, S. S. Al-Deyab, M. A. M. Wadaan, A. H. Cowley, *Int. J. Nanomedicine* **2012**, 7, 2829-2832; b) W. Liu, K. Bendorf, M. Proetto, U. Abram, A. Hagenbach, R. Gust, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 8605-8615.

Mittlerweile gibt es eine Reihe an Variationen der *N*-heterozyklischen Carbene. So beinhalten sie nicht ausschließlich zwei Stickstoffatome, sondern können auch aus Triazolium- oder Tetrazoliumsalzen dargestellt werden. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Beispiele, in denen ein Stickstoffatom gegen Schwefel-, Sauerstoff-, Phosphor- oder gar Kohlenstoffatome ausgetauscht wurden (Abb. 1.3). So müssen diese Heterozyklen nicht zwingend fünfgliedrig sein, sondern es gibt ebenfalls Berichte über sechsgliedrige Strukturen. Diese Variationen haben immensen Einfluss auf die elektronische Struktur des Liganden, da sie das Carben unterschiedlich gut stabilisieren und somit die Reaktivität des Metallkomplexes verändern.^[22]

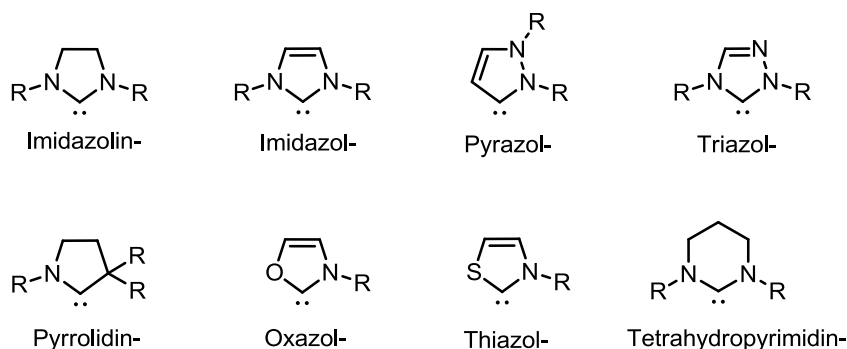


Abb. 1.3. Verschiedene Strukturen von *N*-Heterozyklischen Carbenen, denen die Endung *-yliden* zukommt.^[22]

Seit der Entdeckung durch CRABTREE^[23] und der Isolierung durch BERTRAND^[24] gibt es zusätzlich die Möglichkeit, sogenannte abnormale oder remote NHCs herzustellen (Abb. 1.4). Hierbei wird das Carben anstelle der herkömmlichen C2-Position an C4 oder C5 gebildet.^[25,26]

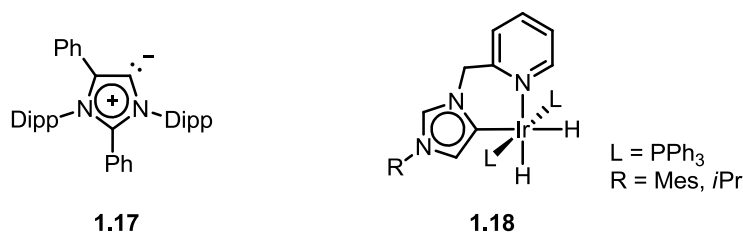


Abb. 1.4. Erstes isoliertes abnormales NHC (1.17) nach BERTRAND, erste aNHC-Iridium(III)komplexe (1.18) nach CRABTREE.

²¹ a) F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122-3172; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3166-3216; b) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342-1363.

²² S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676

²³ S. Gründemann, A. Kovacevic, M. Albrecht, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10473-10481.

²⁴ E. Aldeco-Perez, A. J. Rosenthal, B. Donnadieu, P. Parameswaran, G. Frenking, G. Bertrand, *Science* **2009**, *326*, 556-559.

²⁵ M. Albrecht, *Chem. Commun.* **2008**, 3601-3610.

²⁶ Y. Han, H. V. Huynh, G. K. Tan, *Organometallics* **2007**, *26*, 6581-6585.

1.2.2 Synthese der *N*-heterozyklischen Carbene

Heutzutage gibt es die verschiedensten Strukturen im Bereich der *N*-heterozyklischen Carbene, ob fünf- oder sechsgliedrige Ringe, ob zwei oder nur ein Stickstoffatom oder gar zwei unterschiedliche Heteroatome.^[27] Seit der Synthese der ersten NHC-Metallkomplexe wurden diverse Varianten entwickelt, um ihre elektronischen und sterischen Eigenschaften zu verändern und den jeweiligen Reaktionen anzupassen.

Um einen Überblick über die wichtigsten Synthesen geben zu können, wurde sich in diesem Abschnitt ausschließlich auf die Bildung von Imidazol- und Imidazolinbasierten NHCs beschränkt (Abb. 1.5).



Abb. 1.5. Imidazolin- und Imidazolyliden.

Das Imidazolgrundgerüst wird hierzu in drei Teile gegliedert, dem Rückgrat, den Aminen und dem Carbenvorläufer (Abb. 1.6). All diese Teile werden im Verlauf der Synthese miteinander verknüpft, wobei der wichtigste Schritt den Ringschluss darstellt. Er kann über alle drei Einheiten verlaufen, findet in der Regel aber über das spätere Carbenzentrum statt. Ein Ringschluss über eines der Amine ist eher selten.

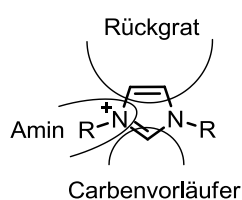
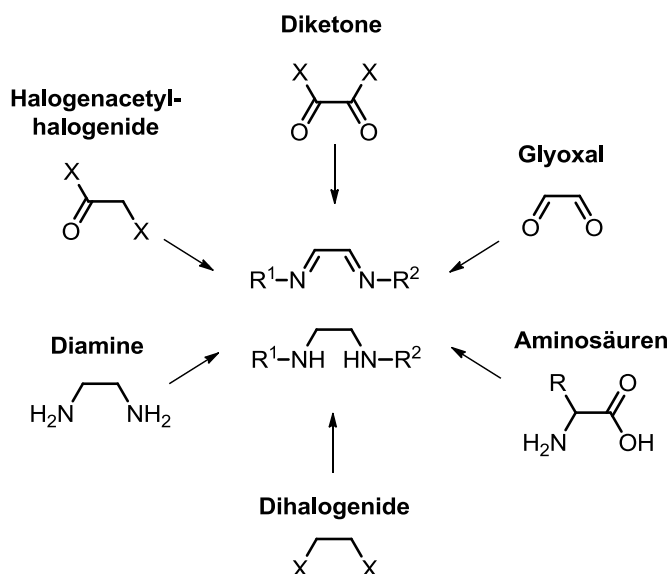


Abb. 1.6. Aufbau des Imidazoliumsalzes.

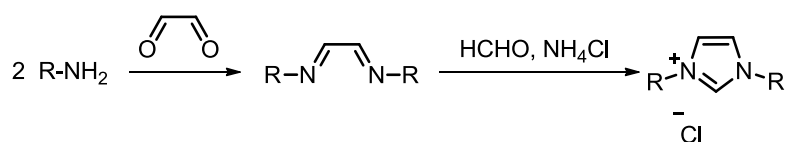
Für die Zyklisierung über das Carbenzentrum wird zunächst das Rückgrat dargestellt. Je nachdem, ob es sich um einen gesättigten oder ungesättigten Komplex handeln soll, gibt es verschiedene Varianten diese herzustellen (Schema 1.13). Im Folgenden werden die am häufigsten verwendeten Verfahren kurz erläutert.

²⁷ L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellmin-Laponnaz, V. César, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705-2733.



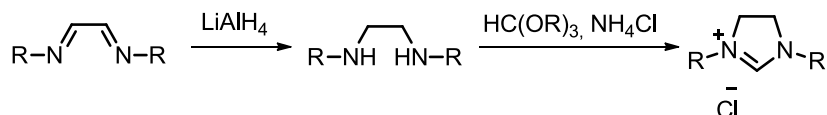
Schema 1.13. Verschiedene Synthesewege zum Diimin und Diamin.^[27]

Die gängigste Methode ist die Kondensationsreaktion mit Glyoxal. Hierbei wird das gewünschte Amin meist säurekatalysiert mit dem Aldehyd oder einem seiner Derivate umgesetzt, um das entsprechende Diimin zu erhalten (Schema 1.15). Dieses kann durch Zugabe einer Kohlenstoffquelle wie Paraformaldehyd cyclisiert werden.^[28]



Schema 1.14. Synthese eines ungesättigten Imidazoliumsalzes nach NOLAN.

Ist das Ziel ein gesättigter Komplex, so wird das Diimin zum Diamin reduziert und anschließend in Gegenwart eines Orthoesters in das entsprechende Imidazoliumsalz überführt.^[29]



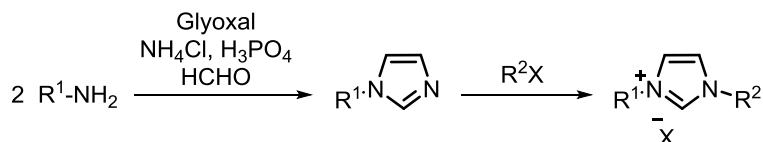
Schema 1.15. Synthese eines gesättigten Imidazoliumsalzes nach ARDUENGO.

Mit beiden Syntheserouten lassen sich leicht symmetrische Liganden aufbauen. Unsymmetrische Komplexe hingegen können ausgehend vom entsprechenden Imidazol dargestellt

²⁸ L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 606, 49-54.

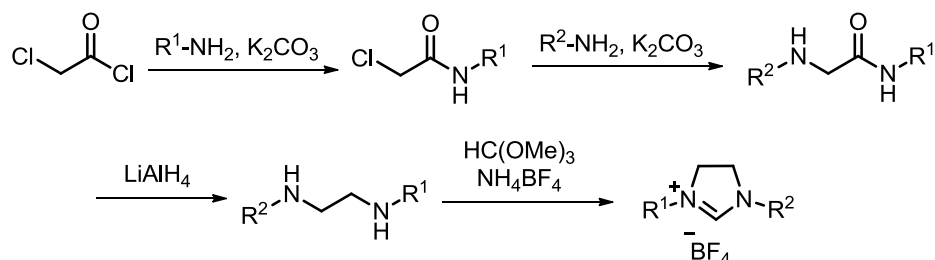
²⁹ A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523-14534.

werden. Dieses wird, sofern es nicht kommerziell erhältlich ist, zunächst in einer ähnlichen Synthese zu der von NOLAN mit Glyoxal und Paraformaldehyd erzeugt und anschließend mit einem Alkylhalogenid in das Imidazoliumsalz überführt (Schema 1.16).^[30]



Schema 1.16. Synthese von unsymmetrischen Liganden.

Gesättigte, unsymmetrische Liganden können durch Verwendung von Chloracetylchlorid nach KOTSCHY dargestellt werden (Schema 1.17).^[31] Hierbei wird die unterschiedliche Reaktivität der Chloride ausgenutzt, wodurch sich zwischenzeitlich das entsprechende 2-Chloracetamid ergibt. Durch Umsetzung mit einem weiteren Amin und nachfolgender Reduktion wird das Diamin erzeugt, das nach dem bereits erwähnten Verfahren über einen Orthoester cyclisiert wird.



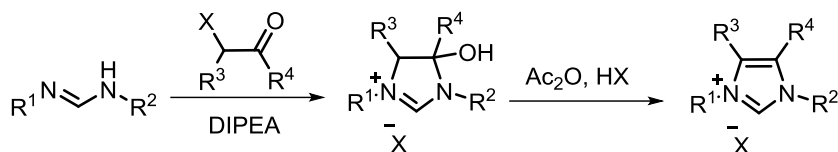
Schema 1.17. Synthese eines unsymmetrischen Imidazoliumsalzes nach KOTSCHY.

Soll der Ringschluss über das Rückgrat anstelle des Carbenvorläufers erfolgen, geschieht dies ausgehend von einem Formamidin. Dieses wird durch Umsetzung mit einem α -halogenierten Keton nach einer Route von GLORIUS zunächst in das Hydroxyimidazoliumsalz überführt (Schema 1.18).^[32] Durch Acetylierung mit Acetanhydrid und Eliminierung der Essigsäure mittels HCl oder HBr erfolgt die Cyclisierung zum ungesättigten Carbenvorläufer.

³⁰ S. Warsink, I.-H. Chang, J. J. Weigand, P. Hauwert, J.-T. Chen, C. J. Elsevier, *Organometallics* **2010**, *29*, 4555-4561.

³¹ A. Paczal, A. C. Bényei, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5969-5979.

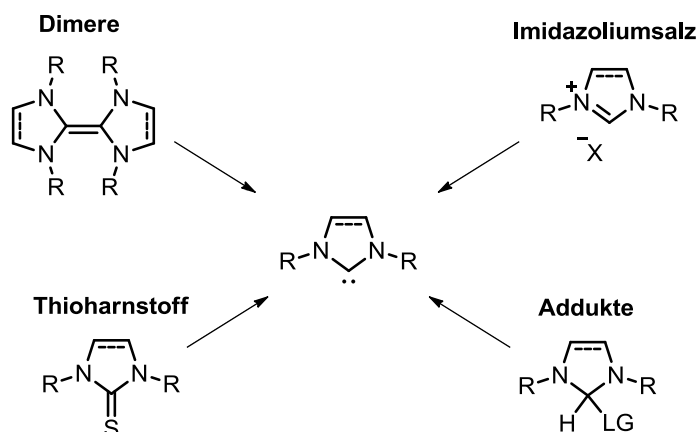
³² K. Hirano, S. Urban, C. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1019-1022.



Schema 1.18. Synthese von Imidazoliumsalzen nach GLORIUS.

Darüber hinaus ist es möglich, Alkyldihalogenide wie Dichlor- oder Dibrommethan für die Bildung des Rückgrats einzusetzen, um die gesättigten Derivate zu bilden.^[33,34]

Nachdem die entsprechenden Imidazoliumsalze hergestellt wurden, können aus ihnen die *N*-heterozyklischen Carbene synthetisiert werden. Die gängigste Variante ist die Deprotonierung. Bereits ARDUENGO verwendete dieses Verfahren zur Darstellung des ersten freien NHCs. Hierzu setzte er Natriumhydrid in Gegenwart katalytischer Mengen DMSO ein, um das Carben zu erzeugen.^[9] Außerdem sind Basen wie Kalium-*tert*-butanolat, KHMDS, *n*BuLi oder Natriumamid häufig verwendete Reagenzien zur Synthese freier Carbene.^[35, 36]



Schema 1.19. Verschiedene Synthesewege zur Darstellung von NHCs.

Darüber hinaus beschrieben KUHN und KRATZ die Methode der Desulfurierung von Thioharnstoffen zur Bildung von Carbenen. Dabei reduzierten sie die Harnstoffe durch Verwendung metallischen Kaliums.^[37] Die Vorteile liegen in der einfachen Synthese der Thioharnstoffe und der leichten Aufarbeitung, da das ausfallende Kaliumsulfid lediglich abfiltriert werden muss.

³³ a) R. Jazzar, H. Liang, B. Donnadiou, G. Bertrand, *J. Organomet.Chem.* **2006**, 691, 3201-3205; (b) R. Jazzar, J.-B. Bourg, R. D. Dewhurst, B. Donnadiou, G. Bertrand, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3492-3499.

³⁴ K. M. Kuhn, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2075-2077.

³⁵ W. A. Herrmann, C. Köcher, L. J. Goossen, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1627-1636.

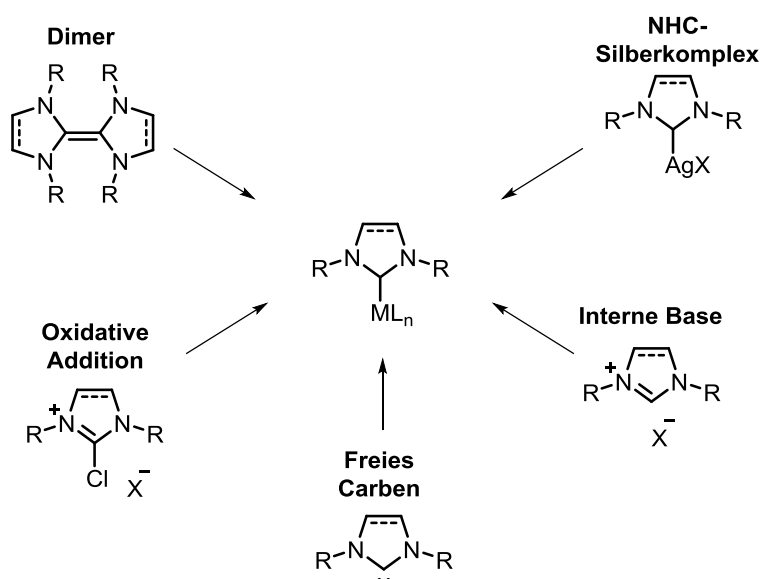
³⁶ T. Drcge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7094-7107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6940-6952.

³⁷ N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, 561-562.

Ein anderes Verfahren stellt die Thermolyse dar. Bereits WANZLICK verwendete Chloroformaddukte, um sie durch Erhitzen des Imidazoliumsalzes zu spalten.^[38] Das flüchtige Chloroform verlässt das Reaktionsgemisch und es verbleibt lediglich das Carben in Lösung. Weitere Abgangsgruppen sind Alkoholate^[39] oder Pentafluorbenzol.^[40] Gegebenenfalls kann das Carben auch durch eine reversible Dimerisierung erzeugt werden.^[41]

1.2.3 Synthese der NHC-Metallkomplexe

Bis heute wurden nahezu alle Metalle des Periodensystems mit NHCs verknüpft.^[42] Hierzu wird meist das freie Carben mit dem entsprechenden Metallkomplex umgesetzt, um so den gewünschten Katalysator zu ergeben.



Schema 1.20. Verschiedene Syntheserouten zum NHC-Metallkomplex.

Dabei muss das Carben nicht zwingend isoliert werden. In der Regel wird es *in situ* erzeugt und koordiniert direkt an das Metall. Die Deprotonierung des Imidazoliumsalzes geschieht

³⁸ H. W. Wanzlick, H. J. Kleiner, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 3024–3027.

³⁹ T.M. Trnka, J.P. Morgan, M.S. Sanford, T.E. Wilhelm, M. Scholl, T.L. Choi, S. Ding, M.W. Day, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558.

⁴⁰ G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4073-4079.

⁴¹ B. Çetinkaya, P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, D. B. Shaw, K. Spyropoulos, N. J. W. Warhurst, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 311-317.

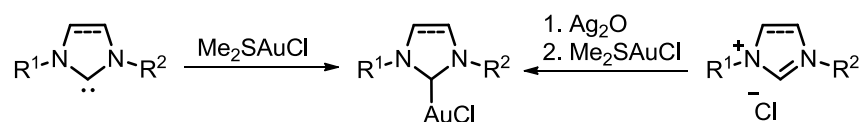
⁴² N. Kuhn, A. Al-Sheikh, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 829-857.

entweder mit einer externen Base wie Kalium-*tert*-butanolat oder einer internen Base, dem Gegenion des Metallkomplexes, wie es bei Pd(OAc)₂ der Fall ist.^[43]

Darüber hinaus stellt die Transmetallierung mit Silber(I)oxid eine gängige Methode dar.^[44] Die milde Base ergibt zunächst einen NHC-Silberkomplex, der anschließend durch Zugabe eines Metallsalzes in den eigentlichen NHC-Metallkatalysator überführt wird. Die Triebkraft dieser Reaktion liegt in der Bildung des schwerlöslichen Silberhalogenids.

Für Übergangsmetalle wie Palladium gibt es FÜRSTNER zur Folge auch die Möglichkeit der oxidativen Addition.^[45] Hierbei wird Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in Gegenwart eines Chlorimidazoliumsalzes erhitzt, und so zum NHC-Palladium(II)-Komplex oxidiert.

Die Aurierung von NHCs erfolgt üblicherweise über die bereits erwähnte Deprotonierung oder Transmetallierung. Als Metallkomplex wird neben dem kommerziell erhältlichen Dimethylsulfidgoldchlorid oft auch der reaktivere Tetrahydrothiophengoldkomplex eingesetzt.^[46]



Schema 1.21. Synthese eines NHC-Gold(I)-Komplexes.

Darüber hinaus sind NHCs aufgrund ihrer höheren Lewis-Basizität gegenüber Phosphinliganden auch in der Lage diese auszutauschen.^[47] So wurde in der Vergangenheit oft auch Triphenylphosphingoldchlorid zur Erzeugung von NHC-Goldkomplexen verwendet.^[48,49]

⁴³ W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G.R.J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2371-2374.

⁴⁴ H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics* **1998**, *17*, 972-975.

⁴⁵ A. Fürstner, G. Seidel, D. Kremzow, C.W. Lehmann, *Organometallics* **2003**, *22*, 907-909.

⁴⁶ S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 91-100.

⁴⁷ T. Weskamp, W.C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490-2493.

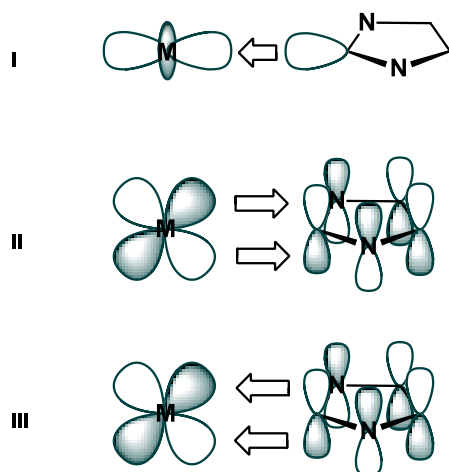
⁴⁸ I. Özdemiş, A. Denizci, H.T. Öztürk, B. Çetinkaya, *Appl. Organometal. Chem.* **2004**, *18*, 318-322.

⁴⁹ I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 812-825.

1.2.4 Eigenschaften der NHC-Metallkomplexe

Herkömmliche Carbenliganden wie FISCHER-Carbene koordinieren verstärkt über eine π -Rückbindung an das Metall, da sie selbst als schlechte σ -Donoren gelten. Von NHCs hingegen wurde lange Zeit angenommen, dass sie keine π -Rückbindung vom Metall in das leere p_π -Orbital des Carbens benötigen, um beständige Komplexe auszubilden. Tatsächlich können NHCs sehr stabile Komplexe mit Alkali- und Erdalkalimetallen, die nicht zu einer π -Rückbindung befähigt sind, eingehen, was gleichzeitig als Beweis für ihre reine σ -Donorfähigkeit galt.^[50]

Mittlerweile ist bekannt, dass die Rückbindung in NHC-Übergangsmetallkomplexen einen durchaus wichtigen Beitrag zur Stabilisierung des Metallzentrums leistet. So macht die Rückbindung etwa 15-30% der gesamten Orbitalinteraktion aus.^[50] Hierbei wird zwischen drei Orbitalinteraktionen mit Übergangsmetallen unterschieden, der σ -Donation vom Carben- σ -Orbital zu einem der Akzeptororbitale des Übergangsmetalls, der π -Rückbindung vom besetzten d-Orbital zum p_π -Orbital des Carbens und der Delokalisierung des NHC- π -Systems in das unbesetzte d-Orbital des Metalls (Schema 1.22).^[51,52]



Schema 1.22. Orbitalinteraktionen zwischen einem Übergangsmetall und dem NHC.

Aufgrund der hohen Anzahl an verschiedenen Metallen, mit denen NHCs Komplexe eingehen können, scheinen sie ein ambivalentes Verhalten in Abhängigkeit zum gebundenen Metall aufzuweisen. Elektronenreiche Metalle können durch die π -Rückbindung Elektro-

⁵⁰ S. Díez-González, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 874-883.

⁵¹ U. Radius, F. M. Bickelhaupt, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 678-686.

⁵² H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 687-703.

endichte in das leere p_{π} -Orbital abgeben, während elektronenarme Metalle über das π -System des NHCs Elektronendichte erhalten. Aufgrund dieser Flexibilität sind NHCs in der Lage sehr starke Bindungen mit den verschiedensten Metallen auszubilden. Dies gilt besonders für kationische Münzmetallkomplexe, da der π -Bindungsanteil mit der Anzahl an d-Elektronen zunimmt. FRENKING konnte in DFT-Berechnungen zeigen, dass eine besonders starke Bindung für NHC-Goldkomplexe auftritt (Au>Cu>Ag) mit einem hohen Anteil an π -Rückbindung (~20%) und einem noch höheren elektrostatischen Beitrag zur Gesamtbindungsenergie.^[53]

1.2.5 Anwendung von NHC-Metallkomplexen

Aufgrund ihrer starken σ -Elektronendonoreigenschaften und ihrer vielfältigen Anpassungsmöglichkeiten im Hinblick ihrer sterischen und elektronischen Eigenschaften sind die entsprechenden Übergangsmetallkomplexe bekannt für ihre außerordentlich hohe katalytische Aktivität.^[22,54,55] Geschichtlich gesehen hat NILE Ende der 1970er erstmals über die katalytische Verwendung von NHC-Rhodiumkomplexen berichtet. Diese wurden in der Hydrosilylierung verschiedener Olefine eingesetzt.^[56] Doch erst Mitte der 1990er Jahre wurden NHC-Metallkomplexe verstärkt in der Organometallkatalyse untersucht. Heutzutage findet sich eine große Bandbreite an Reaktionen, die durch NHC-Metallkomplexe katalysiert werden, wie den C-C-Kupplungsreaktionen von HECK und MIZOROKI,^[43] SONOGASHIRA,^[57] STILLE^[58] sowie SUZUKI und MIYAURA,^[59] oder der Hydrierung,^[60] Hydroformylierung^[61] und der Metathese.^[62] In der Goldkatalyse finden sich NHC-Komplexe hauptsächlich in Cycloisomerisierungsreaktionen von Alkinen, Allenen und Alkenen sowie Hydroaminierungen und Alkinhydratisierungen wieder.^[46]

⁵³ D. Nemcsok, K. Wichmann, G. Frenking, *Organometallics* **2004**, *23*, 3640-3646.

⁵⁴ S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 91-100.

⁵⁵ C. Yang, S. P. Nolan, *Synlett* **2001**, *10*, 1539-1542.

⁵⁶ J. E. Hill, T. A. Nile, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *137*, 293-300.

⁵⁷ S. Caddick, F. G. N. Cloke, G. K. B. Clentsmith, P. B. Hitchcock, D. McKercher, L. R. Titcomb, M. R. V. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 635-639.

⁵⁸ G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 119-122.

⁵⁹ C. M. Zhang, J. K. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804-3805.

⁶⁰ H. M. Lee, T. Jiang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2001**, *20*, 1255-1258.

⁶¹ J. D. Scholten, J. Dupont, *Organometallics* **2008**, *27*, 4439-4442.

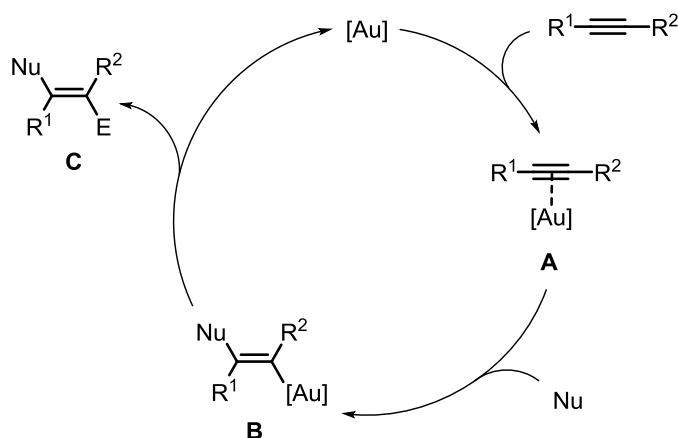
⁶² M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 953-956.

1.3 Goldkatalyse

Innerhalb der letzten Jahre ist das Interesse an der homogenen Goldkatalyse stark gestiegen. Es ergaben sich zahlreiche neu entwickelte Methoden, die auf der π -Azidität des Goldes basieren.^[63] So berichteten FUKUDA und UTIMOTO 1990 erstmals von einer goldkatalysierten Hydratisierung von Alkinen,^[64] die zuvor nur von Quecksilbersalzen bekannt war.^[65,66] 1998 veröffentlichte TELES^[67] die Addition von Alkoholen an Alkinen zur Formation der entsprechenden Vollacetale und kurz darauf folgte die erste Cycloisomerisierung von α -Allenylketonen zu Furanen.^[68]

1.3.1 Carbophile Aktivierung

Der Mechanismus der goldkatalysierten Reaktionen wurde bereits in diversen Publikationen diskutiert und verläuft meist nach dem gleichen Muster.^[69]



Schema 1.23. Vorgeschlagener Mechanismus der goldkatalysierten Umsetzung von Alkinen.^[69]

Zunächst erfolgt die Koordination der aktiven, carbophilen Goldspezies an eine Mehrfachbindung, in diesem Fall an die Dreifachbindung des Alkins, unter Bildung des

⁶³ A. D. Melhado, W. E. Brenzovich Jr., A. D. Lackner, F. d. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8885-8887.

⁶⁴ Y. Fukuda, K. J. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729-3731.

⁶⁵ M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4740-4742.

⁶⁶ G. Stork, R. Borch, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 935-936.

⁶⁷ J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.

⁶⁸ A. S. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285-2288.

⁶⁹ L.-P. Liu, G. B. Hammond, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3129-3139.

π -Komplexes **A**. Dieser wird anschließend durch einen nukleophilen Angriff in einen σ -Komplex **B** überführt. Hierbei verläuft die Addition des Nukleophils stets *trans* zum gebundenen Metall. Dies konnte sowohl in Deuterierungsexperimenten^[70] als auch durch Isolierung der entsprechenden Vinyl- und Arylgoldspezies^[69] im basischen Medium bestätigt werden. Im letzten Schritt des Mechanismus wird durch die Protodeaurierung das Additionsprodukt **C** erzeugt und die aktive Goldspezies regeneriert. Stehen keine Protonen zur Verfügung, kann der Katalysator auch durch andere Elektrophile zurückgebildet werden. Mittels Zugabe von *N*-Iodsuccinimid^[71] oder elementarem Iod können sich beispielsweise synthetisch nützliche Vinylhalogenide ergeben.^[72]

Die Bindung von Übergangsmetallkomplexen mit π -gebundenen Alkenen oder Alkinen können anhand des Dewar-Chatt-Duncanson-Modells beschrieben werden (Abb. 1.7). Dieses Modell sieht die chemische Bindung zwischen dem Metallzentrum und dem koordinierten Alkin als eine Donor-Akzeptor-Wechselwirkung an und wurde bereits in den 1950er Jahren entwickelt, um die Bindungsverhältnisse im Zeise-Salz $\text{K}[\text{PtCl}_3(\text{C}_2\text{H}_4)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ zu erörtern.^[73]

Laut DCD-Modell lassen sich für einen Gold-Alkin-Komplex vier Beiträge zur Bindung zusammenfassen. Zum einen wird eine σ -Bindung durch die Überlappung des Liganden- π -Systems mit einem leeren Metallorbital gebildet, wobei das Olefin den Liganden darstellt. Zum anderen kann das Metall Elektronendichte eines besetzten d-Orbitals in ein antibindendes π^* -Orbital des Alkens oder Alkins abgeben, woraus eine π_{\parallel} -symmetrische Rückbindung resultiert. Da Alkine als Vierelektronendonoren fungieren, ergeben sich zusätzlich die zu den π -Orbitalen orthogonale π_{\perp} -Wechselwirkung sowie eine energetisch kaum relevante δ -Rückbindung.

⁷⁰ J. L. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798-1799.

⁷¹ a) A. Buzas, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515-518; b) S. F. Kirsch, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2360-2363.

⁷² L.-P. Liu, B. Xu, M. S. Mashuta, G. B. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642-17643.

⁷³ A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478-3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449.

Die einzelnen Beiträge konnten anhand quantenchemischer Berechnungen eines Au^+ -Acetylenkomplexes aufgefächert werden. So besteht die Hälfte der Bindungsenergie aus elektrostatischen Anziehungskräften, während die andere Hälfte auf die Orbitalüberlappungen zurückzuführen ist. Die σ -Hinbindung macht mit etwa 65% den größten Anteil des Orbitalterms aus, gefolgt von der $\pi_{||}$ -symmetrischen Rückbindung mit 27%. Die π_{\perp} -symmetrische Alkin-Metall-Wechselwirkung beläuft sich auf 7% und die sehr schwache δ -Rückbindung auf 1%. Anhand dieses Modells stellen Alkine für kationische Gold(I)-Komplexe also starke Zweielektronen- σ -Donoren dar, mit einer relativ schwachen π -Rückbindung.^[73] Darüber hinaus kommt es dem DCD-Modell zufolge aufgrund der σ - und π -Orbital-wechselwirkungen zu einer Verlängerung der Doppel- oder Dreifachbindung und einer partiellen Pyramidalisierung des Alkins. Dieser Effekt ist besonders stark für elektronenreiche Metallionen mit einer starken π -Rückbindung. FÜRSTNER konnte dies durch kristallographische Studien zur Koordinationsgeometrie von komplexiertem Cyclododecin experimentell nachweisen.^[74]

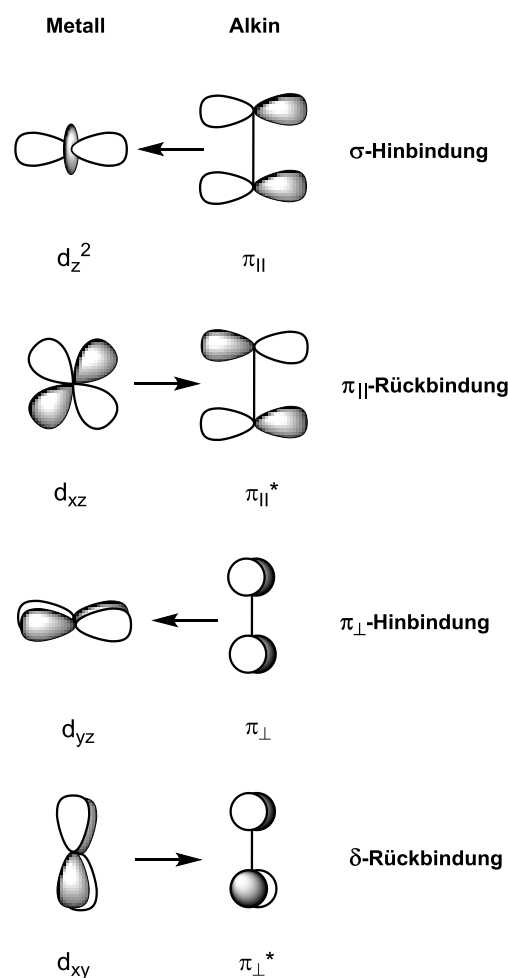


Abb. 1.7. Orbitalwechselwirkungen zwischen Au^+ und einem Alkin.

In Bezug auf Gold wird immer wieder die Alkinophilie erwähnt. Computerchemische Analysen der Bindungsverhältnisse von Au^+ -Komplexen konnten zeigen, dass Ethen im Vergleich zu Acetylen einen stärkeren σ -Donor darstellt und somit die Aktivierung des Alkens begünstigt sein müsste. In vielen goldkatalysierten Umsetzungen wurden dennoch hohe Selektivitäten zugunsten des Alkins beobachtet. Es ist daher unwahrscheinlich, dass das Metallkation in der Lage ist, zwischen den verschiedenen π -Systemen mehrfach ungesättigter Substanzen, wie Eninen, zu unterscheiden, und die vermeintliche Alkinophilie der

⁷⁴ S. Flüge, A. Anoop, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8558-8565.

Goldkatalysatoren beruht somit wahrscheinlich auf der kinetischen Bevorzugung des angreifenden Nukleophils.^[73,75]

1.3.2 Relativistischer Effekt^[76,77,78,79]

Die besonderen Eigenschaften der Goldkatalysatoren, wie die lineare Struktur in Komplexen oder die hohe Lewis-Azidität, lassen sich mit Hilfe der relativistischen Effekte erklären. Diese Effekte in der Chemie können auf die hohen Geschwindigkeiten der Elektronen in der Nähe eines schweren Atomkerns zurückgeführt werden. Mit höherer Kernladungszahl nimmt die elektrostatische Anziehungskraft des Kerns zu und die Durchschnittsgeschwindigkeit der Elektronen der inneren Schalen erreicht nahezu Lichtgeschwindigkeit. Da die Geschwindigkeit der Elektronen direkt proportional zur Atommasse ist, führt sie für die schweren Elemente zu einem beträchtlichen Massenzuwachs der s- und teilweise auch p-Elektronen und somit zu deren Kontraktion und Stabilisierung. Dieser direkte relativistische Effekt hat zur Folge, dass die s- und p-Elektronen den Kern weitestgehend abschirmen, wodurch sich die effektive Kernladung verringert und zu einer Expansion und Destabilisierung der äußeren d- und f-Elektronen führt. Dies wird als indirekter relativistischer Effekt bezeichnet.

Beide Effekte sind besonders markant für die späten Übergangsmetalle ab der sechsten Periode und erreichen für das Element Gold ein lokales Maximum. Sie führen in Goldkomplexen zu einer Kontraktion der Bindungslängen, die jedoch auch von den Eigenschaften und Elektronegativitäten der Liganden abhängig ist. So sind die Bindungslängen in Ph_3PAuCl zum Phosphinliganden deutlich kürzer als die zum Chlorid.

Ein weiteres Beispiel für den relativistischen Einfluss auf Gold ist seine gelbe Farbe. Durch die Expansion der 5d-Orbitale und der Kontraktion der 6s- ist die Bandlücke zwischen den beiden Energieniveaus deutlich kleiner als ohne relativistische Effekte. Daher ist es möglich, beim Anregen der 5d-Elektronen auf das Fermi-Niveau blaues Licht aus dem

⁷⁵ M. Garcia-Mota, N. Cabello, F. Maseras, A. M. Echavarren, J. Perez-Ramirez, N. Lopez, *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 1624-1629.

⁷⁶ A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478-3519.

⁷⁷ P. Pykkö, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4512-4557.

⁷⁸ P. Pykkö, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3723-3728.

⁷⁹ D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395-403.

sichtbaren Bereich zu absorbieren, wodurch sich die gelbe Färbung ergibt. Darüber hinaus lässt sich durch die veränderten Orbitalenergien der s- und p-Orbitale und einem damit einhergehend tief liegenden LUMO auch die hohe Lewis-Azidität von Au^+ erklären.

Eine weitere Auswirkung der 6s-Orbitalkontraktion ist die bevorzugt lineare Geometrie von Gold(I)-Komplexen. Durch den vergrößerten Abstand zu den p-Orbitalen ist eine Überlappung der s- mit den d-Orbitalen favorisiert, wodurch sich eine zweifache Koordination ergibt. Durch die Stabilisierung der 6s-Orbitale ist auch die hohe Elektronegativität zu erläutern, durch die Gold als Pseudohalogenid mit der Oxidationsstufe $-I$ Verbindungen wie in CsAu eingehen kann. Generell sind die häufigsten Oxidationsstufen von Gold $+I$ und $+III$, wobei auch die Oxidationsstufe $+V$ aus AuF_6^- bekannt ist.

Eine besondere Eigenschaft von Gold ist die Aurophilie, welche die Wechselwirkungen von Gold zu sich selbst beschreibt. Dieser Ausdruck wurde maßgeblich von SCHMIDBAUR geprägt, der durch seine Studien die Bindungsverhältnisse von Goldclustern aufzuklären versuchte, und wurde im Laufe der Jahre auf den Begriff Metallophilie erweitert, da sie auch bei anderen Übergangsmetallen nachgewiesen wurde.

Die Aurophilie tritt in der Regel auf, wenn Gold die Oxidationsstufe $+I$ und damit die geschlossene Valenzelektronenkonfiguration $5d^{10}$ aufweist. Als Ursache für diesen Effekt werden die relativistischen Einflüsse gepaart mit Van-der-Waals-Kräften genannt, die durch erstere nochmals verstärkt werden. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die bevorzugt lineare Geometrie von Goldkomplexen. Da Gold meist mit der Koordinationszahl 2 koordiniert, ist die sterische Abstoßung zwischen den Liganden am Gold gering.^[80] Die Bindungslängen dieser Au-Au-Wechselwirkungen weisen häufig Werte von 2.75-3.40 Å auf und ihre Bindungsenergien sind mit denen von Wasserstoffbrücken vergleichbar.^[81,82] Durch sie führt die Aurophilie zur Bildung außergewöhnlicher Cluster- und Supramolekularstrukturen mit bizarren Koordinationszahlen und -geometrien.^[76]

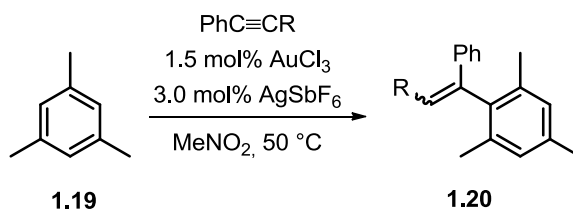
⁸⁰ H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1931-1951.

⁸¹ H. Schmidbaur, W. Graf, G. Müller, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 439-441.

⁸² H. Schmidbaur, *Gold Bull.* **1990**, 23, 11-21.

In der Synthese nach TELES wird Methansulfonsäure eingesetzt, um durch die Freisetzung von Methan die kationische Goldspezies zu erzeugen (Gl. 2).^[86] NOLAN konnte durch den Einsatz eines Goldhydroxidkomplexes, der zuvor aus dem entsprechenden Chlorokomplex mit KOH gebildet wurde, und einer Brønsted-Säure die Darstellung von IPrAu^+ und $[\text{IPrAu-O-AuIPr}]^+$ beobachten (Gl. 3).^[87] BERTRAND verwendete für die Bildung des Goldkations im Fall der CAAC-Goldchloridkomplexe (engl. cyclic alkyl amino carbene) ein Silyliumsalz, das durch seine starke Halophilie das Chlorid abstrahierte (Gl. 4).^[88] Des Weiteren beschrieb HAMMOND die Substitution des Phthalimidliganden am Gold durch die Verwendung von Lewis- und Brønsted-Säuren (Gl. 5).^[89]

Die hauptsächliche Anwendung von Goldkatalysatoren liegt wie bereits in den vorherigen Abschnitten erwähnt in der Aktivierung der π -Bindung von Alkinen, Allenen und Alkenen. Dabei koordiniert die aktive, kationische Goldspezies an die Doppel- bzw. Dreifachbindung und aktiviert diese insofern, dass ein nukleophiler Angriff ermöglicht wird. Dabei können die verschiedensten Nucleophile an die Mehrfachbindung addiert werden. Ein bekanntes Beispiel ist die Hydroarylierung von Mesitylen (**1.19**) (Schema 1.25). Hierbei wird mit Hilfe eines Silbersalzes zunächst die kationische Goldspezies gebildet, um eine Addition des Aromaten an das Phenylacetylen zu ermöglichen.^[90]



Schema 1.25. Intermolekulare Hydroarylierung von Mesitylen.

⁸⁶ J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.

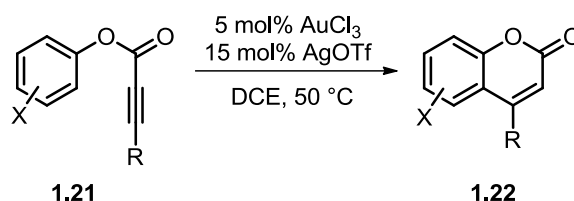
⁸⁷ S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2742-2744.

⁸⁸ V. Lavallo, G. D. Frey, S. Kousar, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 13569-3573.

⁸⁹ J. Han, N. Shimizu, Z. Lu, H. Amii, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3500-3503.

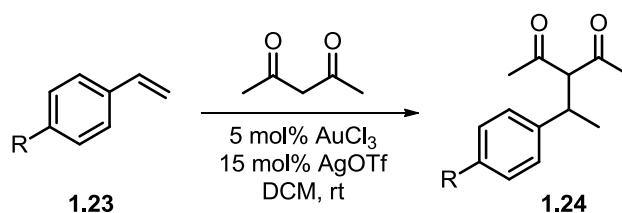
⁹⁰ M. T. Reetz, K. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485-3496.

Neben der intermolekularen Hydroarylierung ist auch die intramolekulare Variante zur Bildung von Cumarinderivaten **1.22** nach SHI und HE bekannt (Schema 1.26).^[91]



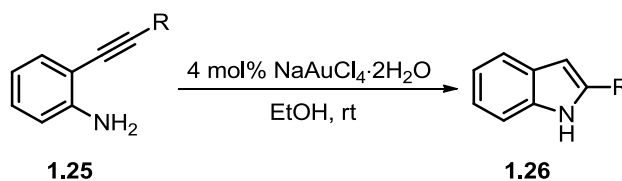
Schema 1.26. Intramolekulare Hydroarylierung zu Cumarinderivaten.

Eine weitere Methode zur C-C-Bindungsknüpfung ist die Verwendung von 1,3-Dicarbonylverbindungen. YAO und LI nehmen an, dass der Mechanismus über eine Reduktion der Au^{3+} -Spezies zu Au^+ durch das Methylenfragment verläuft (Schema 1.27). Die daraus entstehende Alkylgold(I)hydridspezies reagiert anschließend mit dem Styrolderivat **1.23** weiter.^[92]



Schema 1.27. Verwendung von 1,3-Dicarbonylverbindungen.

Bezüglich der Bildung von C-N-Bindungen wird an dieser Stelle die Anellierung von Alkynylanilinen **1.25** aufgeführt.^[93] MARINELLI konnte die Indole **1.26** nicht nur in Ethanol, sondern auch in wässrigen Lösungen herstellen. Darüber hinaus wurden durch die Verwendung elementaren Iods oder Broms auch halogenierte Derivate synthetisiert.



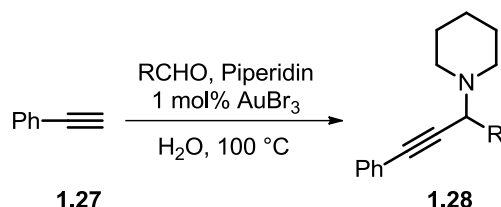
Schema 1.28. Anellierung zu substituierten Indolen.

⁹¹ Z. Shi, C. He, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3669-3671.

⁹² X. Yao, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6884-6885.

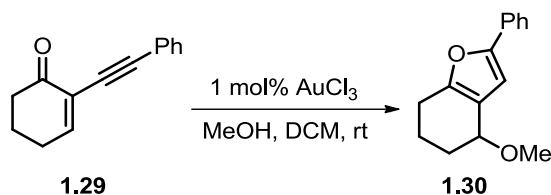
⁹³ A. Arcadi, G. Bianchi, F. Marinelli, *Synthesis* **2004**, 610-618.

WEI und LI berichteten von einer Drei-Komponenten-Reaktion zwischen einem Alkin, einem Aldehyd und einem Amin.^[94] Diese Reaktion lieferte in reinem Wasser vollständige Umsätze zum tertiären Piperidinderivat **1.28**, während in organischen Lösungsmitteln wie Toluol oder DMF eine Reihe von Nebenprodukten auftraten.



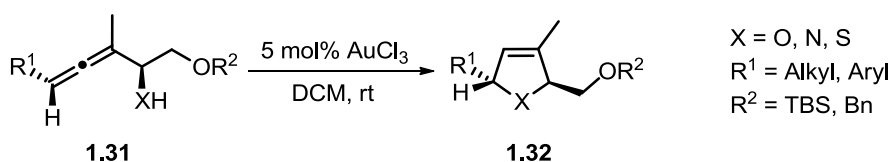
Schema 1.29. Drei-Komponenten-Reaktion zum Propargylamin.

Die Cyclisierung von Alkynylalkenonen **1.29** stellt eine Möglichkeit zur Bildung von C-O-Bindungen dar (Schema 1.30).^[95] Hierbei wird das Keton goldkatalysiert zum entsprechenden Furan **1.30** umgesetzt. Der Mechanismus soll über die Aktivierung der Dreifachbindung erfolgen, wodurch sich ein Carbokation ergibt, das vom Nucleophil abgefangen wird.



Schema 1.30. Cyclisierung zum Furan.

Neben Alkinen und Alkenen werden häufig auch Allene in der Goldkatalyse eingesetzt.^[96] So können durch entsprechende Funktionalisierungen leicht Furane, Pyrrole und Thiophene zugänglich gemacht werden (Schema 1.31). Der Vorteil der Cycloisomerisierung von Allenen beruht auf dem vollständigen Chiralitätstransfer und eignet sich daher besonders in der Naturstoffsynthese.



Schema 1.31. Cycloisomerisierung von α -Hydroxy, Amino- oder Thioallen

⁹⁴ C. Wie, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584-9585.

⁹⁵ T. Yao, X. Zhang and R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164-11165.

⁹⁶ a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537-2538; b) N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121-4123; c) N. Morita, N. Krause *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1930-1933.

1.4 Ziel dieser Arbeit

Werden heutzutage neue Verfahren entwickelt oder bestehende optimiert, geschieht dies zumeist unter den Gesichtspunkten der Nachhaltigkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit. Im Bereich der Übergangsmetallkatalyse bedeutet dies vor allem, dass Katalysatoren entwickelt werden sollten, die wiederverwendbar sind oder in umweltfreundlichen Lösungsmitteln wie Wasser bestehen können. Im besten Fall lässt sich beides miteinander vereinen.

Bereits frühere Arbeiten auf dem Gebiet der Nachhaltigkeit konnten zeigen, dass die Goldkatalyse durchaus in der Lage ist, diese Aufgaben zu erfüllen. So wurden Cycloisomerisierungen von α -Hydroxy- und Aminoallen in Wasser unter Verwendung der Tetrachlor-goldsäure beschrieben. Der Goldkatalysator konnte durch die Zugabe von Lithiumchlorid stabilisiert werden, so dass nach vollständigem Umsatz neues Substrat für weitere Umsetzungen hinzugefügt werden konnte. Allerdings war es nicht möglich, den Katalysator wiederzuverwenden, da er bei der Extraktion des Produktes mit organischen Lösungsmitteln aus dem wässrigen Medium entfernt wurde.^[97]

Weitere Studien zur Nachhaltigkeit beruhten auf der Anwendung von Mizellen in Wasser. Der Goldkatalysator war hierbei in den hydrophoben Reaktionsraum der Mizelle eingeschlossen, in dem auch die Cyclisierung stattfand. Während der Extraktion verblieb er in der Mizelle und stand für weitere Umsetzungen zur Verfügung.^[98,99]

Darüber hinaus wurden ionische Flüssigkeiten im Recycling von Goldkatalysatoren getestet. Der Katalysator wurde in ihnen derart gut stabilisiert, dass er auch nach fünf Zyklen hohe Ausbeuten erzielte. Eine Extraktion des Produktes erfolgte wie auch im Fall der Mizellen ohne nennenswerten Verlust des Katalysators.^[100]

Unter Berücksichtigung der bisherigen Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der nachhaltigen Goldkatalyse ist das Ziel dieser Doktorarbeit die Synthese von wasserlöslichen *N*-heterozyklischen Carben-Goldkomplexen. NHCs sind bekannt für ihren starken stabilisierenden Einfluss auf das Metallzentrum.^[51,52] Dies soll hier ausgenutzt werden, um

⁹⁷ C. Winter, N. Krause, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1309-1312.

⁹⁸ S. R. K. Minkler, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7966-7969.

⁹⁹ S. R. K. Minkler, N. A. Isley, D. J. Lippincott, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 724-726.

¹⁰⁰ Ö. Aksin, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1106-1112.

die Katalyse in Wasser zu ermöglichen. Die starke Hydrophilie des Komplexes soll hierbei durch den Einsatz von Ammoniumgruppen erzeugt werden, die sich am Liganden befinden (Abb. 1.8, Kapitel 2).

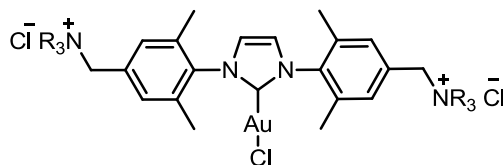


Abb. 1.8. Ammoniumsalzverknüpfter NHC-Gold(I)-Komplex.

Hierzu muss zunächst eine Synthesestrategie entwickelt werden, die die Einführung der Ammoniumsalze ermöglicht. In der Literatur gibt es lediglich eine Syntheseroute zu einem gesättigten, ammoniumsubstituierten Kupferkomplex.^[101] Es stellt sich die Frage, ob auf ähnliche Art und Weise ein ungesättigter Katalysator erzeugt werden kann. Anschließend soll das wasserlösliche Imidazoliumsalz in den entsprechenden Metallkomplex überführt werden. Bisherige Verfahren eignen sich nur für die Aurierung in organischen Lösungsmitteln, in denen wahrscheinlich weder das Salz noch der NHC-Metallkomplex löslich sein werden. Die Goldkatalysatoren sollen anschließend auf ihre katalytische Aktivität in Cycloisomerisierungsreaktionen in Wasser überprüft werden. Das wesentliche Ziel ist es, den Katalysator mehrmals verwenden zu können.

Neben symmetrischen Liganden sollen weitere unsymmetrische NHC-Goldkomplexe hergestellt werden (Kapitel 3). Ihre Synthese ist in der Regel einfacher, da sie aus mehreren Komponenten zusammengesetzt werden. Auch hier bleibt zu klären, wie die Ammoniumgruppe eingeführt werden könnte.

Abschließend sollen die Katalysatoren in der Naturstoffsynthese Anwendung finden (Kapitel 4). Hierzu eignet sich die Totalsynthese von Clausemarin A,^[102] das als Strukturmotiv ein Lacton besitzt. Dieses könnte mit Hilfe der goldkatalysierten Cyclisierung einer Alkin-carbonsäure erzeugt werden.

¹⁰¹ W. Wang, J. Wu, C. Xia, F. Li, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3440-3445.

¹⁰² D.-Y. Shen, Y.-Y. Chan, T.-L. Hwang, S.-H. Juang, S.-C. Huang, P.-C. Kuo, T. D. Thang, E.-J. Lee, A. G. Damu, T.-S. Wu, *J. Nat. Prod.*, **2014**, *77*, 1215-1223.

Kapitel 2

Ammoniumsalzverknüpfte, symmetrische NHC-Gold(I)-Komplexe

2.1 Auf dem Weg zur Nachhaltigkeit

Der Begriff der ‚Nachhaltigen Chemie‘ ist heutzutage ein vielfach verwendeter Ausdruck, der wirtschaftliche, umweltfreundliche und sichere Arbeitsbedingungen zusammenfasst. Bei der Entwicklung neuer Syntheseverfahren sollte daher auf verschiedene Faktoren geachtet werden, wie der Vermeidung von Abfällen, der Einsparung gesundheitsschädlicher Lösungsmittel und Reagenzien sowie der Einsatz erneuerbarer Rohstoffe.^[103] Diesbezüglich verfassten ANASTAS und WARNER die sogenannten zwölf Grundprinzipien der grünen Chemie, die sich mit den einzelnen Aufgaben befassen und Vorschläge zur Verbesserung der derzeitigen Praktiken bieten.^[103]

Der Einsatz von Katalysatoren zur Steigerung der Energieeffizienz ist hierbei ein wichtiger Aspekt. So ermöglichen Katalysatoren eine Verringerung der Reaktionstemperatur. Im besten Fall ist eine Reaktion bei Raumtemperatur durchführbar. Darüber hinaus kann durch Anpassung des Katalysators an das zu katalysierende System gezielt die Bildung von Nebenprodukten unterbunden werden.^[104]

¹⁰³ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.

¹⁰⁴ a) R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2007**; b) K. Schröder, K. Matyjaszewski, K. J. T. Noonan, R. T. Mathers, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1673-1686.

Katalysatoren sind jedoch zumeist kostenintensiv in der Herstellung. Daher sollte vermieden werden, dass sie nach einmaligem Einsatz entsorgt werden müssen. Um den Gebrauch von Katalysatoren somit wirtschaftlicher zu gestalten, ist ihre Wiederverwendung von großer Bedeutung. Dabei stellt die möglichst einfache Trennung von Katalysator und Produkt eine Herausforderung dar, die in den unterschiedlichsten Varianten bereits gelöst werden konnte.

Es gibt beispielsweise die Möglichkeit, den Katalysator an Trägermaterialien zu binden, die aus Silica oder Polymeren bestehen. Dadurch kann der Katalysator durch Filtration abgetrennt und wiederverwendet werden. Auch sogenannte Zwei-Phasen-Systeme stellen eine geeignete Variante dar. So können sie aus einem Gemisch aus Produkt und Wasser,^[105] Produkt und überkritischen Lösungsmitteln wie scCO_2 ^[106] oder scH_2O ^[107] oder Produkt und ionischen Flüssigkeiten^[108] bestehen.^[109] Besonders Wasser hebt sich hierbei hervor. Es ist aufgrund seines weltweiten Vorkommens kostengünstig, weder brennbar noch giftig und hat sich in einer Vielzahl an Reaktionen sogar als geeigneteres Medium gegenüber organischen Lösungsmitteln herausgestellt,^[110,111,112] wie in der Diels-Alder-Cycloaddition.^[113,114]

Um einen Einsatz des Katalysators in Wasser überhaupt zu ermöglichen, stellen wasserlösliche Liganden einen geeigneten Zugang dar. Phosphinliganden waren die ersten, die mit wasserlöslichen Funktionalitäten ausgestattet wurden. So gibt es heutzutage anionische, kationische und neutrale Liganden, die in Wasser eingesetzt werden können.^[115] Die sulfonierten Phosphinliganden stellen hierbei die am häufigsten verwendete Gruppe dar. Bereits 1958 synthetisierte CHATT hierzu den ersten wasserlöslichen, monosubstituierten Phosphinliganden, TPPMS (Mono-(natrium-*meta*-sulfonatophenyl)phosphin).^[116]

¹⁰⁵ B. Cornils, W. A. Herrman, *Aqueous-Phase Organometallic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim **2004**.

¹⁰⁶ W. Leitner, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 746-756.

¹⁰⁷ N. Akiya, P. E. Savage, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2725-2750.

¹⁰⁸ P. Wasserscheid, T. Welton, *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **2003**.

¹⁰⁹ D. J. Cole-Hamilton, *Science* **2003**, *299*, 1702-1706.

¹¹⁰ M. Lamblin, L. Nassar-Hardy, J.-C. Hierso, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 33-79.

¹¹¹ U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2772.

¹¹² C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095-3165.

¹¹³ (a) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816; (b) R. Breslow, U. Maitra, D. C. Rideout, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1901; (c) R. Breslow, U. Maitra, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1239-1240.

¹¹⁴ (a) P. A. Grieco, P. Garner, Z. He, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *25*, 1897; (b) P. A. Grieco, K. Yoshida, P. Garner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3137-3139.

¹¹⁵ K. H. Shaughnessy, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643-710.

¹¹⁶ S. Ahrland, J. Chatt, N. R. Davies, A. A. Williams, *J. Chem. Soc.* **1958**, 276-288.

Der dreifachsubstituierte Ligand, der 1975 von KUNTZ zunächst als Patent angemeldet und später publiziert wurde,^[117] ist gleichzeitig ein Beispiel für die industrielle Anwendung von wasserlöslichen Katalysatoren und wird im Hydroformylierungsprozess nach dem Ruhrchemie/Rhône-Poulenc-Verfahren eingesetzt.^[118] Hierbei wird der TPPTS-Ligand als Rhodiumkomplex in einem Zwei-Phasen-System bestehend aus Produkt und Wasser eingesetzt.

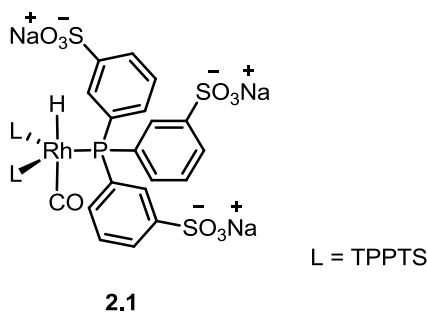
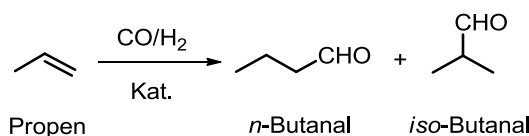


Abb. 2.1. TPPTS-substituierter Rhodiumkomplex aus dem Ruhrchemie/Rhône-Poulenc Hydroformylierungsprozess.

Durch die neunfache Sulfonierung ist der Rhodiumkatalysator stark hydrophil und das Produkt kann durch kontinuierliches Abscheiden der Produktphase abgetrennt werden.



Die Entwicklung von wasserlöslichen *N*-heterozyklischen Carben-Metallkomplexen hat sich an den Phosphinliganden orientiert und so wurden sie ebenfalls mit wasserlöslichen Gruppen verknüpft, die im weiteren Verlauf ausführlich diskutiert werden.

¹¹⁷ B. Cornils, E.G. Kuntz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 502, 177-186.

¹¹⁸ C. W. Kohlpainter, R. W. Fischer, B. Cornils, *Appl. Catal. A* **2001**, 221, 219-225.

2.2 Wasserlösliche NHC-Metallkomplexe

Nachdem ARDUENGO Anfang der 1990er Jahre erstmals ein freies, kristallines *N*-heterozyklischen Carben isolieren konnte,^[119] traten sie in der Literatur vermehrt als Organokatalysatoren und sogar in medizinischen Applikationen auf. Ihre hauptsächliche Anwendung fanden sie jedoch als Alternative zu Phosphinliganden in der Organometallchemie.^[19,20,21,22] Die Gründe dafür liegen in ihren starken σ -Donoreigenschaften und der Möglichkeit, sie durch entsprechende Funktionalisierung an die sterischen und funktionellen Gegebenheiten einer Reaktion und deren Substrate anzupassen. Darüber hinaus besitzen sie eine höhere Stabilität als die entsprechenden Phosphinkomplexe gegenüber Luft und Feuchtigkeit.^[46,55] Bestes Beispiel für die Weiterentwicklung eines Katalysators durch den Austausch eines Phosphin- gegen einen NHC-Liganden sind die GRUBBS-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation.^[120] So ist GRUBBS II dafür bekannt, deutlich einfacher handhabbar und reaktiver zu sein als sein Vorgänger.^[121] Generell weisen NHC-Übergangsmetallkomplexe eine hohe katalytische Aktivität in einer Vielzahl von Umsetzungen auf.

Dennoch war ihre Anwendung lange Zeit auf die homogene Katalyse in organischen Lösungsmitteln limitiert, bis 1997 HERRMANN erstmals einen wasserlöslichen Rhodiumkomplex veröffentlichte (Abb. 2.2). Durch die Verseifung von Ethylestern mit Kaliumhydroxid wurden Carboxylatgruppen erzeugt, die für die Wasserlöslichkeit des Komplexes verantwortlich waren.^[122]

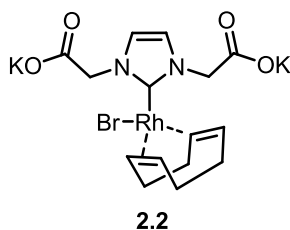


Abb. 2.2. Wasserlöslicher NHC-Rhodiumkomplex von HERRMANN.

Da hier die Carboxylatgruppen erst nach der Metallierung dargestellt wurden, dauerte es nicht lange, bis eine direkte Synthese zu einem carboxylierten Imidazoliumsalz, als Vor-

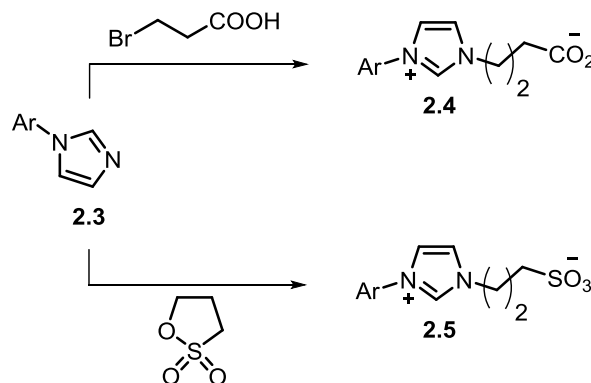
¹¹⁹ A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.

¹²⁰ S. T. Nguyen, L.K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-397.

¹²¹ M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

¹²² W. A. Herrmann, L. J. Goosen, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 357-366.

läufer des Metallkomplexes, entwickelt wurde. SHAUGHNESSY veröffentlichte hierzu einen einfachen Zugang zu sulfonierten und carboxylierten, zwitterionischen Imidazoliumsalzen, die im weiteren Verlauf ihrer Synthese in die entsprechenden Silber(I)- und Palladium(II)-Komplexe überführt wurden (Schema 2.2).^[123]



Schema 2.2. Synthese zwitterionischer Imidazoliumsalze mit Sulfonat- und Carboxylatgruppen.

Daraufhin stieg die Anzahl der Veröffentlichungen, die über wasserlösliche NHC-Metallkomplexe berichteten, von Jahr zu Jahr stetig an (Abb. 2.3) und wird voraussichtlich 2015 einen neuen Höchststand erreichen,^[124] da sich heutzutage vielseitige Möglichkeiten finden, um die Wasserlöslichkeit von NHC-Metallkomplexen zu steigern.

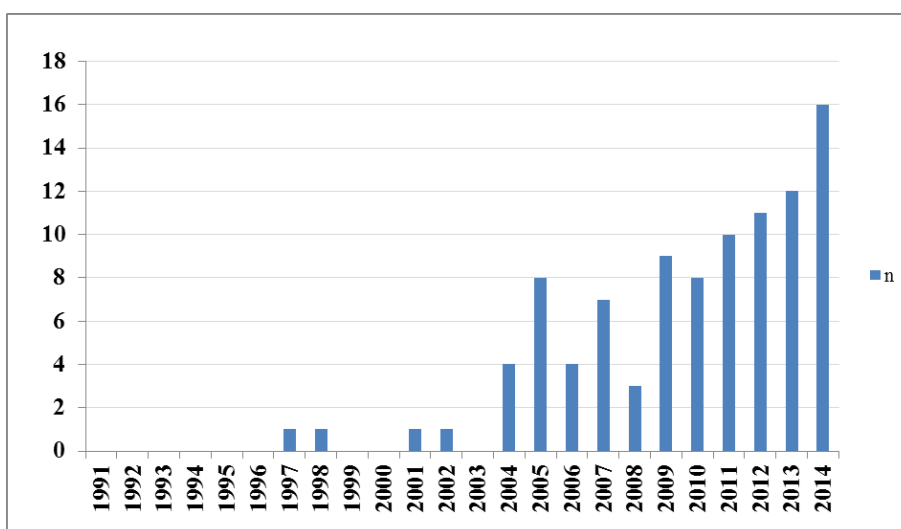


Abb. 2.3. Anzahl an Publikationen über wasserlösliche NHC-Metallkomplexe.^[125]

¹²³ L. R. Moore, S. M. Cooks, M. S. Anderson, H.-J. Schanz, S. T. Griffin, R. D. Rogers, M. C. Kirk, K. H. Shaughnessy, *Organometallics* **2006**, 25, 5151-5158.

¹²⁴ Im ersten Quartal 2015 bereits 5 Publikationen, Quelle: SciFinder.

¹²⁵ Laut SciFinder und Herrmann [129], Suchbegriff: water-soluble N-heterocyclic carbene, gefunden am 22.04.2015.

So wurden sie mit hydrophilen Silica-basierten Oberflächen^[126] und Polymeren^[126,127] verknüpft oder mit Kohlenhydraten,^[128] Alkoholen sowie ionischen Gruppen^[129] funktionalisiert. All diese Wege verfolgen dabei das Ziel, die Wasserlöslichkeit so zu verbessern, dass die Trennung von Produkt und Katalysator möglichst einfach durchzuführen und auch ein Recycling des Katalysators realisierbar ist.^[130,131]

Trotz der Vielzahl von hydrophilen Funktionalitäten gibt es bis heute nur wenige, literaturbekannte Beispiele für ammoniumsalzverknüpfte NHC-Metallkomplexe. In der Vergangenheit wurden häufig Amino- statt der Ammoniumgruppen am Imidazoliumsalz eingeführt. Diese wurden erst nach der Bildung des NHC-Metallkomplexes mit Mineralsäuren behandelt, um so die entsprechenden Ammoniumsalze zu erhalten, wie das Beispiel von ÖZDEMİR zeigt.^[132,133,134]

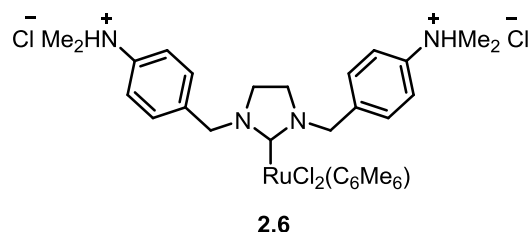


Abb. 2.4. Ammoniumsalzverknüpfter NHC-Rutheniumkomplex von ÖZDEMİR.^[132]

GRUBBS präsentierte neben den herkömmlichen Substitutionspositionen an den Seitenketten des Imidazols auch die Möglichkeit, die Aminogruppe im Rückgrat des Imidazoliumsalzes anzubringen (Abb. 2.5).^[133] Dabei konnte experimentell belegt werden, dass sich der aminosubstituierte Komplex lediglich in organischen Lösungsmitteln und der mit HCl behandelte Katalysator ausschließlich in Wasser löste.

¹²⁶ W. J. Sommer, M. Weck, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 860-873.

¹²⁷ M. T. Zarka, M. Bortenschlager, K. Wurst, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Organometallics* **2004**, 23, 4817-4820.

¹²⁸ F. Tewes, A. Schlecker, K. Harms, F. Glorius, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4593-4602.

¹²⁹ L.-A. Schaper, S. J. Hock, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 270-289.

¹³⁰ U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2751-2772.

¹³¹ K. H. Shaughnessy, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 643-710.

¹³² İ. Özdemir, B. Yiğit, B. Çetinkaya, D. Ülkü, M. N. Tahir, C. Arıcı, C., *J. Organomet. Chem.* **2001**, 633, 27-32.

¹³³ J. P. Jordan, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5152-5155.

¹³⁴ S. L. Balof, S. J. P'Pool, N. J. Berger, E. J. Valente, A. M. Shiller, H.-J. Schanz, *Dalton Trans.* **2008**, 5791-5799.

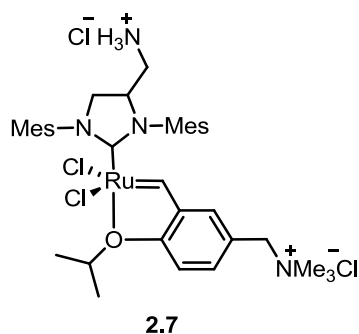


Abb. 2.5. Substitution des Rückgrats nach GRUBBS.

Dadurch haben die aminosubstituierten Komplexe den Vorteil, dass sich ihre Löslichkeit durch den pH-Wert steuern lässt. Dies konnte auch von BALOF nachvollzogen werden.^[133,134,135] Nachteilig bei dieser Variante ist jedoch der schwer zu erbringende Nachweis darüber, dass die zu katalysierende Reaktion tatsächlich Metall- und nicht etwa Brønsted-Säuren-katalysiert abläuft. Auch die Labilität der Substrate gegenüber den im Katalysator enthaltenen Mineralsäuren könnte zu Problemen führen. Des Weiteren wurde die Bildung komplexer Gemische der Katalysatoren beobachtet.^[132,134]

Zu Beginn dieser Arbeit gab es lediglich zwei Direktsynthesen zu ammoniumsalzverknüpften NHC-Metallkomplexen. Die erste wurde 2011 von WANG veröffentlicht und beschreibt die Darstellung von gesättigten SIPrCuCl-Katalysatoren, die verschiedene Alkylreste an der Ammoniumgruppe und unterschiedliche Gegenionen am Kupfer aufweisen (Abb. 2.6).

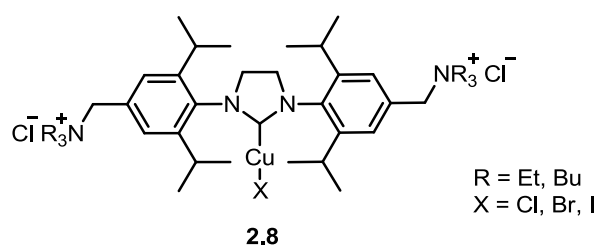


Abb. 2.6. Ammoniumsalzverknüpfter NHC-Kupferkomplex nach WANG.^[101]

Diese Komplexe wurden hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität im wässrigen Medium untersucht. Hierzu wurden sie erfolgreich in der sogenannten Klick-Chemie zur Bildung von Triazolen eingesetzt und konnten darüber hinaus wiederverwendet werden.^[101] Die zweite literaturbekannte Direktsynthese baut auf dem von WANG hergestellten Kupferkomplex auf. Die Ammoniumiodidspezies ist hierbei über ein Triazol mit dem NHC-

¹³⁵ M. A. Dunbar, S. L. Balof, A. N. Roberts, E. J. Valente, H.-J. Schanz, *Organometallics* **2011**, *30*, 199-203.

Gerüst verknüpft (Abb. 2.7).^[136] Die Hydrophilie wird durch den Einsatz von zusätzlichen Hydroxyfunktionen nochmals gesteigert.

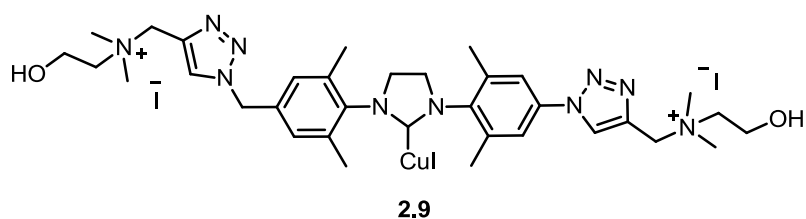


Abb. 2.7. Über ein Triazol verknüpftes Ammoniumsalz nach GAULIER.^[136]

Wird heutzutage gezielt nach wasserlöslichen NHC-Goldkatalysatoren gesucht, so finden sich in der Literatur hauptsächlich anionische Komplexe mit Carboxylat- und Sulfonatgruppen, wie das Beispiel von SILBESTRI zeigt (Abb. 2.8).^[137] Der Zugang zu kationischen NHC-Goldkomplexen wurde im Rahmen dieser Arbeit verwirklicht.

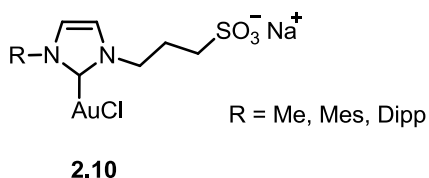


Abb. 2.8. Sulfonierte NHC-Gold(I)-Komplexe.

¹³⁶ C. Gaulier, A. Hospital, B. Legeret, A. F. Delmas, V. Aucagne, F. Cisnetti, A. Gautier, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4005-4007.

¹³⁷ G. A. Fernández, A. S. Picco, M. R. Ceolín, A. B. Chopa, G. F. Silbestri, *Organometallics* **2013**, 32, 6315-6323.

2.3 Ziel dieses Projektes

Die Synthese der ungesättigten, symmetrischen, ammoniumsalzverknüpften NHC-Goldkatalysatoren **2.12** sollte auf der Grundlage des kommerziell erhältlichen IMesAuCl-Komplexes **2.11** aufgebaut werden, der 2005 erstmals von NOLAN veröffentlicht wurde (Abb. 2.9).^[138]

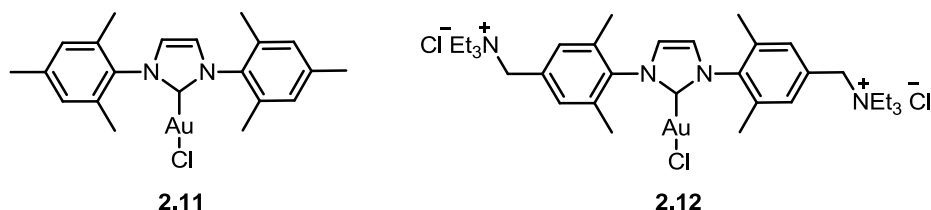
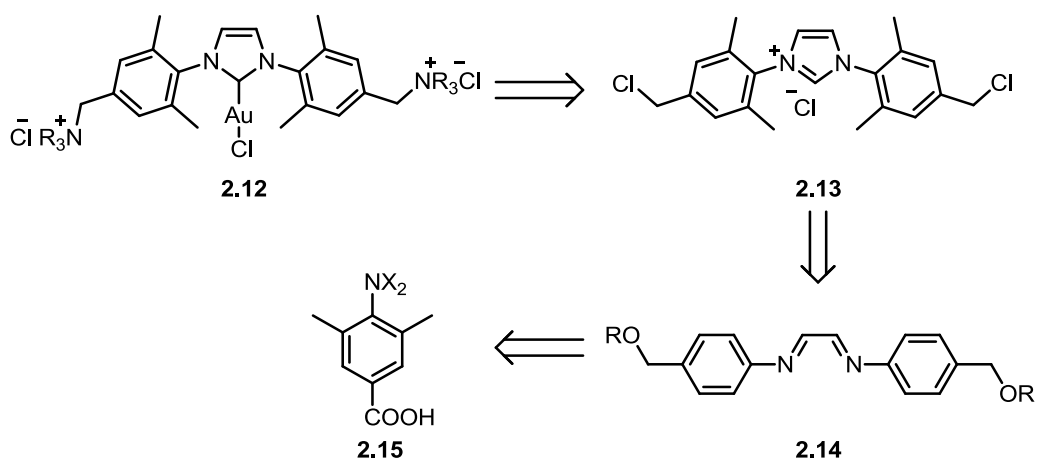


Abb. 2.9. IMesAuCl-Komplex (**2.11**) nach NOLAN, ammoniumsalzverknüpftes IMesAuCl-Derivat (**2.12**).

Für die Synthese sollte zunächst ein geeignetes Startmaterial gefunden werden. Der ammoniumsalzverknüpfte Goldkomplex **2.12** könnte ausgehend vom Imidazoliumsalz **2.13** hergestellt werden, bei dem durch eine Aminoalkylierung die Ammoniumgruppen eingeführt werden könnten. Das Chlorid **2.13** sollte durch eine Cyclisierung des Diimins **2.14** und anschließende Substitution der OH-Gruppen zugänglich sein. Das Diimin **2.14** könnte wiederum ausgehend von einem Benzoesäurederivat **2.15** synthetisiert werden. Die ausführliche Synthese wird im folgenden Abschnitt beschrieben.^[139]



Schema 2.3. Retrosynthese des ammoniumsalzsubstituierten IMesAuCl (**2.12**).

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

¹³⁹ K. Belger, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 220-225.

Die katalytische Aktivität der erzeugten Katalysatoren sollte anschließend in Cycloisomerisierungsreaktionen von Allenen und Alkinolen überprüft werden. Die Besonderheit von Allenen beruht auf den zwei kumulierten C-C-Doppelbindungen, die in direkter Nachbarschaft zueinander stehen. Diese einzigartige Propadienylstruktur, in der die zwei π -Bindungen senkrecht zueinander stehen, weist im Falle von mindestens zwei verschiedenen Substituenten eine axiale Chiralität auf (Abb. 2.10).^[140]

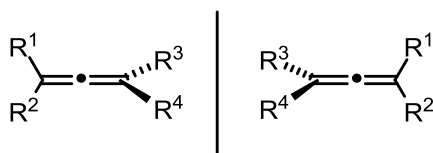


Abb. 2.10. Axiale Chiralität von Allenen.

Ihre Reaktivität wurde unter anderem in der Cyclisierung von α -Hydroxy-, Amino- und Thioallenen unter vollständigem Chiralitätstransfer zu den entsprechenden Furanen, Pyrrolen und Thiophenen untersucht.^[96] Dieses effiziente Verfahren zur Darstellung chiraler Heterozyklen ist besonders wertvoll in der Naturstoffsynthese. So konnten bereits diverse pharmazeutisch relevante Verbindungen durch sie erzeugt werden (Abb. 2.11), wie das (-)-Isochrysocticin **2.16**,^[141] das eine inhibierende Wirkung auf HL-60 Leukämiezellen aufweist^[142] oder das (+)-Varitriol **2.17**,^[143] das über eine hohe Wirksamkeit gegenüber Brust- und Nierenkrebs sowie Tumoren des zentralen Nervensystems verfügt.^[144]

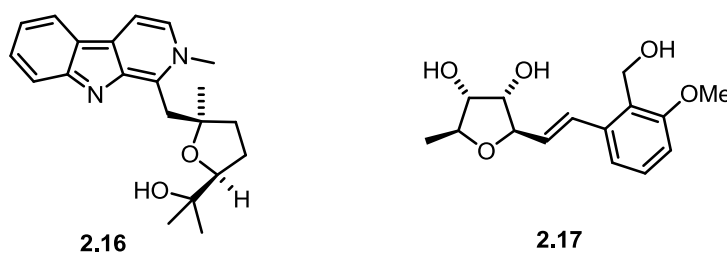


Abb. 2.11. (-)-Isochrysocticin (**2.16**), (+)-Varitriol (**2.17**).

Neben den Allenen sollten ebenfalls Alkindiole mit Hilfe der hier dargestellten Goldkatalysatoren cyclisiert werden. Die dabei entstehenden Spirozyklen sind besonders wegen ihrer auffälligen Struktur attraktiv. So handelt es sich um Systeme, in denen zwei Zyklen

¹⁴⁰ M. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259-27.

¹⁴¹ F. Volz, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1519-1521

¹⁴² J. N. Peng, X. Z. Feng, Q. T. Zheng and X. T. Liang, *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1119.

¹⁴³ T. Sun, C. Deutsch, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5965-5970.

¹⁴⁴ J. Malmstrøm, C. Christophersen, A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. Justicia, A. Rosales, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 364-367.

über ein gemeinsames Kohlenstoffatom, dem so genannten Spiroatom, miteinander verbunden sind. Die Ringgröße der jeweiligen Zyklen kann hierbei variieren. Sie sind häufig in komplexen Naturstoffen zu finden, wie dem Hippuristanol **2.18**, das sehr niedrige IC₅₀-Werte gegenüber Blut-, Lungen-, Darm- und Hautkrebszellen aufweist.^[145]

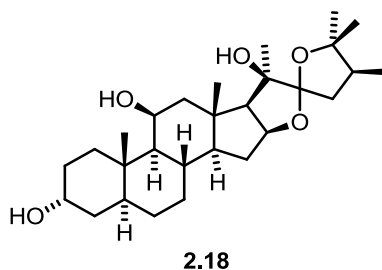


Abb. 2.12. Hippuristanol (2.18).

¹⁴⁵ N. González, M. A. Barral, J. Rodríguez, C. Jiménez, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3487-3497.

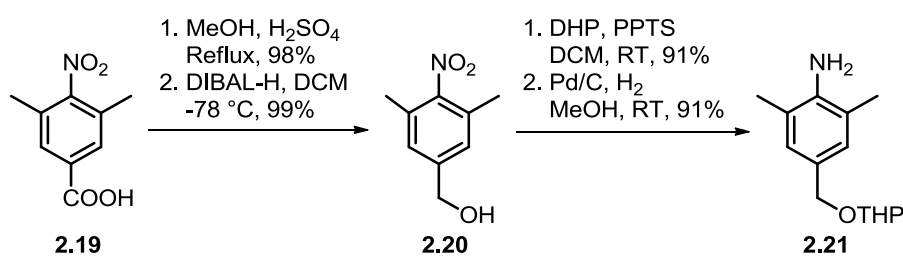
2.4 Ergebnisse und Diskussion

2.4.1 Synthese der ammoniumsalzverknüpften NHC-Goldkomplexe

Auf der Suche nach einem geeigneten Startmaterial für die Synthese der NHC-Goldkomplexe **2.12** wurde zunächst die 4-Amino-3,5-dimethylbenzoesäure untersucht, da für die Bildung des Diimins **2.14** ein Anilin benötigt wird. Aufgrund der hohen Nucleophilie des Stickstoffs kam es jedoch während der ersten Stufen zum Diimin zur Bildung von Nebenprodukten. Auch die Schützung der Aminogruppe, während der Funktionalisierung am Aromaten, blieb erfolglos.

Daher wurde auf eine weniger reaktive funktionelle Gruppe zurückgegriffen, und die Synthese der ammoniumsalzverknüpften IMes-Liganden begann mit der kommerziell erhältlichen 3,5-Dimethyl-4-nitro-1-benzoesäure **2.19**. Diese wurde zunächst unter FISCHER-Bedingungen in Methanol mit katalytischen Mengen Schwefelsäure verestert und der erhaltene Methylester anschließend mit DIBAL-H (Diisobutylaluminiumhydrid) reduziert (Schema 2.4). Beide Reaktionen verliefen mit quantitativen Ausbeuten. Es wurde darüber hinaus ebenfalls LiAlH_4 zur Reduktion eingesetzt. Auch hier erfolgte die Reaktion mit quantitativer Ausbeute, jedoch musste das Produkt **2.20** zusätzlich säulenchromatographisch gereinigt werden. Dies war mit DIBAL-H nicht erforderlich.

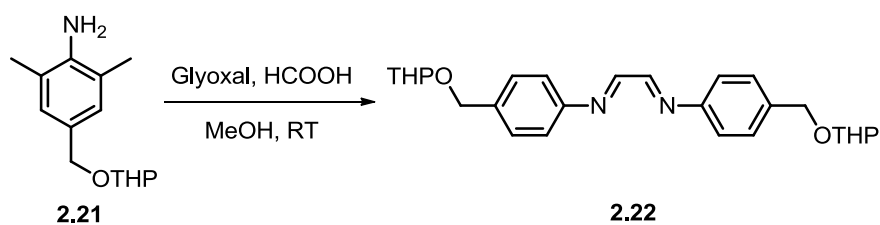
Der entsprechende Alkohol **2.20** wurde dann mit DHP (Dihydropyran) zum THP-Ether (Tetrahydropyran) geschützt. Andere Schutzgruppen, wie Silylether oder Acetat, führten in der nachfolgenden Glyoxalreaktion zu komplexen Produktgemischen. Anschließend wurde die Nitrogruppe in Gegenwart von Palladium auf Kohle hydriert, und ergab das Benzylamin **2.21**. Beide Schritte konnten mit sehr guten Ausbeuten von 91% durchgeführt werden.



Schema 2.4. Synthese des Anilins **2.21**.

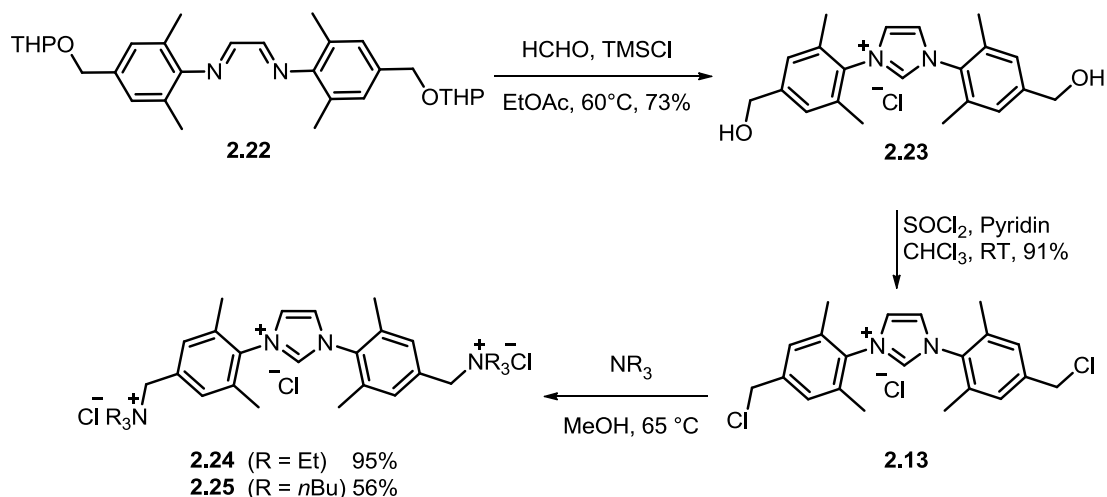
Das Benzylamin **2.21** wurde daraufhin unter Verwendung von Glyoxal und katalytischen Mengen Ameisensäure mit 62% Ausbeute in das Diimin **2.22** überführt. Hierbei war es notwendig, die Reaktion spätestens nach einer Stunde abzubrechen, da längere Reaktionszeiten zu Ausbeuteverlusten führten (Tabelle 2.1, Eintrag 1 und 2). Bereits nach zwei Stunden konnte nur noch eine Ausbeute von 39% isoliert werden (Eintrag 3); nach 24 Stunden entsprechend weniger (29% Ausbeute des Diimins **2.22**, Eintrag 4). Durch eine Erhöhung der Äquivalente des Benzylamins **2.21** konnte die Ausbeute des Diimins **2.22** nochmals auf 88% gesteigert werden (Eintrag 5). Da dies allerdings nicht ökonomisch war, wurde von einer Anwendung dieser Methode abgesehen.

Tabelle 2.1. Optimierung der Kondensationsreaktion von Glyoxal und Anilin **2.21**.



Eintrag	Äq. Glyoxal	Äq. Anilin	Reaktionsdauer in h	Ausbeute in %
1	1	2	0.5	63
2	1	2	1.0	62
3	1	2	2.0	39
4	1	2	24	28
5	1	4	1.0	88

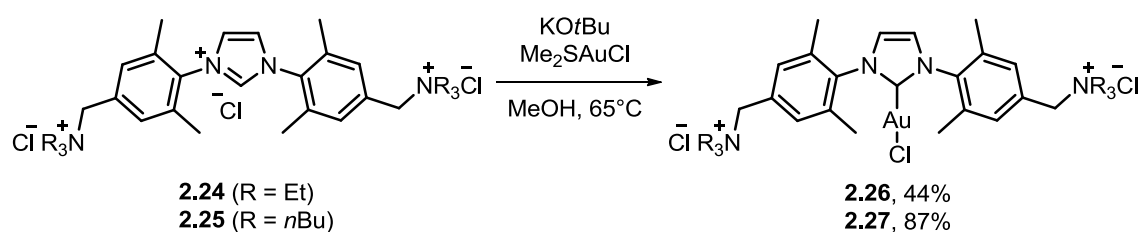
Des Weiteren stellte sich heraus, dass das isolierte Diimin **2.22** hitzeempfindlich ist und sich im festen Zustand oberhalb von 30 °C zersetzt. Dies war deutlich zu beobachten, da sich der leuchtend gelbe Feststoff in ein schwarzes Öl umwandelte. Nur in Lösung mit EtOAc schien es bei höheren Temperaturen stabil zu sein. Die nachfolgende Zyklisierung konnte daher in Gegenwart von Paraformaldehyd und TMSCl bei 60 °C in EtOAc durchgeführt werden (Schema 2.5). Da hierbei Chlorwasserstoff *in situ* erzeugt wird, war zeitgleich die Abspaltung der THP-Schutzgruppe begünstigt, wodurch das Diol **2.23** in einer Eintopfsynthese mit 73% Ausbeute erhalten wurde.



Schema 2.5. Synthese der wasserlöslichen Imidazoliumsalze **2.24** und **2.25**.

Die Umsetzung von **2.23** zum entsprechenden Dichlorid **2.12** erfolgte mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen Pyridin (91% Ausbeute). Die anschließende Aminoalkylierung mit Triethylamin oder Tri-*n*-butylamin ergab die gewünschten, wasserlöslichen Ammoniumsalze **2.24** mit 95% und **2.25** mit 56% Ausbeute.

Aufgrund der geringen Löslichkeit von **2.24** und **2.25** in organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan oder Aceton, in denen die Aurierung üblicherweise durchgeführt wird, wurde als Alternative die Vorschrift von WANG^[101] verwendet, die eine ähnliche Reaktion mit CuCl in Methanol beschreibt. Die Umsetzung der Imidazoliumsalze mit Dimethylsulfidgold(I)chlorid und Kalium-*tert*-butanolat in Methanol ergab die gewünschten ammoniumsalzverknüpften Gold(I)-Komplexe **2.26** und **2.27** mit 44 und 87% Ausbeute (Schema 2.6). Hierbei wurde durch die starke Base das Carben *in situ* dargestellt und direkt von dem Dimethylsulfidgoldkomplex abgefangen.

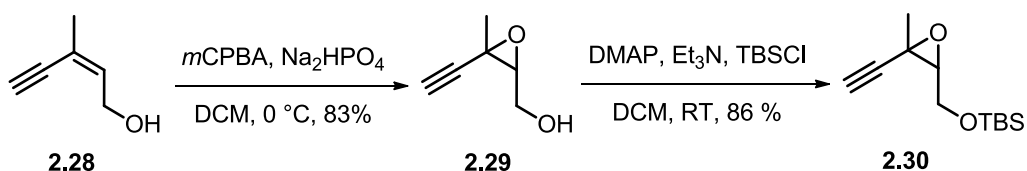


Schema 2.6. Darstellung der Gold(I)chlorid-Komplexe **2.26** und **2.27**.

Die beiden ammoniumsalzverknüpften IMesAuCl-Komplexe wurden anschließend auf ihre katalytische Aktivität in Wasser untersucht.

2.4.2 Synthese der α -Hydroxyallene und Alkindiole

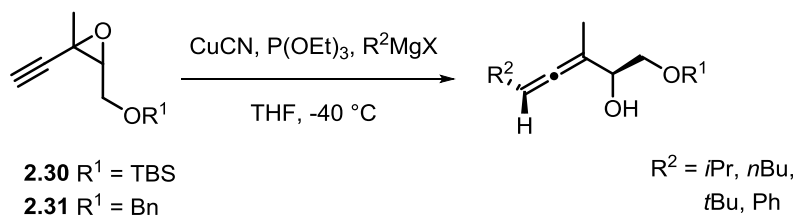
Die hier dargestellten wasserlöslichen Goldkomplexe **2.26** und **2.27** sollten hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität in Cycloisomerisierungsreaktionen von α -Hydroxyallen und Alkinolen untersucht werden. Hierzu wurden die Allene nach folgenden Schemata synthetisiert (Schema 2.7, Schema 2.8).



Schema 2.7. Synthese des TBS-geschützten 3-Ethynylloxiran-2-ylmethanol **2.30**.

Zunächst wurde das kommerziell erhältliche (*Z*)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol **2.28** in Gegenwart von *m*CPBA (*meta*-Chlorperbenzoesäure) und Dinatriumhydrogenphosphat mit einer Ausbeute von 83% epoxidiert. Das Oxiran **2.29** wurde anschließend unter Verwendung von TBSCl, DMAP (Dimethylaminopyridin) und Triethylamin geschützt (86% Ausbeute). Das benzylgeschützte Derivat **2.31** stand aus vorangegangenen Arbeiten der Arbeitsgruppe zur Verfügung. Es wurde mit Hilfe von Benzylbromid und Natriumhydrid ausgehend vom Alkohol **2.29** synthetisiert.

Für die Darstellung des α -Hydroxyallens wurde die Methode von KRAUSE verwendet.^[146] Hierbei wurden stöchiometrische Mengen des Kupfer(I)cyanids eingesetzt, die mit dem entsprechenden Grignard-Reagenz einen Magnesium-Cuprat-Komplex bilden, und in einer S_N2'-Reaktion das gewünschte Allen erzeugen. Das Triethylphosphit wirkt der kupfervermittelten Epimerisierung des Allens entgegen.



Schema 2.8. Synthese eines α -Hydroxyallens.

¹⁴⁶ C. Deutsch, A. Hoffmann-Röder, A. Domke, N. Krause; *Synlett* **2007**, 737-740.

Mit Hilfe dieser Methode konnten folgende Allene erfolgreich synthetisiert werden (Abb. 2.13). Diese sollten anschließend in der goldkatalysierten Cycloisomerisierung zu Furanen umgesetzt werden.

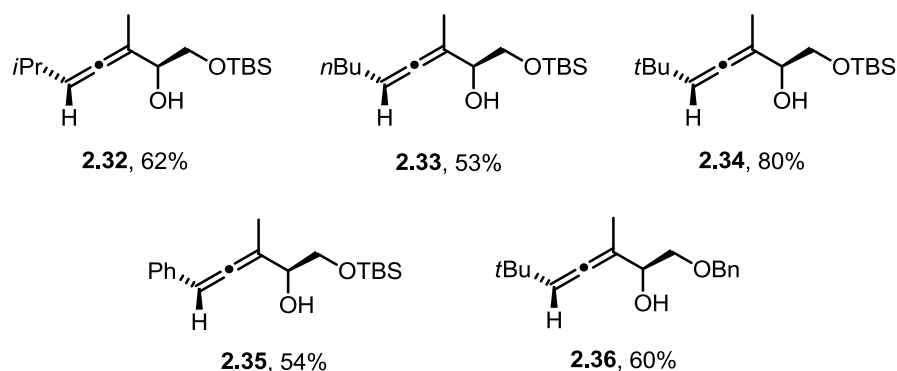
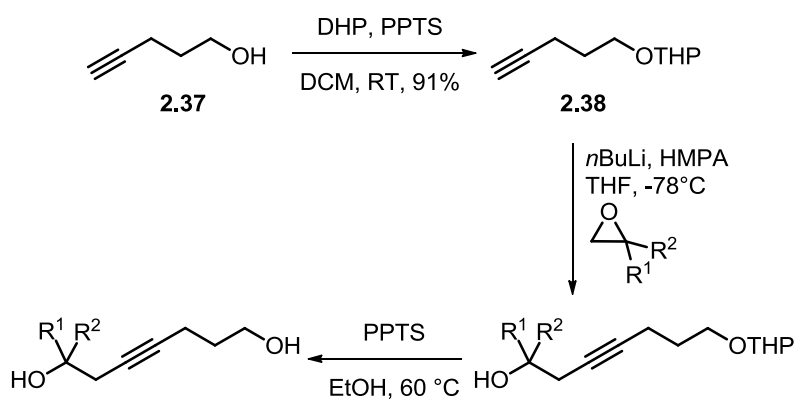


Abb. 2.13. Zur Untersuchung der katalytischen Aktivität dargestellte Allene.

Um die Alkinole zu synthetisieren, wurde zunächst die Hydroxygruppe des Pent-4-in-1-ol **2.37** geschützt (Schema 2.9). Dieses wurde anschließend mit *n*BuLi am terminalen Kohlenstoffatom des Alkins deprotoniert und mit dem entsprechenden Oxiran umgesetzt. Im letzten Schritt wurde die THP-Schutzgruppe entfernt, um das Diol zu erhalten.



Schema 2.9. Synthese eines Alkindiols.

Somit wurden folgende Alkinole synthetisiert, die nachfolgend unter Verwendung der Goldkatalyse zu Spiroverbindungen cyclisiert wurden (Abb. 2.14).

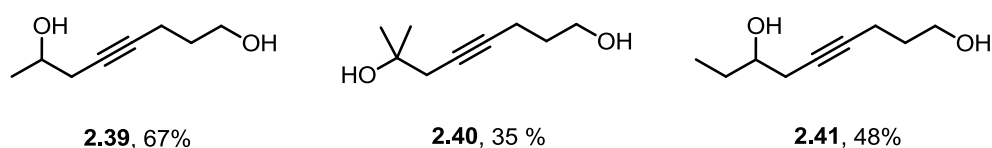


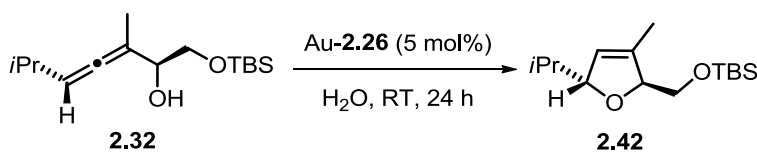
Abb. 2.14. Zur Untersuchung der katalytischen Aktivität zur Verfügung stehende Alkinole. (Die Ausbeuten beziehen sich auf die zwei letzten Synthesestufen aus Schema 2.9).

2.4.3 Untersuchung der katalytischen Aktivität ammoniumsalzverknüpfter NHC-Goldkomplexe

Um die katalytische Aktivität der Goldkatalysatoren **2.26** und **2.27** in Wasser näher zu untersuchen, wurden zum Einen die goldkatalysierte Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen zu den entsprechenden Dihydrofuranen und zum Anderen die Cyclisierung von Alkindiolen in die daraus folgenden Spiroverbindungen gewählt. Beide Reaktionen sind im Arbeitskreis KRAUSE entwickelt und optimiert worden.^[147,148]

Da Goldchlorokomplexe in organischen Lösungsmitteln im Allgemeinen mit Hilfe eines Silber(I)salzes unter Abscheidung von Silberchlorid in ihre katalytisch aktive Spezies überführt werden, wurde zunächst untersucht, welches Gegenion in Wasser die besten Resultate hervorbringt. Hierzu wurden die drei gängigsten Silber(I)salze, AgOTf, AgBF₄ und AgSbF₆, verwendet (Tabelle 2.2).

Tabelle 2.2. Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen **2.32 zu Furan **2.42** in Gegenwart verschiedener Silbersalze.^[a]**



Eintrag	Silbersalz (15 mol%)	Ausbeute in %
1	AgSbF ₆	67
2	AgBF ₄	14
3	AgOTf	11
4	-	98

^[a]Isolierte Ausbeuten.

Für diese ersten Untersuchungen wurde die Cycloisomerisierung des α -Hydroxyallens **2.32** zum Dihydrofuran **2.42** in Gegenwart von 5 mol% des Goldkomplexes **2.26** in Wasser bei Raumtemperatur gewählt. Da die Chloridionen der Ammoniumsalze am NHC-Gerüst ebenfalls substituiert werden können, wurde die dreifache Menge des jeweiligen Silbersalzes im Verhältnis zum Katalysator eingesetzt. So konnte ein quantitativer Austausch gewährleistet werden.

¹⁴⁷ a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2537-2538; b) C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett* **2007**, 1790-1794; c) N. Krause, V. Belting, C. Deutsch, J. Erdsack, H.-T. Fan, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Morita, F. Volz, *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 1063-1069.

¹⁴⁸ a) V. Belting, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4489-4492; b) Doktorarbeit Volker Belting, TU Dortmund **2011**.

Die Verwendung von 15 mol% AgSbF₆ erzielte nach 24 Stunden Reaktionsdauer eine Ausbeute von 67%. Der Zusatz von AgBF₄ führte lediglich zu einer Ausbeute von 14%, während mit AgOTf immerhin noch 11% erreicht wurden. AgSbF₆ ergab ohne den Zusatz von **2.26** bei Raumtemperatur eine insignifikante Ausbeute von 4%. Wurde hingegen der Goldkatalysator **2.26** ohne jegliches Silberadditiv genutzt, konnte nach 24 Stunden eine exzellente Ausbeute von 98% erhalten werden. Somit ergibt sich für die Goldkatalyse in Wasser, dass ein Austausch des Gegenions zu erheblichen Ausbeuteverlusten führt und für weitere Untersuchungen auf die Zugabe eines Silbersalzes verzichtet wurde.

Diese Beobachtungen wurden ebenfalls von anderen Arbeitsgruppen getätigt. So beschrieb CADIerno 2013 bei seinen Studien zur goldkatalysierten Cyclisierung von Acetylen-carbonsäuren, dass ein Austausch des Chlorids nicht notwendig ist, und vermutete, dass die Dissoziation von Chlorid im wässrigen Medium ausreicht, um die kationische Goldspezies zu erzeugen.^[149] Zudem fand er heraus, dass ein NHC-Ligand für die katalytische Aktivität in Wasser dringend erforderlich ist, um das Goldkation zu stabilisieren, da Versuche mit AuCl₃ und AuCl zu deutlich geringeren Ausbeuten führten. Auch die Arbeitsgruppe von LI beobachtete bei der Verwendung des IPrAuCl-Komplexes in der goldkatalysierten Hydrtisierung von Alkinen im wässrigen Medium, dass der neutrale Goldchloridkomplex die besten Ergebnisse lieferte.^[150] Sie veröffentlichten hierzu einen Mechanismus, in dem der NHCAuCl-Komplex mit seinem NHCAu⁺-Kation im Gleichgewicht steht. Da sich die Hydratisierung nach Zugabe von NaCl verlangsamte, das Gleichgewicht also auf Seiten des Chlorokomplexes lag, sahen sie sich in ihrer Hypothese bestätigt.

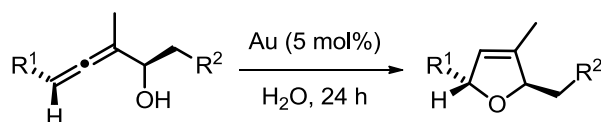
Ein Vergleich der beiden Goldkomplexe **2.26** und **2.27** bei Raumtemperatur in Wasser zeigte eine erhöhte Reaktivität des triethylammoniumsubstituierten Katalysators gegenüber seinem tri-*n*-butylammoniumverknüpften Pendant. Dies äußerte sich in einer verlängerten Reaktionszeit von 48 Stunden für die vollständige Umsetzung des Allens **2.32** zum Dihydrofuran **2.42**. Daher wurde für zukünftige Untersuchungen von **2.27** die Reaktions-temperatur auf 40 °C erhöht, um die Reaktionsdauer auf 24 Stunden zu senken.

¹⁴⁹ E. Thomás-Mendivil, P. Y. Toullec, J. Borge, S. Conejero, V. Michelet, V. Cadierno, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 3086-3098.

¹⁵⁰ F. Li, N. Wang, L. Lu, G. Zhu, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3538-3546.

In Tabelle 2.3 sind die Ergebnisse für die Cyclisierung verschiedener Allene aufgeführt. Es zeigte sich, dass beide Katalysatoren in Wasser durchweg gute bis sehr gute Resultate lieferten.

Tabelle 2.3. Cycloisomerisierung verschiedener α -Hydroxyallene in Gegenwart der ammoniumsalzverknüpften Goldkatalysatoren **2.26 und **2.27** in Wasser.**



Eintrag	Substrat	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute in % mit 2.26 ^[a,b]	Ausbeute in % mit 2.27 ^[a,c]
1	2.32	<i>i</i> Pr	OTBS	2.42	97	82
2	2.33	<i>n</i> Bu	OTBS	2.43	86	69
3	2.34	<i>t</i> Bu	OTBS	2.44	88	92 ^[d]
4	2.35	Ph	OTBS	2.45	89	72 ^[d]
5	2.36	<i>t</i> Bu	OBn	2.46	98	87

^[a]Isolierte Ausbeuten; ^[b]Bei RT; ^[c]Bei 40°C; ^[d]48 h Reaktionszeit.

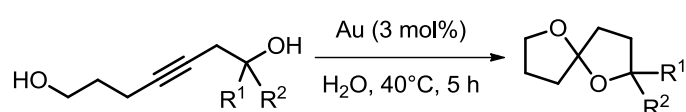
So ergaben sich für **2.26** Ausbeuten im Bereich von 86-98% und für **2.27** 69-92%. Lediglich **2.27** benötigte trotz erhöhter Temperatur teilweise längere Reaktionszeiten von 48 Stunden, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen (Eintrag 2 und 3). Insgesamt konnte die katalytische Aktivität der ammoniumsalzverknüpften Goldkomplexe in Wasser eindeutig nachgewiesen werden.

In einer weiteren Studie sollte der Einfluss der Ammoniumgruppen auf die katalytische Aktivität des Goldkomplexes untersucht werden. Hierzu wurde der ammoniumsalzsubstituierte IMesAuCl-Komplex mit dem kommerziell erhältlichen IMesAuCl in der Cycloisomerisierungsreaktion von Allen **2.32** zu Dihydrofuran **2.42** verglichen. Da es in Wasser zu einer sofortigen Zersetzung des IMesAuCl-Katalysators kam, wurde nach einem Lösungsmittel gesucht, in dem sich beide Katalysatoren sowohl lösten als auch stabil waren. In DCM, DMSO oder DMF zersetzte sich entweder einer der Katalysatoren innerhalb weniger Minuten oder er konnte darin nicht vollständig gelöst werden. Nur Methanol schien ein geeignetes Lösungsmittel für beide Komplexe zu sein. Der IMesAuCl-Komplex konnte innerhalb weniger Stunden (4 h) bei Raumtemperatur einen vollständigen Umsatz erreichen, während der ammoniumsalzverknüpfte Komplex für die Umsetzung eine ähnlich lange Reaktionszeit (20 h) wie in Wasser benötigte. Offensichtlich haben die Ammonium-

gruppen einen Einfluss auf das katalytische Zentrum des NHC-Metallkomplexes, ob sie allerdings über diese Distanz elektronischen Ursprungs oder eher sterischer Natur sind, bleibt offen.

Darüber hinaus konnten die ammoniumsalzverknüpften Goldkatalysatoren **2.26** und **2.27** erfolgreich in der Cycloisomerisierung von Alkindiolen zu Spirozyklen angewendet werden (Tabelle 2.4). Hierzu wurden 3 mol% der Katalysatoren bei 40 °C in Wasser eingesetzt.

Tabelle 2.4. Cycloisomerisierung von Alkindiolen zu Spirozyklen in Gegenwart der ammoniumsalzverknüpften Goldkatalysatoren 2.26 und 2.27 in Wasser.^[a]



Eintrag	Edukt	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute in % mit 2.26	Ausbeute in % mit 2.27
1	2.39	Me	H	2.47	61	58
2	2.40	Et	H	2.48	76	73
3	2.41	Me	Me	2.49	55	50

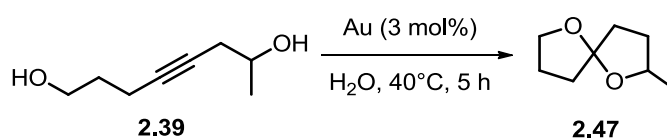
^[a]Isolierte Ausbeuten.

Die eher moderaten Ausbeuten im Vergleich zu den Allenen sind durch eine Zersetzung des Startmaterials in Wasser begründet. Interessanterweise wurde hierbei die Bildung des Hydratisierungsproduktes des Alkins trotz des großen Wasserüberschusses nicht beobachtet. Stattdessen ist zu erkennen, dass die einfachsubstituierten Alkine (Eintrag 1 und 2) bessere Ausbeuten liefern als das zweifachsubstituierte (Eintrag 3) und dass im Gegensatz zu den Allenen der Unterschied zwischen den beiden Katalysatoren **2.26** und **2.27** gering ist.

2.4.4 Das Recycling der NHC-Goldkomplexe

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit lag das Hauptaugenmerk auf der Wiederverwendbarkeit der Katalysatoren. So sollte die wässrige Katalysatorlösung durch Extraktion des Produktes mit Pentan oder Ether beliebig oft wiederverwendet werden.

Tabelle 2.5. Cycloisomerisierung von Alkindiol **2.39 zu Spirozyklus **2.47** in Gegenwart von ammoniumsalzverknüpften Goldkatalysatoren **2.26** und **2.27** in Wasser.^[a]**



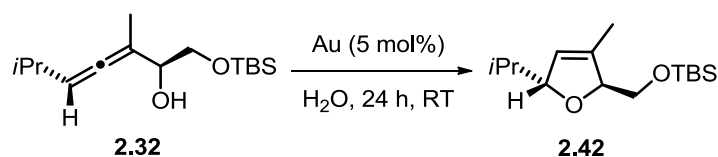
Zyklus	Ausbeute in % mit 2.26	Ausbeute in % mit 2.27
1	62	67
2	68	70
3	69	70
4	68	48
5	65	39

^[a]Ausbeuten per ¹H NMR mit DMF als Standard bestimmt.

Die Cycloisomerisierung des Alkyndiols **2.39** zur Spiroverbindung **2.47** konnte fünfmal mit guten Ausbeuten von 62-69% für **2.26** und 39-70% für **2.27** durchgeführt werden (Tabelle 2.5). Im letzteren Fall sank die Ausbeute im vierten und fünften Zyklus, aufgrund des hier nicht mehr vollständigen Umsatzes, erheblich.

Darüber hinaus wurden die Goldkatalysatoren **2.26** und **2.27** auch in der Umsetzung mit dem Allen **2.32** zum Dihydrofuran **2.42** auf ihre Wiederverwendbarkeit hin untersucht (Tabelle 2.6). Hierbei wurde ebenso wie im Fall der Spiroverbindungen das Furan mit Hilfe von Pentan und Ether extrahiert und die ‚leere‘ wässrige Katalysatorlösung anschließend mit neuem Substrat beladen.

Tabelle 2.6. Cycloisomerisierung des α -Hydroxyallens **2.32** zum Dihydrofuran **2.42** in Gegenwart der ammoniumsalzverknüpften Goldkatalysatoren **2.26** und **2.27** in Wasser.



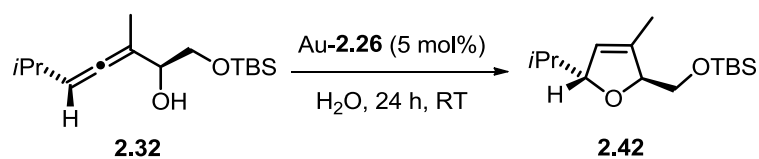
Zyklus	Ausbeute in % mit 2.26 ^[a,b]	Ausbeute in % mit 2.27 ^[a,c]
1	97 (98)	82 (87)
2	94 (95)	76 (82)
3	82 (91)	75 (81)
4	80 (89)	74 (79)
5	78 (83)	71 (78)

^[a]Isolierte Ausbeuten; ^[b]bei RT; ^[c]bei 40°C; Ausbeuten in Klammern wurden per ¹H NMR mit Toluol als Standard bestimmt.

Es zeigte sich, dass beide Goldkatalysatoren über fünf Zyklen gute bis sehr gute Ausbeuten von 78–97% (**2.26**) und 71–82% (**2.27**) für **2.42** lieferten. Allerdings litten beide unter einem geringen Verlust der katalytischen Aktivität, welcher durch einen langsamen Zerfall des Katalysators beobachtet werden konnte. Dieser Zerfall gestaltete sich in Form einer violetten Lösung. Mittels DLS (Dynamische Lichtstreuung) konnte nachgewiesen werden, dass es sich dabei um Goldnanopartikel mit einer Größenverteilung von 10-150 nm handelt. Im vorherigen Fall (Tabelle 2.5), in dem ebenfalls eine starke Abnahme der katalytischen Aktivität für Katalysator **2.27** zu sehen war, konnte die Bildung der violetten Färbung nicht beobachtet werden, vermutlich aufgrund der geringen Reaktionszeit des Allens im Vergleich zum Allen.

Für das Recycling mit den Allen wurde nach einem geeigneten Additiv gesucht, das die Zersetzung der Katalysatoren unterbinden sollte. In einer vorherigen Doktorarbeit wurde herausgestellt, dass Lithiumchlorid einfache Goldkatalysatoren wie H₂AuCl₄ in Wasser stabilisieren kann.^[97] Die Zugabe dieses Reagenzes zum ammoniumsalzverknüpften Gold(I)-Komplex **2.26** lieferte konstant hohe Ausbeuten von etwa 90% über fünf Zyklen für die Cycloisomerisierung von Allenol **2.32** zu Dihydrofuran **2.42** (Tabelle 2.7). Zudem konnte unter diesen Bedingungen keine Zersetzung von **2.26** zu Goldnanopartikeln beobachtet werden.

Tabelle 2.7. Effekt von Lithiumchlorid auf die Cyclisierung von Allen 2.32 katalysiert durch 2.26 in Wasser bei RT in 24 h.



Eintrag	Ausbeute in % ohne LiCl ^[a]	Ausbeute in % mit LiCl ^[a]
1	98	90
2	95	90
3	91	91
4	89	94
5	83	93

^[a]Ausbeuten wurden per ¹H NMR mit Toluol als Standard bestimmt.

Um herauszufinden, ob diese Stabilisierung auf einem kationischen oder einem anionischen Effekt beruht, wurde die Cycloisomerisierung des Allens **2.32** mit Katalysator **2.26** in Gegenwart verschiedener Alkalimetallchloride durchgeführt (Abb. 2.15). Obwohl Natrium- und Kaliumchlorid den Katalysator ebenfalls stabilisierten, also keine Bildung der Goldnanopartikel stattfand, waren die Ausbeuten sehr ähnlich zu denen, die unter salzfreien Bedingungen beobachtet wurden. Im Gegensatz dazu hat der Zusatz von Lithiumchlorid die Ausbeuten verbessert.

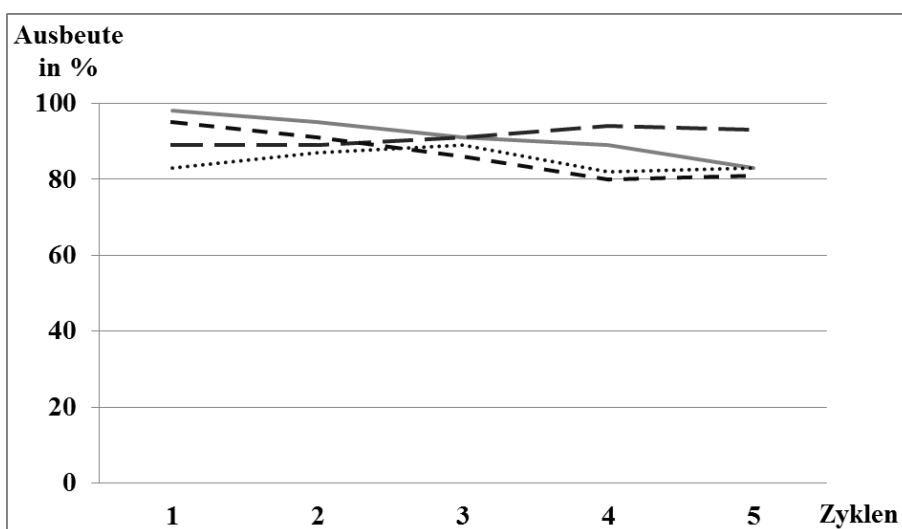


Abb. 2.15. Effekt von Alkalimetallchloriden (1.0 M Lösung) auf die Cyclisierung von Allen 2.32 katalysiert durch 2.26 (5 mol%) in Wasser bei RT in 24 h; (—) ohne Salz, (- -) LiCl, (- · -) NaCl, (.....) KCl (Ausbeuten per ¹H NMR mit Toluol als Standard bestimmt).

Die entsprechenden Studien mit verschiedenen Lithiumsalzen wiesen einen starken Anioneneffekt auf (Abb. 2.16). Während hohe Ausbeuten von **2.42** mit Lithiumchlorid und Lithiumbromid über fünf Zyklen erreicht wurden, nahm die Reaktivität des Goldkatalysators in Gegenwart von Lithiumacetat nach dem dritten Zyklus dramatisch ab. Zudem bildete sich unmittelbar nach der Zugabe von Lithiumiodid ein weiß, gelblicher Niederschlag, der die sofortige Inhibierung des Komplexes zur Folge hatte.

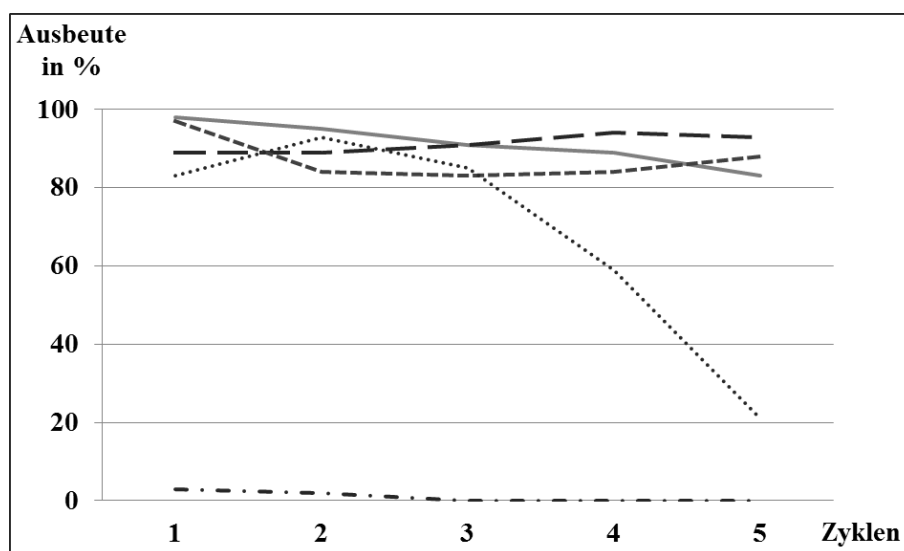


Abb. 2.16. Effekt von Lithiumsalzen (1.0 M Lösung) auf die Cyclisierung von Allen **2.32** katalysiert durch **2.26** (5 mol%) in Wasser bei RT in 24 h; (—) ohne Salz, (- - -) LiCl, (- - -) LiBr, (.....) LiOAc, (- . -) LiI; (Ausbeuten per ^1H NMR mit Toluol als Standard bestimmt).

Dieser starke anionische Effekt beruht wahrscheinlich auf einem Austausch des Gegenions am Gold, der durch die Detektion der Gold(I)iodidspezies (berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{AuI} [\text{M}]^{2+}$ 414.1446; gefunden 414.1450) und der entsprechenden Gold(I)bromidspezies (berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{AuBr} [\text{M}]^{2+}$ 390.1515; gefunden 390.1534) per ESI-HRMS nachgewiesen wurde. Versuche, die entsprechende Gold(I)acetatspezies zu finden, scheiterten, vermutlich aufgrund der schwachen Koordination des Acetatanions an das Gold. Als Kontrollexperiment wurde daher das Gegenion vor der Reaktion mit Hilfe von Silberacetat ausgetauscht, um den entsprechenden Gold(I)acetatkomplex direkt darzustellen. Der Goldkatalysator **2.26** in Gegenwart von Lithiumacetat ergab lediglich eine Ausbeute von 83% Ausbeute im ersten Zyklus. Der Gold(I)chlorid-Komplex erzielte 98% Ausbeute. Der Goldacetatkomplex, der mittels Silbersalz dargestellt wurde, lieferte 79% Ausbeute. Dies unterstützt die Idee eines Anionenaustausches. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass eine angemessene Zufuhr von Lithiumchlorid und Lithiumbromid die katalytisch aktive Spezies im wässrigen Medium stabilisiert.

2.4.5 Ein Vergleich von sulfonierten und Ammoniumsalzverknüpften Goldkomplexen

Da NHC-Liganden stets in Konkurrenz zu Phosphinliganden stehen, wurde ein direkter Vergleich der entsprechenden Goldkatalysatoren unternommen, indem die Reaktivität der Komplexe in der Cycloisomerisierung von Allen **2.32** in Wasser untersucht wurde. Zudem wurde auch die katalytische Aktivität von sulfonierten und ammoniumsalzverknüpften NHC-Goldkomplexen miteinander verglichen.

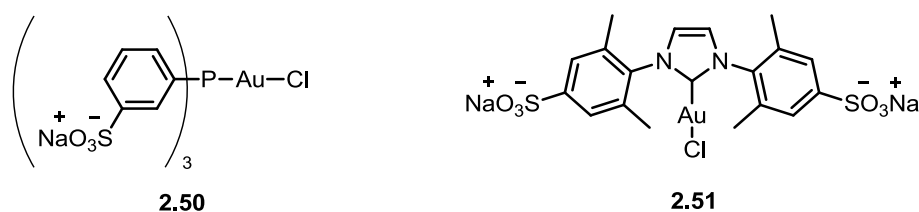
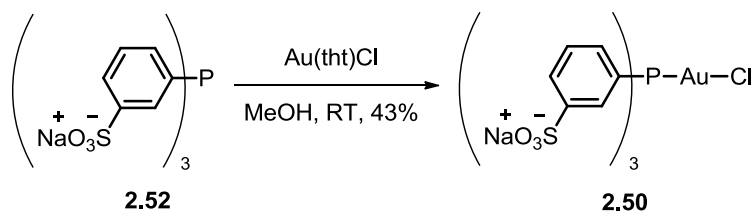


Abb. 2.17. Sulfonierter Phosphingold(I)-Komplex (2.50); sulfonierter NHC-Gold(I)-Komplex (2.51).

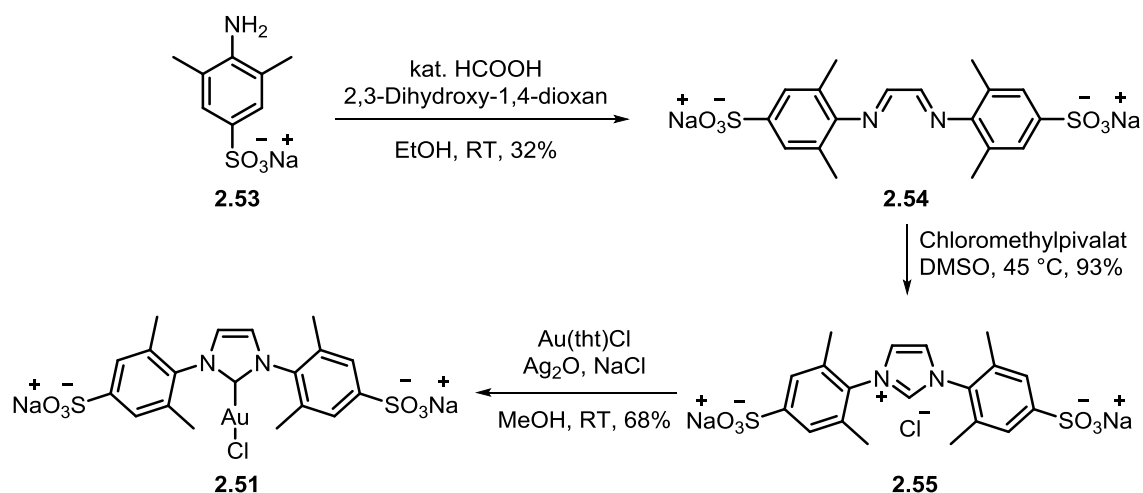
Hierzu sollten zunächst die in Abb. 2.17 gezeigten Goldkomplexe synthetisiert werden. Der sulfonierte Phosphinligand **2.52** wurde kommerziell erhalten und mit Tetrahydrothiophengold(I)chlorid zum entsprechenden Goldkatalysator **2.50** mit einer moderaten Ausbeute von 43% umgesetzt (Schema 2.10).



Schema 2.10. Synthese des sulfonierten Phosphingold(I)-Komplexes.

Das sulfonierte Imidazoliumsalz wurde nach einer Vorschrift von PLENIO dargestellt (Schema 2.11).^[151] Hierzu wurde ausgehend vom sulfonierten Anilin zunächst das Diimin mit 2,3-Dihydroxy-1,4-dioxan gebildet. Dieses Acetal ist ein maskiertes Glyoxal, das säurekatalysiert geöffnet wird. Der Vorteil dieses Dioxans ist, dass es unter inerten Bedingungen gehandhabt werden kann, da Glyoxal selbst herkömmlich in wässrigen Lösungen erhältlich ist.

¹⁵¹ C. Fleckenstein, S. Roy, S. Leuthäuser, H. Plenio, *Chem. Commun.* **2007**, 2870-2872.



Schema 2.11. Synthese des sulfonierten NHC-Gold(I)-Komplexes nach PLENIO.^[151]

Das Diimin **2.54** wurde anschließend mit Chloromethylpivalat in das gewünschte Imidazoliumsalz **2.55** überführt. Dies gelang mit einer Ausbeute von 93%. Der Goldkomplex **2.51** wurde wie der Phospingoldkatalysator **2.50** mit Thiophengoldchlorid und einer Ausbeute von 68% hergestellt. Leider war es nicht möglich, einen ammoniumsubstituierten Phospingoldkomplex zu synthetisieren.

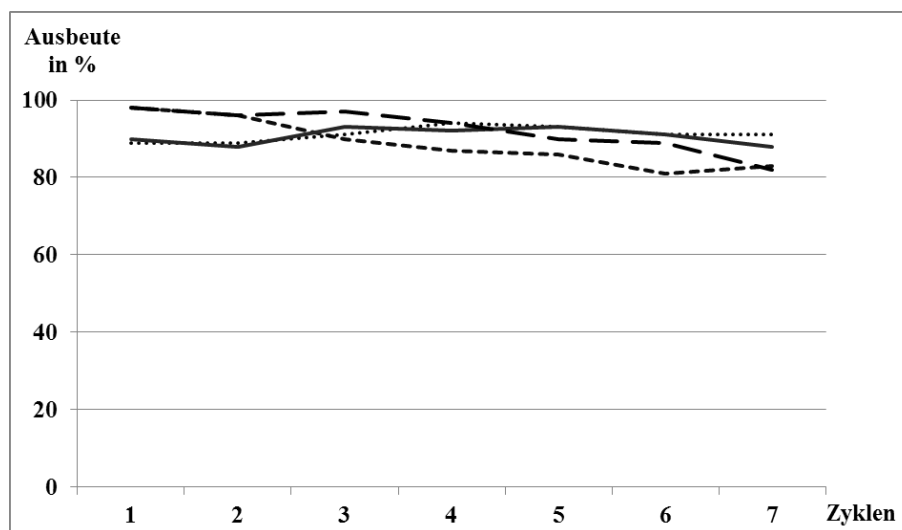


Abb. 2.18. Recycling: Vergleich des sulfonierten Phospingoldkomplexes mit den NHC-Goldkatalysatoren in der Cycloisomerisierung des Allens **2.32** in Wasser; (---) **2.26**, (.....) **2.26** + LiCl; (—) **2.50**, (- - -) **2.51**.

Die Abb. 2.18 zeigt den ammoniumsubstituierten Goldkomplex **2.26** mit und ohne Lithiumchlorid sowie die beiden sulfonierten Komplexe mit jeweils dem Phosphin- **2.50** und NHC-Liganden **2.51**. Beide NHC-Goldkomplexe, sowohl der ammoniumsubstituierte als auch der sulfonierte, litten unter einem leichten Ausbeuteverlust über die sieben Zyklen

(**2.26**: 98-81%; **2.51**: 98-82%). Während der mit Lithiumchlorid stabilisierte Goldkomplex **2.26** und der Phosphingoldkatalysator **2.50** konstante Ausbeuten zwischen 94-89% und 93-88% erzielten. Insgesamt sind die Unterschiede jedoch marginal.

Des Weiteren wurden die kinetischen Aspekte der Cycloisomerisierung in Wasser studiert. HAMMOND hat den Ligandeneffekt in verschiedenen, goldkatalysierten Reaktionen, wie der Cyclisierung von Allenen, der Hydroaminierung an Alkinen und der Umlagerung von Allenestern, untersucht.^[152] Hierbei studierte er den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Goldkatalyse. In Kapitel 1 wurde der Mechanismus bereits ausführlich erläutert. HAMMOND fand mit Hilfe elektronisch unterschiedlicher Liganden heraus, welche Reaktion durch die Aktivierung der Mehrfachbindung und welche durch die Protodeaurierung bestimmt wird. Ist der erste Fall geschwindigkeitsbestimmend, so kann durch elektronenarme Liganden eine Beschleunigung der Reaktion hervorgerufen werden. Der Grund hierfür liegt in der Fähigkeit, Elektronendichte der Mehrfachbindung zu entziehen und sie somit gegenüber einem nukleophilen Angriff zu aktivieren. Ist hingegen die Protodeaurierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, so wird dieser von elektronenreicheren Liganden, wie NHCs, begünstigt, da sie die Abspaltung des Golds vom Produkt vereinfachen.^[152] Ähnliche Versuche, wie die von HAMMOND, wurden hier in der Cyclisierung getätigt. So wurden die drei Goldkomplexe **2.26**, **2.50** und **2.51** in Wasser über einen Zeitraum von acht Stunden untersucht (Abb. 2.19).

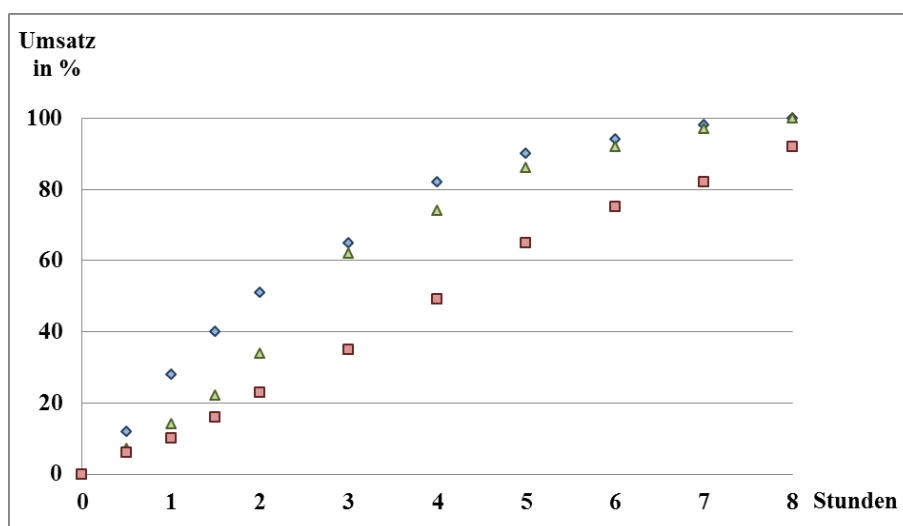


Abb. 2.19. Kinetische Studien zur goldkatalysierten Cycloisomerisierung von Allen **2.32** in Wasser; □ **2.26**, ◇ **2.50**, △ **2.51**.

¹⁵² W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697-5705.

Es zeigte sich, dass der elektronenärmere Phosphinkomplex **2.50** in der goldkatalysierten Cycloisomerisierung von Allen **2.32** deutlich schneller hohe Umsätze erreichte als die NHC-Goldkomplexe. Im Mittelfeld liegt der sulfonierte NHC-Katalysator **2.51** und der ammoniumsalzverknüpfte Goldkomplex **2.51** erreicht nur langsam den vollständigen Umsatz. Die Reihenfolge der Liganden zeigt nun, dass nach HAMMONDS Theorie die Cycloisomerisierung von Allenen in Wasser die Aktivierung der Mehrfachbindung als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt aufweist. Dies stimmt damit überein, dass für eine Protodeaurierung ein Überschuss an Protonen in Wasser vorhanden ist. Der Nachteil dieser Ergebnisse ist, dass die Aktivierung der Mehrfachbindung ausschließlich über den Katalysator gesteuert wird und somit nur ein Ligandenaustausch schnellere Reaktionszeiten herbeiführt. Im Fall der Protodeaurierung hätten Zusätze von Säuren einen beschleunigenden Effekt aufweisen können.

2.5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Projektes konnte die erfolgreiche Synthese von ammoniumsalzverknüpften IMesAuCl-Komplexen aufgeführt werden (Abb. 2.20). Ihre Darstellung begann ausgehend von der kommerziell erhältlichen 3,5-Dimethyl-4-nitro-1-benzoesäure und lieferte über neun Stufen eine Gesamtausbeute von 13% für **2.26** und 16% für **2.27**.

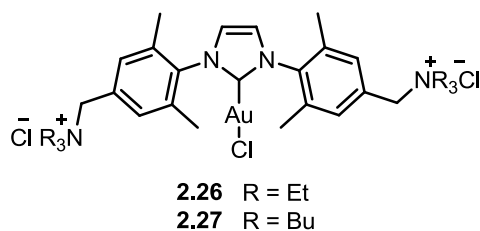


Abb. 2.20. Ammoniumsalzverknüpfter, symmetrischer NHC-Gold(I)-Komplex.

Ihre katalytische Aktivität und Wiederverwendbarkeit wurden anhand der Cycloisomerisierungen von Allenen und Alkinolen in Wasser demonstriert. Hierbei konnten die Katalysatoren bis zu fünf Zyklen mit guten bis exzellenten Ausbeuten erzielen und damit entscheidend zur nachhaltigen Goldkatalyse beitragen. Eine zusätzliche Aktivierung der Goldkatalysatoren durch die Verwendung eines Silbersalzes war nicht notwendig.

Zur Stabilisierung der Goldkatalysatoren wurde zudem der Effekt von verschiedenen Alkalimetallsalzen untersucht, wobei Lithiumchlorid das beste Additiv darstellte. Des Weiteren wurde in einem Teilprojekt die katalytische Aktivität der ammoniumsalzverknüpften NHC-Goldkomplexe mit denen von sulfonierten NHC- und Phosphingoldkatalysatoren verglichen. Hierbei stellte sich heraus, dass der sulfonierte Phosphinkomplex **2.50** eine ähnlich hohe Stabilität besitzt wie der mit Lithiumchlorid behandelte NHC-Goldkatalysator **2.26**. Alle drei Komplexe lieferten über sieben Zyklen nahezu identische Ausbeuten von 81-98%.

Darüber hinaus wurden kinetische Untersuchungen zur Ermittlung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes in der Cycloisomerisierung von Allenen in Wasser nach dem Verfahren von HAMMOND getätigt. Hierbei wurde experimentell die Hypothese bestätigt, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Bildung des π -Komplexes aufgrund des hohen Protonenüberschusses ist.

2.6 Experimenteller Teil

2.6.1 Vorbemerkungen

Reagenzien und Lösungsmittel

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 Argongegenstrom oder mittels Injektion durch ein Septum. Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Diethylether, Toluol und Dimethylformamid 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. Trocken Methanol wurde von der Firma ACROS ORGANICS bezogen und über Molsieb gelagert.

Chromatographie

Säulenchromatographische Trennungen erfolgten auf Kieselgel der Firmen MACHEREY-NAGEL (Kieselgel 60M, Korngröße 0.04-0.063 mm). Für Filtrationen über Celite wurde Hyflo Super Gel der Firma FLUKA verwendet.

Reaktionskontrollen erfolgten mittels Dünnschichtchromatographie auf Kieselgelplatten der Firma MERCK (Kieselgel 60 F254). Neben der Detektion der Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) wurden die Chromatogramme durch Eintauchen in eine der folgenden Lösungen und anschließendes Erwärmen (Heißluftfön) angefärbt.

Die Anfärbereagenzien setzen sich wie folgt zusammen:

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

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

Ammoniummolybdatlösung: 2g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 4.2 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 20 mL konz. H_2SO_4 , 200 mL demineralisiertes Wasser.

NMR-Spektroskopie

Die Aufnahmen der ^1H - und ^{13}C -Spektren erfolgte an den Geräten DRX 300 (300 MHz), DRX 400 (400 MHz) und DRX 500 (500 MHz) der Firma BRUKER. Die chemischen Verschiebungen δ werden in ppm angegeben und beziehen sich auf das jeweilige Lösungsmittelsignal als interner Standard. Die Kopplungskonstante J ist in Hz ausgewiesen. Die hier verwendeten Lösungsmittel sind CDCl_3 , C_6D_6 , DMSO-d_6 und MeOD. Für die Auflistung der Spinmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s (Singulett)	d (Dublett)	t (Triplett)
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 μm 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.

Gaschromatographie

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

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunktmessungen wurden mit dem Gerät Melting Point B-540 der Firma BÜCHI LABORTECHNIK durchgeführt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

2.6.2 Arbeitsvorschriften und Analytische Daten

AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese eines α -Hydroxyallens

Zu einer Suspension von Kupfer(I)cyanid (1.1 Äq.) in trockenem THF (11 mL/mmol) wurde unter Argon bei RT Triethylphosphit (1.0 Äq.) hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde etwa 30 min bei dieser Temperatur gerührt bis alles Kupfersalz gelöst war und anschließend auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe des Grignard-Reagenzes (2.2 Äq.) wurde die Lösung weitere 30 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde das Propargyloxiran (1.0 Äq. in 1 mL/mmol THF) hinzuge tropft. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes wurde ges. wässr. NH_4Cl hinzugefügt. Nach Erwärmen auf RT wurde das Gemisch über Celite filtriert und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung wurde das entsprechende Allen gewonnen.

AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cycloisomerisierung der Hydroxyallene

Das Allen (1 Äq.) wurde zu einer Lösung von **2.26** oder **2.27** (5 mol-%) in Wasser (4 mL/mmol) unter Luftatmosphäre gegeben und die Lösung 24 h bei RT (**2.26**) oder $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**2.27**) gerührt. Die Lösung wurde anschließend mit Pentan (3 x 2 mL) und Et_2O (3 x 2 mL)

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt, um das entsprechende 2,5-Dihydrofuran zu erhalten. Das Recycling wurde durchgeführt, indem erneut Allen zur wässrigen Phase hinzugegeben und die Prozedur wiederholt wurde.

AVV 3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Alkindiolen (1/2)

Verbindung **2.38** (1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (1 mL/mmol) unter Argon gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde $n\text{BuLi}$ (1.2 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Zugabe von HMPA (0.4 mL/mmol) wurden weitere 10 min gerührt, bevor das entsprechende Epoxid (3.0 Äq.) hinzugefügt und das Gemisch über Nacht auf RT erwärmt wurde. Anschließend wurde die Reaktion mit ges. wässr. NH_4Cl hydrolysiert und Phasen voneinander getrennt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. wässr. NaCl gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

AVV 4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Alkindiolen (2/2)

Das THP-geschützte Alkindiol (1 Äq.) wurde in EtOH (1 mL/mmol) gelöst und mit PPTS (0.2 Äq.) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf $60\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

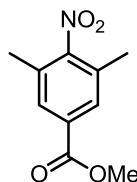
AAV 5: Allgemeine Vorschrift für die Cycloisomerisierung von Alkindiolen

Das Alkin (1 Äq.) wurde zu einer Lösung von **2.26** oder **2.27** (3 mol%) in Wasser (4 mL/mmol) unter Luftatmosphäre gegeben und 5 h bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt und mit Pentan (3 x 2 mL) und Et_2O (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt um die entsprechende Dioxaspiroverbindung zu erhalten.

2.6.3 Synthese der ammoniumsubstituierten NHC-Goldkatalysatoren

Methyl 3,5-Dimethyl-4-nitrobenzoat (**2.56**):

KB-696

**2.56**

Konz. Schwefelsäure (0.51 mL) wurde zu 3,5-Nitrobenzoesäure **2.19** (4.0 g, 20.5 mmol) in Methanol (25.6 mL) gegeben und das Gemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit wenig Methanol gewaschen. Der Feststoff wurde im Vakuum getrocknet, um **2.56** (4.21 g, 20.1 mmol, 98%) als weißen, kristallinen Feststoff zu erhalten; m_p 103.8 °C.

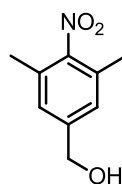
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.80 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.7, 154.4, 131.3, 130.2, 29.9, 52.7, 17.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[153]

(3,5-Dimethyl-4-nitrophenyl)methanol (**2.20**):

KB-698

**2.20**

Verbindung **2.56** (4.10 g, 19.6 mmol) wurde in trockenem DCM (120 mL) unter Argon gelöst und auf -78 °C gekühlt. Dann wurde DIBAL-H (1M in Hexan; 65 mL) langsam hinzugegeben, und die Lösung über 3 h auf 0 °C erwärmt. Die Suspension wurde vorsichtig hydrolysiert und der entstandene, weiße Niederschlag mit konz. wässr. HCl in Lösung gebracht. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässr. Phase mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl gewaschen,

¹⁵³ B. Chen, P. Wang, Q. Jin, X. Tang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5629-5633.

über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um Verbindung **2.20** (3.52 g, 14.3 mmol, 99%) als gelbes Öl zu erhalten.

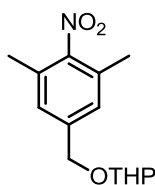
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.10$ (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.29 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.0, 143.0, 130.0, 127.0, 64.1, 17.6$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[154]

2-[(3,5-Dimethyl-4-nitrobenzyl)oxy]tetrahydropyran (**2.57**):

KB-561



2.57

Verbindung **2.20** (2.09 g, 11.5 mmol) wurde in trockenem DCM (58 mL) unter Argon gelöst. Dann wurde PPTS (145 mg, 0.577 mmol) und DHP (1.56 mL, 17.3 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde wässr. NaHCO_3 hinzugegeben und die Phasen wurden voneinander getrennt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, $\text{EtOAc/Cy} = 1:6$) gereinigt, um **2.57** (2.79 g, 10.5 mmol, 91%) als hellgelbes Öl zu erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.12$ (s, 2H), 4.74 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.90 (ddd, $J = 11.2, 8.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.51–3.60 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.82–1.93 (m, 1H), 1.72–1.81 (m, 1H), 1.52–1.71 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.1, 140.6, 129.8, 128.0, 98.1, 67.9, 62.4, 30.6, 25.5, 19.5, 17.7$.

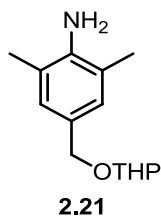
IR (neat): $\nu = 2939, 2870, 1523, 1366$ cm^{-1} .

Elementaranalyse: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (265.31): C 63.38, H 7.22, N 5.28, gefunden C 63.21, H 7.06, N 5.29.

¹⁵⁴ K. Hishikawa, H. Nakagawa, T. Furuta, K. Fukuhara, H. Tsumoto, T. Suzuki, N. Miyata, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7488–7489.

2,6-Dimethyl-4-[[tetrahydropyran-2-yl]oxy]methyl}anilin (2.21):

KB-700



Verbindung **2.57** (4.19 g, 15.8 mmol) wurde in trockenem MeOH (60 mL) unter Wasserstoffatmosphäre gelöst, und Pd/C (395 mg) hinzugefügt. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Danach wurde die Suspension über Celite filtriert und der Filtrerrückstand mit MeOH gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:3) gereinigt, um Verbindung **2.21** (3.38 g, 14.4 mmol, 91%) als weißen Feststoff zu erhalten; m_p 38.5 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.98 (s, 2H), 4.71 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J = 11.4, 8.2, 3.3 Hz, 1H), 3.53-3.63 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.81–1.93 (m, 1H), 1.69–1.78 (m, 1H), 1.48–1.67 (m, 4H).

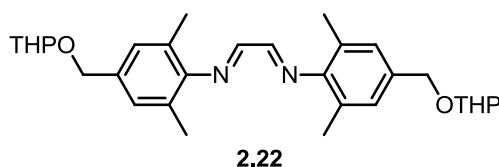
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 142.5, 128.8, 127.3, 121.6, 97.3, 69.1, 62.2, 30.7, 25.6, 19.6, 17.7.

IR (neat): ν = 3441, 3357, 2941, 2919, 2870, 2850, 1629, 1491, 1441, 1339, 1321 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}$ 236.1645, gefunden 236.1648.

***N,N'*-Bis(2,6-dimethyl-4-[[tetrahydropyran-2-yl]oxy]methyl}phenyl)ethyldiimin (2.22):**

KB-780



Glyoxal (40 wt-% in H_2O ; 0.39 mL, 3.40 mmol) und HCOOH (5 Tropfen) wurden zu Verbindung **2.21** (2.0 g, 8.50 mmol) in MeOH (20 mL) gegeben. Die Lösung wurde 1 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt (Wasserbad max. 30 °C). Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:6) gereinigt, um

Verbindung **2.22** (998 mg, 2.03 mmol, 60%) als gelben, langsam kristallisierenden Feststoff zu erhalten; m_p 62.5 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.09 (s, 2H), 7.09 (s, 4H), 4.73 (dd, J = 7.3, 4.4 Hz, 4H), 4.41 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.94 (ddd, J = 11.0, 7.7, 3.3 Hz, 2H), 3.56 (dt, J = 11.0, 5.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 12H), 1.52–1.93 (m, 12H).

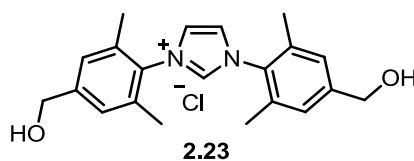
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 163.6, 149.4, 134.6, 128.2, 126.7, 97.9, 68.8, 62.3, 30.7, 25.6, 19.6, 18.4.

IR (neat): ν = 2922, 2867, 2845, 1740, 1620, 1475, 1463, 1439, 1350 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{N}_2$ 493.3061, gefunden 493.3060.

1,3-Bis{2,6-dimethyl-4-[(oxy)methyl]phenyl}imidazol-3-iumchlorid (**2.23**):

KB-613



EtOAc (9 mL) wurde auf 60 °C erwärmt. Dann wurden **2.22** (417 mg, 0.846 mmol) und Paraformaldehyd (28 mg, 0.846 mmol) hinzugegeben. Nachdem beide Substrate gelöst waren, wurde TMSCl (0.107 mL, 0.846 mmol) in EtOAc (1 mL) tropfenweise hinzugefügt. Nach 15 min wurde die Lösung auf RT abgekühlt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit EtOAc gewaschen. Der Feststoff wurde im Vakuum getrocknet, um Verbindung **2.23** (230 mg, 0.617 mmol, 73%) als gelbbraunen Puder zu erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.71 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.32 (s, 4H), 4.55 (s, 4H), 2.16 (s, 12H).

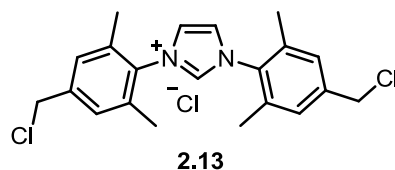
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 145.6, 138.6, 134.2, 131.7, 126.5, 124.8, 62.0, 17.1.

IR (neat): ν = 3267, 3152, 3074, 2935, 2867, 1731, 1603, 1539, 1481, 1447, 1378, 1362 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2$ 337.1911, gefunden 337.1918.

1,3-Bis[2,6-dimethyl-4-(chloro)methyl]phenyl-imidazol-3-iumchlorid (2.13):

KB-783



Pyridin (7 μ L, 0.087 mmol) und Thionylchlorid (0.32 mL, 4.40 mmol) wurden zu **2.23** (650 mg, 1.74 mmol) in CHCl_3 (17 mL) bei 0 °C gegeben. Dann wurde das Gemisch auf RT erwärmt und solange gerührt bis eine klare Lösung entstand. Die organische Phase wurde mit wässr. 2%iger HCl und ges. wässr. NaCl gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig DCM gelöst und tropfenweise mit Et_2O versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Et_2O gewaschen. Der Feststoff wurde im Vakuum getrocknet, um **2.13** (647 mg, 1.58 mmol, 91%) als gelben Puder zu erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 11.34 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.23 (s, 4H), 4.53 (s, 4H), 2.21 (s, 12H).

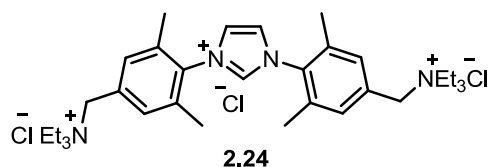
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 140.5, 140.4, 135.2, 133.0, 129.4, 124.3, 45.1, 18.0.

IR (neat): ν = 2890, 1602, 1535, 1481, 1447, 1226, 1160 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}_2$ 373.1233, gefunden 373.1245.

1,3-Bis{2,6-dimethyl-4-[(triethylammonio)methyl]phenyl}imidazol-3-iumchlorid (2.24):

KB-594



Verbindung **2.13** (205 mg, 0.50 mmol) wurde in trockenem MeOH (7.5 mL) unter Argon gelöst, und Et_3N (1.32 mL, 9.50 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch auf RT abgekühlt und der Überschuss an Et_3N sowie MeOH im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in wenig MeOH gelöst und tropfenweise mit Et_2O versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Et_2O ge-

waschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde **2.24** (290 mg, 0.474 mmol, 95%) als gelber Feststoff erhalten.

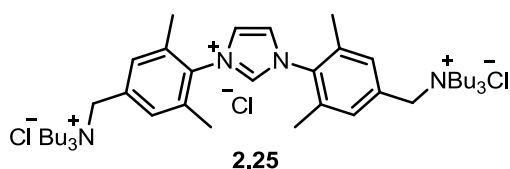
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.20 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.60 (s, 4H), 4.63 (s, 4H), 3.28 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 12H), 2.26 (s, 12H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 18H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ = 137.7, 136.6, 134.6, 132.3, 126.5, 60.7, 54.3, 17.9, 8.4.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^{3+}$ berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_4$ 168.4751, gefunden 168.4745.

**1,3-Bis{2,6-dimethyl-4-[(tributylammonio)methyl]phenyl}imidazol-3-iumchlorid
(2.25):**

KB-672



Analog zur Synthese von **2.24** wurde Verbindung **2.13** (200 mg, 0.488 mmol) in trockenem MeOH (7 mL) unter Argon gelöst und mit $n\text{Bu}_3\text{N}$ (2.20 mL, 9.27 mmol) versetzt. Verbindung **2.25** (214 mg, 0.274 mmol, 56%) wurde als gelber Puder erhalten.

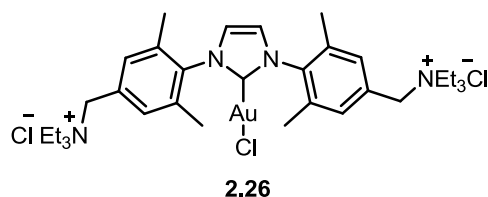
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.25 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.57 (s, 4H), 4.69 (s, 4H), 3.20 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 12H), 2.25 (s, 12H), 1.78 (dt, J = 15.7, 7.6 Hz, 12H), 1.34 (dq, J = 14.5, 7.3 Hz, 12H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 18H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 138.7, 135.4, 134.7, 134.0, 133.0, 130.6, 124.6, 60.4, 57.8, 23.3, 19.2, 17.2, 13.4.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^{3+}$ berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{N}_4$ 224.5377, gefunden 224.5380.

(1,3-Bis{2,6-dimethyl-4-[(triethylammonio)methyl]phenyl}-imidazol-2-yliden)-gold(I)chlorid (2.26):

KB-733



Verbindung **2.24** (115 mg, 0.189 mmol) wurde in trockenem MeOH (6 mL) unter Argon gelöst und KO^tBu (21 mg, 0.189 mmol) sowie Me₂SAuCl (50 mg, 0.170 mmol) unter Lichtausschluss hinzugefügt. Die Lösung wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch auf RT abgekühlt und über Celite filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit MeOH gewaschen und das Filtrat konzentriert. Das Produkt wurde durch tropfenweise Zugabe von Et₂O ausgefällt. Verbindung **2.26** (60 mg, 0.075 mmol, 44%) wurde als gelber Puder erhalten.

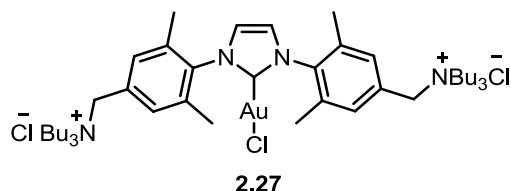
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.75 (s, 2 H), 7.53 (s, 4 H), 4.57 (s, 4 H), 3.38 (q, J = 7.0 Hz, 12 H), 2.29 (s, 12 H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 18 H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 173.3, 140.7, 138.2, 134.1, 130.9, 124.6, 61.1, 54.2, 18.2, 8.4.

HRMS-ESI (m/z): [M]²⁺ berechnet für C₃₃H₅₂N₄AuCl 368.1768, gefunden 368.1785; [M]²⁺ berechnet für C₃₃H₅₂N₄Au³⁷Cl 369.1753, gefunden 369.1764.

(1,3-Bis{2,6-dimethyl-4-[(tributylammonio)methyl]phenyl}imidazol-2-yliden)-gold(I)chlorid (2.27):

KB-729



Analog zur Synthese von **2.26** wurde Verbindung **2.25** (145 mg, 0.186 mmol) in trockenem MeOH (6 mL) unter Argon gelöst und mit KO^tBu (21 mg, 0.186 mmol) und Me₂SAuCl (50 mg, 0.167 mmol) unter Lichtausschluss versetzt. Verbindung **2.27** (142 mg, 0.145 mmol, 87%) wurde als gelber Puder erhalten.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.97 (s, 2H), 7.51 (s, 4H), 4.63 (s, 4H), 3.20 (t, J = 8.0 Hz, 12H), 2.17 (s, 12H), 1.71–1.77 (m, 12H), 1.34 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 12H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 18H).

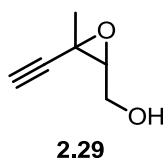
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 171.8, 139.5, 136.6, 133.5, 130.5, 124.4, 61.9, 58.8, 24.2, 20.1, 18.3, 14.4.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^{2+}$ berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{AuCl}$ 452.2707; gefunden 452.2716; $[\text{M}]^{2+}$ berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{Au}^{37}\text{Cl}$ 453.2692; gefunden 453.2696.

2.6.4 Synthesen der Testsubstanzen und Cycloisomerisierungsprodukte

(3-Ethynyl-3-methyloxiran-2-yl)methanol (2.29):

KB-751



Zu einer Lösung des Enins **2.28** (5.0 g, 52.0 mmol) in trockenem DCM (80 mL) wurden unter Argon bei 0°C Dinatriumhydrogenphosphat (11.1 g, 78.0 mmol) und *m*CPBA (13.5 g, 78.0 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht im Eisbad gerührt und durch Zugabe von ges. wässr. Na_2CO_3 (250 mL) hydrolysiert. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässr. Phase mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Alkin **2.29** konnte als weißer Feststoff (5.2 g, 46.5 mmol, 83%) erhalten werden. Das Produkt wurde ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.92 (dd, J = 4.7, 12.4 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 6.1, 12.4 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 4.7, 6.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 1.86 (br s, 1H), 1.58 (s, 3H).

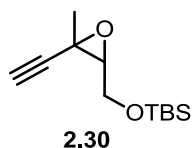
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 80.8, 73.2, 63.7, 62.5, 51.6, 23.1.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[155]

¹⁵⁵ M. E. Piotti, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8484-8489.

tert-Butyl((3-ethynyl-3-methyloxiran-2-yl)methoxy)dimethylsilan (2.30):

KB-754



Eine Lösung des Alkohols **2.29** (5.2 g, 46.5 mmol) in trockenem DCM (90 mL) wurde unter Argon mit DMAP (318 mg, 2.6 mmol), Et₃N (7.7 mL, 55.8 mmol) und TBSCl (7.7 g, 51.2 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und durch Zugabe von ges. wässr. NaHCO₃ hydrolysiert. Nach der Phasentrennung wurde die wässr. Phase mehrmals mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um das Alkin **2.30** (9.0 g, 39.9 mmol, 86%) als leicht gelbliches Öl zu erhalten, das ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt wurde.

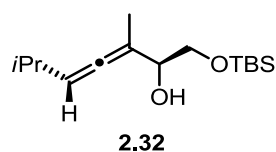
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.89 (dd, *J* = 5.0, 11.7 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 5.2, 11.7 Hz, 1H), 3.02 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (2s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 81.1, 72.9, 64.3, 63.0, 26.0, 23.1, 18.4, -5.0, -5.1.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[156]

1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6-dimethylhepta-3,4-dien-2-ol (2.32):

KB-PK-11



Gemäß der AAV 1 wurde CuCN (2.18 g, 24.3 mmol) mit Triethylphosphit (3.79 mL, 22.1 mmol), *i*PrMgCl (24.3 mL, 48.5 mmol, 2.0 M in THF) und Verbindung **2.30** (5.0 g, 22.1 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:15) das Allen **2.32** (3.68 g, 13.6 mmol, 62%) als farbloses Öl zu erhalten.

¹⁵⁶ T. Miura, M. Shimada, P. de Mendoza, C. Deutsch, N. Krause, M. Murakami, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6050-6054.

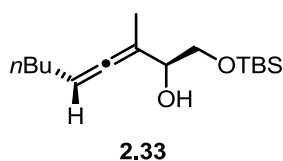
$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3): $\delta = 5.25$ (dquin, $J = 5.5, 2.8$ Hz, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.71 (dd, $J = 3.7, 10.0$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 7.3, 10.0$ Hz, 1H), 2.29 (qd, $J = 6.7, 12.9$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.1, 101.0, 100.9, 72.6, 66.3, 28.3, 27.1, 26.1, 22.7, 16.3, -5.2$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[157]

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylnona-3,4-dien-2-ol (**2.33**):

KB-872C



Gemäß der AAV 1 wurde CuCN (435 mg, 4.86 mmol) mit Triethylphosphit (757 μL , 4.417 mmol), $n\text{BuMgCl}$ (5.68 g, 9.72 mmol, 20wt% in THF/Toluol) und Verbindung **2.30** (1.0 g, 4.42 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{EtOAc/Cy} = 1:15$) das Allen **2.33** (665 mg, 2.34 mmol, 53%) als gelbes Öl zu erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.19$ (ddd, $J = 2.9, 6.7, 9.4$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 2.4, 6.1$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 3.6, 10.1$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 7.3, 10.1$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.97 (dd, $J = 7.0, 13.7$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.34 (dd, $J = 3.9, 7.3$ Hz, 4H), 0.89-0.87 (m, 12H), 0.06 (s, 6H).

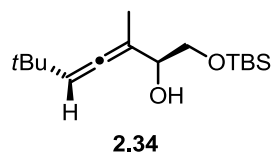
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.6, 99.4, 93.1, 72.5, 66.1, 31.4, 28.7, 25.9, 25.8, 22.1, 18.3, 15.9, 13.9, -5.4$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[157]

¹⁵⁷ B. Gockel, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2, 311-316.

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6,6-trimethylhepta-3,4-dien-2-ol (2.34):

KB-872A



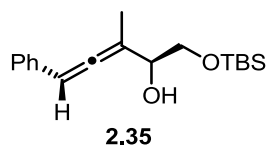
Gemäß der AAV 1 wurde CuCN (435 mg, 4.86 mmol) mit Triethylphosphit (757 μ L, 4.417 mmol), *t*BuMgCl (5.72 mL, 9.72 mmol, 1.7 M in THF) und Verbindung **2.30** (1.0 g, 4.42 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:15) das Allen **2.34** (1.0 g, 3.52 mmol, 80%) als farbloses Öl zu erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ = 5.26-5.18 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 3.7, 10.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 7.6, 10.3 Hz, 1H), 2.33 (br. s, 1H), 1.75 (dd, J = 0.5, 2.9 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[158]

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-5-phenylpenta-3,4-dien-2-ol (2.35):

KB-872F



Gemäß der AAV 1 wurde CuCN (435 mg, 4.86 mmol) mit Triethylphosphit (757 μ L, 4.417 mmol), PhMgCl (9.71 mL, 9.72 mmol, 1.0 M in THF) und **2.30** (1.0 g, 4.42 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:15) das Allen **2.35** (726 mg, 2.39 mmol, 54%) als hellgelbes Öl zu erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.27-6.18 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 1.85 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.08 (2 s, 6H).

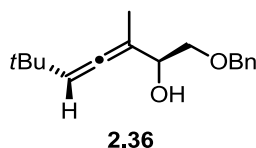
$^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3): δ = 202.4, 202.2*, 134.9*, 129.9, 128.7*, 127.0, 126.9*, 126.9, 104.3*, 104.1, 96.5*, 96.2, 72.8, 72.6*, 66.0, 65.9*, 26.04*, 26.01, 18.5*, 18.4, 15.6*, 15.4, -5.18, -5.21*.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[156]

¹⁵⁸ N. Krause, A. Hoffmann-Roeder, J. Canisius, *Synthesis* **2002**, 12, 1759-1774.

1-(Benzyloxy)-3,6,6-trimethylhepta-3,4-dien-2-ol (2.36):

KB-872B2



Gemäß der AAV 1 wurde CuCN (435 mg, 4.86 mmol) mit Triethylphosphit (757 μ L, 4.417 mmol), *t*BuMgCl (5.72 mL, 9.72 mmol, 1.7 M in THF) und Verbindung **2.31** (1.0 g, 4.42 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:15) das Allen **2.36** (772 mg, 2.97 mmol, 60%) als hellgelber Feststoff zu erhalten.

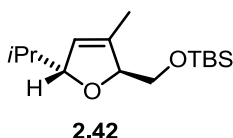
^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 7.38-7.26 (m, 5H), 5.24 (quin, J = 2.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 3.3, 9.9 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 7.7, 9.9 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ = 197.5, 138.1, 128.5, 127.9, 127.9, 105.9, 73.5, 73.4, 71.3, 32.3, 30.3, 16.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[159]

***tert*-Butyl[(5-Isopropyl-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methoxy]dimethylsilan (2.42):**

KB-904



Gemäß der AAV 2 wurde Allen **2.32** (68 mg, 0.222 mmol) mit dem Katalysator **2.26** (9 mg, 0.0111 mmol) versetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:5) das Dihydrofuran **2.42** (66 mg, 0.215 mmol, 97%) als farbloses Öl zu erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.46 (dd, J = 3.0, 1.7 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.41 (ddt, J = 6.1, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.74 (dd, J = 3.0, 1.3 Hz, 3H), 1.66 (td, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.06 (d, J = 4.0 Hz, 6H).

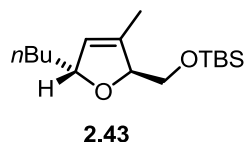
¹⁵⁹ Doktorarbeit, S. R. K. Minkler, TU Dortmund 2014.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.7, 123.8, 90.8, 88.1, 66.0, 34.0, 27.1, 18.9, 18.5, 18.3, 13.1, -5.28, -5.31$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[100]

***tert*-Butyl[(5-butyl-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methoxy]dimethylsilan (2.43):**

KB-909



Gemäß der AAV 2 wurde Allen **2.33** (63 mg, 0.221 mmol) mit dem Katalysator **2.26** (9 mg, 0.0111 mmol) versetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:5) das Dihydrofuran **2.43** (54 mg, 0.190 mmol, 86%) als farbloses Öl zu erhalten.

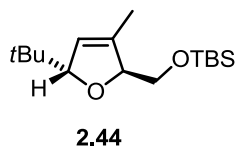
^1H NMR 200 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.44$ (sxt, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.61-4.74 (m, 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 1.68-1.75 (m, 3H), 1.19-1.59 (m, 6H), 0.89 (s, 12H), 0.06 (s, 6H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.7, 125.6, 88.2, 85.5, 65.8, 37.0, 28.0, 26.1, 23.0, 18.5, 14.2, 12.9, -5.2, -5.3$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[100]

***tert*-Butyl{[5-(*tert*-butyl)-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-yl]-methoxy}dimethylsilan (2.44):**

KB-880B



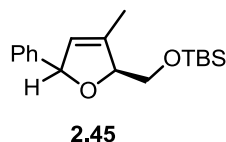
Gemäß der AAV 2 wurde Allen **2.34** (64 mg, 0.228 mmol) mit dem Katalysator **2.27** (11 mg, 0.0114 mmol) versetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:5) das Dihydrofuran **2.44** (59 mg, 0.210 mmol, 92%) als gelbes Öl zu erhalten.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (m, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.73–1.77 (m, 3H), 3.69 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.33–4.41 (m, 1H), 4.50–4.62 (m, 1H), 5.42 (sxt, J = 1.6 Hz, 1H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[147a]

***tert*-Butyldimethyl[(3-methyl-5-phenyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methoxy]silan (2.45):**

KB-880A



Gemäß der AAV 2 wurde Allen **2.35** (69 mg, 0.227 mmol) mit dem Katalysator **2.26** (9 mg, 0.0114 mmol) versetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:5) das Dihydrofuran **2.45** (62 mg, 0.202 mmol, 89%) als farbloses Öl zu erhalten.

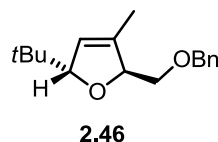
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆, *dr* = 2:1; * = Hauptdiastereomer): δ = 7.41–7.47*, 7.28–7.34, (m, 2H), 7.06–7.27 (m, 3H), 5.82, 5.72* (dt, J = 3.9, 1.9 Hz, 1H), 5.34, 5.28* (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.75–4.80, 4.68–4.73*, (m, 1H), 3.80*, 3.77 (dd, J = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 3.71*, 3.67 (dd, J = 10.6, 3.7 Hz, 1H), 1.60–1.62*, 1.57–1.58 (m, 3H), 1.00, 0.95* (s, 9H), 0.11 (d, J = 5.5 Hz, 6H), 0.02* (s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 143.0, 142.6*, 137.7*, 137.3, 128.5, 128.3*, 127.8*, 127.7, 127.1*, 126.5, 125.8, 125.7*, 89.1, 88.7*, 87.5, 87.0*, 65.6*, 65.0, 26.1*, 26.0, 18.52*, 18.49, 12.9, 12.8*, –5.19, –5.21*, –5.3, –5.4*.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[146]

2-[(Benzyloxy)methyl]-5-(*tert*-butyl)-3-methyl-2,5-dihydrofuran (2.46):

KB-879B



Gemäß der AAV 2 wurde Allen **2.36** (60 mg, 0.230 mmol) mit dem Katalysator **2.26** (9 mg, 0.0115 mmol) versetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel,

EtOAc/Cy = 1:5) das Dihydrofuran **2.46** (59 mg, 0.225 mmol, 98%) als farbloses Öl zu erhalten.

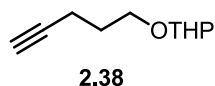
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.23-7.41 (m, 5H), 5.46 (sxt, J = 1.7 Hz, 1H), 4.71-4.83 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.39-4.46 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 10.0, 6.1 Hz, 1H), 1.72-1.76 (m, 3H), 0.87 (s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 138.6, 137.6, 128.4, 127.7, 127.5, 123.3, 94.0, 86.7, 73.3, 73.0, 34.4, 26.0, 12.9.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[98]

2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydropyran (**2.38**):

KB-871



Pentanol **2.37** (5 g, 59.4 mmol) wurde in trockenem DCM (300 mL) unter Argon gelöst und mit DHP (7.5 g, 89.2 mmol) und PPTS (0.75 g, 3 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde bei RT bis zum vollständigen Umsatz gerührt und anschließend mit ges. wässr. NaHCO_3 hydrolysiert. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:5). Das Alkin **2.38** (9.1 g, 54.2 mmol, 91%) wurde als farbloses Öl erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.61 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.81-3.92 (m, 2H), 3.42-3.57 (m, 2H), 2.27-2.38 (td, 2H), 1.95 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.83 (quin, J = 6.6 Hz, 2H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.47-1.65 (m, 5H).

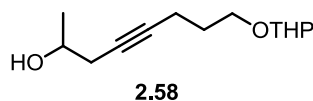
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 98.8, 68.4, 65.8, 62.2, 30.7, 28.7, 25.5, 23.2, 19.5, 15.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[160]

¹⁶⁰ A. Guy, C. Oger, J. Heppekaussen, C. Signorini, C. Defelice, A. Fürstner, T. Durand, J.-M. Galano, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6374-6380.

8-((Tetrahydropyran-2-yl)oxy)oct-4-in-2-ol (2.58):

KB-PK-6



Gemäß der AAV 3 wurde Verbindung **2.38** (5.0 g, 29.7 mmol) mit *n*BuLi (15.5 mL, 2.3 M in Hexan), HMPA (11.9 mL) und Propylenoxid (5.18 g, 89.1 mmol) versetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:6, 1:2) das Produkt **2.58** (4.9 g, 21.9 mmol, 74%) als leicht gelbliches Öl zu erhalten.

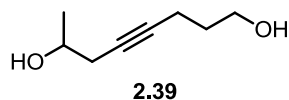
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.60 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.73-3.98 (m, 3H), 3.50 (dq, *J* = 9.9, 6.3 Hz, 2H), 2.19-2.45 (m, 4H), 1.74-1.90 (m, 3H), 1.45-1.75 (m, 5H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 98.8, 82.4, 66.5, 65.9, 62.3, 30.7, 29.4, 29.0, 25.4, 22.2, 19.5, 15.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[161]

Oct-4-ine-1,7-diol (2.39):

KB-PK-7



Gemäß der AAV 4 wurde Verbindung **2.58** (4.9 g, 21.7 mmol) mit PPTS (1.41 g, 5.61 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:4, 1:1) wurde **2.39** (2.8 g, 19.7 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 3.71 (sxt, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.05-2.16 (m, 4H), 1.88 (br. s., 1H), 1.47 (quin, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.19 (br. s., 1H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

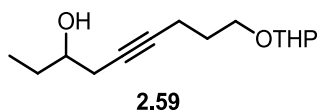
¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 82.8, 77.9, 67.0, 61.9, 32.3, 30.1, 22.8, 16.1.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[161]

¹⁶¹ Y. B. Lee, J. E. Folk, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 253-270.

9-((Tetrahydropyran-2-yl)oxy)non-5-in-3-ol (2.59):

KB-873



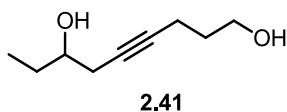
Gemäß der AAV 3 wurde Verbindung **2.38** (1.0 g, 5.94 mmol) mit *n*BuLi (2.85 mL, 2.5 M in Hexan), HMPA (2.38 mL) und 2-Methylpropylenoxid (1.58 mL, 17.8 mmol) versetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:6, 1:2) das Produkt **2.59** (770 mg, 3.20 mmol, 54%) als farbloses Öl zu erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.57 (s, 1H), 3.71-3.87 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.45-3.47 (m, 2H), 2.11-2.46 (m, 4H), 1.45-1.82, (m, 10H), 0.93 (t, 3H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[161]

Non-4-in-1,7-diol (2.41):

KB-877



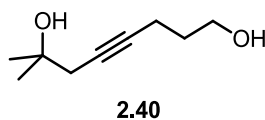
Gemäß der AAV 4 wurde Verbindung **2.59** (770 mg, 3.20 mmol) mit PPTS (160 mg, 0.637 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:4, 1:1) wurde **2.41** (445 mg, 2.85 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 3.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (ddd, *J* = 4.8, 6.2, 12.8 Hz, 1H), 2.48-2.22 (m, 4H), 1.77 (td, *J* = 6.2, 12.8 Hz, 2H), 1.56 (td, *J* = 6.6, 13.9 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[161]

7-Methyloct-4-ine-1,7-diol (2.40):

KB-899, KB-900



Gemäß der AAV 3 wurde Verbindung **2.38** (1.0 g, 5.94 mmol) mit *n*BuLi (2.85 mL, 2.5 M in Hexan), HMPA (2.38 mL) und 2,2-Dimethyloxiran (1.59 mL, 17.8 mmol) versetzt. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

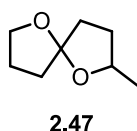
Gemäß der AAV 4 wurde PPTS (170 mg, 0.68 mmol) hinzugefügt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:4, 1:1) **2.40** (325 mg, 2.08 mmol, 35% über 2 Stufen) als gelbliches Öl zu erhalten.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 3.56 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.62 (br. s., 1H), 2.52 (br. s., 1H), 2.26-2.24 (m, 2H), 2.19 (tdd, *J* = 2.4, 4.6, 9.0 Hz, 2H), 1.56 (quin, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 83.1, 78.1, 70.2, 61.7, 35.1, 32.4, 29.1, 16.1.

2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.4]nonan (2.47):

KB-760



Gemäß der AAV 5 wurde **2.39** (68 mg, 0.476 mmol) mit dem Katalysator **2.26** (12 mg, 0.0143 mmol) versetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:4, 1:1) **2.47** (41 mg, 0.290 mmol, 61%) als farbloses Öl zu erhalten.

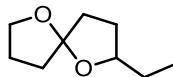
¹H NMR (600 MHz, C₆D₆, *dr* = 2:1; * = Hauptdiastereomer): δ = 4.25 (sxt, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.04* (m, 1H), 3.94*, 3.90 (td, *J* = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 3.73, 3.68* (td, *J* = 7.8, 6.0 Hz, 1H), 2.05 (ddd, *J* = 12.8, 8.8, 5.9 Hz, 1H), 1.92 (m, 6H), 1.60 (m, 5H), 1.30*, 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.21 (dddd, *J* = 11.8, 10.3, 7.1, 5.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 115.1, 115.0*, 76.3*, 74.2, 67.2, 67.1*, 36.8*, 35.9*, 35.7*, 35.4, 33.5, 32.9, 25.3, 25.2*, 23.7, 21.7*.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[162]

2-Ethyl-1,6-dioxaspiro[4.4]nonan (2.48):

KB-907C



2.48

Gemäß der AAV 5 wurde **2.41** (67 mg, 0.428 mmol) mit dem Katalysator **2.26** (10 mg, 0.0128 mmol) versetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:4, 1:1) **2.48** (51 mg, 0.325 mmol, 76%) als farbloses Öl zu erhalten.

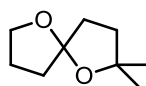
¹H NMR (200 MHz, C₆D₆, *dr* = 10:9; * = Hauptdiastereomer): δ = 4.07*, 3.98-3.60 (quin, *J* = 6.4 Hz; m, 3H), 1.19-2.12 (m, 10H), 0.93*, 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 115.0, 114.8, 81.8, 79.6, 67.2, 67.0, 36.5, 35.7, 35.6, 35.2, 31.3, 31.1, 30.6, 29.4, 25.3, 25.2, 11.0, 10.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[163]

2,2-Dimethyl-1,6-dioxaspiro[4.4]nonan (2.49):

KB-907A



2.49

Gemäß der AAV 5 wurde **2.40** (66 mg, 0.423 mmol) mit dem Katalysator **2.26** (10 mg, 0.0127 mmol) versetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:4, 1:1) **2.47** (36 mg, 0.233 mmol, 55%) als farbloses Öl zu erhalten.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.00-3.73 (m, 2H), 2.14-1.69 (m, 8H), 1.34 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

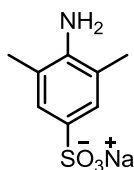
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 115.0, 81.8, 66.8, 37.8, 35.9, 35.7, 30.1, 28.9, 24.6.

¹⁶² R. Zschiesche, T. Hafner, H. U. Reissig, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1169-1174.

¹⁶³ J. H. H. Ho, R. Hodgson, J. Wagler, B. A. Messerle, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 4062-4069.

4-Natriumsulfonato-2,6-diisopropylanilin (2.53):

KB-813V

**2.53**

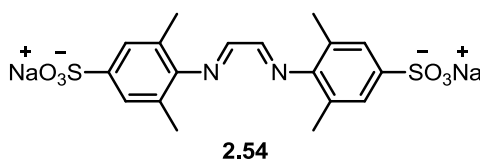
2,6-Dimethylanilin (36.4 g, 300 mmol) wurde langsam zu einem Gemisch aus konz. H_2SO_4 (30.6 g, 300 mL) und Wasser (55 mL) gegeben und die klare Lösung anschließend auf $160\text{ }^\circ\text{C}$ im Vakuum erhitzt, um das Wasser wieder zu entfernen. Der weiße Feststoff wurde anschließend 3.5 h auf $260\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und dann auf $80\text{ }^\circ\text{C}$ herunter gekühlt. Nach Zugabe von 1.7M NaOH (300 mL) wurde das Gemisch weitere 1.5 h zum Rückfluss erhitzt. Die heiße Lösung wurde filtriert und anschließend mit konz. HCl auf einen pH-Wert von 1.5 eingestellt. Der graue Niederschlag wurde abfiltriert, in Wasser gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Die Lösung wurde mit Na_2CO_3 auf einen pH-Wert von 8 eingestellt und 20 min zum Rückfluss erhitzt. Nach heißer Filtration wurde NaCl (50 g) hinzugefügt und die Lösung über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Dann wurde die Lösung nochmals filtriert und der Feststoff im Vakuum getrocknet. **2.53** (16.0 g, 71.7 mmol, 24%) wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.39$ (s, 2H), 4.72 (s, 3H), 2.21 (s, 6H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[164]

***N,N'*-Bis(4-Natriumsulfonato-2,6-dimethylphenyl)ethylendiimin (2.54):**

KB-813

**2.54**

Verbindung **2.53** (5g, 22.4 mmol) wurde in trockenem EtOH (150 mL) unter Argon gelöst und 2,3-Dihydroxy-1,4-dioxan (1.22 g, 10.2 mmol) sowie Ameisensäure (15 Tropfen) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 30 min zum Rückfluss erhitzt und anschließend bei RT über Nacht gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit EtOH gewaschen und im Vakuum

¹⁶⁴ A. Courtin, H.-R. von Tobel, P. Doswald, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3079-3086.

getrocknet. Diimin **2.54** (3.41 g, 7.27 mmol, 32%) konnte als gelbes Pulver erhalten werden.

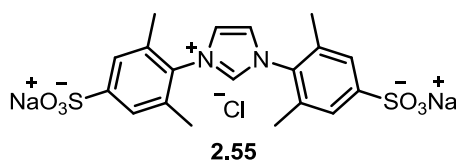
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.14$ (s, 2H), 7.33 (s, 4H), 2.11 (s, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6): $\delta = 163.2, 150.7, 142.4, 124.6, 123.7, 17.8$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[151]

1,3-Bis(4-Natriumsulfonato-2,6-dimethylphenyl)imidazol-3-iumchlorid (**2.55**):

KB-816B



Diimin **2.54** (500 mg, 1.07 mmol) wurde unter Argon in trockenem DMSO (5 mL) gelöst und Chloropivalat (155 μL , 1.07 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wurde zwei Tage bei 45 °C gerührt, eingengt und mit Et_2O titriert bis sich ein weißer Niederschlag bildete. Dieser wurde abfiltriert, mit Et_2O gewaschen und im Vakuum getrocknet. **2.55** (512 g, 0.990 mmol, 93%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.77$ (br. s., 1H), 8.33 (s, 2H), 7.57 (s, 4H), 2.17 (s, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 151.2, 139.2, 135.7, 134.5, 127.3, 126.1, 16.9$.

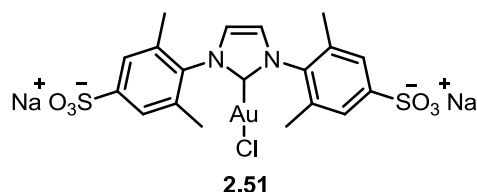
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[151]

Au(tht)Cl:

HAuCl_4 (100 mg, 0.294 mmol) wurde in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/0.3 mL) gelöst und tropfenweise Tetrahydrothiophen (57 μL , 0.647 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wurde 30 min gerührt und der Katalysator über eine Argonfritte abfiltriert und mit EtOH und Et_2O gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum konnte Au(tht)Cl (52 mg, 0.162 mmol, 55%) als weißes Pulver erhalten werden.

(1,3-Bis(4-Natriumsulfonato-2,6-dimethylphenyl)-imidazol-2-yliden)gold(I)chlorid**(2.51):**

KB-820



2.55 (32 mg, 0.062 mmol) wurde in trockenem Methanol (0.5 mL) unter Argon gelöst, Ag₂O (9 mg, 0.037 mmol) sowie NaCl (4 mg, 0.068 mmol) hinzugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Silbersalz wurde über Celite mittels Argonfritte filtriert, das Filtrat unter Argon mit Au(tht)Cl (20 mg, 0.062 mmol) und NaCl (4 mg, 0.068 mmol) versetzt und 4 Stunden bei RT gerührt. Die Lösung wurde über Celite filtriert, im Vakuum eingengt und mit Et₂O titriert bis ein weißer Niederschlag entstand. Dieser wurde filtriert, mit Et₂O gewaschen und im Vakuum getrocknet. **2.51** (30 mg, 0.042 mmol, 68%) konnte als weißes Pulver erhalten werden.

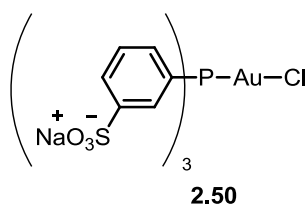
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.86 (s, 2H), 7.52 (s, 4H), 2.11 (s, 12H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ = 174.2, 143.1, 137.2, 133.6, 132.4, 125.5, 123.2, 17.1.

HRMS-ESI (*m/z*): [M²⁻] berechnet für C₁₉H₁₈AuClN₂O₆S₂ 332.9985; gefunden 332.9969.

Tri-(natrium-*meta*-sulfonatophenyl)-phosphingold(I)chlorid (2.50):

KB-821



TPPTS (40 mg, 0.070 mmol) wurde in trockenem Methanol (2.5 mL) unter Argon gelöst und mit Au(tht)Cl (23 mg, 0.070 mmol) versetzt. Nach einer Stunde bei RT wurde die Lösung über Celite mittels Argonfritte filtriert, das Filtrat eingengt und mit Et₂O titriert bis ein weißer Niederschlag entstand. Dieser wurde abfiltriert, mit Et₂O gewaschen und im Vakuum getrocknet. **2.50** (24 mg, 0.030 mmol, 43%) konnte als weißes Pulver erhalten werden.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.84 (ddt, J = 1.7, 2.9, 6.8 Hz, 2H), 7.60 (dt, J = 2.4, 7.8 Hz, 1H), 7.40 (tdd, J = 1.3, 8.1, 12.5 Hz, 1H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[165]

¹⁶⁵ B. Kemper, Y. R. Hristova, S. Tacke, L. Stegemann, L. S. van Bezouwen, M. C. A. Stuart, J. Klingauf, C. A. Strassert, P. Besenius, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5253-5256.

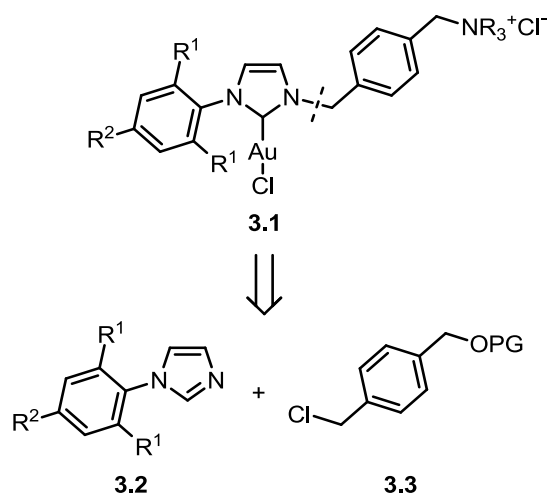
Kapitel 3

Ammoniumsalzverknüpfte, unsymmetrische NHC-Gold(I)-Komplexe

3.1 Weiterentwicklung der wasserlöslichen Katalysatoren

Zusätzlich zu den im Kapitel 2 ausführlich diskutierten symmetrischen, ammoniumsalzverknüpften IMesAuCl-Komplexen wurden während dieser Doktorarbeit unsymmetrische Goldkatalysatoren dargestellt. Die Vorteile dieser Komplexe sind die kürzere Syntheseroute, die hohe Flexibilität in der Gestaltung der Liganden durch das Baukastenprinzip und die deutlich kostengünstigeren Startmaterialien.

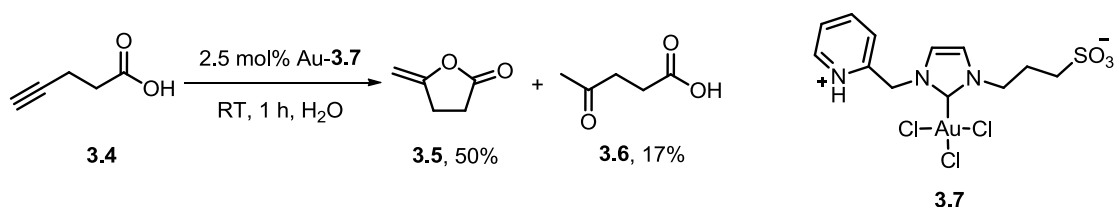
Durch die Synthese verschiedener Fragmente ermöglicht diese Variante einen leichten Zugang zu einer kleinen Bibliothek von Goldkatalysatoren **3.1**. So bestehen die Liganden aus einem Arylimidazol und einem benzyllischen Linker, über den die Ammoniumgruppe mit dem Liganden verknüpft ist (Schema 3.1). Die unterschiedlichen Ammoniumsalze sollten wie auch in der vorherigen Synthese durch eine Aminoalkylierung mit Trimethyl-, Triethyl- oder Tributylamin eingeführt werden.



Schema 3.1. Baukastensystem für die Synthese der ammoniumsalzverknüpften Goldkomplexe 3.1.

Um die katalytische Aktivität der Goldkomplexe zu untersuchen, wurde die Cycloisomerisierung von Acetylen-carbonsäuren und -amiden gewählt. Diese Art der Cyclisierung ist in der Literatur weit verbreitet. Es gibt jedoch nur wenige Publikationen, die sich mit der Durchführung in reinem Wasser beschäftigen.

Die goldkatalysierte Lactonisierung von Pentinsäure in Wasser wurde erstmals 2011 von CADIERO^[149,166] veröffentlicht. Dabei wurden zwitterionische, wasserlösliche Goldkomplexe eingesetzt, die jeweils eine Sulfonat- und eine Pyridiniumgruppe besaßen. Bei der Cycloisomerisierung stellte sich jedoch heraus, dass sich in reinem Wasser ein 3:1-Gemisch aus dem Lacton und dem entsprechenden Keton bildete. Dieses Keton wurde nicht durch die Hydratisierung des Alkins, sondern durch eine Ringöffnung des Lactons dargestellt. Um die Bildung dieses Ketons zu unterdrücken, mussten die Autoren auf ein Wasser/Toluol-Gemisch ausweichen.



Schema 3.2. Goldkatalysierte Cycloisomerisierung der 4-Pentinsäure und ihr Hydrolyseprodukt.

¹⁶⁶ a) E. Thomás-Mendivil, P. Y. Toullec, J. Díez, S. Conejero, V. Michelet, V. Cadierno, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2520-2523.

Andere Studien bezüglich der metallkatalysierten Lactonisierung wurden durch NAVARRO RANNINGER^[167] getätigt. Hierbei wurde die Ringöffnung anhand von *cis*-Platinkomplexen mechanistisch untersucht mit dem Ergebnis, dass die Öffnung des Lactons nur in Gegenwart eines Katalysators und unter verlängerten Reaktionszeiten erfolgte. SCHIBLI^[168] cyclisierte die Acetylen-carbonsäuren in seinen Forschungen zur Klickchemie unbeabsichtigt. Die verwandten Kupferkatalysatoren sollten Pentinsäure mit Aziden zu Triazolen umsetzen. Dabei fand die Cyclisierung der Säure jedoch so schnell statt, dass die Synthese der gewünschten Triazole ausblieb. Stattdessen wurden die entsprechenden Ester eingesetzt, um so die Cyclisierung zu verhindern. Weitere Untersuchungen zur Cyclisierung von Acetylen-carbonsäuren in Wasser beschäftigten sich mit dem Einsatz von verschiedenen Palladiumkomplexen.^[169]

Die verwandte Cyclisierung von Acetylenamiden zu Lactamen wurde hauptsächlich in Gegenwart von TBAF oder Basen in organischen Lösungsmitteln durchgeführt.^[170,171] Es gibt nur eine bekannte metallkatalysierte Variante von NAGASAKA, in der ein LHMDs/AgOTf-System verwendet wurde, um dadurch eine hohe *Z*-Selektivität zu erreichen.^[172] Bislang wurde diese Reaktion nicht in Wasser durchgeführt.

Die Produkte der Cyclisierung, die γ -Methylenlactone und -lactame, sind durchaus attraktive Strukturen in der Wirkstoffforschung und bereits in diversen Naturstoffen nachgewiesen worden. Wie im *Aplysiocyanin*, das in dem violetten Farbstoff von Meeresschnecken der Gattung *Aplysia californica* vorkommt, und den sie als Schutzmechanismus gegenüber Fressfeinden ausschütten.

¹⁶⁷ J. Alemán, V. del Solar, L. Cubo, A. G. Quiroga, C. Navarro Ranninger, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10601-10607.

¹⁶⁸ T. L. Mindt, R. Schibli, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10247-10250.

¹⁶⁹ a) L. Zhou, H.-F. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8449-8452; b) K. Ogata, D. Sasano, T. Yokoi, K. Isozaki, H. Seike, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Lett.* **2012**, 41, 498-500; c) J. García-Álvarez, J. Díez, C. Vidal, *Green Chem.* **2012**, 14, 3190-3196.

¹⁷⁰ a) M. C. De La Fuente, D. Dominguez, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8804-8810; b) P. A. Jacobi, S. C. Buddha, D. Fry, S. Rajeswari, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2894-2906; c) P. A. Jacobi, S. Rajeswari, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6231-6234.

¹⁷¹ M. M. Cid, D. Dominguez, L. Castedo, E. M. Vazquez-Lopez, *Tetrahedron* **1999**, 55, 5599-5610; b) J. Liu, Y. Zhang, G. Li, F. Roschangar, V. Farina, C. H. Senanayake, B. Z. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2667-2671.

¹⁷² Y. Koseki, S. Kusano, T. Nagasaka, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3517-3520; b) Y. Koseki, S. Kusano, D. Ichi, K. Yoshida, T. Nagasaka, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8855-8865.

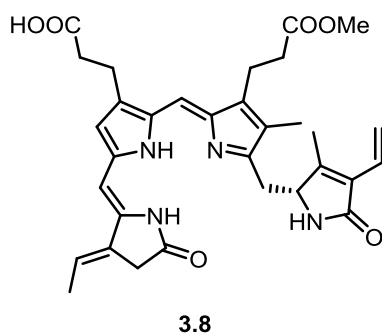


Abb. 3.1. Aplysiotoxin (3.8).^[173]

Ein weiteres Beispiel ist das *Matricaria-Lacton*, das aus verschiedenen Astern gewonnen wurde. Es weist antimykobakterielle Eigenschaften auf, die unter anderem gegenüber dem *Mycobacterium tuberculosis* nachgewiesen wurden, dem Erreger der Tuberkulose.^[174]

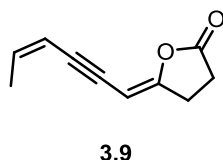


Abb. 3.2. Matricaria-Lacton (3.9).^[175]

¹⁷³ M. Kamio, T. V. Grimes, M. H. Hutchins, R. van Dam, C. D. Derby, *Animal Behavior* **2010**, *80*, 89-100.

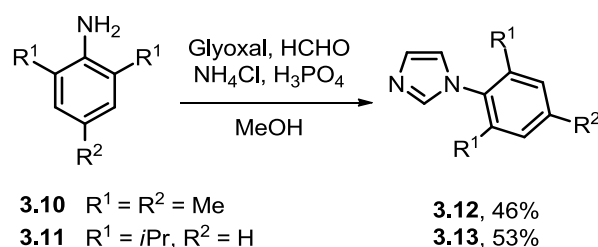
¹⁷⁴ T. Lu, C. L. Cantrell, S. L. Robbs, S. G. Franzblau, N. H. Fischer, *Planta Medica* **1998**, *64*, 665-667.

¹⁷⁵ J. G. Díaz, B. Barba, W. Herz, *Phytochemistry* **1994**, *36*, 703-707

3.2 Ergebnisse und Diskussion

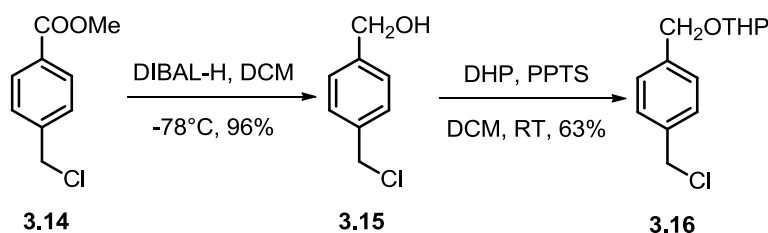
3.2.1 Synthese der ammoniumsalzverknüpften, unsymmetrischen NHC-Goldkomplexe

Die Synthese der ammoniumsalzverknüpften NHC-Goldkomplexe **3.27-3.32** begann mit der Bildung der *N*-Arylimidazole **3.12** und **3.13** (Schema 3.3). Diese wurden in einer Glyoxalreaktion mit Paraformaldehyd ausgehend von dem kommerziell erhältlichen 2,4,6-Tri-methylanilin und 2,6-Diisopropylanilin hergestellt.^[176] Hierbei wurden für die Imidazole moderate Ausbeuten von 46 und 53% erhalten, die mit den Werten in der Literatur übereinstimmen.



Schema 3.3. Synthese des ersten Bausteins.

Für den zweiten Baustein **3.16** wurde zunächst Methyl-4-(chloromethyl)benzoat **3.14** mit DIBAL-H zum Alkohol **3.15** mit einer Ausbeute von 96% reduziert (Schema 3.4). In einer anschließenden Schützung der Hydroxyfunktion mittels DHP konnte der entsprechende THP-Ether mit 63% Ausbeute hergestellt werden.



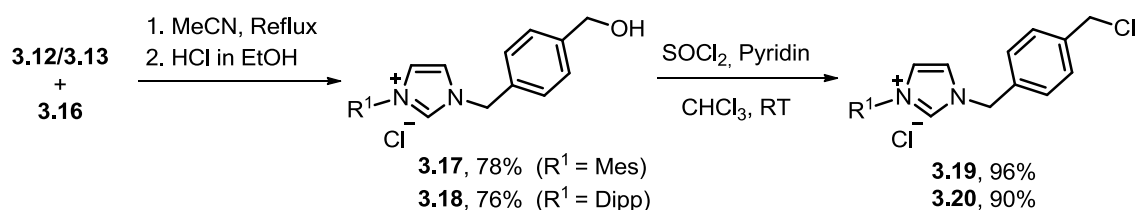
Schema 3.4. Synthese des zweiten Bausteins **3.16**.

Die Verknüpfung der beiden Bausteine erfolgte durch Erhitzen von **3.12** oder **3.13** mit **3.16** in Acetonitril, um die Bildung der Imidazoliumsalze **3.17** und **3.18** mit jeweils guten Ausbeuten von 78 und 76% zu ermöglichen (Schema 3.5). Durch eine saure Aufarbeitung konnte zudem der THP-Ether direkt wieder gespalten werden. Studien zeigten, dass das

¹⁷⁶ J. Liu, J. Chen, J. Zhao, Y. Zhao, L. Li, H. Zhang, *Synthesis* **2003**, 2661-2666.

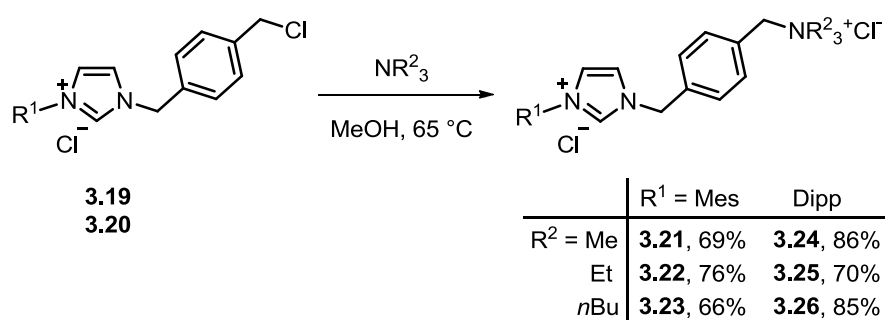
Erhitzen von **3.12** mit **3.16** ohne eine vorherige Schützung der Hydroxyfunktion zur Bildung von Nebenprodukten führte. Der Grund ist vermutlich die Konkurrenz der primären Alkoholfunktion gegenüber dem Imidazol.

Die Alkohole **3.17** und **3.18** wurden anschließend mit Thionylchlorid umgesetzt und ergaben die entsprechenden Chloride **3.19** und **3.20** mit sehr guten Ausbeuten von 96 und 90%.



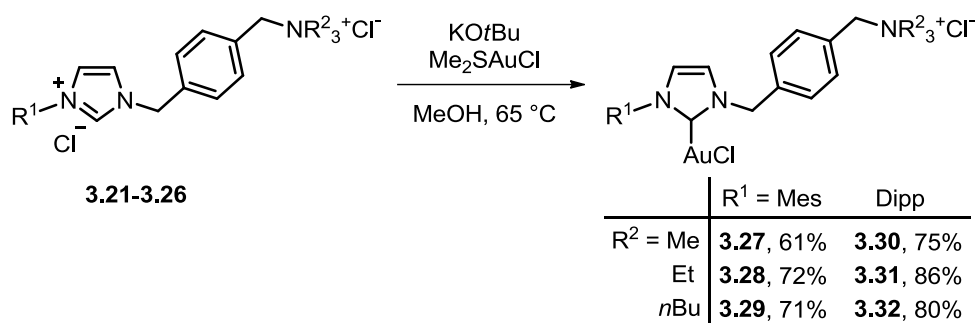
Schema 3.5. Synthese der Ammoniumsalzvorläufer **3.19** und **3.20**.

Durch eine Aminoalkylierung von **3.19** und **3.20** mit Trimethyl-, Triethyl- oder Tributylamin konnten die gewünschten Carbenvorläufer **3.21-3.26** mit Ausbeuten zwischen 66-86% erhalten werden (Schema 3.6).



Schema 3.6. Synthese der Ammoniumsalze **3.21-3.26**.

Diese Imidazoliumsalze wurden in Gegenwart von Me_2SAuCl und Kalium-*tert*-butanolat in die entsprechenden Gold(I)-Komplexe **3.27-3.32** überführt (Schema 3.7). Dies geschah mit Ausbeuten von 71-86%.

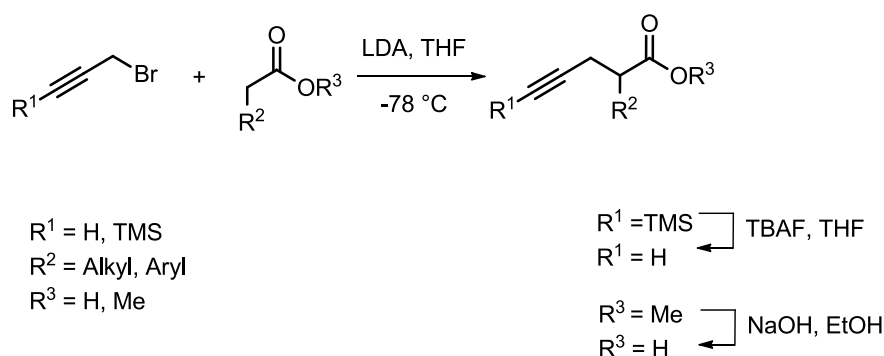


Schema 3.7. Synthese der unsymmetrischen Goldkatalysatoren 3.27-3.32.

Die hier dargestellten Goldkomplexe **3.27-3.32** sollten im weiteren Verlauf auf ihre katalytische Aktivität in Wasser hin untersucht werden. Wie bereits zuvor erwähnt, wurden hierzu die Cycloisomerisierungen von Acetylen-carbonsäuren und -amiden gewählt.

3.2.2 Synthese der Acetylen-carbonsäuren und -amide

Zur Untersuchung der katalytischen Aktivität der zuvor dargestellten unsymmetrischen NHC-Goldkomplexe, wurden verschiedene α -substituierte Carbonsäuren und Amide synthetisiert. Die nicht substituierte Carbonsäure, 4-Pentinsäure, wurde kommerziell erworben. Die anderen Säuren wurden entsprechend verschiedener Literaturvorschriften hergestellt (Schema 3.8).^[177,178,179]



Schema 3.8. Synthese der Acetylen-carbonsäuren.

¹⁷⁷ R. W. Spencer, T. F. Tam, E. Thomas, V. J. Robison, A. Krantz, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5589-5597.

¹⁷⁸ G. A. Krafft, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5459-5466.

¹⁷⁹ I. Nakamura, S. C. Ching, T. Araki, M. Terada, Y. Yamamoto, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 309-312

Je nach Substituent war es notwendig, das Alkin zuvor mit einer Silylgruppe oder die Säurefunktion als Ester zu schützen. Lediglich die 2-Methylpent-4-ensäure konnte direkt aus Propargylbromid und Propionsäure gewonnen werden. Somit standen folgende Acetylen-carbonsäuren für die weiteren Untersuchungen zur Verfügung.

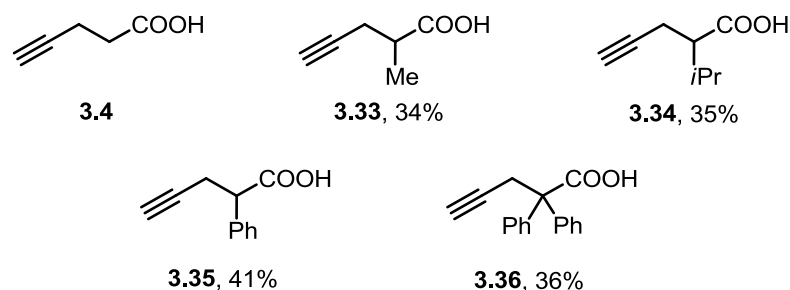
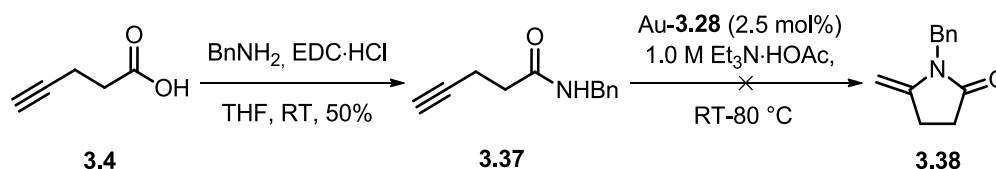


Abb. 3.3. α -Substituierte Acetylen-carbonsäuren.

Neben den Carbonsäuren sollten darüber hinaus auch die entsprechenden Amide in der goldkatalysierten Cycloisomerisierung in Wasser eingesetzt werden. Dazu wurde die Carbonsäure **3.4** in Gegenwart von EDC·HCl (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid) mit Benzylamin umgesetzt (Schema 3.9).

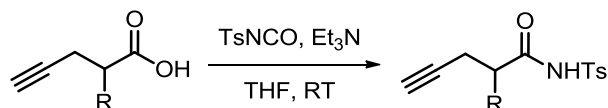


Schema 3.9. Synthese des benzylgeschützten Amids und anschließende Cyclisierungsversuche.

In den nachfolgenden Cyclisierungsversuchen stellte sich jedoch heraus, dass das entstandene Benzylamid **3.37** nicht unter den Reaktionsbedingungen der Carbonsäuren cyclisiert werden konnte. Auch bei höheren Temperaturen von 40 und 80 °C wurde kein Umsatz beobachtet. Da die Aktivierung von Aminen durch Tosylgruppen aus der Goldchemie bekannt war,^[180] wurden stattdessen Tosylamide synthetisiert. Dazu wurde eine Vorschrift von FELDMANN^[181] verwendet.

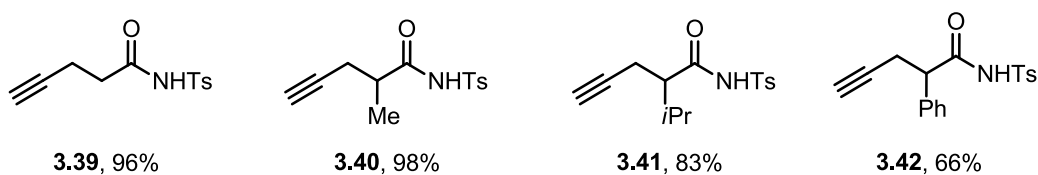
¹⁸⁰ N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121-4123; N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4634-4641.

¹⁸¹ K. S. Feldman, M. M. Bruendl, K. Schildknecht, A. C. Bohnstedt, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5440-5452.



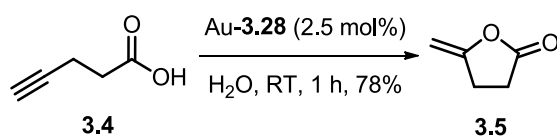
Schema 3.10. Synthese der Acetylenamide.

Unter starker CO₂-Bildung konnten die entsprechenden Testsubstrate innerhalb weniger Minuten ausgehend von den zuvor synthetisierten Carbonsäuren erhalten werden.

Abb. 3.4. α -Substituierte Acetylenamide.

3.2.3 Untersuchungen zur katalytischen Aktivität der ammoniumsalzverknüpften NHC-Goldkomplexe

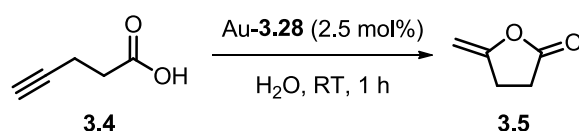
Um die katalytische Aktivität der Goldkomplexe **3.27-3.32** in Wasser zu überprüfen, wurde die Cycloisomerisierung von Pent-4-ensäure unter den Bedingungen von CADIerno^[149,166] bei Raumtemperatur mit 2.5 mol% des Goldkatalysators gewählt (Schema 3.11). Für die Optimierung wurde zunächst der Komplex **3.28** untersucht.

Schema 3.11. Goldkatalysierte Cycloisomerisierung von Pent-4-ensäure **3.4**.

Nach bereits einer Stunde in reinem Wasser konnten mit dem Goldkomplex **3.28** 78% des Lactons **3.5** isoliert werden. Die Bildung des Hydrolyseproduktes, der 4-Oxopentansäure, wurde hierbei nicht beobachtet.

Wie bereits zu Beginn dieses Kapitels diskutiert wurde, ist die Wiederverwendbarkeit des Katalysators für seine Wirtschaftlichkeit unerlässlich. Daher wurde in weiteren Versuchen untersucht, wie sich der Katalysator **3.28** im Recycling verhält (Tabelle 3.1). In reinem Wasser konnte der Goldkomplex **3.28** über fünf Zyklen wiederverwendet werden. Jedoch ergaben sich über die Zyklen hinweg sinkende Umsätze (99-79%) und Ausbeuten (78-63%). Darüber hinaus kam es zur Bildung eines schwarzen Niederschlags, der auf die Zersetzung des Katalysators hinwies.

Tabelle 3.1. Cycloisomerisierung der Carbonsäure **3.4** zum Lacton **3.5** in Gegenwart des Goldkatalysators **3.28**.



Medium	Wasser		Pufferlösung ^[a]	
Zyklus	Umsatz (%) ^[b]	Ausbeute (%) ^[c]	Umsatz (%) ^[b]	Ausbeute (%) ^[c]
1	99	78	>99	89
2	98	73	>99	87
3	87	72	>99	88
4	84	66	99	84
5	79	63	97	81

^[a] 1.0 M Triethylammoniumacetatlösung (pH = 7); ^[b] Bestimmt mit ¹H NMR;

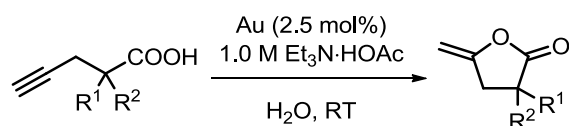
^[c] Isolierte Ausbeute.

Eine pH-Wertmessung zeigte, dass der gemessene pH-Wert der Pentinsäure ($pK_a = 4.21$ ^[182], berechnet: pH = 2.36) in Wasser bei 2.44 lag. Es erhärtete sich der Verdacht, dass unter den vorherrschenden sauren Bedingungen die Zersetzung des Katalysators begünstigt wird. Daher wurde eine Triethylammoniumacetat-Lösung eingesetzt, mit der sich ein pH-Wert von 7 einstellen ließ. Durch diese Pufferlösung konnten über fünf Zyklen vollständige Umsätze und deutlich höhere Ausbeuten (89-81%) erzielt werden. Des Weiteren wurde keine Zersetzung des Katalysators beobachtet. So wie für die symmetrischen NHC-Goldkomplexe aus Kapitel 2 war eine Aktivierung des Goldkatalysators mit einem Silbersalz nicht notwendig.

¹⁸² J. S. Lomas, *J. Phys. Org. Chem.*, **2012**, 25, 620-627.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurde die gesamte Bibliothek der ammoniumsalzverknüpften Goldkomplexe **3.27-3.32** in der Cyclisierung der verschiedenen Carbonsäuren eingesetzt (Tabelle 3.2). Aufgrund der optimierten Reaktionsbedingungen in Tabelle 3.1 wurde hier der pH-Wert grundsätzlich auf 7 eingestellt, um eine Zersetzung des Katalysators zu verhindern und die Ausbeuten zu steigern.

Tabelle 3.2. Cycloisomerisierung der Carbonsäuren 3.4, 3.33-3.36 in Gegenwart der Goldkatalysatoren 3.27-3.32 in wässriger Pufferlösung.



Katalysator		3.27	3.28	3.29	3.30	3.31	3.32
Substrat	R ¹ , R ²	Ausbeute (%) ^[a]					
3.4	H, H	69 (0.5)	89 (1)	85 (1)	77 (1)	78 (1)	77 (1)
3.33	Me, H	77 (2.5)	85 (2)	83 (2.5)	67 (2.5)	71(2)	65 (4)
3.34 ^[b]	<i>i</i> Pr, H	86 (0.5)	94 (0.5)	91 (2.5)	72 (1.5)	78 (1)	71 (6)
3.35 ^[b]	Ph, H	72 (4)	84 (4.5)	77 (2.5) ^[c]	77 (4)	86 (4.5)	74 (3) ^[c]
3.36 ^[b,c]	Ph, Ph	81 (1)	84 (0.5)	72 (1.5)	71 (1)	76 (2)	69 (4)

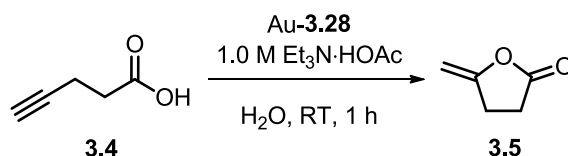
^[a]Isolierte Ausbeuten; ^[b]0.5 M Lösung der Carbonsäuren in THF; ^[c]Bei 50 °C; Werte in Klammern stellen die Reaktionszeiten in Stunden dar.

Wie in Tabelle 3.2 ersichtlich ist, lieferten alle Komplexe gute bis sehr gute Ausbeuten für die Darstellung der Lactone (65-94%). Auffällig ist, dass die mesitylsubstituierten Katalysatoren in der Regel bessere Ergebnisse lieferten als ihre diisopropylphenylsubstituierten Analoga. Der Grund hierfür könnte die geringere sterische Abschirmung des Metallzentrums sein. Die besten Ausbeuten erzielte der Goldkatalysator **3.28**, der bereits in vorherigen Untersuchungen erfolgreich eingesetzt wurde (84-94%).

Die Reaktionszeiten der trimethyl- und triethylammoniumsalzverknüpften Komplexe sind dagegen nahezu identisch. Lediglich die tributylammoniumsubstituierten Katalysatoren benötigten meist längere Reaktionszeiten bis zur vollständigen Umsetzung des Startmaterials. Im Fall der phenylsubstituierten Carbonsäuren **3.35** und **3.36** musste die Reaktionstemperatur auf 50 °C erhöht werden, um die Cyclisierung entsprechend zu beschleunigen. Der Einsatz von THF als Co-Solvent im Fall der Carbonsäuren **3.34-3.36** war notwendig, um diese in Wasser unlöslichen Verbindungen zu solvatisieren. Diese Methode hatte im Vergleich zur Umsetzung der Acetylen-carbonsäuren ohne THF keinen erhöhenden Einfluss auf die Ausbeuten.

Um die Reaktionen noch nachhaltiger zu gestalten, wurde die Katalysatormenge in der goldkatalysierten Cyclisierung der Carbonsäure **3.4** zum Lacton **3.5** gesenkt. Wie in Tabelle 3.3 gezeigt, konnte eine Verringerung der Katalysatorbeladung von 2.5 mol% auf 1.0 mol% ebenfalls einen hohen Umsatz sowie eine sehr gute Ausbeute von 83% erzielen (Eintrag 1, 2).

Tabelle 3.3. Cycloisomerisierung von Carbonsäure **3.4** zum Lacton **3.5** in Gegenwart verschiedener Mengen des Goldkatalysators **3.28** in wässriger Pufferlösung.

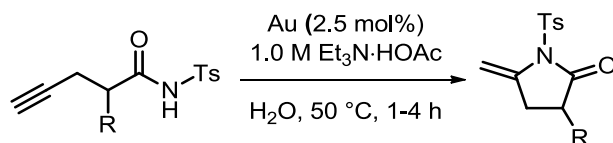


Eintrag	1ab (mol%)	Ausbeute (%) ^[a]	Umsatz (%) ^[a]
1	2.5	89	>99
2	1.0	83	97
3	0.5	63	90
4	0.1	37	57

^[a]Bestimmt mit ¹H NMR (Standard Toluol).

Eine weitere Senkung der Katalysatormenge auf 0.5 mol% ergab bereits eine unvollständige Umsetzung des Startmaterials sowie eine verringerte Ausbeute von 63%. (Eintrag 3) Ähnliches galt für 0.1 mol% des Katalysators **3.28**. Hier konnte lediglich eine Ausbeute von 37% innerhalb einer Stunde erreicht werden (Eintrag 4). Um mit 0.5 und 0.1 mol% vollständige Umsätze zu erzielen, mussten die Reaktionszeiten auf 3 und 7 Stunden verlängert werden.

In Analogie zu den Acetylen-carbonsäuren **3.4**, **3.33-3.36** wurden die entsprechenden Tosylamide **3.39-3.42** zu den Lactamen **3.46-3.49** mit den unsymmetrischen, ammoniumsalzverknüpften Goldkatalysatoren **3.27-3.32** in wässrigem Medium (Tabelle 3.4) cyclisiert. Da der gemessene pH-Wert des Amids **3.39** in Wasser bei 3.72 lag (berechnet: pK_a = 6.31), wurde hier ebenfalls die Pufferlösung verwendet, um eine Zersetzung des Katalysators zu vermeiden. Zudem wurden alle Substrate zuvor in THF gelöst, da keines der Amide in Wasser löslich war.

Tabelle 3.4. Cycloisomerisierung der Amide 3.39-3.42 in Gegenwart der Goldkatalysatoren 3.27-3.32 in wässriger Pufferlösung.^[a]

Katalysator		3.27	3.28	3.29	3.30	3.31	3.32
Substrat ^[a]	R	Ausbeute (%) ^[b]					
3.39	H	95 (1)	92 (2)	89 (2)	86 (1)	90 (2)	92 (2)
3.40	Me	84 (1)	78 (1)	80 (2)	87 (1)	79 (1)	72 (3)
3.41	<i>i</i> Pr	85 (1)	80 (1)	82 (3)	78 (2)	84 (1.5)	75 (3)
3.42	Ph	77 (1)	90 (1.5)	89 (2.5)	81 (2)	92 (2)	91 (4)

^[a]0.3 M Lösungen der Amide in THF; ^[b]Isolierte Ausbeuten; Werte in Klammern stellen die Reaktionszeiten in Stunden dar.

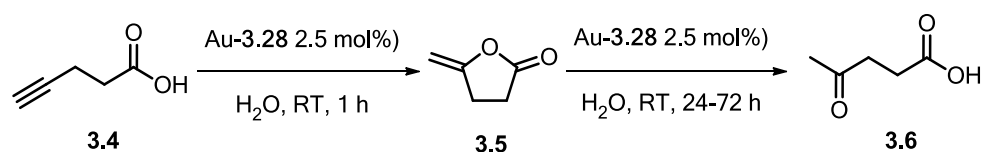
Generell ergaben alle Goldkatalysatoren gute bis sehr gute Ausbeuten der Lactame **3.46-3.49**. Im Gegensatz zu den Ausbeuten der Lactone sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Katalysatoren gering, was womöglich auf die insgesamt höhere Temperatur von 50 °C zurückzuführen ist. Bei Raumtemperatur konnte kein Umsatz der Amide beobachtet werden. Zudem sind die Reaktionszeiten denen der Carbonsäuren mit 1-2 Stunden sehr ähnlich. Lediglich die Komplexe **3.29** und **3.32** mit den Tributylammoniumgruppen benötigten verlängerte Reaktionszeiten von 2-4 Stunden. Dies konnte bereits bei der Bildung der Lactone **3.5, 3.42-3.45** beobachtet werden.

3.2.4 Studien zur Bildung von Nebenprodukten

Als CADIerno während seiner Studien zur goldkatalysierten Cycloisomerisierung von Pentinsäure zum Methylendihydrofuranon vermehrt auf die Oxopentansäure stieß, untersuchte er ihre Entstehung genauer, um im Rahmen der Optimierungsversuche ihre Bildung zu verhindern.^[149,166] Als mögliche Nebenreaktion der goldkatalysierten Cycloisomerisierung von Acetylen-carbonsäuren war die Hydratisierung der Dreifachbindung im wässrigen Medium ein vorstellbarer Mechanismus. Dabei folgt nach der Aktivierung des Substrats durch den Goldkatalysator kein intramolekularer Angriff, sondern ein intermolekularer, wobei Wasser als Nukleophil fungiert. Es entsteht im Fall von Pent-4-insäure die 4-Oxopentansäure **3.6**.

CADIERNOS Untersuchungen ergaben, dass die Bildung der Oxopentansäure jedoch ausgehend vom Methylendihydrofuranon geschah, und dass Alkine wie Phenylacetylen unter den Reaktionsbedingungen nicht zum Keton umgesetzt wurden. Ähnliche Ergebnisse lieferten zuvor auch Studien von NAVARRO RANNINGER, die anstelle von Goldkatalysatoren Platinkomplexe einsetzte.^[167]

Bis zu diesem Zeitpunkt konnte für die ammoniumsalzverknüpften Goldkatalysatoren **3.27-3.32** die Bildung dieses Hydrolyseproduktes nicht beobachtet werden. Daher wurden die Reaktionszeiten von einer Stunde auf 24 Stunden verlängert. Es ergaben sich in reinem Wasser 21% der Oxopentansäure **3.6** und 50% des Lactons **3.5** (Schema 3.12). In der Triethylammoniumacetat-Pufferlösung wurden ähnliche Ausbeuten nach 24 Stunden beobachtet (**3.6**, 18%; **3.5**, 54%). Nach 3 Tagen in der Pufferlösung konnten immerhin 43% von **3.6** und 23% von **3.5** isoliert werden. Unter Abwesenheit des Goldkatalysators kam es nicht zur Bildung von **3.6**.



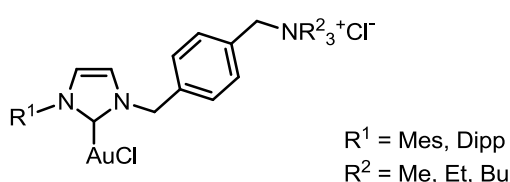
Schema 3.12. Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von 4-Pentinsäure **3.4 und hydrolytischer Ringöffnung des Lactons **3.5**.**

Zudem wurde die Hydratisierung von Alkinen unter den verwendeten Reaktionsbedingungen studiert. So konnte nach 24 Stunden bei 60 °C mit dem Goldkomplex **3.28** in Wasser keine Umsetzung von Phenylacetylen zu Acetophenon beobachtet werden. Erst ab einer Temperatur von 80 °C kam es zur Bildung des 1-Ethynyl-4-methoxybenzols ausgehend von *para*-Methoxyphenylacetylen mit 2% Ausbeute. Im Gegensatz zum Lacton **3.5** wurde nach verlängerten Reaktionszeiten von 24 Stunden bei der Umsetzung des Lactams **3.46** mit dem Goldkatalysator **3.28** bei 50 °C kein anderes Produkt erhalten.

Die Bildung der Oxopentansäure kann somit nicht durch die Hydratisierung des Alkins unter den Standardbedingungen bei Raumtemperatur oder 50 °C erfolgen. Eine Hydrolyse des Lactons tritt erst nach deutlich längeren Reaktionszeiten ein und scheint für die Goldkatalyse mit den Komplexen **3.27-3.32** irrelevant zu sein.

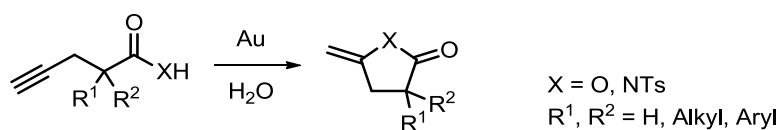
3.3 Zusammenfassung

In diesem Kapitel konnte die erfolgreiche Synthese von ammoniumsalzverknüpften, unsymmetrischen NHC-Gold(I)-Komplexen präsentiert werden (Schema 3.13). Das hier verwendete Baukastenprinzip gestattet es eine kleine Bibliothek an Katalysatoren darzustellen mit der Möglichkeit für weitere Variationen. Durch die Zusammensetzung von zwei Fragmenten konnten darüber hinaus im Vergleich zur vorherigen Synthese der symmetrischen Liganden aus Kapitel 2 drei Synthesestufen eingespart werden. Die geringeren Kosten des Startmaterials bieten einen weiteren Vorteil dieser Route.



Schema 3.13. Ammoniumsalzverknüpfte, unsymmetrische NHC-Gold(I)-Komplexe.

Insgesamt konnten sechs verschiedene Komplexe mit Gesamtausbeuten von 32-47% ausgehend von den Bausteinen **3.12**, **3.13** und **3.16** hergestellt werden. Ihre katalytische Aktivität wurde anhand der Cycloisomerisierung von Acetylen-carbonsäuren und -amiden zu ihren entsprechenden Lactonen und Lactamen im wässrigen Medium mit guten bis sehr guten Ausbeuten demonstriert (Schema 3.14). Eine Aktivierung der Goldkatalysatoren mit einem Silbersalz war wie auch bei den symmetrischen Komplexen nicht erforderlich.



Schema 3.14. Goldkatalysierte Cycloisomerisierung von Acetylen-carbonsäuren und -amiden.

Die durch die niedrigen pH-Werte der Testsubstanzen säurebedingte Zersetzung der Katalysatoren in reinem Wasser konnte durch die Einstellung des pH-Wertes auf 7 unterdrückt werden. Des Weiteren wurde die Wiederverwendbarkeit des Goldkatalysators **3.28** anhand der Standardreaktion der Carbonsäure **3.4** zum Lacton **3.5** nachgewiesen. Im Gegensatz zu literaturbekannten Goldkatalysatoren in Wasser konnte die Bildung von Ketosäuren als Nebenprodukte mit den Goldkomplexen **3.27-3.32** vermieden werden.

3.4 Experimenteller Teil

3.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der ammoniumsalzverknüpften Imidazoliumsalze

Das Chlorid **3.19** oder **3.20** (1 Äq.) wurde in trockenem MeOH (10 mL/mmol) unter Argon gelöst und mit dem entsprechenden tertiären Amin (19 Äq.) versetzt. Nach Rühren unter Rückfluss über Nacht wurde der Überschuss desamins im Vakuum entfernt und der Rückstand in wenig MeOH aufgenommen. Das Produkt wurde mit Et₂O gefällt, der Niederschlag abfiltriert und mit Et₂O gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum konnte das Imidazoliumsalz erhalten werden.

AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von NHC-Goldkomplexen

Das Imidazoliumsalz **3.21-3.26** (1 Äq.) wurde in trockenem MeOH (30 mL/mmol) unter Argon und Lichtausschluss gelöst und KO^tBu (1 Äq.) sowie Me₂SAuCl (1 Äq.) hinzugefügt. Das Gemisch wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Lösung über Celite filtriert, im Vakuum konzentriert und der Rückstand mit Et₂O gefällt. Der Niederschlag wurde durch Dekantieren vom Lösungsmittel befreit und im Vakuum getrocknet, um den entsprechenden Goldkatalysator zu erhalten.

AAV 3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von LDA

Diisopropylamin (1.1 Äq.) wurde unter Argon in trockenem THF (0.6 mL/mmol) gelöst und bei 0 °C mit *n*BuLi (1 Äq.) versetzt. Nach 30 min war die Lösung einsatzbereit.

AAV 4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Acetylen-carbonsäuren

Zu einer LDA-Lösung gemäß AAV 3 (2 Äq.) wurde unter Argon bei 0 °C die entsprechende Carbonsäure (1 Äq.) hinzugefügt und 15 min gerührt. Der weiße Niederschlag wurde mit HMPA (0.3 mL/mmol) in Lösung gebracht und das Gemisch für eine weitere Stunde bei RT gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wurde Propargylbromid (1 Äq.) hinzugegeben und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Mit 10%iger HCl wurde ein pH-Wert von 2 eingestellt und die Phasen wurden voneinander getrennt. Die wässr. Phase wurde

mehrmals mit Et₂O extrahiert. Nach Trocknen mit MgSO₄, filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels wurde die Carbonsäure den Angaben entsprechend gereinigt.

AAV 5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Verseifung

Der Ester wurde mit 5%iger NaOH in EtOH (1.7 mL/mmol) versetzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde EtOH im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wurde mit konz. HCl angesäuert und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde den Angaben entsprechend gereinigt.

AAV 6: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-Tosylamiden:

Die Acetylen-carbonsäure (1 Äq.) wurde in trockenem THF (2.5 mL/mmol) unter Argon gelöst und Tosylamid (1.1 Äq.) sowie Et₃N (1 Äq.) nacheinander zusammengegeben. Nach Abklingen der Gasbildung wurden Wasser und Et₂O hinzugefügt und die Phasen voneinander getrennt. Die organische Phase wurde mit 1.0 M HCl und wässr. NaCl gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Tosylamid den Angaben entsprechend aufgearbeitet.

AAV 7: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cycloisomerisierung der Acetylen-carbonsäuren

Die jeweilige Acetylen-carbonsäure (1 Äq.) wurde in einer 1.0 M wässr. Et₃N·HOAc Pufferlösung (4 mL/mmol) gelöst. Carbonsäuren, die nicht wasserlöslich waren, wurden zunächst in THF gelöst, um eine 0.5 M Lösung zu ergeben. Dann wurde der entsprechende Goldkatalysator (2.5 mol%) hinzugefügt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Lösung mit Et₂O (5 x 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das entsprechende γ -Lacton erhalten werden. Das Recycling wurde durchgeführt, indem neues Substrat zu der wässr. Katalysatorlösung hinzugegeben und die Vorschrift wiederholt wurde.

AAV 8: Allgemeine Vorschrift für die Cycloisomerisierung von Acetylenamiden

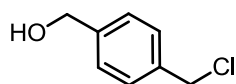
Das jeweilige Acetylenamid (1 Äq.) wurde zunächst in THF gelöst, um eine 0.3 M Lösung zu ergeben. Anschließend wurde es zu einer 1.0 M wässr. Et₃N·HOAc Pufferlösung

(4 mL/mmol) gegeben und der entsprechende Goldkatalysator (2.5 mol%) hinzugefügt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Lösung mit Et₂O (5 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das entsprechende γ -Lactam erhalten werden. Das Recycling wurde durchgeführt, indem neues Substrat zu der wässr. Katalysatorlösung hinzugegeben und die Vorschrift wiederholt wurde.

3.4.2 Synthese der unsymmetrischen, ammoniumsalzverknüpften NHC-Gold(I)-Komplexe

(4-(Chloromethyl)phenyl)methanol (**3.15**):

KB-822



3.15

Methyl-4-(chloromethyl)benzoat **3.14** (5 g, 27.08 mmol) wurde in trockenem DCM (160 mL) unter Argon gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde DIBAL-H (89.37 mL, 1 M in Hexan) hinzuge tropft. Nach langsamem Erwärmen auf RT wurde die Reaktion mit Wasser hydrolysiert, der weiße Feststoff mit konz. HCl in Lösung gebracht und die Phasen wurden voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässr. NaCl gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum konnte **3.15** (4.08 g, 26.05 mmol, 96%) als weißer Feststoff erhalten werden. *m*_p: 59.6 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.16 (s, 1H).

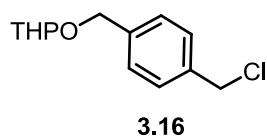
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 141.2, 136.9, 128.9, 127.4, 64.9, 46.1.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[183]

¹⁸³ I. N. Redwan, M. Grøtli, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7071-7075.

2-((4-(Chloromethyl)benzyl)oxy)tetrahydropyran (3.16):

KB-824



3.15 (4.08 g, 26.05 mmol, 1 eq.) wurde in trockenem DCM (130 mL) unter Argon gelöst und PPTS (327 mg, 1.30 mmol, 0.05 eq) sowie DHP (3.53 mL, 39.08 mmol, 1.5 eq) hinzugegeben. Nach vollständigem Umsatz wurde wässr. NaHCO₃ hinzugefügt, die Phasen voneinander getrennt und die wässr. Phase mehrmals und mit DCM extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit wässr. NaCl wurden die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:6) konnte **3.16** (3.93 g, 16.33 mmol, 63%) als farbloses Öl erhalten werden.

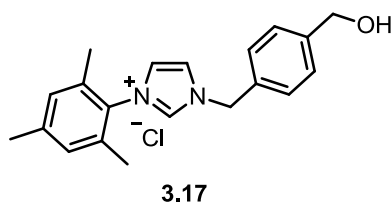
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (s, 4H), 4.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 11.2, 8.1, 3.5 Hz, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 1.52-1.96 (m, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 138.8, 136.8, 128.7, 128.2, 97.9, 68.4, 62.2, 46.2, 30.6, 25.5, 19.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[184]

3-(4-(Hydroxymethyl)benzyl)-1-mesitylimidazol-3-iumchlorid (3.17):

KB-826A



3.16 (2 g, 8.31 mmol, 1 eq.) wurde in trockenem MeCN (30 mL) unter Argon gelöst und mit Mesitylimidazol (1.55 g, 8.31 mmol, 1 eq) versetzt. Anschließend wurde das Gemisch unter Rückfluss gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde HCl (10 mL, 12.5 mmol, 1.25 M solution in EtOH) hinzugefügt und die Lösung weitere 15 min gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch im Vakuum eingengt und mit Et₂O gefällt, sodass ein

¹⁸⁴ S. Drescher, S. Sonnenberger, A. Meister, A. Blume, B. Dobner, *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 1533-1543.

Öl entstand. Nach Dekantieren des Et₂O und wiederholter Fällung wurde das restliche Lösungsmittel im Vakuum entfernt. **3.17** (2.22 g, 6.47 mmol, 78%) konnte als hellgraues Pulver erhalten werden; *m_p* = 134.5 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.85 (s, 1H, CH), 8.12 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.15 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.36 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).

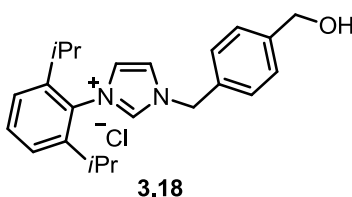
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 143.4, 140.2, 137.6, 134.2, 133.1, 131.1, 129.3, 128.0, 127.0, 124.2, 123.1, 62.4, 52.1, 20.6, 16.9.

IR (neat): ν = 3245, 2987, 1560, 1545, 1492, 1465, 1448, 1371, 1199, 1157 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*): [M]⁺ berechnet für C₂₀H₂₃ON₂ 307.1805, gefunden: 307.1808.

1-(2,6-Diisopropylphenyl)-3-(4-(hydroxymethyl)benzyl)imidazol-3-iumchlorid (3.18):

KB-826B



Verbindung **3.18** wurde analog der Vorschrift zu **3.17** synthetisiert. Hierzu wurde **3.16** (1 g, 4.15 mmol) in trockenem MeCN (15 mL) unter Argon gelöst und mit 2,6-Diisopropylphenylimidazol (948 mg, 4.15 mmol) versetzt, um **3.18** (1.21 g, 3.14 mmol, 76%) als hellbraunes Pulver zu erhalten; *m_p*: 127.3 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.05 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35-7.49 (m, 6H), 5.59 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.20 (spt, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H).

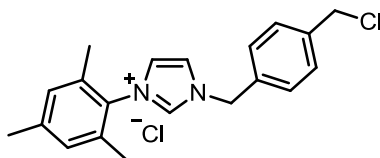
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 145.0, 143.4, 138.0, 133.1, 131.4, 130.5, 127.8, 126.9, 125.3, 124.4, 123.4, 62.3, 52.1, 28.1, 23.8, 23.5.

IR (neat): ν = 3268, 2961, 2925, 2868, 1560, 1543, 1455, 1366 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*): [M]⁺ berechnet für C₂₃H₂₉ON₂ 349.2274, gefunden: 349.2279.

3-(4-(Chloromethyl)benzyl)-1-mesitylimidazol-3-iumchlorid (3.19):

KB-828A



3.17 (2.11 g, 6.15 mmol) wurde in Chloroform (60 mL) gelöst und Pyridin (25 μ L, 0.31 mmol) hinzugegeben. Anschließend wurde Thionylchlorid (1.11 mL, 15.3 mmol) hinzugetropft und 30 min bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit wässr. NaHCO_3 hydrolysiert, die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässr. Phase mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässr. NaCl gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Lösen des Rückstands in wenig DCM wurde so viel Et_2O hinzugegeben bis sich ein Niederschlag bildete. Dieser wurde filtriert, mit Et_2O gewaschen und im Vakuum getrocknet. **3.19** (2.14 g, 5.92 mmol, 96%) konnte als gelber Feststoff erhalten werden; m_p : 93.7 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 10.83 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).

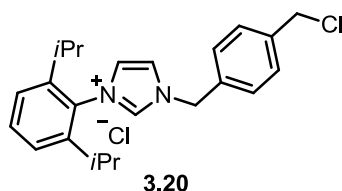
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 141.3, 138.7, 138.6, 134.2, 134.1, 130.8, 129.9, 129.7, 129.6, 123.3, 122.9, 52.9, 45.6, 21.2, 17.7.

IR (neat): ν = 3375, 2949, 1608, 1560, 1545, 1516, 1485, 1444, 1370 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Cl}$ 325.1466, gefunden: 325.1468.

3-(4-(Chloromethyl)benzyl)-1-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-3-iumchlorid (3.20):

KB-828B



Verbindung **3.20** wurde gemäß der Vorschrift zu **3.19** hergestellt. Hierzu wurde **3.18** (1.14 g, 2.97 mmol) in CHCl_3 (30 mL) gelöst und mit Pyridin (12 μ L, 0.15 mmol) und Thionylchlorid (538 μ L, 7.42 mmol) versetzt, um **3.20** (1.08 g, 2.68 mmol, 90%) als gelben Feststoff zu erhalten; m_p : 89.6 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 10.80 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.19 (spt, J = 6.8 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

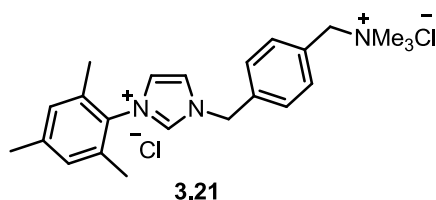
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 145.4, 138.8, 138.6, 134.4, 131.9, 130.4, 129.7, 129.5, 124.7, 124.2, 123.3, 52.8, 45.7, 28.8, 24.5, 24.0.

IR (neat): ν = 2962, 2927, 2870, 1544, 1455, 1367 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Cl}$ 367.1936, gefunden: 367.1932.

3-(4-((Trimethylammonium)methyl)benzyl)-1-mesitylimidazol-3-iumchlorid (**3.21**):

KB-947



Gemäß der AAV 1 wurde **3.19** (200 mg, 0.554 mmol) in trockenem MeOH (5 mL) unter Argon gelöst und mit Me_3N (2.51 mL, 10.52 mmol, 33 w% in EtOH) versetzt, um **3.21** (80 mg, 0.190 mmol, 69%) als weißes Pulver zu erhalten.

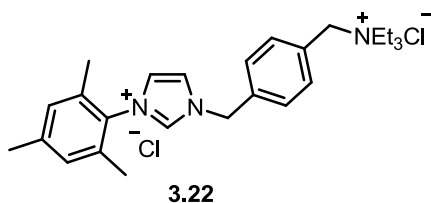
^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ = 9.42 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 19.4 Hz, 4H), 7.14 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.15 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.08 (s, 6H).

^{13}C NMR (75MHz, CD_3OD): δ = 179.8, 142.8, 138.2, 135.9, 135.3, 132.6, 130.9, 130.6, 130.5, 126.1, 124.9, 69.8, 54.0, 53.4, 21.3, 17.5.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^{2+}$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3$ 174.6254; gefunden: 174.6257.

3-(4-((Triethylammonium)methyl)benzyl)-1-mesitylimidazol-3-iumchlorid (3.22):

KB-829A1



Gemäß der AAV 1 wurde **3.19** (400 mg, 1.107 mmol) in trockenem MeOH (15 mL) unter Argon gelöst und mit Et₃N (2.92 mL, 21.04 mmol) versetzt, um **3.22** (390 mg, 0.843 mmol, 76%) als braunes Pulver zu erhalten.

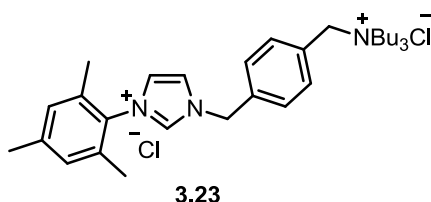
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.25 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 17.2, 8.1 Hz, 4H), 7.15 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 140.2, 138.1, 136.9, 134.2, 133.2, 131.1, 129.3, 128.8, 128.5, 124.2, 123.2, 59.1, 52.1, 51.4, 20.6, 17.0, 7.6.

HRMS-ESI (*m/z*): [M]⁺ berechnet für C₂₆H₃₇N₃ 391.2982; gefunden: 391.2981.

3-(4-((Tributylammonium)methyl)benzyl)-1-mesitylimidazol-3-iumchlorid (3.23):

KB-829A2



Gemäß der AAV 1 wurde **3.19** (400 mg, 1.107 mmol) in trockenem MeOH (15 mL) unter Argon gelöst und mit Bu₃N (5 mL, 21.04 mmol) versetzt, um **3.23** (400 mg, 0.732 mmol, 66%) als braunes Pulver zu erhalten.

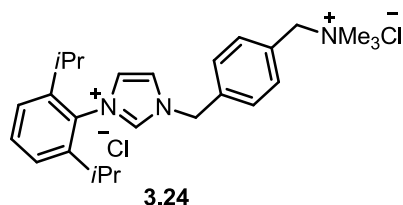
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.15 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.12-3.17 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.71 (br. s., 6H), 1.29 (sxt, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 140.2, 138.1, 137.1, 134.1, 133.2, 131.1, 129.3, 128.9, 128.6, 124.1, 123.3, 60.9, 57.6, 51.4, 23.3, 20.6, 19.2, 16.9, 13.5.

HRMS-ESI (*m/z*): [M]⁺ berechnet für C₃₂H₄₉N₃ 475.3921; gefunden: 475.3931.

3-(4-((Trimethylammonium)methyl)benzyl)-1-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-3-ium-chlorid (3.24):

KB-956



Gemäß der AAV 1 **3.20** (200 mg, 0.496 mmol) in trockenem MeOH (5 mL) unter Argon gelöst und mit Me₃N (1.69 mL, 9.42 mmol, 33wt% in EtOH) versetzt, um **3.24** (198 mg, 0.428 mmol, 86%) als braunes Pulver zu erhalten.

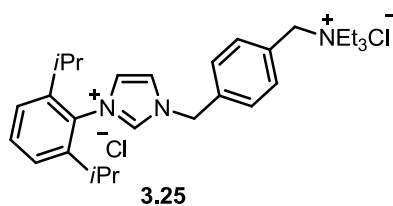
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ = 10.16 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73-7.60 (m, 5H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.09 (s, 9H), 2.23 (spt, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 12H).

¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ = 144.9, 138.3, 136.9, 133.5, 131.4, 130.5, 129.1, 128.6, 125.2, 124.4, 123.6, 66.8, 51.7, 51.6, 28.1, 23.8, 23.5.

HRMS-ESI (*m/z*): [M]⁺ berechnet für C₂₆H₃₇N₃ 195.6488; gefunden: 195.6494.

3-(4-((Triethylammonium)methyl)benzyl)-1-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-3-ium-chlorid (3.25):

KB-829B1



Gemäß der AAV 1 wurde **3.20** (400 mg, 0.992 mmol) in trockenem MeOH (15 mL) unter Argon gelöst und mit Et₃N (2.61 mL, 18.84 mmol) versetzt, um **3.25** (350 mg, 0.694 mmol, 70%) als braunes Pulver zu erhalten.

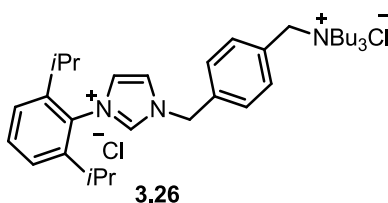
¹H NMR (500 MHz, DMSO- d₆): δ = 10.34 (s, 1H), 8.37 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 19.9, 8.0 Hz, 4H), 7.63 (dd, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.20 (spt, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 9H), 1.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 12H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 144.9, 138.3, 137.0, 133.2, 131.4, 130.5, 128.8, 128.5, 125.2, 124.4, 123.5, 59.2, 52.1, 51.5, 28.1, 23.8, 23.5, 7.6$.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3$ 433.3452; gefunden: 433.3470.

3-(4-((Tributylammonium)methyl)benzyl)-1-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-3-ium-chlorid (3.26):

KB-927



Gemäß der AAV 1 wurde **3.20** (300 mg, 0.746 mmol) in trockenem MeOH (11 mL) unter Argon gelöst und mit Bu_3N (3.37 mL, 14.20 mmol) versetzt, um **3.26** (375 mg, 0.637 mmol, 85%) als braunes Pulver zu erhalten.

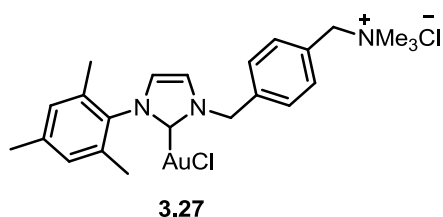
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.25$ (s, 1H), 8.34 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.64 (m, 5H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.13 (m, 6H), 2.21 (spt, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.72 (dt, $J = 15.3, 7.3$ Hz, 6H), 1.30 (sxt, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.12 (t, $J = 6.9$ Hz, 12H), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 144.9, 138.3, 137.1, 133.2, 131.4, 130.5, 128.7, 128.5, 125.2, 124.4, 123.6, 60.9, 57.6, 51.6, 28.1, 23.8, 23.5, 23.3, 19.2, 13.4$.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^{2+}$ berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{N}_3$ 258.7193; gefunden: 258.7199.

(1-(4-((Trimethylammonio)methyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)gold(I)-chlorid (3.27):

KB-951



Gemäß der AAV 2 wurde **3.21** (71 mg, 0.170 mmol) in trockenem MeOH (5 mL) unter Argon und Lichtausschluss gelöst und mit KO^tBu (19 mg, 0.169 mmol) sowie Me₂SAuCl (50 mg, 0.169 mmol) versetzt, um **3.27** (63 mg, 0.102 mmol, 60%) als weißer Feststoff zu erhalten.

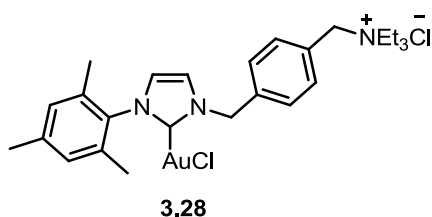
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ = 7.88 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.07 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (s, 6H).

¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ = 170.3, 138.9, 138.9, 134.9, 134.4, 133.2, 129.0, 128.2, 127.4, 123.4, 122.7, 67.0, 53.1, 51.7, 20.6, 17.3.

HRMS-ESI (*m/z*): [M]⁺ berechnet für C₂₃H₃₀N₃AuCl 580.1788; gefunden: 580.1790.

(1-(4-((Triethylammonio)methyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)gold(I)-chlorid (3.28):

KB-928A



Gemäß der AAV 2 wurde **3.22** (79 mg, 0.170 mmol) in trockenem MeOH (5 mL) unter Argon gelöst und mit KO^tBu (19 mg, 0.169 mmol) sowie Me₂SAuCl (50 mg, 0.169 mmol) versetzt, um **3.28** (81 mg, 0.123 mmol, 72%) als weißes Pulver zu erhalten.

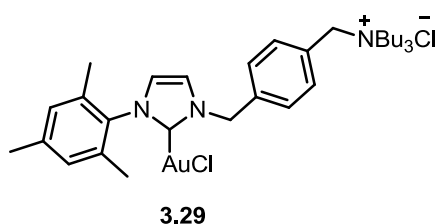
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H).

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): $\delta = 172.0, 139.7, 138.7, 134.8, 134.7, 133.5, 129.5, 128.4, 127.7, 122.8, 122.2, 61.0, 54.1, 53.2, 21.2, 18.0, 8.6$.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{AuCl}$ 622.2258; gefunden: 622.2261.

(1-(4-((Tributylammonio)methyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)gold(I)-chlorid (**3.29**):

KB-936A



Gemäß der AAV 2 wurde **3.23** (93 mg, 0.170 mmol) in trockenem MeOH (5 mL) unter Argon gelöst und mit $\text{KO}t\text{Bu}$ (19 mg, 0.169 mmol) sowie Me_2SAuCl (50 mg, 0.169 mmol) versetzt, um **3.29** (90 mg, 0.121 mmol, 71%) als weißes Pulver zu erhalten.

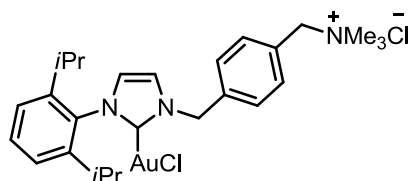
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66\text{-}7.55$ (m, 4H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.31-3.22 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.80-1.72 (m, 6H), 1.38 (dd, $J = 7.3, 14.5$ Hz, 6H), 0.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 9H).

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): $\delta = 172.2, 139.7, 138.9, 134.8, 134.7, 133.4, 129.5, 128.6, 127.9, 122.7, 122.2, 62.8, 58.8, 54.2, 24.6, 21.2, 19.9, 17.9, 13.8$.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{AuCl}$ 706.3197; gefunden: 706.3208.

(1-(2,6-Diisopropylphenyl)-3-(4-((trimethylammonio)methyl)benzyl)-2,3-dihydroimidazol-2-yl)gold(I)chlorid (3.30):

KB-959

**3.30**

Gemäß der AAV 2 wurde **3.24** (112 mg, 0.242 mmol) in trockenem MeOH (5 mL) unter Argon gelöst und mit KO^tBu (27 mg, 0.241 mmol) sowie Me₂SAuCl (71 mg, 0.241 mmol) versetzt, um **3.30** (120 mg, 0.182 mmol, 75%) als weißes Pulver zu erhalten.

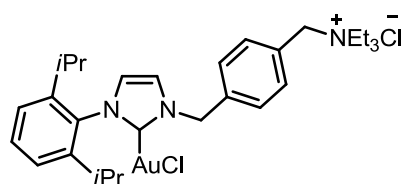
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ = 7.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.05 (s, 9H), 2.33 (spt, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ = 171.4, 145.3, 139.0, 134.3, 133.2, 130.3, 128.2, 127.4, 124.6, 123.9, 122.6, 67.2, 53.1, 51.7, 28.0, 23.9, 23.7.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₆H₃₆N₃AuCl 622.2258; gefunden: 622.2259.

(1-(2,6-Diisopropylphenyl)-3-(4-((triethylammonio)methyl)benzyl)-2,3-dihydroimidazol-2-yl)gold(I)chlorid (3.31):

KB-928B

**3.31**

Gemäß der AAV 2 wurde **3.25** (85 mg, 0.170 mmol) in trockenem MeOH (5 mL) unter Argon gelöst und mit KO^tBu (19 mg, 0.169 mmol) sowie Me₂SAuCl (50 mg, 0.169 mmol) versetzt, um **3.31** (115 mg, 0.164 mmol, 96%) als weißes Pulver zu erhalten.

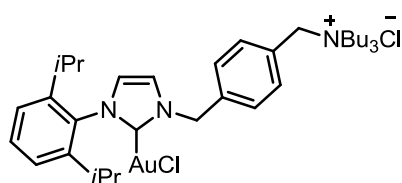
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.38 (spt, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 9H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): $\delta = 173.1, 145.7, 138.8, 134.2, 133.5, 130.7, 128.6, 127.7, 124.3, 123.9, 122.1, 61.1, 54.3, 53.2, 28.5, 24.5, 24.3, 8.6$.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{AuCl}$ 664.2727; gefunden: 664.2741.

(1-(2,6-Diisopropylphenyl)-3-(4-((tributylammonio)methyl)benzyl)-2,3-dihydroimidazol-2-yl)gold(I)chlorid (3.32):

KB-936B



3.32

Gemäß der AAV 2 wurde **3.26** (100 mg, 0.170 mmol) in trockenem MeOH (5 mL) unter Argon gelöst und mit $\text{KO}t\text{Bu}$ (19 mg, 0.169 mmol) sowie Me_2SAuCl (50 mg, 0.169 mmol) versetzt, um **3.32** (107 mg, 0.136 mmol, 80%) als weißes Pulver zu erhalten.

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.63\text{-}7.56$ (m, 3H), 7.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.30-3.24 (m, 6H), 2.37 (spt, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.78 (td, $J = 7.9, 15.2$ Hz, 6H), 1.39 (sxt, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 9H).

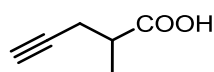
^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d_6): $\delta = 171.4, 145.2, 139.2, 134.3, 132.9, 130.3, 127.7, 127.6, 124.5, 123.9, 122.7, 60.9, 57.5, 53.0, 28.0, 23.8, 23.7, 23.2, 19.2, 13.4$.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{AuCl}$ 748.3666; gefunden: 748.3684.

3.4.3 Synthese der Acetylen-carbonsäuren

2-Methylpent-4-ensäure (3.33):

KB-841



3.33

Gemäß der AAV 4 wurde Propionsäure (2.5 mL, 33.4 mmol) unter Argon bei 0 °C zu einer LDA-Lösung (68.2 mmol) hinzugefügt. Anschließend wurde HMPA (10.8 mL) und Pro-

pargylbromid (3.16 mL, 33.4 mmol, 80 w% in Toluol) hinzugegeben. Nach der Extraktion wurde die braune Lösung im Vakuum destilliert ($T_K = 110\text{ °C}$), um **3.33** (1.28 g, 11.4 mmol, 34%) als farbloses Öl zu erhalten.

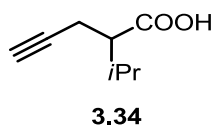
$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 2.75\text{-}2.67$ (m, 1H), $2.61\text{-}2.53$ (m, 1H), $2.44\text{-}2.37$ (m, 1H), 2.03 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): $\delta = 181.1, 81.3, 70.3, 38.7, 22.4, 16.3$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[185]

2-Isopropylpent-4-ensäure (**3.34**):

KB-933, KB-937



Zu einer LDA-Lösung gemäß AAV 3 (45.3 mmol) wurde unter Argon bei -78 °C Methylisovalerat (5 g, 43.0 mmol) in trockenem THF (20 mL) hinzugefügt und für 30 min gerührt. Dann wurde (3-Bromoprop-1-yn-1-yl)trimethylsilan (7.9 g, 41.3 mmol) hinzugegeben und das Gemisch bei 0 °C für 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit verd. HCl hydrolysiert und die Phasen voneinander getrennt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und wässr. NaCl gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO_4 , filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird ein farbloses Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde. Der Ester wurde gemäß AAV 5 hydrolysiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{EtOAc/Cy} = 3:1$) wurde **3.34** (2.13 g, 15.2 mmol, 35%) als gelbliches Öl erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 2.57\text{-}2.40$ (m, 3H), 2.07 (qd, $J = 6.7, 13.1$ Hz, 1H), 2.01 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

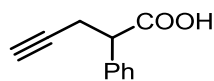
$^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3): $\delta = 179.6, 81.7, 69.9, 51.3, 29.9, 20.1, 19.9, 18.8$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[177]

2-Phenyl-4-ensäure (**3.35**):

¹⁸⁵ S. Essig, S. Bretzke, R. Müller, D. Menche, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19362-19365.

KB-919, KB-921

**3.35**

Gemäß der AAV 4 wurde Phenylelessigsäure (1.42 g, 10.4 mmol) bei 0 °C unter Argon zu einer LDA-Lösung (21.0 mmol) hinzugefügt. Anschließend wurden HMPA (8.40 mL) und (3-Bromoprop-1-in-1-yl)trimethylsilan (2 g, 10.4 mmol) hinzugefügt. Nach der Extraktion wurde das Rohprodukt in trockenem THF (25 mL) unter Argon gelöst und TBAF (12.2 mL, 1.0 M in THF) hinzugefügt. Nach 3 Stunden bei RT wurde Wasser hinzugegeben und die Lösung mit verd. HCl angesäuert. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässr. Phase mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 3:1) wurde **3.35** (745 mg, 4.23 mmol, 41%) als brauner Feststoff erhalten; mp: 92.8 °C.

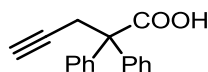
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 7.42-7.28 (m, 5H), 3.85 (dd, *J* = 7.0, 8.1 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 2.6, 8.4, 16.5 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 2.6, 7.0, 16.5 Hz, 1H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 178.7, 136.9, 129.0, 128.2, 128.0, 81.1, 70.4, 50.8, 22.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[178]

2,2-Diphenyl-4-insäure (3.36):

KB-EG-13

**3.36**

Zu einer LDA-Lösung gemäß AAV3 (33.0 mmol) wurde bei -78 °C Methyldiphenylacetat (3.50 g, 16.5 mmol) in THF (10 mL) hinzugetropft. Nach 30 min wurde Propargylbromid (1.52 mL, 16.5 mmol, 80 % in THF) hinzugefügt und die Lösung unter langsamem Erwärmen auf RT über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit wässr. NH₄Cl hydrolysiert, die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässr. Phase mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde gemäß AAV 5

hydrolysiert. Nach Umkristallisation mit Toluol wurde **3.36** (1.48 g, 5.91 mmol, 36%) als weißer Feststoff erhalten; $m_p = 172.3$ °C.

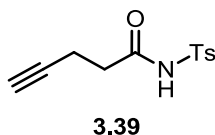
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42\text{-}7.28$ (m, 10H), 3.30 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 1.93 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): $\delta = 179.1, 140.8, 129.1, 128.8, 128.1, 127.7, 80.7, 72.3, 59.8, 29.1$.

3.4.4 Synthese der Acetylenamide^[181]

N-Tosylpent-4-ynamid (**3.39**):

KB-950



Gemäß der AAV 6 wurde Pent-4-insäure **3.4** (200 mg, 2.04 mmol) in trockenem THF (5 mL) unter Argon gelöst und mit Tosylamid (342 μL , 2.24 mmol) und Et_3N (282 μL , 2.04 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{EtOAc}/\text{Cy} = 4:1$) konnte **3.39** (492 mg, 1.96 mmol, 96%) als weißer Feststoff erhalten werden; $m_p = 119.6$ °C.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 8.86$ (br. s., 1H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.56-2.37 (m, 7H), 1.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H).

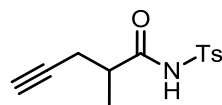
$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): $\delta = 169.2, 145.5, 135.4, 129.9, 129.8, 128.5, 126.6, 81.9, 70.1, 35.2, 21.8, 13.8$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[186]

¹⁸⁶ A. Lei, X. Lu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2699-2702.

2-Methyl-N-tosylpent-4-ynamid (3.40):

KB-978

**3.40**

Gemäß AA 6 wurde **3.33** (500 mg, 3.57 mmol) in trockenem THF (7 mL) unter Argon gelöst und mit Tosylamid (600 μ L, 3.92 mmol) und Et₃N (494 μ L, 3.57 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 4:1) konnte **3.40** (926 mg, 3.49 mmol, 98%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 8.63 (br. s., 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.52 (td, J = 7.0, 13.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (dt, J = 2.6, 7.5 Hz, 2H), 2.05 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

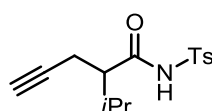
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 172.5, 145.3, 135.5, 129.7, 128.6, 80.9, 71.2, 40.4, 22.4, 21.8, 16.4.

IR (neat): ν = 3245, 1717, 1437, 1328 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₃H₁₆O₃NS 266.0845; gefunden: 266.0844.

2-Isopropyl-N-tosylpent-4-ynamid (3.41):

KB-972

**3.41**

Gemäß AAV 6 wurde **3.34** (165 mg, 1.18 mmol) in trockenem THF (2 mL) unter Argon gelöst und mit Tosylamid (200 μ L, 1.30 mmol) und Et₃N (165 μ L, 1.18 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 4:1) konnte **3.41** (289 mg, 0.985 mmol, 83%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ = 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.09 (dt, J = 5.0, 8.2 Hz, 1H), 1.98 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.93 (qd, J = 6.9, 14.3 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

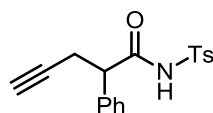
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 172.0, 145.2, 135.6, 129.6, 128.6, 81.0, 71.1, 53.3, 30.0, 21.8, 20.2, 19.9, 18.9.

IR (neat): $\nu = 3228, 1685, 1436, 1353 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{15}H_{20}O_3NS$ 294.1158; gefunden: 294.1158.

2-Phenyl-*N*-tosylpent-4-ynamid (**3.42**):

KB-979



3.42

Gemäß AAV 6 wurde **3.35** (205 mg, 1.18 mmol) in trockenem THF (7 mL) unter Argon gelöst und mit Tosylamid (200 μL , 1.30 mmol) und Et_3N (165 μL , 1.18 mmol) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{EtOAc/Cy} = 4:1$) konnte **3.42** (254 mg, 0.773 mmol, 66%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 8.51$ (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 5H), 7.13-7.06 (m, 2H), 3.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.83 (ddd, $J = 2.6, 7.0, 16.8$ Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 2.6, 8.1, 17.2$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3 H), 1.84 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): $\delta = 169.7, 145.3, 136.0, 135.1, 129.6, 129.3, 128.5, 128.2, 80.8, 70.8, 52.1, 22.5, 21.8$.

IR (neat): $\nu = 3234, 1721, 1423, 1345 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{18}H_{18}O_3NS$ 328.1002; gefunden: 328.1002.

3.4.5 Goldkatalysierte Cyclisierung von Acetylen-carbonsäuren

5-Methylen-dihydrofuran-2-on (**3.5**):

KB-859



3.5

Gemäß AAV 7 wurde **3.4** (61 mg, 0.626 mmol) mit dem Katalysator **3.28** (10 mg, 0.0157 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{EtOAc/Cy} = 1:3$) **3.5** (55 mg, 0.557 mmol, 89%) als farbloses Öl zu erhalten.

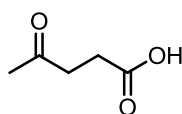
$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 4.75$ (dd, $J = 2.3, 4.2$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 1.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3): $\delta = 175.0, 155.8, 88.9, 28.1, 25.2$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[187]

4-Oxopentansäure (3.6):

KB-980



3.6

Gemäß AAV 7 wurde **3.4** (100 mg, 1.02 mmol) mit dem Katalysator **3.28** (17 mg, 0.0255 mmol) umgesetzt. Die Reaktion wurde 72 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:3) konnte **3.6** (23 mg, 0.235 mmol, 23%) als farbloses Öl erhalten werden. Zusätzlich wurde Verbindung **3.5** (43 mg, 0.439 mmol, 43%) als farbloses Öl isoliert.

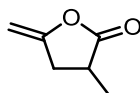
$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 8.89$ (br.s, 1H), 2.77 - 2.73 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3): $\delta = 206.7, 178.4, 37.8, 29.9, 27.9$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[167]

3-Methyl-5-methylendihydrofuran-2-on (3.42):

KB-944



3.42

Gemäß AAV 7 wurde **3.33** (44 mg, 0.390 mmol) mit dem Katalysator **3.28** (6 mg, 0.00974 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:3) **3.42** (37 mg, 0.332 mmol, 85%) als farbloses Öl zu erhalten.

¹⁸⁷ A. Nagendiran, O. Verho, C. Haller, E. V. Johnston, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1399-1405.

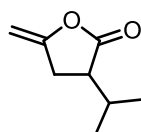
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 4.74$ (dd, $J = 2.6, 4.0$ Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.06 (tdd, $J = 1.5, 9.5, 15.7$ Hz, 1H), 2.91-2.76 (m, 1H), 2.52 (tdd, $J = 2.2, 8.4, 15.8$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): $\delta = 177.9, 154.3, 89.0, 35.0, 33.8, 16.0$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[188]

3-Isopropyl-5-methylen-dihydrofuran-2-on (3.43):

KB-946



3.43

Gemäß AAV 7 wurde **3.34** (43 mg, 0.307 mmol) mit dem Katalysator **3.28** (5 mg, 0.00767 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:3) **3.43** (40 mg, 0.289 mmol, 94%) als gelbliches Öl zu erhalten

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 4.72$ -4.66 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 2H), 2.19 (dtd, $J = 4.8, 6.9, 13.7$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): $\delta = 176.6, 154.9, 88.4, 46.0, 29.1, 27.8, 20.1, 18.2$.

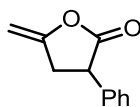
IR (neat): $\nu = 2961, 2928, 2874, 1754, 1653, 1366$ cm^{-1} .

Elementaranalyse: berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ (140.18): C 68.54, H 8.63; gefunden: C 68.3, H 8.7.

¹⁸⁸ H. J. Guenther, E. Guntrum, V. Jaeger, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, *1*, 15-30.

5-Methylen-3-phenyldihydrofuran-2-on (3.44):

KB-930

**3.44**

Gemäß AAV 7 wurde **3.35** (49 mg, 0.283 mmol) mit dem Katalysator **3.32** (5 mg, 0.00708 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:3) **3.44** (42 mg, 0.243 mmol, 86%) als farbloses Öl zu erhalten

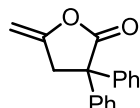
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.18 (m, 5H), 4.84 (dd, J = 2.2, 4.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 1.8, 4.4 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 7.7, 9.9 Hz, 1H), 3.33 (tdd, J = 1.8, 10.1, 16.3 Hz, 1H), 3.00 (tdd, J = 2.0, 7.7, 16.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 175.1, 154.1, 136.7, 129.1, 128.0, 127.6, 89.2, 46.0, 34.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[178]

5-Methylen-3,3-diphenyldihydrofuran-2-on (3.45):

KB-957

**3.45**

Gemäß AAV 7 wurde **3.36** (35 mg, 0.140 mmol) mit dem Katalysator **3.28** (2 mg, 0.00350 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:3) **3.45** (29 mg, 0.118 mmol, 84%) als farbloses Öl zu erhalten

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (d, J = 4.2 Hz, 7H), 7.35-7.29 (m, 3H), 4.82 (dd, J = 1.9, 4.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 1.5, 4.2 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 1.7 Hz, 2H).

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ = 175.2, 152.8, 141.0, 128.8, 127.8, 127.5, 89.5, 57.3, 41.8.

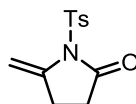
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[189]

¹⁸⁹ H. Rudler, P. Harris, A. Parlier, F. Cantagrel, B. Denise, M. Bellassoued, J. Vaissermann, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 186-202.

3.4.6 Goldkatalysierte Cyclisierung von Acetylenamiden

5-Methylen-1-tosylpyrrolidin-2-on (3.46):

KB-958E



3.46

Gemäß AAV 8 wurde **3.39** (41 mg, 0.164 mmol) mit dem Katalysator **3.27** (3 mg, 0.00409 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:4) **3.46** (39 mg, 0.156 mmol, 95%) als weißen Feststoff zu erhalten; $m_p = 87.1\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, C_6D_6): $\delta = 8.10$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.73 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H).

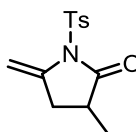
$^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3): $\delta = 173.8, 145.6, 141.1, 135.5, 129.8, 129.8, 128.2, 128.0, 126.5, 94.4, 30.0, 26.0, 21.8$.

IR (neat): $\nu = 3357, 3259, 1762, 1658, 1595, 1356, 1298\text{ cm}^{-1}$.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NS}$ 252.0689; gefunden: 252.0688.

3-Methyl-5-methylen-1-tosylpyrrolidin-2-on (3.47):

KB-985D



3.47

Gemäß AAV 8 wurde **3.40** (39 mg, 0.148 mmol) mit dem Katalysator **3.30** (2.5 mg, 0.00371 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:4) **3.47** (34 mg, 0.129 mmol, 87%) als gelbes Öl zu erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.52-5.50 (m, 1H), 4.59 (dd, $J = 1.9, 3.1$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 9.2, 15.3$ Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (tdd, $J = 2.2, 8.5, 15.1$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H).

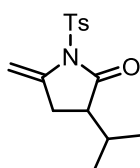
^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): $\delta = 176.5, 145.6, 139.8, 135.5, 129.8, 128.1, 94.5, 36.3, 35.1, 21.9, 15.6$.

IR (neat): $\nu = 2975, 2931, 2876, 1759, 1654, 1597, 1363 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NS}$ 266.0845, gefunden: 266.0848.

3-Isopropyl-5-methylen-1-tosylpyrrolidin-2-on (3.48):

KB-958B



3.48

Gemäß AAV 8 wurde **3.41** (40 mg, 0.285 mmol) mit dem Katalysator **3.27** (4 mg, 0.00713 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:4) **3.48** (34 mg, 0.242 mmol, 85%) als gelbes Öl zu erhalten.

^1H NMR (500MHz, C_6D_6): $\delta = 8.08$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.79 (dd, $J = 1.5, 3.4$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 1.9, 3.1$ Hz, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 0.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

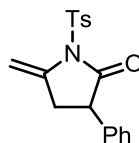
^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): $\delta = 175.5, 145.5, 140.4, 135.7, 129.7, 128.2, 94.0, 46.8, 29.1, 28.8, 21.8, 20.1, 17.8$.

IR (neat): $\nu = 2961, 2929, 2874, 1752, 1652, 1597, 1364 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NNaS}$ 316.0978, gefunden: 316.0981.

5-Methylen-3-phenyl-1-tosylpyrrolidin-2-on (3.49):

KB-986E



3.49

Gemäß AAV 8 wurde **3.42** (27 mg, 0.0828 mmol) mit dem Katalysator **3.31** (1.5 mg, 0.00207 mmol) umgesetzt, um nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:4) **3.49** (25 mg, 0.0762 mmol, 92%) als gelbes Öl zu erhalten.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ = 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 1.5, 7.6 Hz, 2H), 5.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 3.12 (tdd, J = 1.5, 9.6, 15.7 Hz, 1H), 2.84 (tdd, J = 1.8, 7.3, 15.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ = 173.8, 145.7, 139.8, 137.1, 135.4, 129.8, 129.0, 128.3, 127.9, 127.6, 94.8, 47.2, 35.4, 27.1, 21.9.

IR (neat): ν = 3063, 3030, 2924, 1755, 1719, 1655, 1597, 1361 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₁₈O₃NS 328.1002, gefunden: 328.1008.

Kapitel 4

Synthese des 2-*epi*-Clausemarin A

4.1 Naturstoffe als wichtige strukturelle Quelle der Arzneimittelforschung

Seit Jahrhunderten sind Pflanzeninhaltsstoffe die Basis der Arzneimittelforschung. Die strukturelle Vielfalt, die durch die Entwicklung der Organismen und ihre Anpassung an ihre Umgebung hervorgebracht wurde, dient als Ausgangspunkt für neue Medikamente.^[190,191] Ihre Wirksamkeit ist besonders im Bereich der traditionellen Medizin bekannt, in der sie in Tees und Salben gegen Krankheiten und Verletzungen genutzt werden. So fanden sich schnell wirksame Verbindungen wie Aspirin, Morphin oder Digitoxin, die durch Pflanzenextraktion gewonnen werden konnten.^[192] Spätestens seit der Entdeckung des Penicillins, das aus Schimmelpilzen gewonnen wurde, und seiner Kommerzialisierung war die Suche nach weiteren pharmazeutisch relevanten Verbindungen aus der Natur von großem Interesse. So stürzten sich zahlreiche Institute auf die Antibiotikaforschung und wurden fündig. Noch heute werden Verbindungen wie Vancomycin, Erythromycin oder Chloramphenicol in der medizinischen Behandlung eingesetzt.^[192] Durch die Entwicklung der *in vitro*-Verfahren, in denen die Wirkung von Stoffen außerhalb lebender Organismen untersucht werden, auch als Bioassays bezeichnet, begann man vermehrt neue, vielversprechende Strukturen im Labor selbst zu designen und die Zahl der Neuentdeckungen von Naturstoffen ging zurück. Vor allem das High Throughput-Screening machte es möglich, viele verschiedene, synthetisierte Derivate gleichzeitig auf ihre Wirkung hin zu untersu-

¹⁹⁰ B.B. Mishra, V.K. Tiwar, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4769-4807.

¹⁹¹ D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.

¹⁹² S. Grabley, R. Thiericke, *Drug Discovery from Nature*, Springer Verlag Berlin Heidelberg **1999**.

chen.^[193,194] In den vergangenen Jahren erleben Naturstoffe auf der Suche nach verträglichen Medikamenten gegen Infektionskrankheiten und Krebs wieder einen Aufschwung.^[195] Ein bekanntes Beispiel ist Paclitaxel, das 1994 unter dem Handelsnamen Taxol[®] auf dem Markt eingeführt wurde. Es ist ein Naturstoff, der aus der pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* isoliert wurde, und in der Chemotherapie gegen Brust- und Bronchialkrebs eingesetzt wird.^[196]

¹⁹³ M. S. Butler, *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 2141-2153.

¹⁹⁴ D. J. Newman *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589-2599.

¹⁹⁵ D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335.

¹⁹⁶ A. Sparreboom, M. T. Huizing, J. J. B. Boesen, W. J. Nooijen, O. van Tellingen, J. H. Beijen, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1995**, *36*, 299-304.

4.2 Die Entdeckung des Clausemarin A

2014 befasste sich die Arbeitsgruppe um WU mit der Extraktion der Pflanze *Clausena lansium*. Diese tropische Pflanze, auch Wampi genannt, gehört zu der Familie *Rutaceae* und wird vorwiegend im Süden Chinas, in Vietnam und Nordamerika angebaut.^[102] Ihre süß-sauren Früchte dienen als Nahrungsmittel^[197] und ihre Blätter und Wurzeln finden Anwendung in der traditionellen Medizin gegen Husten, Asthma sowie Magen-Darm-Beschwerden. Des Weiteren wird sie in Vietnam zur Bekämpfung von Malaria eingesetzt.^[198,199] All diese Effekte basieren auf den Inhaltsstoffen dieser Pflanze. Bereits frühere Untersuchungen zeigten, dass aus der Gattung *Clausena* Carbazolalkaloide und Coumarine mit antimikrobiellen, cytotoxischen, anti-HIV-wirkenden und entzündungshemmenden Eigenschaften gewonnen werden konnten.^[198]

Im Fall von WU wurden die Wurzeln der südostasiatischen traubenähnlichen Frucht untersucht. Sie fanden neben bislang unbekanntem Carbazolen, auch vier neue Furanocoumarine, die mit Lactonen verknüpft waren (Abb. 4.1).

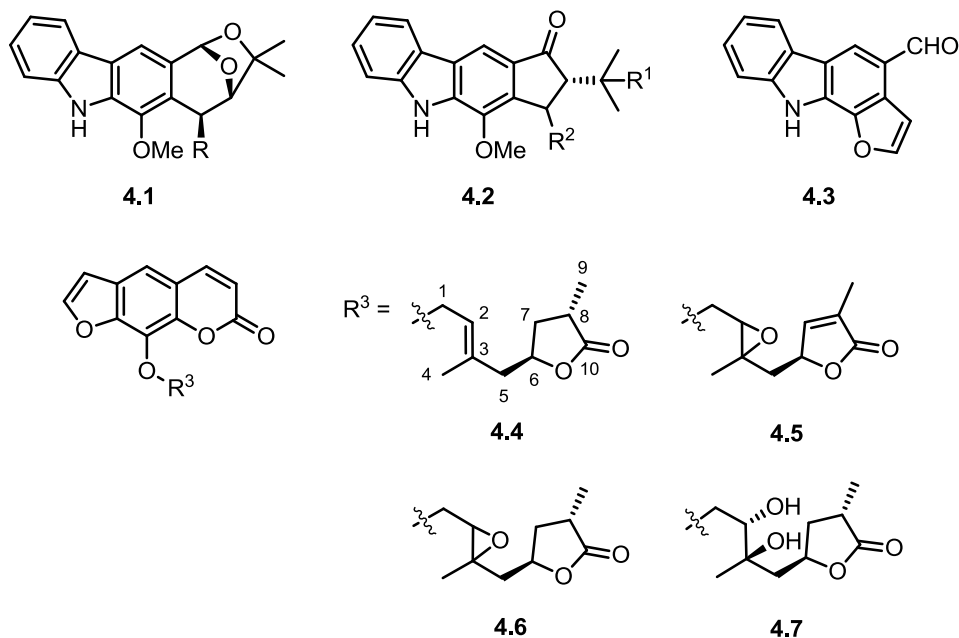


Abb. 4.1. Carbazole und Furanocoumarine der Pflanze *Clausena lansium*.

¹⁹⁷ X. Wei, H. Xie, X. Xu, *Food Science and Technology*, **2014**, 59, 65-69.

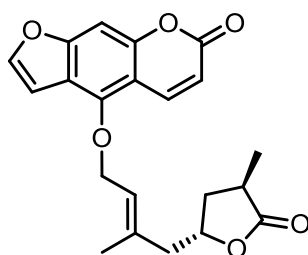
¹⁹⁸ D.-Y. Shen, C.-H. Chao, H.-H. Chan, G.-J. Huang, T.-L. Hwang, C.-Y. Lai, K.-H. Lee, T. D. Thang, T.-S. Wu, *Phytochemistry*, **2012**, 82, 110-117.

¹⁹⁹ J. Zhao, P. Nan, Y. Zhong, *Z. Naturforsch.* **2004**, 59c, 153-15.

Diese Coumarine, Clausemarin A-D, wurden zudem auf ihre entzündungshemmenden Eigenschaften hin untersucht, wobei sich für Verbindung **4.4** sehr niedrige IC₅₀-Werte im Vergleich zu anderen getesteten Furanocoumarinen ergaben.

In der Literatur finden sich bereits diverse Isomere von Clausemarin A (**4.4**), das eine (6*R*,8*S*)-Konfiguration aufweist. So wurden 2014 unabhängig von den Entdeckungen von WU zum einen das Enantiomer Claucoumarin B mit einer (6*S*,8*R*)-Konfiguration veröffentlicht,^[200] und zum anderen ein Stereoisomer, von dem zwar die absolute Konfiguration nicht bestimmt wurde, aber dessen spektroskopische Daten mit denen von Claucoumarin B übereinstimmen.^[201] Diese Verbindung wies Aktivitäten gegenüber Brust- und Leberkrebszellen auf.

Auch gibt es Konstitutionsisomere, in denen der Lactonrest auf der anderen Seite des Furanocoumarins zu finden ist, wie dem sogenannten Lucidafuranocoumarin B (Abb. 4.2). Es wurde 2012 aus der Pflanze *Feroniella lucida* isoliert, einem Bonsaibäumchen der Familie *Rutaceae*, das in Thailand auch als Masung bezeichnet wird.^[202]



4.8

Abb. 4.2. Lucidafuranocoumarin B.

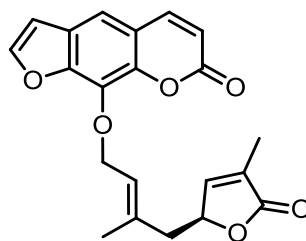
Der bekannteste Vertreter ist jedoch das Wampetin (**4.9**), das bereits 1983 aus *Clausena lansium* isoliert wurde.^[203] Seine Struktur wurde zunächst mit einer *Z*-Konfiguration beschrieben,^[203] die jedoch durch NOE-Experimente revidiert wurde und fortan als *E* gilt.^[198]

²⁰⁰ H. Liu, F. Li, C.-J. Li, J.-Z. Yang, L. Li, N.-H. Chen, D.-M. Zhang, *Phytochemistry* **2014**, *107*, 141-147.

²⁰¹ H.-Y. Jiang, W.-J. Zhang, C.-X. You, K. Yang, L. Fan, J.-B. Feng, J. Chen, Y.-J. Yang, C.-F. Wang, Z.-W. Deng, H.-B. Yin, S.-S. Du, *Phytochem. Lett.* **2014**, *9*, 92-95.

²⁰² T. Sripisut, W. Phakhodee, T. Ritthiwigrom, S. Cheenpracha, S. Laphookhieo, *Phytochem. Lett.* **2012**, *5*, 309-312.

²⁰³ N. U. Khan, S. W. I. Naqvi, K. Ishratullah, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2624-2625.



4.9

Abb. 4.3. Wampetin.

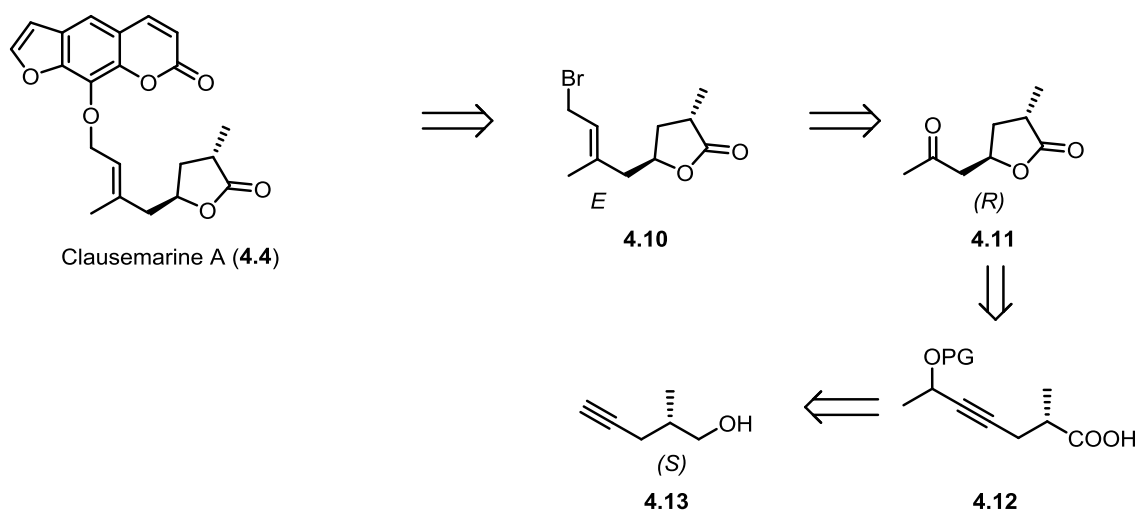
Wampetin weist hohe Aktivitäten gegenüber Lungen- und Hautkrebszelllinien auf, interessanterweise nicht gegenüber der Brustkrebszelllinie MCF-7, die jedoch durch Claucoumarin B inhibiert wird.^[204] Beide unterscheidet lediglich die Doppelbindung im Lactonring und das Stereozentrum an C6.^[102] Bislang gab es keinen synthetischen Ansatz, diese Verbindungen herzustellen.

²⁰⁴ W. Maneerat, U. Prawat, N. Saewan, S. Laphookhieo, *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 665-668.

4.3 Die Anwendung der ammoniumsalzverknüpften Goldkatalysatoren in der Naturstoffsynthese

Im vorherigen Kapitel 3 wurde ausführlich die Cycloisomerisierung von α -substituierten Acetylen-carbonsäuren zu γ -Lactonen in Gegenwart von ammoniumsalzverknüpften Goldkatalysatoren in Wasser diskutiert. Um diese in einer Naturstoffsynthese anwenden zu können, wurde eine Verbindung gesucht, die dieses Strukturmotiv beinhaltet. Die 2014 von WU veröffentlichten, bis dahin unbekanntenen Coumarine, Clausemarin A-D, enthalten jeweils ein solches Lacton (Abb. 4.1). Da das Epoxid **4.5** aus dem bereits literaturbekannten Wampetin (**4.9**) und die Verbindungen **4.6** und **4.7** durch Epoxidierung und Dihydroxylierung von **4.4** dargestellt werden können, richtete sich das Ziel dieses Projekts auf die Synthese des Clausemarin A (**4.4**). Dieses besteht aus einem Furanocoumarin, das über eine Terpenstruktur mit einem methylsubstituierten Lacton verbunden ist.

In einer retrosynthetischen Analyse (Schema 4.1) ergaben sich folgende Synthesestufen. Da das Furanocoumaringerüst als Xanthotoxol kommerziell erhältlich war, sollte für die Darstellung des Ethers zunächst das Bromid **4.10** dargestellt werden. In der Literatur gab es bereits ähnliche Beispiele, in denen das Xanthotoxol mit Bromiden, die in Nachbarschaft eine Terpenstruktur aufwiesen, umgesetzt wurde, um den entsprechenden Ether aufzubauen.^[205,206]



Schema 4.1. Retrosynthese des Clausemarin A (**4.4**).

²⁰⁵ E. C. Row, S. A. Brown, A. V. Stachulski, M. S. Lennard, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3865-3871.

²⁰⁶ S. Marumoto, M. Miyazawa, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 784-788.

Das Bromid mit der *E*-konfigurierten Doppelbindung könnte durch die Umlagerung eines tertiären Allylalkohols ausgehend vom Keton **4.11** synthetisiert werden. Auch hier gab es wiederum Beispiele in der Literatur.^[207,208]

Die Bildung des Lactons sollte in der goldkatalysierten Cycloisomerisierung in Wasser unter Verwendung der ammoniumsalzverknüpften Goldkatalysatoren erfolgen, und somit den Schlüsselschritt für diese Synthesefrequenz darstellen. Die dazu benötigte Carbonsäure könnte wiederum aus (*S*)-2-Methylpent-4-in-1-ol synthetisiert werden.

²⁰⁷ J. Hasserodt, K. D. Janda, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5993-5598.

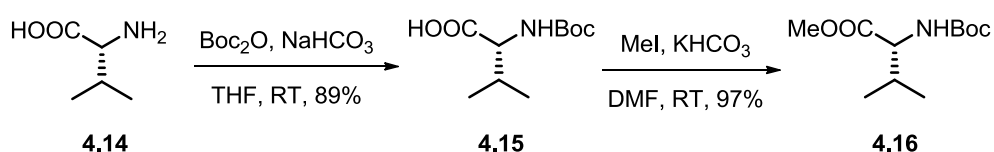
²⁰⁸ F. W. J. Demnit, C. Philippini, R. A. Raphael, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5114-5120.

4.4 Ergebnisse und Diskussion

4.4.1 Synthese des Startmaterials mit Hilfe eines Evans-Auxiliars

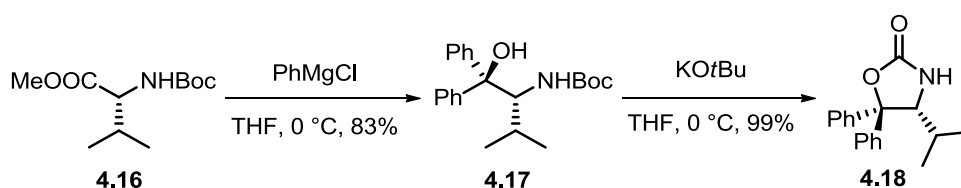
Für die Synthese von Clausemarin A war es notwendig zunächst ein enantiomerenreines Startmaterial zu erzeugen, daher wurde (*S*)-2-Methylpent-4-in-1-ol durch Verwendung eines sterisch anspruchsvollen Evans-Auxiliars hergestellt. Dieses Evans-Auxiliar weist neben zwei Phenylresten einen Isopropylrest auf, der die Stereoinformation trägt. Diese Information wird durch die Aminosäure D-Valin vorgegeben.

Zu Beginn der Synthese wurde die Aminofunktion des D-Valins (**4.14**) mit Hilfe von Boc_2O geschützt und anschließend die Carbonsäure unter milden Bedingungen mit Methyljodid und K_2CO_3 verestert (Schema 4.2). Beides geschah mit sehr guten Ausbeuten von 89 und 97%.



Schema 4.2. Synthese des Boc-geschützten Methylesters.

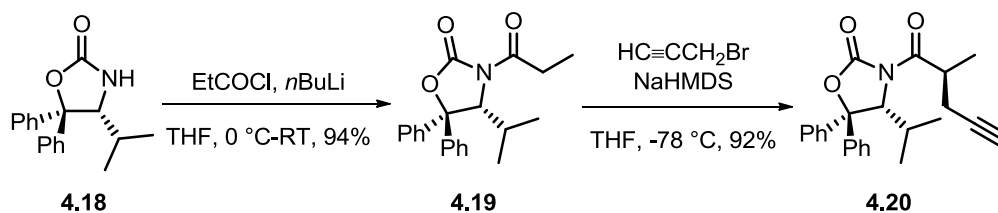
Der Methylester **4.16** wurde daraufhin mit zwei Äquivalenten Phenylmagnesiumchlorid in einer Grignard-Reaktion umgesetzt, um den tertiären Alkohol **4.17** zu erzeugen (Schema 4.3). Dies gelang mit einer Ausbeute von 83%.



Schema 4.3. Synthese des Evans-Auxiliars.

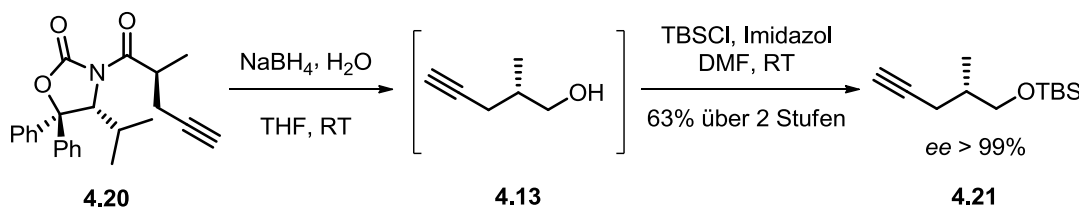
Der Ringschluss zum Evans-Auxiliar **4.18** erfolgte durch Einsatz der starken Base Kalium-*tert*-butanolat und unter Freisetzung von *tert*-Butanol. Die Verbindung **4.18** konnte insgesamt mit einer Ausbeute von 71% über vier Stufen erhalten werden.

Mit Hilfe dieses Evans-Auxiliars **4.18** sollte nun (*S*)-2-Methylpent-4-in-1-ol **4.13** aufgebaut werden. Hierzu wurde zunächst das Amin mit Hilfe von *n*BuLi deprotoniert, um in einer Substitutionsreaktion mit dem Propionylchlorid das Keton **4.19** darzustellen. Dieses wurde anschließend mit NaHMDS selektiv in α -Position zur Carbonylgruppe deprotoniert, um als Nukleophil mit dem Propargylbromid zu reagieren und das Alkin **4.20** zu erzeugen. Beide Synthesestufen konnten mit exzellenten Ausbeuten durchgeführt werden.



Schema 4.4. Synthese des β -Ketoalkins.

Durch Umsetzung mit NaBH_4 konnte daraufhin das Evans-Auxiliar abgespalten und zurückgewonnen werden. Somit ergab sich ein stetiger Kreislauf, um weiteres Methylpentinol **4.13** zu synthetisieren. Da das ungeschützte Alkinol jedoch flüchtig war, wurde es unmittelbar mit TBSCl geschützt, um es isolieren zu können.

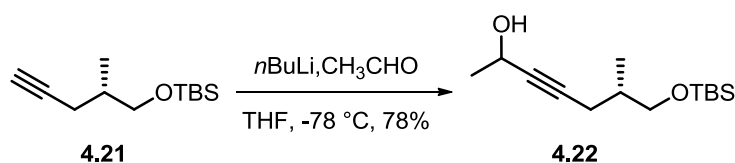


Schema 4.5. Synthese des TBS-geschützten (*S*)-Methylpentinols.

Mittels Gaschromatographie an einer chiralen, stationären Phase konnte gezeigt werden, dass es sich hierbei im Vergleich mit dem Racemat um eine enantiomerenreine Verbindung handelt. Das Racemat wurde ausgehend von (*R/S*)-2-Methylpent-4-insäure durch Reduktion mit LiAlH_4 und anschließender TBS-Schätzung synthetisiert.

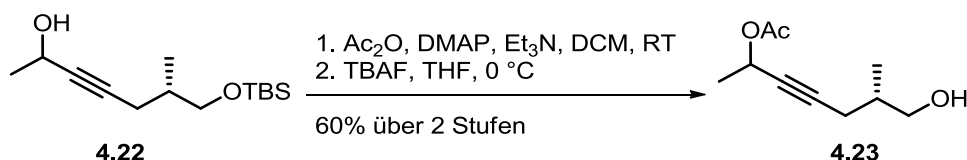
4.4.2 Synthese des 2-*epi*-Clausemarin A unter Verwendung der Goldkatalyse

Da das Startmaterial für die Naturstoffsynthese nun bereit stand, war das nächste Ziel die Synthese der (*S*)-6-Hydroxy-2-methylhept-4-insäure, die in einer goldkatalysierten Cycloisomerisierung zu dem gewünschten Lacton und anschließend weiter zum Naturstoff umgesetzt werden sollte. Hierzu wurde zunächst das TBS-geschützte, enantiomerenreine Methylpentinol **4.21** mit *n*BuLi am terminalen Alkin deprotoniert. Durch Zugabe von Acetaldehyd konnte der Alkohol **4.22** mit einer Ausbeute von 59% erhalten werden (Schema 4.6).



Schema 4.6. Synthese des (*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-3-in-2-ols.

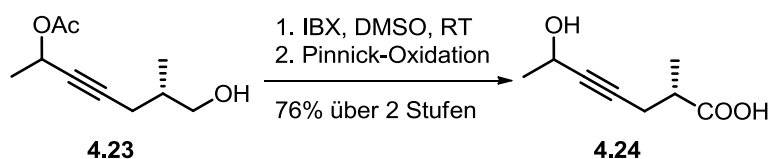
Ein Teil des Edukts (24%) konnte aufgrund der nicht vollständigen Reaktion mit dem Aldehyd zurückgewonnen werden und für eine erneute Umsetzung Verwendung finden. Die Hydroxyfunktion wurde daraufhin mit Acetanhydrid in Gegenwart von Et_3N und katalytischen Mengen DMAP geschützt und der Silylether im Anschluss durch Zugabe von TBAF gespalten (Schema 4.7).



Schema 4.7. Synthese des (*S*)-7-Hydroxy-6-methylhept-3-in-2-ylacetats.

Dadurch ergab sich eine gute Ausbeute von 60% über zwei Stufen. Neben der Acetyl-schutzgruppe wurde auch der THP-Ether in der Synthese getestet, allerdings gab es bei der späteren Abspaltung der Schutzgruppe nach der Oxidation zur Säure Schwierigkeiten. So wurde unter Standardbedingungen (PPTS, MeOH oder HCl in EtOH) neben der Entschützung auch die Veresterung der Säurefunktion beobachtet.

Die primäre Hydroxyfunktion wurde anschließend mit IBX zum Aldehyd und unter PINNICK-Bedingungen direkt weiter zur Säure **4.24** oxidiert. Es konnte eine Ausbeute von 76% über zwei Stufen erzielt werden.



Schema 4.8. Synthese der (S)-6-Hydroxy-2-methylhept-4-insäure.

Es wurden ebenfalls Versuche durchgeführt, in denen der Aldehyd vor der weiteren Oxidation zur Carbonsäure isoliert wurde, dabei kam es jedoch zu erheblichen Ausbeuteverlusten von etwa 33%. Des Weiteren wurde Dess-Martin-Periodinan in der Oxidation zum Aldehyd getestet. Dabei konnte die Ausbeute im Vergleich zu IBX nicht weiter gesteigert werden. Versuche, die Säurefunktion direkt mit Hilfe von Chromverbindungen wie PDC oder PCC zu erhalten, lieferten geringe Ausbeuten von 10-24%.

Die nun dargestellte Hydroxycarbonsäure **4.24** wurde im nächsten Schritt mit Hilfe der Goldkatalyse cyclisiert (Tabelle 4.1). Dazu wurde der unsymmetrische, triethylammoniumsubstituierte Goldkomplex **4.25** verwendet, der bereits in vorherigen Studien stets die besten Ergebnisse erzielte (Abb. 4.4).

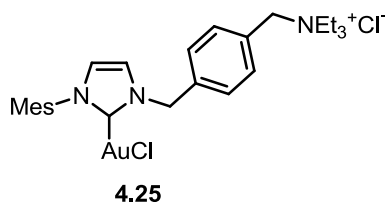
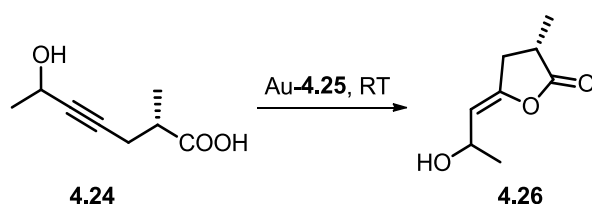


Abb. 4.4. Triethylammoniumsalzverknüpfter Goldkomplex (4.25).

Als Erstes wurde die Hydroxycarbonsäure unter den Standardbedingungen für die Cycloisomerisierung von Acetylen-carbonsäuren, 2.5 mol% Goldkatalysator bei Raumtemperatur in einer 1.0 M Triethylammoniumacetat-Pufferlösung, zum entsprechenden Lacton **4.26** umgesetzt. Nach 30 min konnte bereits ein vollständiger Umsatz mit einer Ausbeute von 66% beobachtet werden (Eintrag 1). Die Bildung von Nebenprodukten konnte trotz der moderaten Ausbeute nicht nachgewiesen werden. Daher wurde in Betracht gezogen, dass es zur Zersetzung des Startmaterials kam.

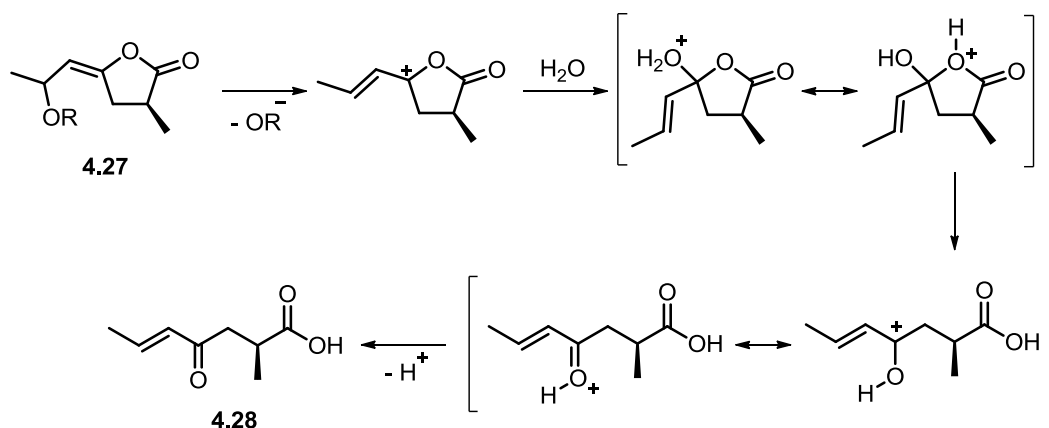
Tabelle 4.1. Optimierung der Cycloisomerisierung der Hydroxycarbonsäure zum Lacton unter Verwendung des Goldkatalysators 4.25.

Eintrag	mol% Au-4.25	Additiv	Lösungsmittel	Verhältnis	Reaktionsdauer in min	Ausbeute in %
1	2.5	Puffer	H ₂ O	-	30	66
2	1.0	Puffer	H ₂ O	-	30	57 ^[a]
3	0.5	Puffer	H ₂ O	-	30	43 ^[a]
4	1.0	Puffer	H ₂ O	-	120	66
6	1.0	Puffer	H ₂ O/THF	4:1	120	77
7	1.0	Puffer	H ₂ O/THF	1:1	120	67 ^[a]
8	1.0	Puffer	H ₂ O/Toluol	4:1	120	76
9	1.0	-	H ₂ O	-	120	33 ^[b]

^[a]Kein vollständiger Umsatz, ^[b]35% 2-Methyl-4-oxohept-5-encarbonsäure (**4.28**).

Eine Reduzierung der Katalysatormenge auf 1.0 mol% veranlasste eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 120 min bei gleicher Ausbeute (Eintrag 2 und 4). Eine weitere Verringerung der Katalysatormenge schien aufgrund der geringen Ausbeute von 43% nach 30 min als ungeeignet. Die Zugabe von THF und Toluol im Verhältnis von 4:1 konnte die Ausbeute nochmals steigern auf 76 und 77% (Eintrag 6 und 8). Ein höherer Anteil an organischem Lösungsmittel verlangsamte die Reaktion hingegen und ergab 67% nach 120 min bei unvollständigem Umsatz (Eintrag 7). Wurde auf den Puffer verzichtet, so kam es zur Bildung der ungesättigten Oxocarbonsäure **4.28**.

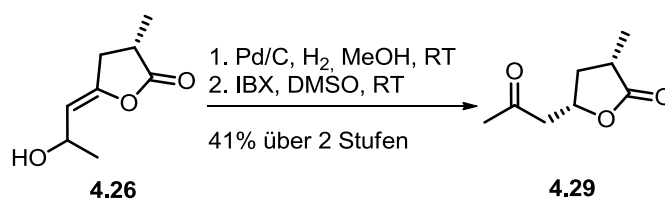
Die Darstellung dieser Säure hat gleich zwei Gründe. Zum einen erfolgte aufgrund des niedrigen pH-Wertes die Proto-nierung der Hydroxyfunktion, wodurch diese als Wasser abgespalten werden konnte. Zum anderen scheint eine Abgangsgruppe in direkter Nachbarschaft zur Doppelbindung des γ -Methylenlactons die Hydrolyse zu begünstigen, da das gleiche Produkt trotz Puffer beobachtet werden konnte, wenn die Hydroxyfunktion geschützt war (Schema 4.9).



Schema 4.9. Möglicher Mechanismus der Hydrolyse des γ -Methylenlactons in Gegenwart einer Abgangsgruppe.

Es gibt ähnliche Literaturbeispiele, in denen sich die Öffnung des Lactons unter Abspaltung einer Abgangsgruppe in der Naturstoffsynthese zu Nutze gemacht wurde.^[209,210]

Im weiteren Verlauf der Synthese wurde die Doppelbindung des Lactons hydriert (Schema 4.10). Hierzu wurde Palladium auf Kohle als Katalysator verwendet. Nach Oxidation der sekundären Hydroxyfunktion mittels IBX ergab sich eine Ausbeute des Ketons **4.29** von 41% über zwei Stufen. NOESY-NMR-Experimente zeigten jedoch, dass das gebildete Produkt nicht wie im Naturstoff nachgewiesen, die *trans*-Konfiguration, sondern eine *cis*-Konfiguration der Substituenten am Fünfring aufwies.

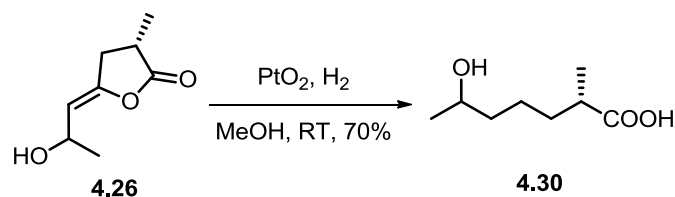


Schema 4.10. Synthese des (*S,S*)-3-Methyl-5-(2-oxopropyl)dihydrofuranon.

Die Verwendung eines reaktiveren Hydrierungskatalysators wie PtO_2 führte zur Öffnung des Lactons und Bildung der gesättigten Hydroxycarbonsäure **4.30** (Schema 4.11). Es konnte kein gewünschtes Produkt erhalten werden. Diese Ergebnisse sind konform mit den Beobachtungen NAVARRO RANNINGERS, die die Öffnung des Lactons mittels Platinkatalysatoren beschrieben hat.^[167]

²⁰⁹ H. Peng, W. Xie, D. M. Otterness, J. P. Cogswell, R. T. McConnell, H. L. Carter, G. Powis, R. T. Abraham, L. H. Zalkow, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 834-848.

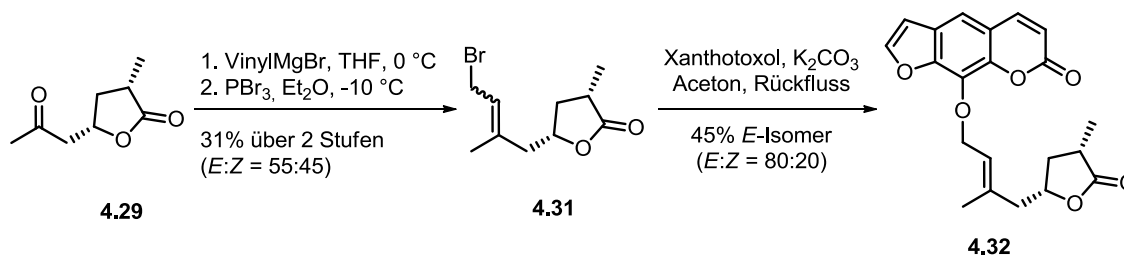
²¹⁰ M. Mendelovici, E. Glotter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1735-1740.



Schema 4.11. Hydrierung mit Platindioxid.

Da das Produkt, das durch Palladium auf Kohle dargestellt wurde, diastereomerenrein war, wurde untersucht, ob die restliche geplante Synthesesequenz durchführbar ist. Hierzu wurde zunächst ein tertiärer Alkohol durch eine Grignard-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid hergestellt (Schema 4.12). Dieser wurde dann in einer $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion mit Phosphortribromid unter Umlagerung der Doppelbindung und Abspaltung der Hydroxyfunktion in das entsprechende Bromid **4.31** überführt. Da dieses, wie auch ähnliche Allylbromide in der Literatur,^[211,212] instabil war, konnte lediglich eine Ausbeute von 31% erreicht werden. Die Doppelbindung wies eine geringe *E*-Selektivität von 55:45 auf.

Im folgenden Schritt wurde unter literaturbekannten Bedingungen das Bromid in Gegenwart von Kaliumcarbonat weiter umgesetzt. Hierbei zeigte sich, dass aus sterischen Gründen das *E*-Isomer bevorzugt reagierte und das *Z*-Isomer des Bromids in geringen Mengen zurückgewonnen werden konnte. Aufgrund der Labilität des Bromids **4.31** war auch hier nur eine moderate Ausbeute von 45% erreichbar.

Schema 4.12. Synthese des 2-*epi*-Clausemarin A (**4.32**).

Es konnte gezeigt werden, dass die Syntheseroute zum 2-*epi*-Clausemarin A erfolgreich durchgeführt werden konnte. NOESY-NMR-Spektren des 2-*epi*-Clausemarins (**4.32**) konnten noch einmal bestätigen, dass es sich um eine *cis*-Konfiguration der zwei Substituenten am Fünfring sowie einer *E*-Konfiguration der Doppelbindung handelt.

²¹¹ A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, J. M. Cuerva, A. Segovia, *Synlett* **2000**, 9, 1269-1272.

²¹² W. G. Dauben, G. H. Beasey, M. D. Broadhurst, B. Muller, D. J. Peppard, P. Pesnelle, C. Suter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 4973-4980.

4.4.3 Biologische Aktivität von *epi*-Clausemarin A

Die synthetische Verbindung 2-*epi*-Clausemarin A wurde in zellulären Assays auf ihre biologische Aktivität hin untersucht. Dazu wurden die beiden Zelllinien A431 und H1975 vermessen. Die Hautkrebszelllinie A431 ist eine Modellzelllinie, die hier als Wildtyp-Kontrolle eingesetzt wurde. Da sie eine sehr hohe Anzahl an epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (engl. Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) aufweist, wird sie in Studien von Zellzyklen und krebsvermittelten Signalübertragungen verwendet.^[213]

Diese EGF-Rezeptoren sind Proteine in Zellmembranen von Säugetieren und für das Zellwachstum, die Zellteilung sowie für die Ausbildung von Zelltypen verantwortlich.^[214] In Tumorzellen sind diese Proteine meist mutiert, wodurch sich ein unkontrolliertes Zellwachstum ergibt. In Folge dessen können sie zu einer verstärkten Metastasenbildung führen.^[215] A431-Zellen werden häufig als positive Kontrolle für die EGFR-Expression verwendet, da sie kein funktionelles p53, ein Protein das als Tumorsuppressor wirkt, beinhalten und somit hoch sensibel gegenüber mitogenetischen Reizen sind.^[216] Bei H1975 handelt es sich um eine Lungenkrebszelllinie, die zwei wirkstoffresistente Mutationen aufweist, der T790M und L858R. Beides sind Punktmutationen des EGFR, die sich durch den Austausch einer Aminosäure ergeben.^[217]

Die zellulären Studien zu 2-*epi*-Clausemarin A ergaben, dass es eine sehr schwache EC₅₀ (mittlere effektive Konzentration) von 23.9 µM gegenüber A431 und keine Inhibition der H1975 aufwies. Dies bedeutet, dass es gegenüber diesen Zelllinien nicht zytotoxisch wirkt.

²¹³ T. Kawamoto, J. D. Sato, A. Le, J. Polikoff, G. H. Sato, J. Mendelsohn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **1983**, *80*, 1337-1341.

²¹⁴ K. Oda, Y. Matsuoka, A. Funahashi, H. Kitano, *Mol. Sys. Bio.* **2005**, 1-17.

²¹⁵ Z. Lu, G. Jiang, P. Blume-Jensen, T. Hunter, *Mol. Cell. Bio.* **2001**, 4016-4031.

²¹⁶ Arnold J. Levine, Jamil Momand & Cathy A. Finlay, *Nature* **1991**, *351*, 453-456.

²¹⁷ S. Kobayashi, T. J. Boggon, T. Dayaram, P. A. Jänne, O. Kocher, M. Meyerson, B. E. Johnson, M. J. Eck, D. G. Tenen, B. Halmos, *N. Engl. J. Med.* **2005**, *352*, 786-792.

4.5 Zusammenfassung

Um die unsymmetrischen Goldkatalysatoren aus Kapitel 3 in einer Naturstoffsynthese verwenden zu können, wurde als Zielmolekül das Clausemarin A gewählt (Abb. 4.5), das 2014 aus der Pflanze *Clausena lansium* isoliert wurde.^[102] Es beinhaltet einen α -substituierten Lactonring, der durch die goldkatalysierte Cyclisierung einer Acetylcyclopentenoncarbonsäure erzeugt werden kann.

Das für die Synthese der Hydroxycarbonsäure **4.24** erforderliche, TBS-geschützte 2-Methylpentinol **4.21** wurde in einer Evans-Alkylierung über acht Stufen mit 39% Ausbeute dargestellt.

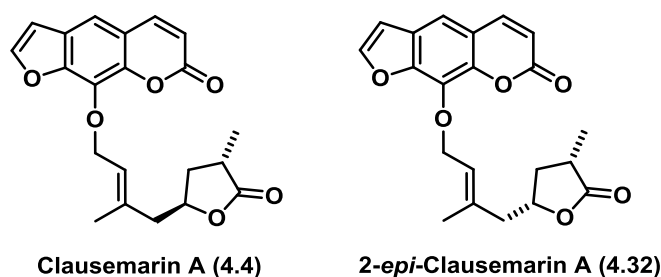


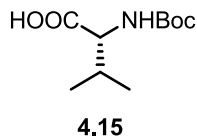
Abb. 4.5. Furanocoumarin Clausemarin A (4.4) und sein Epimer 4.32.

Der Schlüsselschritt, die Cycloisomerisierung zum Lacton **4.26**, erfolgte mit 1.0 mol% des Goldkatalysators **4.25** in einer wässrigen 1.0 M Triethylammoniumacetat-Lösung und mit THF als Co-Solvent. Dadurch konnte **4.26** mit einer Ausbeute von 77% erhalten werden. Die Hydrierung der Doppelbindung und anschließende Oxidation der Hydroxygruppe mit IBX lieferte das *cis*-(6*S*,8*S*)-Diastereomer **4.29**. Andere Hydrierungskatalysatoren wie PtO₂ führten zur Öffnung des Lactonrings und somit zur Bildung der gesättigten Hydroxycarbonsäure **4.30**. Die Synthese wurde fortgesetzt und 2-*epi*-Clausemarin A (**4.32**) konnte über elf Stufen ausgehend vom TBS-geschützten Alkinol **4.21** mit einer Gesamtausbeute von 2% erhalten werden. Anschließend zelluläre Testungen ergaben, dass 2-*epi*-Clausemarin A keine zytotoxische Wirkung gegenüber den Zelllinien A431 und H1975 aufweist.

4.6 Experimenteller Teil

(*R*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutansäure (**4.15**):

KB-963



Zu einer Lösung von D-Valin **4.14** (10 g, 85.4 mmol) in Wasser/THF (260 mL, 1:1) wurde NaHCO_3 (14.34 g, 170.7 mmol) und Boc_2O (18.63 g, 85.4 mmol) gegeben und das Gemisch unter Rückfluss über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde THF im Vakuum entfernt und EtOAc hinzugefügt. Bei 10 °C wurde mit Hilfe ges. wässr. NaHSO_4 ein pH-Wert von 3 eingestellt und die Phasen wurden voneinander getrennt. Anschließend wurde die wässr. Phase mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. **4.15** (16.42 g, 75.6 mmol, 89%) wurde als farbloses Öl erhalten.

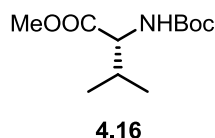
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.83$ (br. s., 1H), 6.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.29-2.11 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): $\delta = 177.3, 156.0, 80.2, 58.5, 31.2, 28.4, 19.2, 17.6$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[218]

(*R*)-Methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoat (**4.16**).

KB-964



Zu einer Lösung von **4.15** (16.42 g, 75.6 mmol) in trockenem DMF (110 mL) wurden unter Argon wasserfreies KHCO_3 (15.13 g, 151.2 mmol) gegeben und langsam MeI (7.53 mL, 120.9 mmol) hinzugetropfelt. Nach 3 Stunden wurde die Lösung auf Wasser gegossen und mit EtOAc/Cyclohexan (1:1) mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit Wasser, ges. wässr. Na_2SO_3 und ges. wässr. NaCl gewa-

²¹⁸ Chen, J.; Corbin, S. P.; Holman, N. J., *Org. Proc. Res. Devel.*, **2005**, *9*, 185-187.

schen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. **4.16** (17.0 g, 73.5 mmol, 97%) wurde als farbloses Öl erhalten.

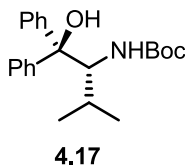
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 5.04$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): $\delta = 172.9, 155.7, 79.7, 58.6, 52.0, 31.3, 28.3, 19.0, 17.6$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten des (*S*)-Enantiomers überein.^[219]

(*R*)-tert-Butyl (1-hydroxy-3-methyl-1,1-diphenylbutan-2-yl)carbamate (4.17):

KB-1068



Bei einer Temperatur von 0 °C wurde Phenylmagnesiumchlorid (294.4 mL, 559.2 mmol, 25 wt% in THF) unter Argon tropfenweise zu einer Lösung von **4.16** (43.1 g, 186.4 mmol) in trockenem THF (560 mL) hinzugegeben, ohne dass die Reaktionstemperatur 6 °C überstieg. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei 0 °C zu ges. wässr. NH_4Cl gegeben und die wässrige Phase mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach der Filtration wurde unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Anschließend wurde das Rohprodukt in EtOAc/Cyclohexan (1:1) umkristallisiert. Die Kristalle wurden abgesaugt und mit wenig Cyclohexan gewaschen. Nach Trocknen des Feststoffes im Vakuum konnte **4.17** (55.0 g, 154.7 mmol, 83%) als weißer, kristalliner Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ -7.43 (m, 4H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.59 (br. s., 1H), 1.82 (dq, $J = 2.3, 6.8$ Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

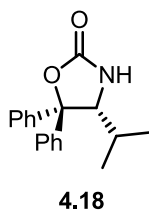
²¹⁹ Sudhakar, G.; Bayya, S.; Reddy, K. J.; Sridhar, B.; Sharma, K.; Bathula, S. R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 1253-1265.

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): $\delta = 156.4, 146.5, 145.8, 128.5, 128.4, 127.0, 126.9, 125.9, 125.5, 82.6, 79.2, 59.3, 29.0, 28.4, 22.8, 17.6$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[220]

(R)-4-Isopropyl-5,5-diphenyloxazolidin-2-on (4.18):

KB-1035



Unter einer Argon wurde **4.17** (25.5 g, 71.7 mmol) in trockenem THF (180 mL) gelöst, bei 0 °C Kalium-*tert*-butanolat (8.85 g, 78.9 mmol) hinzugegeben und 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine 10%ige NH_4Cl -Lösung überführt und für weitere 10 min gerührt. Die gesammelten Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in MeOH umkristallisiert. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert, mit eiskaltem MeOH gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. **4.18** (20.0 g, 70.9 mmol, 99%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.42-7.23 (m, 8H), 6.18 (br. s., 1H), 4.36 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.88 (tt, $J = 3.5, 6.8, 10.1$ Hz, 1H), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

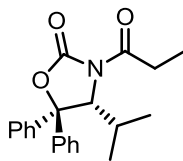
^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): $\delta = 158.6, 144.0, 139.3, 128.7, 128.3, 128.2, 127.8, 126.5, 125.9, 89.5, 66.0, 29.7, 21.0, 15.8$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[220]

²²⁰ S. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, H. J. Sanganeer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 387-398.

(R)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (4.19):

KB-EG-21



4.19

Unter Argon wurde das Evans-Auxiliar **4.18** (4.88 g, 17.3 mmol) in trockenem THF (85 mL) gelöst und bei 0 °C *n*BuLi (7.84 mL, 18.0 mmol, 2.5 M in Hexan) hinzugegeben. Nach 10 min wurde bei 0 °C Propionylchlorid (1.81 mL, 20.8 mmol) zur Reaktionslösung gegeben und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde ges. wässr. NH₄Cl und Et₂O hinzugefügt, die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässr. Phase mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5%iger HCl, 5%iger NaOH und ges. wässr. NaCl gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. **4.20** (5.49 g, 16.3 mmol, 94%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden.

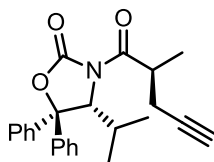
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 7.45-7.37 (m, 2H), 7.36-7.15 (m, 8H), 5.31 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 7.3, 14.6, 17.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 7.3, 14.6, 17.2 Hz, 1H), 1.90 (dtd, *J* = 3.3, 6.9, 13.7 Hz, 1H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ = 174.1, 153.2, 142.5, 138.3, 129.0, 128.7, 128.5, 128.1, 126.0, 125.7, 89.5, 64.5, 30.0, 29.0, 21.9, 16.5, 8.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[221]

(R)-4-Isopropyl-3-((S)-2-methylpent-4-inoyl)-5,5-diphenyloxazolidin-2-on (4.20):

KB-EG-27



4.20

Unter Argon wurde **4.19** (4.12 g, 12.2 mmol) in trockenem THF (75 mL) gelöst und bei -78°C NaHMDS (9.63 mL, 18.3 mmol, 1.9 M in THF) hinzugegeben. Nach 2 h wurde

²²¹ R. Tannert, L.-G. Milroy, B. Ellinger, T.-S. Hu, H.-D. Arndt, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3063-3077.

Propargylbromid (3.47 mL, 36.6 mmol, 80 wt% in Toluol) hinzugegeben und die Reaktion über Nacht bei -15°C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden ges. wässr. NH_4Cl , Wasser und Et_2O hinzugefügt, die Phasen voneinander getrennt und die wässr. Phase wurde mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{EtOAc}/\text{Cy} = 1:5$) konnte **4.20** (4.21 g, 11.2 mmol, 92%) als weißer Feststoff erhalten werden.

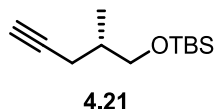
$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60\text{--}7.19$ (m, 10 H), 5.40 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.88 (sxt, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.64–2.56 (m, 1H), 2.48–2.41 (m, 1H), 2.03–1.94 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3): $\delta = 175.1, 152.9, 142.5, 138.2, 129.0, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 126.5, 126.0, 125.8, 89.6, 81.7, 70.2, 64.9, 37.3, 29.9, 22.8, 21.9, 16.4$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[222]

(*S*)-*tert*-Butyldimethyl((2-methylpent-4-in-1-yl)oxy)silan (**4.21**)

KB-1041, KB-1042



4.20 (13.4 g, 35.8 mmol) wurden in THF (90 mL) gelöst und eine Lösung aus NaBH_4 (6.77 g, 179.0 mmol) in Wasser (50 mL) mittels eines Tropftrichters über 30 min hinzugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei RT gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde ges. wässr. NH_4Cl und Wasser hinzugegeben und unter vermindertem Druck THF entfernt. Nach Filtration des Reaktionsgemisches und Waschen mit wenig MeOH konnte das Evans-Auxiliar als hellbrauner Feststoff zugewonnen werden (Reinigung s.o.). Das Filtrat wurde mehrmals mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Anschließendes Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck (max. bis auf 200 mbar!) ergab das (*S*)-2-Methylpent-4-in-1-ol (2.65 g) als farbloses Öl, welches direkt weiter umgesetzt wurde.

Bei einer Temperatur von 0°C wurde das Rohprodukt und Imidazol (4.60 g, 67.6 mmol) in trockenem DMF (30 mL) unter Argon gelöst und eine Lösung aus *tert*-Butyldimethylsilyl-

²²² P. Sawant, M. E. Maier, *Synlett* **2011**, 20, 3002–3004.

chlorid (4.27 g, 28.3 mmol) in DMF (10 mL) hinzugegeben. Die Reaktion wurde 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurden die Phasen voneinander getrennt und die wässr. Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:5) konnte **4.21** (4.82 g, 22.7 mmol, 63% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten werden.

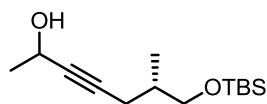
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ = 3.52 (dd, *J* = 5.7, 9.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 6.5, 9.6 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 2.7, 6.1, 16.8 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 2.7, 6.9, 16.8 Hz, 1H), 1.94 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.85 (qd, *J* = 6.3, 12.8 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ = 83.3, 69.2, 66.9, 35.3, 27.1, 26.1, 22.2, 18.5, 16.1, -5.2, -5.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[223]

(6*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-3-in-2-ol (4.22):

KB-EG-31



4.22

Unter Argon wurde **4.21** (1.80 g, 8.47 mmol) in trockenem THF (10 mL) bei -78°C gelöst und *n*BuLi (4.40 mL, 10.2 mmol, 2.5M in Hexan) hinzugefügt. Nach 30 min wurde Acetaldehyd (0.72 mL, 12.7 mmol) zur Reaktionslösung gegeben und 1 h unter langsamem Erwärmen auf 0 °C gerührt. Anschließend wurde zum Reaktionsgemisch ges. wässr. NH₄Cl und Et₂O hinzugefügt, die Phasen voneinander getrennt und die wässr. mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:2) konnte **4.22** (1.69 g, 6.60 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten werden.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 4.60-4.43 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 2.2, 6.1 Hz, 2H), 2.31 (ddd, *J* = 2.2, 5.9, 16.9 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 2.2, 6.8, 16.6 Hz, 1H), 1.93-1.69 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

²²³ R. E. Ireland, L. Llu, T. D. Roper, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 13221-13256.

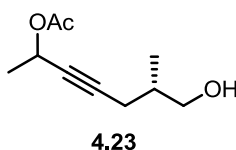
^{13}C NMR (50MHz, CDCl_3): $\delta = 83.3, 66.9, 58.8, 51.7, 35.4, 26.1, 24.9, 22.4, 18.5, 16.2, -5.2.$

IR (neat): $\nu = 3347, 2955, 2930, 2857, 1471, 1253 \text{ cm}^{-1}.$

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$ 257.1931, gefunden: 257.1939.

(6S)-7-Hydroxy-6-methylhept-3-in-2-ylacetat (4.23):

KB-EG-32, KB-EG-33



Zu **4.22** (1.13 g, 4.41 mmol) wurde unter Argon Ac_2O (0.87 mL, 9.25 mmol), Et_3N (1.28 mL, 9.25 mmol) und DMAP (108 mg, 0.88 mmol) in trockenem DCM (110 mL) bei RT hinzugegeben. Die Reaktion wurde 3 h gerührt und anschließend zweimal mit verd. HCl und einmal mit ges. wässr. NaHCO_3 gewaschen. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (1.21 g) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden und wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Das Produkt wurde unter Argon in trockenem THF (15 mL) gelöst und bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ TBAF (4.86 mL, 4.86 mmol, 1.0 M in THF) hinzugegeben. Die Reaktion wurde 3 h bei RT gerührt und anschließend unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{EtOAc}/\text{Cy} = 1:10, 1:7$) konnte **4.23** (716 mg, 3.88 mmol, 88% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten werden.

^1H NMR (200MHz, C_6D_6): $\delta = 5.52$ (tq, $J = 1.6, 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.34 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H), 2.36 (br. s., 1H), 2.20 (ddd, $J = 1.8, 6.0, 16.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.05 (ddd, $J = 2.0, 6.6, 16.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.81-1.66 (m, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H).

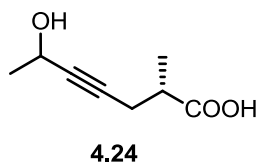
^{13}C NMR (50MHz, C_6D_6): $\delta = 169.9, 84.3, 81.0, 66.9, 61.3, 35.8, 23.0, 22.1, 21.0, 16.6.$

IR (neat): $\nu = 3462, 2985, 2962, 2936, 2876, 1733, 1450, 1372, 1234 \text{ cm}^{-1}.$

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$ 202.1434, gefunden: 202.1439.

(2S)-6-Hydroxy-2-methylhept-4-insäure (4.24):

KB-1073, KB-1075



4.23 (745 mg, 4.04 mmol) wurde unter Argon in trockenem DMSO (15 mL) gelöst und IBX (3.40 g, 12.13 mmol) hinzugegeben. Die Reaktion wurde 3 h bei RT gerührt und anschließend wurde sie auf Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde über eine Fritte abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd konnte als farblose Flüssigkeit (1.14 g) erhalten werden, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Das Produkt wurde mit 2-Methyl-2-buten (3.66 mL, 34.4 mmol) und *t*BuOH (90 mL) versetzt und eine Lösung aus NaClO₂ (3.51 g, 38.8 mmol) und NaH₂PO₄ (3.53 g, 29.4 mmol) in Wasser (25 mL) hinzugefügt. Nach 1 h bei RT wurde mit verd. NaOH ein pH-Wert von 8 eingestellt und *t*BuOH im Vakuum entfernt. Anschließend wurde Wasser und ges. wässr. NaCl hinzugegeben und einmal mit Cyclohexan extrahiert. Dann wurde die wässr. Phase mit verd. HCl auf pH = 3 eingestellt und mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:5, 1:1) konnte **4.24** als farbloses Öl (380 mg, 2.43 mmol, 60% über 2 Stufen) erhalten werden.

¹H NMR (200MHz, C₆D₆): δ = 6.60 (br. s., 1H), 4.32 (tq, *J* = 1.7, 6.6 Hz, 1H), 2.48-2.14 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

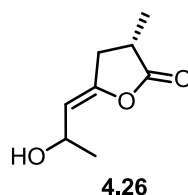
¹³C NMR (50MHz, C₆D₆): δ = 181.3, 85.3, 81.3, 58.8, 39.4, 25.0, 25.0, 23.3, 16.4.

IR (neat): ν = 2980, 2937, 1705, 1461 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*): [(M+H)-H₂O]⁺ berechnet für C₈H₁₁O₂ 139.0754, gefunden: 139.0754.

(3*S*,*Z*)-5-(2-Hydroxypropyliden)-3-methyldihydrofuran-2-on (4.26):

KB-1107-3



4.24 (100 mg, 0.640 mmol) wurde in einer 1.0 M Triethylammoniumacetat-Lösung (2 mL) gelöst und mit THF (0.5 mL) versetzt. Anschließend wurde Au-**4.25** (4.2 mg, 0.064 mmol) hinzugegeben und 2 h wurde gerührt. EtOAc wurde hinzugefügt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:2) konnte **4.26** als farbloses Öl (77 mg, 0.493 mmol, 77%) erhalten werden.

¹H NMR (300MHz, C₆D₆, Hauptdiastereomer*, *dr* = 60:40): δ = 4.81 (td, *J* = 6.6, 12.8 Hz, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 2.19-1.86 (m, 3H), 1.68 (ddd, *J* = 2.2, 8.1, 15.4 Hz, 1H), 1.61* (ddd, *J* = 1.5, 7.7, 15.0 Hz, 1H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.80* (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

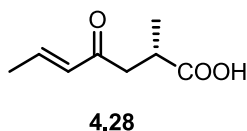
¹³C NMR (75MHz, C₆D₆): δ = 177.10*, 177.06, 147.2, 147.1*, 109.9, 63.08*, 63.05, 34.34, 34.29*, 33.5*, 33.4, 24.3, 15.9*, 15.8.

IR (neat): ν = 3376, 2973, 1794, 1704, 1457, 1196 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ berechnet für C₈H₁₂O₃Na 179.0679, gefunden: 179.0680.

(*S,E*)-2-Methylhept-5-ensäure (4.28):

KB-1107-4



4.24 (100 mg, 0.640 mmol) wurde in Wasser (2 mL) gelöst, Au-**4.25** (4.2 mg, 0.064 mmol) hinzugegeben und 2 h gerührt. EtOAc wurde hinzugefügt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy =

1:2) konnte **4.28** als farbloses Öl (32 mg, 0.224 mmol, 35%) erhalten werden. Zusätzlich wurde **4.26** (33 mg, 0.211 mmol, 33%) isoliert.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 6.90 (ddd, J = 7.0, 13.5, 15.7 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 1.5, 15.7 Hz, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.64 (dd, J = 8.4, 20.1 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 1.1, 7.0 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

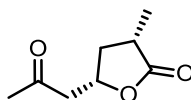
^{13}C NMR (50MHz, CDCl_3): δ = 198.1, 181.3, 143.6, 131.7, 42.9, 34.7, 18.5, 17.1.

IR (neat): ν = 2975, 2940, 2916, 1702, 1671, 1631 cm^{-1} .

HRMS-ESI (m/z): [M^+] berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$: 156.0786, gefunden: 156.0791.

(3*S*,5*S*)-3-Methyl-5-(2-oxopropyl)dihydrofuran-2-on (4.29):

KB-1096, KB-1097



4.29

4.26 (440 mg, 2.81 mmol) wurde in trockenem MeOH (10 mL) unter H_2 -Atmosphäre gelöst und Pd/C (300 mg) hinzugefügt. Nach Rühren bei RT über Nacht wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Das Produkt wurde in trockenem DMSO (10 mL) unter Argon gelöst, mit IBX (2.36 g, 8.43 mmol) versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Gemisch auf Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag über eine Fritte abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde mehrmals mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:1) konnte **4.29** als gelbliches Öl (180 mg, 1.15 mmol, 41% über 2 Stufen) erhalten werden.

^1H NMR (500MHz, C_6D_6): δ = 4.19 (ddd, J = 5.4, 10.7, 11.9 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 6.5, 16.8 Hz, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.75 (dd, J = 6.1, 17.2 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (dt, J = 10.5, 12.1 Hz, 1H).

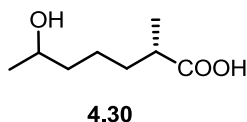
^{13}C NMR (125MHz, C_6D_6): δ = 203.6, 178.0, 73.5, 48.6, 37.5, 35.7, 30.3, 15.4.

IR (neat): $\nu = 2975, 2936, 2879, 1760, 1714, 1455, 1378, 1356 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_8H_{12}O_3Na$ 179.0679, gefunden: 179.0681.

(2S)-6-Hydroxy-2-methylheptansäure (4.30):

KB-1086A



Zu einer Lösung aus **4.26** (100 mg, 0.640 mmol) in MeOH (2 mL) wurde unter H_2 -Atmosphäre Pt_2O (15 mg, 0.0661 mmol) hinzugefügt. Nach einer Stunde bei RT wurde die Lösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc) konnte **4.30** (72 mg, 70%) als farbloses Öl erhalten werden.

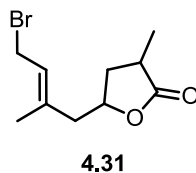
1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, Hauptdiastereomer*, $dr = 60:40$): $\delta = 5.73$ (br.s, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 1H), 1.80-1.56 (m, 2H), 1.56-1.32 (m, 4H), 1.21*, 1.20 (s, 3H), 1.19, 1.18* (s, 3H).

^{13}C NMR (50MHz, $CDCl_3$): $\delta = 182.4, 68.11, 68.06^*, 43.5, 39.10, 39.07^*, 33.6^*, 33.5, 23.6, 23.48, 23.46^*, 17.1, 17.0^*$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[224]

(3S,5S)-5-(4-Bromo-2-methylbut-2-en-1-yl)-3-methyldihydrofuran-2-on (4.31):

KB-1103, KB-1104



4.29 (120 mg, 0.768 mmol) wurde unter Argon in trockenem THF (1 mL) gelöst und bei $0^\circ C$ mit Vinylmagnesiumbromid (1.65 mL, 1.15 mmol, 0.7 M in THF) versetzt. Die trübe Lösung wurde nach 30 min mit ges. wässr. NH_4Cl hydrolysiert und mit EtOAc mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und

²²⁴ M. Giurg, L. Syper, *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 970-985.

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (150 mg) wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Das Produkt wurde unter Argon in trockenem Et₂O (3 mL) gelöst und bei -10 °C mit PBr₃ (130 µL, 1.38 mmol) versetzt. Nach 30 min wurde weiteres Et₂O hinzugefügt und die Lösung mit ges. wässr. NaHCO₃ hydrolysiert. Die organische Phase wurde mit ges. wässr. NaCl gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:3) konnte **4.31** als gelbliches Öl (58 mg, 0.235 mmol, 31% über 2 Stufen, *E/Z* = 60:40) erhalten werden.

¹H NMR (500MHz, C₆D₆, Hauptdiastereomer*, *dr* = 60:40): δ = 5.34* (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.72-3.46 (m, 3H), 2.04* (dd, *J* = 7.6, 14.1 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 7.5, 14.3 Hz, 1H), 1.92-1.85 (m, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.81* (dd, *J* = 5.2, 14.3 Hz, 1H), 1.65 (dd, *J* = 5.5, 14.3 Hz, 1H), 1.56* (s, 3H), 1.50-1.45 (m, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.98* (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.86-0.74 (m, 1H).

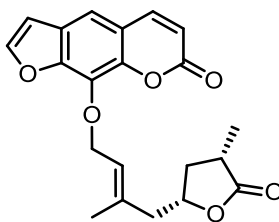
¹³C NMR (125MHz, C₆D₆): δ = 177.8, 177.7*, 138.3, 138.0*, 124.7*, 124.2, 75.9, 75.8*, 45.0, 37.3*, 37.1, 35.9*, 35.7, 28.5*, 28.3, 24.2, 15.2, 15.1*.

IR (neat): ν = 2972, 2932, 2877, 1769, 1453 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z): [M-Br]⁺ berechnet für C₈H₁₂O₃Na 167.1067, gefunden: 167.1070.

2-*epi*-Clausemarin A (**4.32**):

KB-1106



4.32

4.31 (40 mg, 0.162 mmol) wurde unter Argon in trockenem Aceton (2 mL) gelöst und Xanthotoxol (33 mg, 0.162 mmol) sowie K₂CO₃ (22 mg, 0.162 mmol) hinzugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Lösung mit 10%iger Zitronensäure neutralisiert und das Aceton im Vakuum entfernt. Anschließend wurde der Rückstand in DCM aufgenommen, Wasser hinzugefügt und nach

Trennung der Phasen wurde die wässr. Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Cy = 1:2) konnte **4.32** als gelbliches Öl (27 mg, 0.073 mmol, 45%, *E/Z* = 80:20) erhalten werden.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer, *dr* = 80:20): δ = 7.77 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.08-4.98 (m, 2H), 4.40 (ddd, *J* = 5.7, 11.1, 12.1 Hz, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.48 (dd, *J* = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.28 (dd, *J* = 5.0, 13.4 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.22 (s, 3H).

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ = 179.3, 160.6, 148.8, 146.8, 144.5, 137.8, 131.5, 126.0, 123.4, 116.6, 114.8, 113.6, 106.9, 77.0, 69.7, 45.2, 37.2, 35.8, 17.2, 15.1.

IR (neat): ν = 2974, 2933, 2872, 1765, 1723, 1622, 1585, 1439, 1401 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für C₂₁H₂₁O₆ [M+H]⁺: 369.1333.; gefunden: 369.1350.

Signale, die dem anderen Diastereomer zugeordnet werden konnten:

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ = 5.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.52 (tdd, *J* = 5.4, 7.6, 10.6 Hz, 1H), 1.28-1.25 (m, 3H) ppm.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Bei der Entwicklung nachhaltiger Syntheseverfahren sollte heutzutage vermehrt auf die Einsparung kostbarer Rohstoffe, die Verbesserung der Energieeffizienz sowie den Einsatz umweltschonender Reagenzien geachtet werden. In der Katalyse wird daher seit einigen Jahren intensiv im Bereich der Wiederverwendung von Katalysatoren und gezielten Substratanpassung zur Vermeidung von Nebenprodukten geforscht.

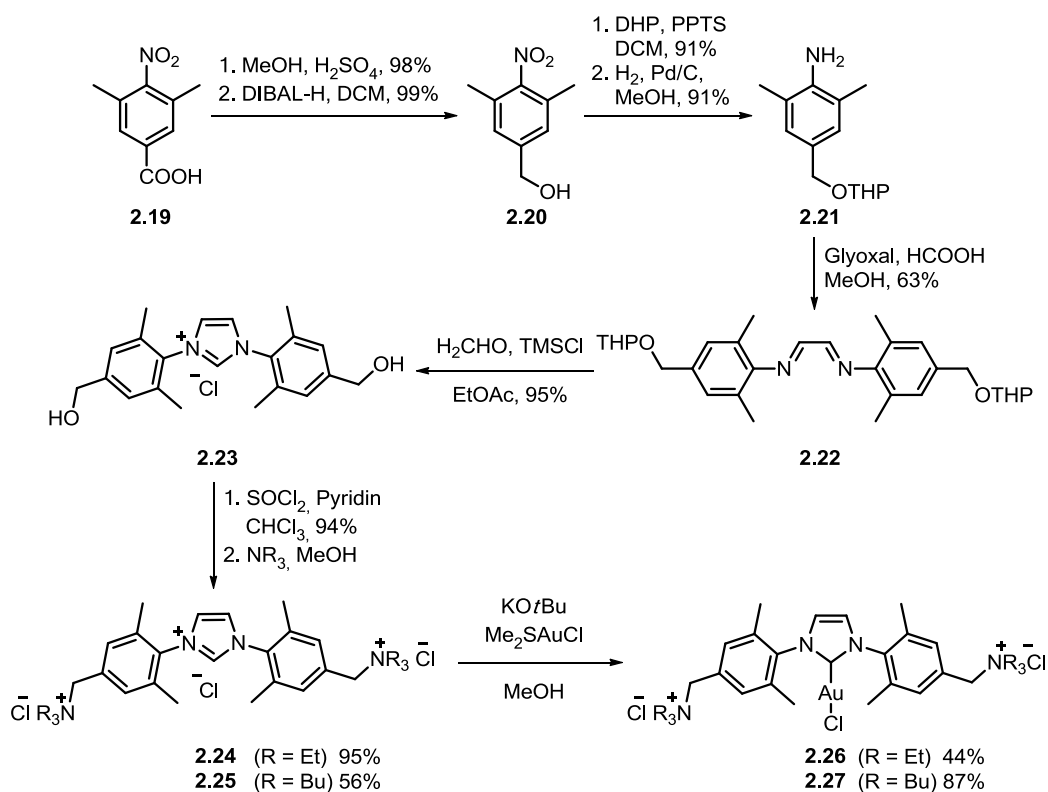
Besonders erstrebenswert ist die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel. Es ist ökologisch unbedenklich und aufgrund seines weltweiten Vorkommens kostengünstig. Um die Katalyse in Wasser zu ermöglichen, stellen hydrophile Organometallkomplexe einen geeigneten Zugang dar. Speziell *N*-heterozyklische Carbene sind gut als Liganden wasserlöslicher Katalysatoren geeignet, da sie leicht mit hydrophilen, funktionellen Gruppen versehen werden können und aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften das Metallzentrum in Wasser stabilisieren.

Das Ziel dieser Doktorarbeit war es daher, wasserlösliche NHC-Goldkatalysatoren zu synthetisieren. Ihre Hydrophilie beruht auf Ammoniumgruppen, die bislang in der Literatur nur wenig Berücksichtigung fanden. Die katalytische Aktivität und Wiederverwendbarkeit der Goldkomplexe konnte anschließend in verschiedenen goldkatalysierten Reaktionen in Wasser demonstriert werden, wodurch sie einen wertvollen Beitrag zur nachhaltigen Goldkatalyse leisten.

Symmetrische Goldkatalysatoren

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden symmetrische, ammoniumsalzverknüpfte NHC-Goldkomplexe synthetisiert. Ihre Struktur basiert auf der des kommerziell erhältlichen IMesAuCl-Komplexes, der bereits 2005 von NOLAN veröffentlicht wurde.^[138]

So konnte das für die Glyoxalreaktion erforderliche Anilin **2.21** ausgehend von 3,5-Dimethyl-4-nitrobenzoesäure **2.19** in vier Schritten mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden (Schema 5.1). Die anschließende Kondensationsreaktion zum Diimin **2.22**, die Cyclisierung zum Imidazoliumsalz **2.23** sowie die Aminoalkylierung mit Triethyl- oder Tributylamin ergab die Carbenvorläufer **2.24** und **2.25** mit 53% und 32% Ausbeute über vier Stufen.



Schema 5.1. Synthese der ammoniumsalzverknüpften NHC-Goldkomplexe **2.26** und **2.27**.

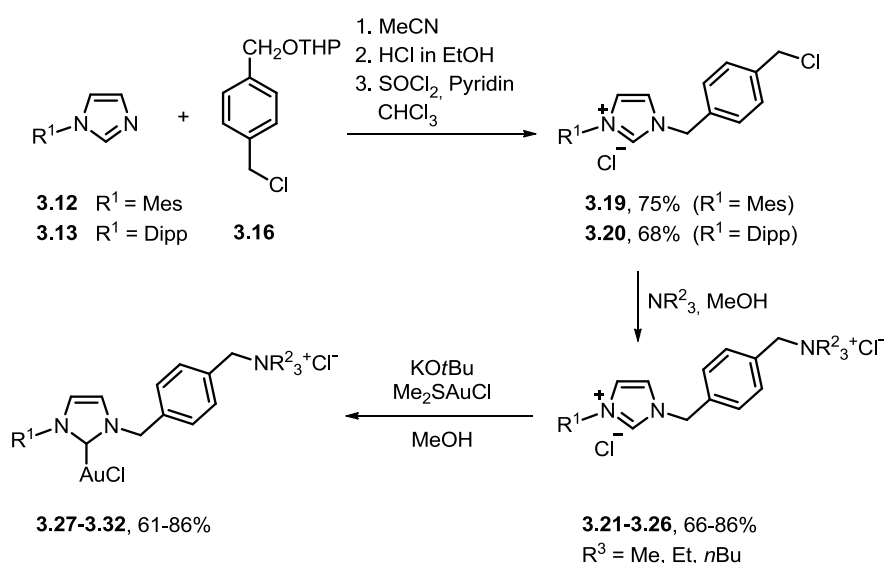
Im letzten Schritt wurde das Carben in Gegenwart von Kalium-*tert*-butanolat *in situ* erzeugt und direkt mit dem Dimethylsulfidgoldkomplex umgesetzt, um die NHC-Goldkomplexe **2.26** und **2.27** mit 44% und 87% Ausbeute zu erhalten.

In der goldkatalysierten Cycloisomerisierung von Allenen und Alkinolen in Wasser konnten sie anschließend erfolgreich wiederverwendet werden. Hierbei wurden bis zu fünf Zyk-

len mit guten bis exzellenten Ausbeuten erreicht und damit entscheidend zur nachhaltigen Goldkatalyse beigetragen. Eine zusätzliche Aktivierung der Goldkatalysatoren durch den Zusatz eines Silbersalzes war nicht notwendig. Zur Stabilisierung der Goldkatalysatoren wurde zudem der Effekt von verschiedenen Alkalimetallsalzen untersucht, wobei Lithiumchlorid das beste Additiv darstellte.

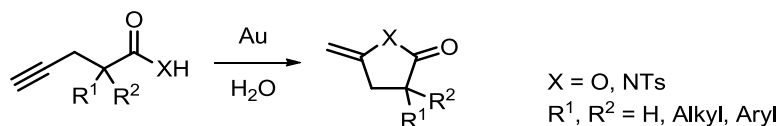
Unsymmetrische Goldkomplexe

Zusätzlich zu den symmetrischen NHC-Goldkomplexen aus Kapitel 2 konnten erfolgreich unsymmetrische Katalysatoren hergestellt werden (Kapitel 3). Ihre Vorteile liegen in den kostengünstigeren Startmaterialien sowie der kürzeren Synthesefrequenz, in der drei Synthesestufen im Vergleich zur Darstellung der symmetrischen Komplexe eingespart wurden (Schema 5.2).



Schema 5.2. Synthese der unsymmetrischen, ammoniumsalzverknüpften Goldkomplexe 3.27-3.32.

Durch die Zusammensetzung zweier Fragmente konnten insgesamt sechs verschiedene Komplexe **3.27-3.32** mit Gesamtausbeuten von 32-47% ausgehend von den Imidazolen **3.12** und **3.13** hergestellt werden. Ihre katalytische Aktivität wurde anhand der Cycloisomerisierung von Acetylen-carbonsäuren und -amiden zu ihren entsprechenden Lactonen und Lactamen im wässrigen Medium mit guten bis sehr guten Ausbeuten demonstriert (Schema 5.3). Eine Aktivierung der Goldkatalysatoren mit einem Silbersalz war wie bei den symmetrischen Komplexen nicht erforderlich.



Schema 5.3. Goldkatalysierte Cycloisomerisierung von Acetylen-carbonsäuren und -amiden.

Die niedrigen pH-Werte der Testsubstrate verursachten die säurebedingte Zersetzung der Katalysatoren in reinem Wasser. Daher wurde eine Pufferlösung als Reaktionsmedium verwendet, die einen konstanten pH-Wert von 7 ermöglichte. Durch sie konnte die Stabilität der Katalysatoren entscheidend verbessert werden.

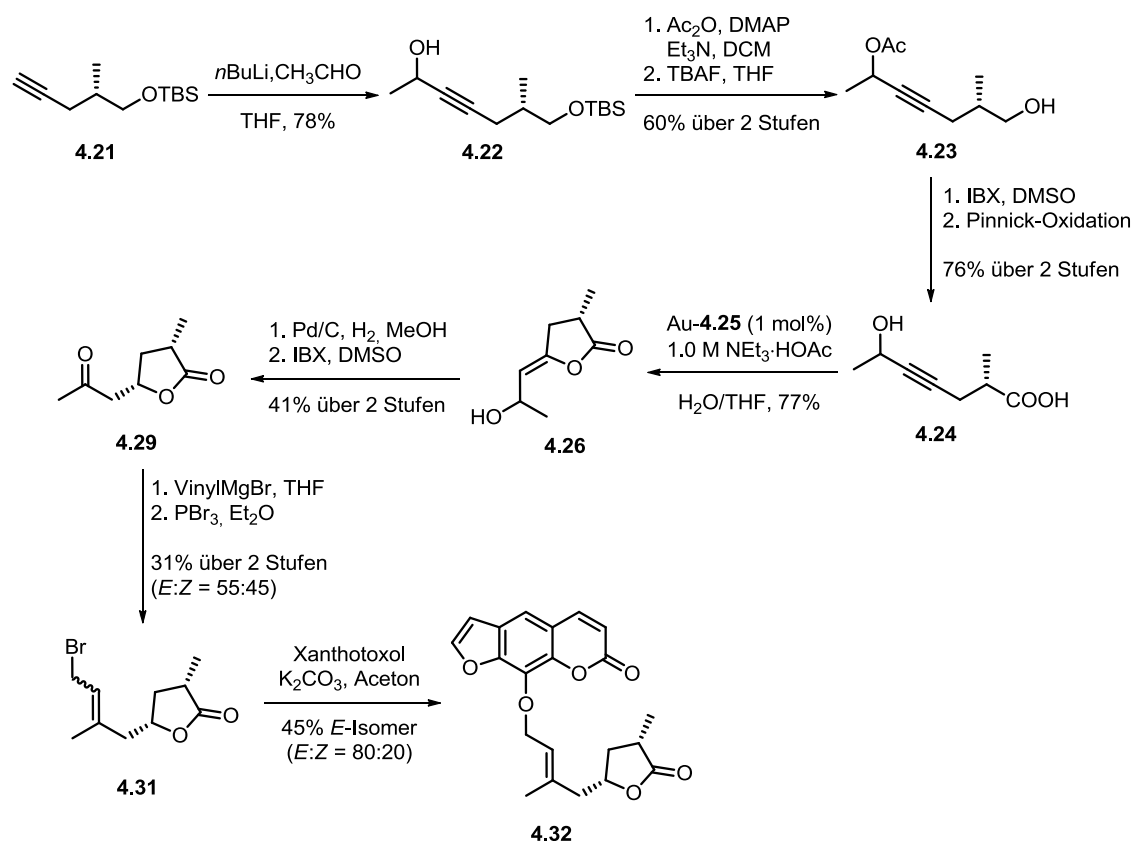
Die Wiederverwendbarkeit des Goldkatalysators **3.28** wurde anhand der Cyclisierung der 4-Pentinsäure **3.4** zum γ -Methylenlacton **3.5** bei Raumtemperatur in einer wässrigen 1.0 M Triethylammoniumacetat-Lösung nachgewiesen. Hierbei konnten fünf Zyklen mit sehr guten Ausbeuten von 81-89% erreicht werden.

Darüber hinaus war es möglich die Katalysatormenge von 2.5 mol% auf 1.0 mol% zu verringern, wodurch die hohe Aktivität des Goldkomplexes **3.28** demonstriert wurde. Im Gegensatz zu literaturbekannten, wasserlöslichen Goldkatalysatoren konnte die Bildung von Nebenprodukten wie der 4-Oxopentansäure **3.6** mit den Goldkomplexen **3.27-3.32** nicht beobachtet werden.

Synthese des 2-*epi*-Clausemarin A

Um die unsymmetrischen NHC-Goldkomplexe aus Kapitel 3 in einer Naturstoffsynthese anwenden zu können, wurde als Zielmolekül das Clausemarin A gewählt, das 2014 aus der Pflanze *Clausema lansium* isoliert wurde.^[102] Es beinhaltet ein α -methylsubstituiertes Lacton, das durch die goldkatalysierte Cyclisierung einer Acetylen-carbonsäure zugänglich ist.

Als Startmaterial für die Synthese des Naturstoffes diente das TBS-geschützte, enantiomerenreine 2-Methylpentinol **4.21**. Das für die hohe Stereoselektivität erforderliche Evans-Auxiliar **4.18** wurde ausgehend von D-Valin synthetisiert. Dadurch konnte **4.21** über acht Stufen mit 39% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von >99% dargestellt werden.



Schema 5.4. Synthese des 2-*epi*-Clausemarin A (4.32).

Die für die Goldkatalyse erforderliche Acetylcyclopropancarbonsäure **4.24** wurde erfolgreich über fünf Stufen ausgehend von dem zuvor synthetisierten Alkin **4.21** mit einer Ausbeute von 36% dargestellt. Der Schlüsselschritt, die Cycloisomerisierung zum Lacton **4.26**, erfolgte mit 1.0 mol% des Goldkatalysators **4.25** in einer wässrigen 1.0 M Triethylammoniumacetat-Lösung und mit THF als Co-Solvent. **4.26** konnte mit einer Ausbeute von 77% synthetisiert werden.

Die Hydrierung der Doppelbindung und anschließende Oxidation der Hydroxygruppe mit IBX lieferte das *cis*-(6*S*,8*S*)-Diastereomer **4.29**. Andere Hydrierungskatalysatoren wie PtO_2 führten zur Öffnung des Lactonrings und somit zur Bildung der gesättigten Hydroxycarbonsäure **4.30**. Die Synthese wurde fortgesetzt und 2-*epi*-Clausemarin A (**4.32**) konnte schließlich nach elf Stufen ausgehend vom TBS-geschützten Alkinol **4.21** mit einer Gesamtausbeute von 2% erhalten werden. Anschließende zelluläre Testungen mit Lungen- und Hautkrebszelllinien ergaben, dass es sich bei 2-*epi*-Clausemarin A um eine nicht zytotoxische Verbindung handelt.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich des Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel: „*Wasserlösliche N-heterozyklische Carben-Gold(I)-Komplexe*“ 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.

Dortmund, den 14. August 2015

Katrin Belger