

**Darstellung von
Cyclodextrin-basierten
N-Heterocyclischen Carben-Gold(I)-Komplexen
und ihre Anwendung**

DISSERTATION

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

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

Indre Versinkaite

aus Klaipėda

Dortmund, 2021

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2016 bis Oktober 2020 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter der Leitung von Herrn PROF. DR. NORBERT KRAUSE erstellt.

Erstgutachter: PROF. DR. NORBERT KRAUSE

Zweitgutachter: PROF. DR. GUIDO CLEVER

Eingereicht am 2. September 2021

Für meine Oma

„Life is not easy for any of us. But what of that? We must have perseverance and, above all, confidence in ourselves. We must believe that we are gifted for something, and that this thing, at whatever cost, must be attained.“

MARIE CURIE (1867-1934)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denen bedanken, die durch ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Mein besonderer Dank gilt meinen Doktorvater Herrn PROF. DR. NORBERT KRAUSE für die interessante Themenstellung, die Freiheit bei der Gestaltung dieser Arbeit und das Vertrauen, dass mir während meiner gesamten Promotion entgegengebracht wurde. Im Besonderen möchte ich mich auch für die vielen Ratschläge und die gute Betreuung bedanken.

Herrn PROF. DR. GUIDO CLEVER danke ich herzlich für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens und die damit verbundene Anteilnahme an meiner Promotion.

Vielen Dank an die Mitarbeiter des Lehrstuhls für Organische Chemie und der Fakultät CCB, insbesondere KIM ALEXANDER VOGT, SILVIA LESSING, KERSTIN HAMMERSCHMIDT-ASSMANN, ANDREAS HAMMER, HEIDI AUER, DR. LJUBA IOVKOVA-BERENDS und DR. ALEXANDRA BEHLER für die Hilfe in technischen und organisatorischen Angelegenheiten.

Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Analyse-Abteilungen, für das zügige und zuverlässige Anfertigen zahlreicher Messungen. Mein Dank gilt: PROF. DR. WOLF HILLER und seinem Team, SILVIA MARZIAN, CHRISTIANE HEITBRINK, STEPHANIE SCHULZ, EVA WIECZOREK und LAURA SCHNEIDER.

Für die Unterstützung im Labor danke ich meinen Auszubildenden ANDREA KRAUSE und EVA WIECZOREK, wie auch meinen Studenten CEM YURTSEVEN, GONCA SEVINGEN, JOHANNES KLEINHEIDER, JOSEPH HOOCK, KAI TERLINDEN, KATHRIN LUDWIGS, LAURA CHRISTIN SASSENSCHIEDT, LUKAS BRIEGER, REBECCA SCHEEL, STEFANIE GOSSEN, SVEN BRANDHERM und VJOSA SHABANI. Ihr wart mir eine große Hilfe und ich habe euren Einsatz und eure Arbeit sehr geschätzt.

Dem gesamten Arbeitskreis KRAUSE danke ich für das freundliche Arbeitsklima, die spaßige Zeit außerhalb des Labors, die gute Zusammenarbeit und die fachliche Hilfe bei komplexen Fragestellungen. Ein großes Dankeschön geht an die besten Büro- und Laborkollegen MARTIN KÖRNER, YANG ZHANG, GEN ONODERA, MATTHIAS MAWICK und VJOSA SHABANI, mit denen ich eine lustige Arbeitszeit hatte und nie langweilig war. Mein Dank gilt auch den restlichen derzeitigen sowie ehemaligen Kollegen des Arbeitskreises: ANJA WIEGAND, MAXIMILIAN DÜSER, JOHANNES RATH, NICHOLAS JANKOWSKI, CHRISTIAN BÖHM, HÜLYA SAK, JUSTIN SCHIEVEN, MONIKA BALLMANN und LAURA CHRISTIN SASSENSCHIEDT.

Ein besonderer Dank gilt meiner Lieblingskollegin und Freundin KATHARINA TERHORST für die wundervolle Zeit zusammen. Ich bin sehr froh, dass ich die Promotion mit dir gemeinsam verbringen konnte. Ohne deine Unterstützung, Hilfsbereitschaft und deinen Zuspruch wäre ich aufgeschmissen gewesen und manchmal war das geteilte Leid, wirklich nur das halbe Leid. Danke, dass du mich aufgebaut hast und mich nie aufgeben ließ, wenn es mal nicht nach Plan A lief (Plan B war sowieso nie mein Ding). Wir haben es geschafft!!!

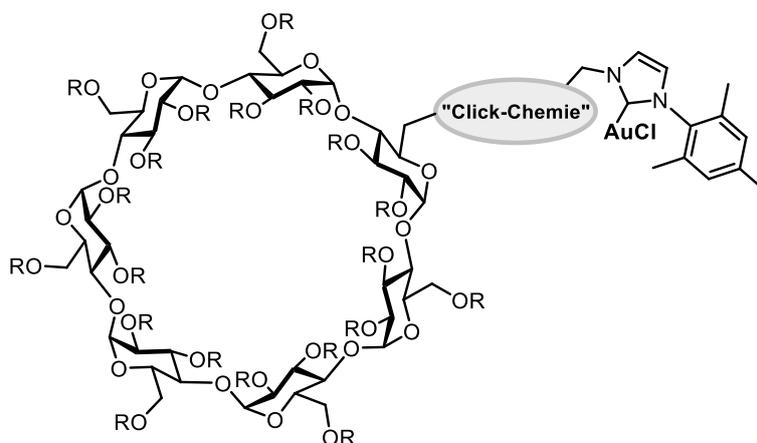
Im Verlauf meines Studiums und der Promotion habe ich viele Menschen kennengelernt, die ich heute zu meinen engsten Freunden zählen darf. Ich danke euch sehr für die unvergessliche Zeit. Insbesondere möchte ich HELENE WALL und HANNE BRAUN STREB für ihre Motivation, den moralischen Bestand und die Zeit außerhalb der Uni danken, die ich nie vergessen werde!

Der größte Dank gebührt meiner wundervollen Familie, besonders meinen Eltern. Durch eure bedingungslose und vielseitige Unterstützung und Liebe habt ihr mir das Studium und diese Doktorarbeit ermöglicht. Danke, dass ihr immer an mich glaubt, habt. Meinem Bruder danke ich für die ganzen Word-Tipps, somit war die Formatierung halb so schlimm. Neben meiner Familie danke ich meinen Freunden für ihren Rückhalt und die aufmunternden Worte.

Vielen lieben Dank euch allen!

Kurzfassung

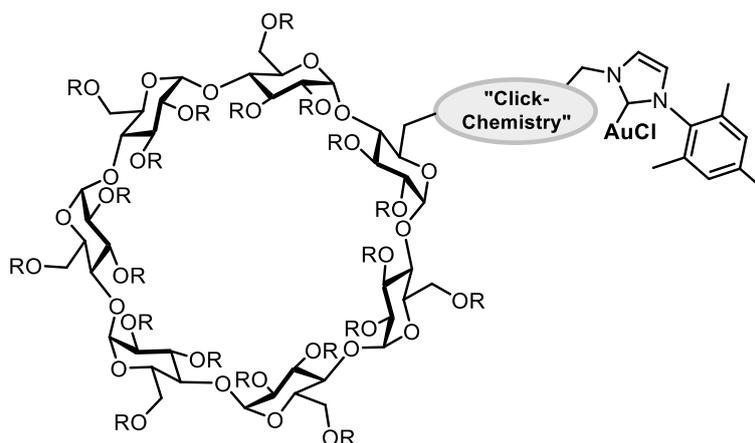
Die Entwicklung von reaktiven, selektiven und recyclebaren Katalysatoren ist ein wichtiger Teil der modernen Forschung, wobei die Nachhaltigkeit der katalytischen Systeme wie auch von Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen von großer Bedeutung ist. Eine interessante Kombination bieten NHC-funktionalisierte Cyclodextrine mit einem Goldzentrum, welche als chirale, wasserlösliche Katalysatoren für die enantioselektive Katalyse in wässrigem Medium verwendet werden können. Cyclodextrine (CD) sind leicht zugängliche, wasserlösliche und ungiftige Verbindungen. Aufgrund ihrer einzigartigen Struktur können Cyclodextrine Wirt-Gast-Komplexe mit hydrophoben Substraten bilden. *N*-Heterocyclische Carbene (NHC) mit ihrer starken σ -Donor- und schwachen π -Akzeptor-Kapazität sind hervorragende Liganden in der Übergangsmetallkatalyse. Durch einfache und effiziente Synthese können unterschiedlich substituierte NHC-Vorstufen in NHC-Goldkomplexe umgewandelt werden, welche dann durch ihre Fähigkeit, π -Systeme für inter- oder intramolekulare nukleophile Angriffe aktivieren, in der homogene Goldkatalyse Anwendung finden.



Im Rahmen dieser Arbeit werden die Synthesen von neuartigen Gold(I)-Komplexen auf Basis von Cyclodextrinen präsentiert. Die modifizierten Cyclodextrine wurden mit NHC-Vorläufer mittels „Click-Reaktion“ verknüpft. Als eine effiziente Methode zur Verknüpfung der beiden Strukturelemente stellte sich die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition heraus, wobei benzylierte und wasserlösliche CD-NHC-Goldkomplexe synthetisiert wurden. Außerdem wurde die „strain-promoted“ Azid-Alkin-Cycloaddition untersucht, wobei zwei Synthesestrategien zur Darstellung von Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen vorgestellt werden konnten. Die katalytische Aktivität und die Wiederverwendbarkeit der Katalysatoren wurde bei der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung in organischen Lösungsmitteln sowie im wässrigen Medium demonstriert.

Abstract

The development of reactive, selective and recyclable catalysts is an important part of modern research, and the sustainability of catalytic systems as well as transition metal-catalyzed reactions is of great importance. NHC-functionalized cyclodextrins with a gold center offer an interesting combination, which can be used as chiral, water-soluble catalysts for enantioselective catalysis in aqueous medium. Cyclodextrins (CDs) are readily available, water-soluble and non-toxic compounds. Due to their unique structure, cyclodextrins can form host-guest complexes with hydrophobic substrates. *N*-heterocyclic carbenes (NHC) with their strong σ -donor and weak π -acceptor capacity are excellent ligands in transition metal catalysis. By simple and efficient synthesis, variously substituted NHC precursors can be transformed into NHC-gold complexes, which then find application in homogeneous gold catalysis due to their ability to activate π -systems for inter- or intramolecular nucleophilic attack.



In this work, the syntheses of novel gold(I) complexes based on cyclodextrins are presented. The modified cyclodextrins were linked to NHC precursors by "click reaction". Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition was found to be an efficient method for linking the two structural elements, and benzylated and water-soluble CD-NHC-gold complexes were synthesized. In addition, strain-promoted azide-alkyne cycloaddition was investigated, and two synthetic strategies for the preparation of cyclodextrin-based NHC-gold complexes are presented. The catalytic activity and recyclability of the catalysts were demonstrated in gold-catalyzed cycloisomerization in organic solvents and in aqueous medium.

Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis

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

Im Text und in den Formelzeichnungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

°C	Grad Celsius	eq.	Äquivalent(e)
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	ESI	Elektrospray-Ionisation
Abb.	Abbildung	Et	Ethyl
Ac	Acetyl	g	Gramm
Å	Ångström	GC	Gaschromatographie
Bn	Benzyl	h	Stunde(n)
CD	Cyclodextrin	HOMO	highest occupied molecular orbital
CH	Cyclohexan	HPLC	High performance liquid chromatography
d	Tag(e)	HRMS	High resolution mass spectroscopy
δ	chemische Verschiebung	Hz	Hertz
DCD	Dewar-Chat-Duncanson	IMes	1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden
DCM	Dichlormethan	<i>i</i> Pr	Isopropyl
DFT	Dichtefunktionaltheorie	IR	Infrarot
DHP	Dihydropyran	<i>J</i>	Kopplungskonstante
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	kat.	katalytisch
Dipp	2,6-Diisopropylphenyl	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
DLS	Dynamic Light Scattering	L	Liter
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Lsg.	Lösung
DMSO	Dimethylsulfoxid	LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
EA	Ethylacetat		
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)		

LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital	PM	permethyliert
M	Mol/Liter	ppm	parts per million
Me	Methyl	PTS	Polyoxyethanyl- α -tocopherylsebacat
MeCN	Acetonitril	quant.	Quantitativ
Mes	Mesityl	RT	Raumtemperatur
Mg	Milligramm	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
MHz	Megahertz	T	Temperatur
min	Minute(n)	t	Zeit
mL	Milliliter	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
μ L	Mikroliter	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
mmol	Millimol	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
μ mol	Mikromol	TEA	Triethylamin
mol%	Molprozent	Tf	Trifluormethansulfonyl
μ L	Mikroliter	TFA	Trifluoressigsäure
nb	nicht bestimmt	THF	Tetrahydrofuran
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	THP	Tetrahydropyran
NHC	<i>N</i> -Heterozyklisches Carben	tht	Tetrahydrothiophen
NMR	magnetische Kernresonanz	TMS	Trimethylsilyl
OAc	Acetat	TPGS	DL- α -Tocopherol-methoxypolyethylenglycol Succinat
OTf	Trifluormethansulfonat (Triflat)	Ts	Tosyl(<i>para</i> -Toluol-sulfonyl)
PBn	perbenzyliert	UV	Ultraviolett
Ph	Phenyl		

Inhaltsverzeichnis

1	Kapitel I – Einleitung und Zielsetzung	1
1.1	Cyclodextrine	1
1.2	<i>N</i> -Heterocyclische Carbene	13
1.3	Goldkatalyse	28
1.4	Ziel der Arbeit	33
2	Kapitel II – Darstellung von Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen <i>via</i> Ruthenium-katalysierter Azid-Alkin-Cycloaddition	35
2.1	Einführung in die „Click-Chemie“	35
2.2	Zielsetzung	44
2.3	Ergebnisse und Diskussion	46
2.4	Zusammenfassung	81
2.5	Experimenteller Teil	83
3	Kapitel III – Ruthenium-katalysierte Cycloadditionen in Wasser	143
3.1	Wasser als Reaktionsmedium	143
3.2	Zielsetzung	146
3.3	Ergebnisse und Diskussion	147
3.4	Zusammenfassung	157
3.5	Experimenteller Teil	159
4	Kapitel IV – Anwendung der Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe in der Cycloisomerisierung von prochiralen Hydroxyallenen	163
4.1	Allene und ihre Chemie	163
4.2	Zielsetzung	168
4.3	Ergebnisse und Diskussion	169
4.4	Zusammenfassung und Ausblick	179
4.5	Experimenteller Teil	181
5	Kapitel V – „Strain-promoted“ Azid-Alkin-Cycloaddition zur Darstellung von Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen	191
5.1	„Strain-promoted“ Azid-Alkin-Cycloaddition	191
5.2	Zielsetzung	195
5.3	Ergebnisse und Diskussion	197
5.4	Zusammenfassung und Ausblick	208
5.5	Experimenteller Teil	210
6	Kapitel VI – Zusammenfassung	229

Kapitel I

Einleitung und Zielsetzung

1.1 Cyclodextrine

Cyclodextrine wurden zum ersten Mal von VILLIERS 1891 beschrieben.¹ Durch den Abbau von Kartoffelstärke unter der Einwirkung des Mikroorganismus *Bacillus amylobacter* wurden die kristallinen Abbauprodukte isoliert. Die vollständige Charakterisierung der Produkte war zu der Zeit noch nicht möglich, doch erste Untersuchungen zeigten chemische Eigenschaften, die analog zu Cellulose waren. Dementsprechend wurden die Verbindungen von VILLIERS „Cellulosine“ genannt.² Weitere Erkenntnisse zu Cyclodextrinen lieferte 1903 SCHARDINGER, der verschiedene thermisch resistente Bakterienstämme untersuchte und den Begriff der „kristallinen Polysaccharide“ einführte.³ Ihm gelang es einen neuen Bakterienstamm (*Bacillus macerans*) zu isolieren, der für die Bildung der zwei kristallinen Substanzen maßgeblich war.⁴ SCHARDINGER nannte die beiden Produkte „kristallines Dextrin α “ und „kristallines Dextrin β “⁵ und gilt als „Gründungsvater“⁶ der Cyclodextrin-Chemie. Das γ -Cyclodextrin wurde 1935 von FREUDENBERG und JACOBI entdeckt.⁷ Die cyclische Molekülstruktur der Cyclodextrine wurde 1948 durch die Arbeit von FREUDENBERG und CRAMER mittels optischen Aktivitätsexperimenten nachgewiesen⁸ und mit Röntgenstrukturanalyse vollständig bestätigt.⁹ Des Weiteren konnte durch Röntgenstrukturanalyse die Fähigkeit der Cyclodextrine, Einschlusskomplexe mit einer Vielzahl von Verbindungen einzugehen, ermittelt werden.¹⁰

¹ A. Villiers, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1891**, 112, 536–538.

² (a) A. Villiers, *Bull. Soc. Chim. Paris* **1891**, 46, 470; (b) A. Villiers, *Acad. Sci.* **1891**, CXII, 536.

³ F. Schardinger, *Z. Unters. Nahr. Genussm.* **1903**, 6, 865–880.

⁴ F. Schardinger, *Wien. Klin. Wochenschr.* **1904**, 17, 207.

⁵ F. Schardinger, *Zentralbl. Bakteriol., Parasitenkd., Infektionskrankh. Hyg., Abt. 2* **1911**, 29, 188–197.

⁶ G. Crini, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 10940–10975.

⁷ K. Freudenberg, R. Jacobi, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 518, 102–108.

⁸ K. Freudenberg, F. Cramer, *Z. Naturforsch. B* **1948**, 3, 464.

⁹ (a) O. Kratky, B. Schneidmesser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, 71, 1413; (b) W. Borchert, *Z. Naturforsch. B* **1948**, 3, 464–465.

¹⁰ R. A. Hedges, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2035–2044.

Die bekanntesten Cyclodextrine sind das α -CD mit sechs, das β -CD mit sieben und das γ -CD mit acht Glucose-Einheiten (Abbildung 1.1).

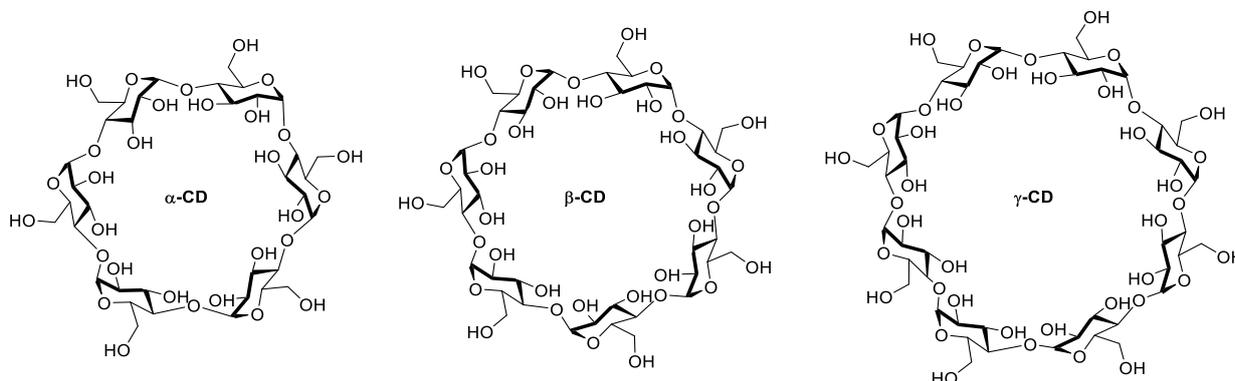


Abbildung 1.1: Molekülstruktur von α -, β - und γ -Cyclodextrin.

Cyclodextrine mit weniger als sechs Monomer-Einheiten sind aufgrund der sterischen Hinderung nicht stabil.¹¹ Jedoch wurden auch Cyclodextrine mit mehr als acht Glucose-Bausteinen wie beispielsweise das δ -Cyclodextrin mit neun Glucosebausteinen isoliert.¹²

Heutzutage werden die ringförmigen Abbauprodukte von Stärke, aus Mais und Kartoffeln¹³ großtechnisch gezielt durch selektive Enzyme, sogenannten Cyclodextrin-Glucosyltransferase (CGTase) hergestellt. Das Enzym kommt in einigen Bakterienarten wie *Bacillus macerans*¹⁴ oder *Alcaliphilic bacilli*¹⁵ vor. Durch eine intramolekulare Transglykosylierungsreaktion werden die Cyclodextrine erhalten, wobei aus der α -Helix der Amylose mehrere Glucose-Einheiten herausgeschnitten und dann zu cyclischen Oligosacchariden verknüpft werden.¹⁶ Da der enzymkatalytische Ablauf bezüglich der Ringgröße nicht selektiv ist, bildet sich ein Gemisch aus α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin sowie geringen Mengen von Cyclodextrinen mit mehr als acht Glucose-Einheiten. Mittels geeigneter Fällungsmittel wie *n*-Octanol oder Toluol können die Cyclodextrine mit gewünschter Ringgröße in hoher Reinheit erhalten werden. Des Weiteren ist die Anwendung von selektiven Komplexierungsreagenzien möglich, da diese mit bestimmten Cyclodextrinen Einschlussverbindungen bilden können.¹⁷ Die unlöslichen Komplexe können anschließend entfernt werden, wobei das Gleichgewicht

¹¹ P. R. Sundarajan, Y. S. R. Rao, *Carbohydr. Res.* **1970**, *13*, 351–358.

¹² T. Endo, H. Nagase, H. Ueda, A. Shighara, S. Kobayashi, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1856–1859.

¹³ A. Biwer, G. Antranikian, E. Heinzle, *Applied Microbiology and Biotechnology* **2002**, *59*, 609–617.

¹⁴ H. Bender, *Carbohydr. Res.* **1990**, *206*, 257–267.

¹⁵ K. Horikoshi, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **1999**, *63*, 735–750.

¹⁶ W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 344–362.

¹⁷ J. Szejtli, J. T. Atwood, J. M. Lehn, *Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. 3, Cyclodextrins*, Pergamon, Oxford, **1996**.

verschoben und das gewünschte Cyclodextrin nachgebildet wird. Daher können verschiedene Cyclodextrine mit einer hohen Ausbeute gewonnen werden.¹⁸

1.1.1 Struktur und Eigenschaften

Cyclodextrine bestehen aus α -1,4-glycosidisch verknüpften D-Glucose-Einheiten, die in einer starren 4C_1 -Sesselkonformation vorliegen und somit chirale Moleküle sind.¹⁷

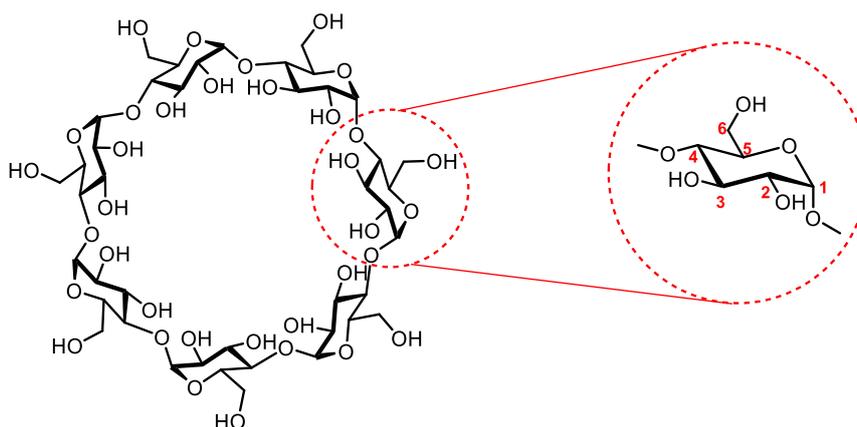


Abbildung 1.2: Glucose-Einheit im β -Cyclodextrin.

Cyclodextrine weisen eine konische Zylinderstruktur mit einem Hohlraum auf, welcher auch als Kavität bezeichnet wird. Aufgrund der Konformation der Glucopyranose-Einheiten befinden sich die sekundären Hydroxy-Gruppen am C2- und C3-Kohlenstoff am breiteren Rand des Torus, während die primären Hydroxy-Gruppen an der schmalen Seite des Kegelstumpfes sind. Da die primären OH-Gruppen frei drehbar sind, ist der Durchmesser der Kavität am oberen Torus enger. Die sekundären Hydroxy-Gruppen an der C2-Position zeigen in das Innere des Hohlraumes und die Hydroxy-Gruppen an der C3-Position nach außen. Die freie Rotation der sekundären Hydroxy-Gruppen ist durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen mit benachbarten Glucose-Einheiten stark beeinträchtigt. Des Weiteren befinden sich die apolaren Wasserstoffatome, wie auch die glycosidischen Sauerstoffatome, im Inneren des Hohlraumes. Da eine hohe Elektronendichte durch die freien Elektronenpaare der Sauerstoffe vorhanden ist, weist die Kavität einen Lewis-basischen und hydrophoben Charakter auf. Hingegen ist die Oberfläche und der untere, breitere Torus durch die Hydroxy-Gruppen und ihre Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen hydrophil (Abbildung 1.3).¹⁹

¹⁸ G. Wenz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 803–822.

¹⁹ J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743–1753.

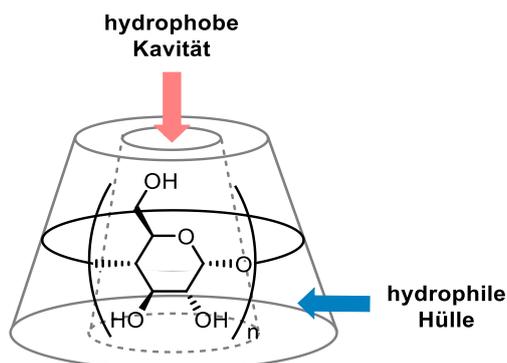


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung eines Cyclodextrins.

Generell sind Cyclodextrine reaktionsträge und besitzen aufgrund des ringförmigen Aufbaus keine reduzierenden Eigenschaften. In neutralen und alkalischen Lösungen sind Cyclodextrine stabil,²⁰ während sie in stark sauren Lösungen ($\text{pH} < 2$) hydrolysiert werden. Des Weiteren weisen Cyclodextrine eine schwache Säure-Base-Aktivität auf. Die geometrischen Eigenschaften und weitere physikalisch-chemische Unterschiede der Cyclodextrine sind in der Tabelle 1.1 zusammengefasst.

 Tabelle 1.1: Charakteristische Eigenschaften von α -, β - und γ -Cyclodextrin.²¹

Parameter	α -CD	β -CD	γ -CD
Anzahl der Glucose-Einheiten	6	7	8
Molare Masse [g/mol]	972	1135	1297
Löslichkeit in H ₂ O bei RT [g/100 mL]	14.5	1.85	23.5
$[\alpha]_D$ bei 25 °C	150.0 ± 0.5	162.5 ± 0.5	177.4 ± 0.5
Durchmesser der Kavität [pm]	470 – 530	600 – 650	750 – 830
Höhe der Kavität [pm]	790 ± 10	790 ± 10	790 ± 10
Außendurchmesser [pm]	1460 ± 40	1540 ± 40	1750 ± 40
Volumen der Kavität [10^6 pm^3]	174	262	427
pK_s -Wert bei 25 °C	12.33	12.20	12.08

Die Höhe der Kavität ist bei allen Cyclodextrinen gleich, wohingegen sich der Durchmesser der Kavität, der Außendurchmesser der Cyclodextrine und das Volumen der Kavität, bedingt durch die Anzahl der Glucose-Einheiten unterscheiden.¹⁶ So hat die Struktur einen Einfluss auf die Wasserlöslichkeit und das Komplexierungsvermögen. Während α - und γ -Cyclodextrin sich gut in Wasser lösen, weist das β -Cyclodextrin eine geringere Löslichkeit auf. Dabei sind die intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxy-Gruppen an der C2-

²⁰ T. Irie, K. Uekama, *J. Pharm. Sci.* **1997**, 2, 147–162.

²¹ J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, **1988**.

und C3-Position entscheidend.²² Bei β -Cyclodextrin bilden alle sekundären Hydroxy-Gruppen Wasserstoffbrückenbindungen aus, wodurch das Molekül eine hohe Starrheit aufweist und die Interaktion mit Wassermolekülen eingeschränkt wird.²³ Die fehlende Flexibilität erschwert energetisch die Solvatisierung des β -Cyclodextrins, wodurch die Bildung von Aggregaten begünstigt wird.²⁴ Dagegen kann das α -Cyclodextrin aus sterischen Gründen nur mit vier von sechs Glucose-Einheiten Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden, sodass eine Wechselwirkung mit den benachbarten Wassermolekülen ermöglicht wird, was für eine bessere Wasserlöslichkeit sorgt. Eine höhere Flexibilität aufgrund der Struktur weist das γ -Cyclodextrin auf, wodurch eine Interaktion mit Wasser nicht eingeschränkt wird und somit es die beste Löslichkeit in Wasser besitzt.¹⁹ Durch eine Derivatisierung der Cyclodextrine kann eine Löslichkeitssteigerung erzielt werden. Verschiedene Modifikationsmöglichkeiten der Cyclodextrine werden genauer im Abschnitt 1.1.2 beschrieben.

1.1.2 Modifikation der Cyclodextrine

Zahlreiche Derivatisierungsmöglichkeiten wurden entwickelt, um die Eigenschaften von Cyclodextrinen zu optimieren. Durch die Modifikation kann das Löslichkeitsprofil verbessert, die Größe der Kavität verändert oder das Komplexierungsvermögen beeinflusst werden, wodurch sich eine Vielzahl an Anwendungsmöglichkeiten der Cyclodextrine ergeben.¹⁸ Wichtig hierbei ist, die Nucleophilie der Hydroxy-Gruppen und die Komplexbildungsfähigkeit der Cyclodextrine zu betrachten. Die einzelnen Hydroxy-Gruppen weisen eine unterschiedliche Reaktivität auf und können deshalb auch selektiv modifiziert werden. Die primären Hydroxy-Gruppen sind basischer, nukleophiler und sterisch weniger gehindert. Die sekundären Hydroxy-Gruppen am C2-Atom sind hingegen acider, da sie sich in der räumlichen Nähe zu der anomeren, elektronenziehenden Acetalfunktion befinden und ein Alkoholat-Ion durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert wird. Diese werden deshalb als erstes deprotoniert. Die sekundären Hydroxy-Gruppen an der Position 3 sind aufgrund der unzureichenden Zugänglichkeit am wenigsten reaktiv.²⁵ Durch eine gezielte Synthesestrategie können so an

²² W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takha, *Chem. Rev.* **1998**, 5, 1787–1802.

²³ (a) D. French, M. L. Levine, J. H. Pazur, E. Norberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 353–356; (b) K. A. Connors, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1325–1358.

²⁴ A. W. Coleman, I. Nicolis, N. Keller, J. P. Dalbiez, *J. Incl. Phenom., Mol. Recogn. Chem.* **1992**, 13, 133–151.

²⁵ A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.* **1988**, 98, 1977–1996.

ausgewählten Positionen Mono- oder Perfunktionalisierungen durchgeführt werden, wodurch eine Vielzahl an Cyclodextrin-Derivaten hergestellt werden können.²⁶

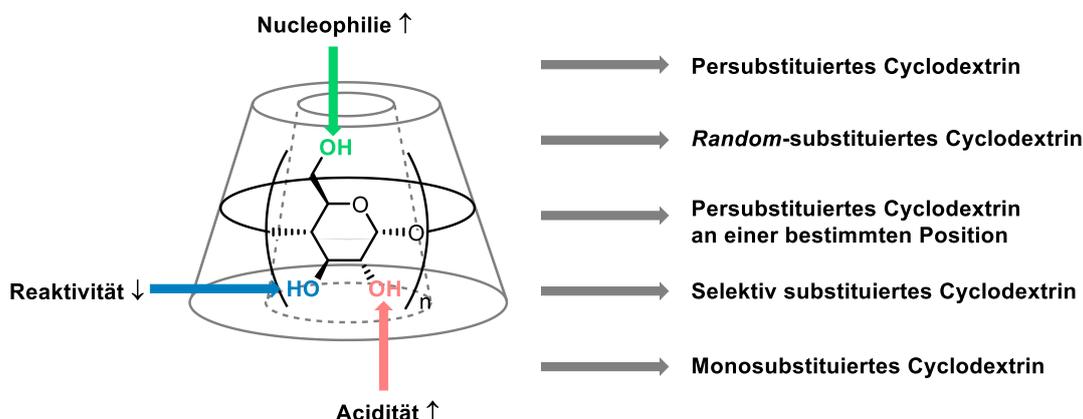


Abbildung 1.4: Reaktivitätsunterschiede der Hydroxy-Gruppen und mögliche Derivatisierungsprodukte.

Problemlos können vollständig persubstituierte Cyclodextrin-Derivate unter Verwendung eines Überschusses des Reagenzes und einer starken Base synthetisiert werden. So werden Per-*O*-methylierte Cyclodextrine mit Natriumhydrid und Methyljodid²⁷ oder Dimethylsulfat¹⁹ in Dimethylformamid erhalten. Die Synthese der Per-*O*-benzylierten Derivate erfolgt durch den Einsatz von Benzylhalogeniden.²⁸ Mittels Acetanhydrid können die Per-*O*-acetylierten Cyclodextrine unter Einsatz von Säuren oder Basen dargestellt werden.²⁹

Random-substituierte Cyclodextrine resultieren aus der zufälligen Modifikation diverser Positionen des Cyclodextrins und werden mit einem Substitutionsgrad versehen. Dabei sind die genauen Strukturen und das Verhältnis der einzelnen Derivate nicht bekannt.²⁶

Bei der Darstellung der persubstituierten Derivate an einer bestimmten Position ist die Reaktivität der Hydroxy-Gruppen entscheidend. Bevorzugt werden insbesondere die primären Hydroxy-Gruppen, welche problemlos vorübergehend oder permanent mit großen, sterisch anspruchsvollen Substituenten (z. B. TBDMS-, Trityl-) oder mit Halogenen versehen werden können.³⁰ Durch Schutz- und Entschützungsverfahren können alle Positionen abwechselnd persubstituiert werden.³¹

²⁶ M. Řezanka, *Environ. Chem. Lett.* **2019**, *17*, 49–63.

²⁷ A. Stefanche, M. Silion, I. Stoica, A. Fifere, V. Harabagiu, A. Farcas, *Eur. Polym. J.* **2014**, *50*, 223–234.

²⁸ J. Bjerre, T. H. Fenger, L. G. Marinescu, M. Bols, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *4*, 704–710.

²⁹ L. Jicsinszky, K. Martina, M. Caporaso, P. Cintas, A. Zanicchelli, G. Cravotto, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 17380–17390; (b) C.-M. Lian, L.-P. Jiang, D.-L. Liu, *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 134–136.

³⁰ (a) P. Fügedi, *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, 366–369; (b) A. Gabelle, J. Defaye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 78–80; (c) J. Manuel, G. Fernández, J. Defaye *et al.*, *Carbohydr. Res.* **1995**, *268*, 57–71.

³¹ (a) T. Kraus, M. Budesinsky, I. Cisarova, J. Zavada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1715–1717; (b) M. Guitet, S. A. de Beaumais, Y. Bleriot, B. Vauzeilles, Y. Zhang, M. Menand, M. Sollogoub, *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 278–281; (c) A. Pastore, S. Valerio, M. Adinolf, A. Iadonisi, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5881–5889.

Eine große Anwendung finden die monoderivatisierten Cyclodextrine, welche durch eine direkte oder indirekte Darstellungsmöglichkeit synthetisiert werden können. Bei der direkten Methode wird eine Hydroxy-Gruppe an einer bestimmten Position durch ein Substitutionsmittels funktionalisiert. Die Hydroxy-Gruppe an Position 6 wird oft über eine Tosylierung modifiziert, da hier die geringste sterische Hinderung herrscht. Das monotosylierte Derivat kann dann als Vorläufer für weitere Azid-, Amin- oder Thiol-Derivate dienen.³² Ebenfalls bekannt sind Umsetzungen mit Trityl- und TBDMS-Substituenten.³³ Bei der indirekten Methode werden unter gezielten Reaktionsbedingungen selektive Demethylierungen³⁴ an den Positionen 2, 3 und 6 und selektive Debenzylierungen bei der Position 6 durchgeführt.³⁵ Da die indirekte selektive Debenzylierung für α -, β - und γ -Cyclodextrin bekannt ist, wurde diese Modifikationsstrategie auch in dieser Arbeit zur Darstellung der wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Gold-Komplexe verwendet.

1.1.3 Cyclodextrin-Einschlussverbindungen

Die supramolekulare Chemie beschreibt die nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen interagierenden Bausteinen wie Molekülen, Ionen und Radikalen und geht näher auf die Synthese und die Eigenschaften der entstehenden Verbindungen ein. Von großem Interesse sind die Wirt-Gast-Systeme, die eine hohe Komplexität aufweisen und auf der Grundlage von COULOMB-, Dipol-Dipol-, VAN-DER-WAALS-, hydrophoben und π -Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden können.¹⁶ Cyclodextrine gehören zu den am besten untersuchten Wirtmolekülen. Sie können Einschlusskomplexe (Wirt-Gast-Komplexe) mit einer Vielzahl von festen, flüssigen und gasförmigen Verbindungen bilden und so die physikalischen und chemischen Eigenschaften der komplexierten Verbindungen verändern.¹⁹

Die Komplexbildung zwischen einem Cyclodextrin (CD) als Wirt und einem Gastmolekül wird als ein Gleichgewicht beschrieben und läuft ab, wenn dadurch ein thermodynamisch günstigerer Zustand erreicht wird. Da es sich hierbei um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, existieren freie Cyclodextrine, ungebundene Gastmoleküle und Cyclodextrin-Addukte nebeneinander (Abbildung 1.5).¹⁹

³² M. Řezanka, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 32, 5322–5334.

³³ (a) L. D. Melton, K. N. Slessor, *Carbohydr. Res.* **1971**, 18, 29–37; (b) P. Fügedi, P. Nanasi, *Carbohydr. Res.* **1988**, 175, 173–181.

³⁴ M. Řezanka, M. J. Langton, P. D. Beer, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4499–4502.

³⁵ A. J. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3610–3612.

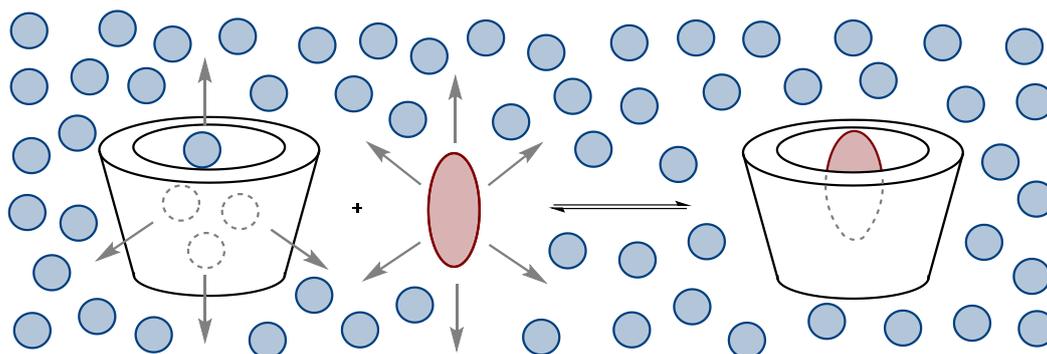
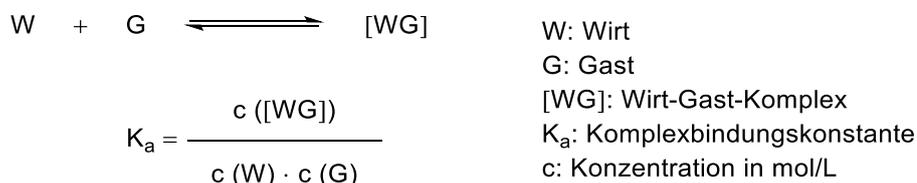


Abbildung 1.5: Schematische Darstellung der Komplexbildung zwischen Wirt (CD) und Gast (rot) in wässriger Lösung.¹⁹

Im wässrigen Medium sind die polaren Cyclodextrine und die hydrophoben Gastmoleküle von einer Hydrathülle umgeben, welche zunächst für eine Komplexbildung aufgebrochen werden muss. Die enthalpiereichen Wassermoleküle, die sich in dem hydrophoben Hohlraum des Cyclodextrins befinden, werden unter Entropiezunahme im gesamten System freigesetzt. Die treibende Kraft ist dabei der Austausch der Wassermoleküle gegen das apolare Gastmolekül, welches dann intermolekulare Wechselwirkungen in der hydrophoben Kavität des Cyclodextrins ausüben kann. Abschließend erfolgt eine Neuordnung der Wassermoleküle und eine neue Hydratstruktur wird um den gesamten Wirt-Gast-Komplex gebildet. Die Solvatisierung des Einschluss-Komplexes ist energetisch günstiger als die jeweiligen Hydratisierungen der einzelnen Komponenten (hydrophober Effekt).^{36, 37, 38}

Bei dem dynamischen Prozess der Komplexbildung gibt die Gleichgewichtskonstante bzw. Assoziationskonstante K_a die Stabilität des Wirt-Gast-Komplexes an. Für einen 1:1-Komplex kann die Gleichgewichtsreaktion und die entsprechende Assoziationskonstante K_a wie in Schema 1.1 gezeigt, angegeben werden.¹⁷



Schema 1.1: Berechnung der Assoziationskonstante.

Cyclodextrine bilden mit einem oder mehreren Gastmolekülen stabile Einschlussverbindungen, die sich allerdings durch die Struktur des Gastes in ihrer Topografie differenzieren lassen können. Zusätzlich sind die Größe der Kavität des Cyclodextrins, die Konzentration von Wirt

³⁶ J. Szejtli, *Pure Apply. Chem.* **2004**, 76, 1825–1845.

³⁷ K.-H. Frömming, J. Szejtli, *Cyclodextrins in Pharmacy*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1994**.

³⁸ M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1875–1917.

und Gast und das Medium entscheidend.³⁷ So können neben 1:1-Komplexen (vollständiger, axialer und partieller Einschluss) auch 1:2- und 2:2-Einschlussverbindungen oder sogar deckelartige Anlagerungsverbindungen entstehen (Abbildung 1.6).¹⁸

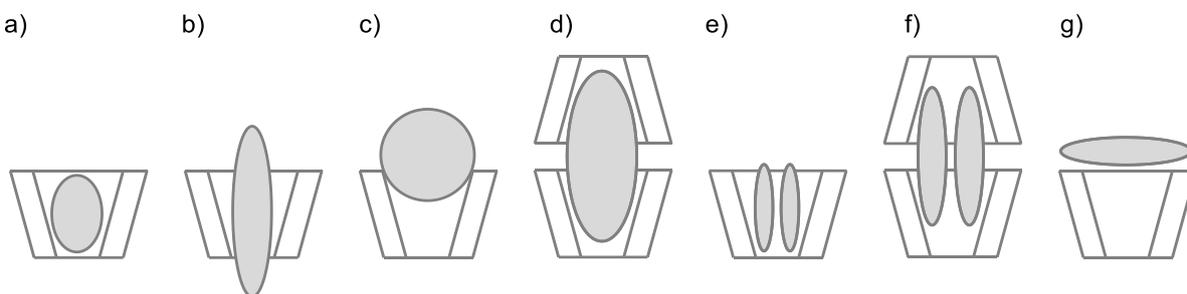


Abbildung 1.6: Topologien der Wirt-Gast-Komplexe mit Cyclodextrinen: a) vollständiger, b) axialer, c) partieller, d) sandwichartiger Einschluss, e) 1:2-, f) 2:2-Einschlussverbindungen, g) deckelartige Anlagerungsverbindung.¹⁸

Diverse Komplex-Stöchiometrien können nebeneinander vorliegen. Bei großen Gastmolekülen können auch nur spezifische Fragmente oder Seitenketten des Gastmoleküls eingeschlossen werden. Die hydrophoben Komponenten des Moleküls lagern sich in das Innere des Cyclodextrins, wobei die hydrophilen Bestandteile mit den Hydroxy-Gruppen des Cyclodextrins und dem wässrigen Medium interagieren.³⁷ Wichtig hierbei ist, dass die Einlagerungen komplementär zur Kavität sind und den Hohlraum bestmöglich ausfüllen. Aufgrund der kurzen Entfernung zwischen Wirt- und Gastmolekülen können intermolekulare Wechselwirkungen optimal ausgebildet werden, um so eine hohe Stabilität des Inklusionskomplexes zu gewährleisten.³⁶ Durch die variierenden Kavitätsgrößen der Cyclodextrine können sich ins α -Cyclodextrin Moleküle mit einer niedrigen Molmasse oder aliphatische Verbindungen einlagern. Ins Innere des β -Cyclodextrins passen aromatische Moleküle und Heterocyklen. Mit γ -Cyclodextrin komplexieren größere Verbindungen wie polycyclische aromatische Moleküle, macrocyclische Verbindungen oder Steroide.³⁹

Des Weiteren tendieren native Cyclodextrine zur Selbstassoziation, wodurch eine Einlagerung der Gastmoleküle in die Kavität erschwert wird.⁴⁰ Die Bildung von Nichteinschlusskomplexen ist ebenfalls möglich, da auch eine Interaktion mit Gastmolekülen oder mehreren Inklusionskomplexen außerhalb des Hohlraumes stattfinden kann. Auch diese Variante kann die physikalisch-chemischen Eigenschaften der komplexierten Verbindungen beeinflussen.⁴¹

³⁹ E. M. M. Del Valle, *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033–1046.

⁴⁰ (a) T. Loftsson, M. Másson, M. E. Brewster, *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 1091–1099; (b) M. Messner, S. V. Kurkov, P. Janssok, T. Loftsson, *Int. J. Pharm.* **2010**, *387*, 199–208.

⁴¹ I. Correia, N. Bezzene, N. Ronzani, N. Platzer, J. Beloeil, B. Doan, *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 647–659.

Dabei lassen sich folgende Merkmale der Gastmoleküle vorteilhaft beeinflussen:³⁹

- Löslichkeitsverbesserung hochunlöslicher Gäste
- Stabilisierung von labilen Gästen gegen Oxidation, Licht und Wärme
- Kontrolle der Flüchtigkeit und Sublimation
- Chromatographische Trennungen
- Geschmacks- und Geruchsmodifikation
- Kontrollierte Freisetzung von Aromen und Wirkstoffen

Daher finden Cyclodextrine in vielen Bereichen Anwendung, wie zum Beispiel in der Lebensmittel- und Textilindustrie,¹⁰ Kosmetik,⁴² Pharmazie^{17,43} sowie in der chemischen Industrie und Forschung für Trennverfahren⁴⁴ oder in der Synthese.^{45,46}

1.1.4 Cyclodextrin-Metall-Komplexe

Auf Grund der besonderen Eigenschaften und Fähigkeiten der Cyclodextrine sind diese in Kombination mit Übergangsmetallen für die Organometallchemie von großem Interesse. Im Vordergrund steht das Design neuartiger metallorganischer Komplexe für die enantioselektive Katalyse in wässrigem Medium.⁴⁷ In der Literatur sind zahlreiche Beispiele für Cyclodextrin-basierte Übergangsmetall-Komplexe bekannt, wobei zwei verschiedene Syntheseansätze entwickelt wurden (Abbildung 1.7).

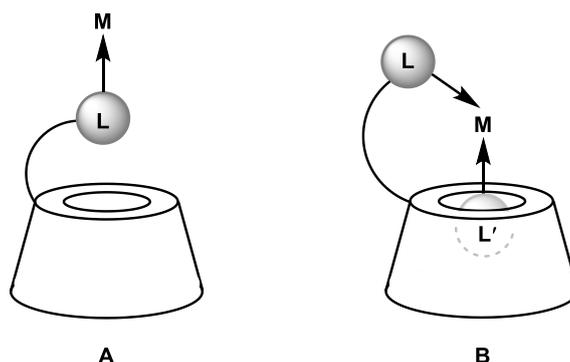


Abbildung 1.7: Funktionalisierte Cyclodextrine als „first-sphere“-Ligand (A) und als „first- und second-sphere“-Ligand (B).⁴⁷

⁴² E. Schollmeyer, *J. Cosmet. Sci.* **2002**, *191*, 185–191.

⁴³ K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045–2076.

⁴⁴ E. Schneiderman, A. M. Stalcup, *J. Chromatogr. B* **2000**, *745*, 83–102.

⁴⁵ K. Takahashi, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2013–2033.

⁴⁶ R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997–2011.

⁴⁷ F. Hapiot, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *10*, 1571–1578.

Ein modifiziertes Cyclodextrin mit einem koordinierenden Liganden zum Metall wird als „first-sphere“-Ligand angesehen. Befindet sich aber in der Kavität des Cyclodextrins ein weiterer Ligand, der ebenfalls zum Metallzentrum koordiniert, dann fungiert das Cyclodextrin als „first- und second-sphere“-Ligand.⁴⁸

Für die Katalyse in wässrigen Lösungen entwickelten MATT *et al.* einen Phosphin-substituierten α -Cyclodextrin-Rhodium-Komplex, der bei der Hydroformylierung von Oct-1-en untersucht wurde. Dabei zeigte sich eine hohe Chemoselektivität (~ 99% Aldehyd) und eine gute Regioselektivität. Doch im Verlauf der Reaktion wurde ein großer Verlust des Katalysators in der organischen Phase festgestellt, wodurch die Anwendung solcher Katalysatorsysteme bei der wässrigen Katalyse limitiert wurde.⁴⁹

Einen weiteren α -Cyclodextrin-basierten Rhodium-Komplex publizierte die Arbeitsgruppe um MATT 2014, wobei die katalytische Aktivität in der Hydroformylierung von Styrol erforscht wurde. Die Bildung des verzweigten Aldehyds mit einer hohen Enantioselektivität wurde bei der Rhodium-katalysierten Reaktion begünstigt.⁵⁰ Die von MATT entwickelten Cyclodextrin-basierten Rhodium-Phosphin-Komplexe **1.1** und **1.2** sind in der Abbildung 1.8 dargestellt.

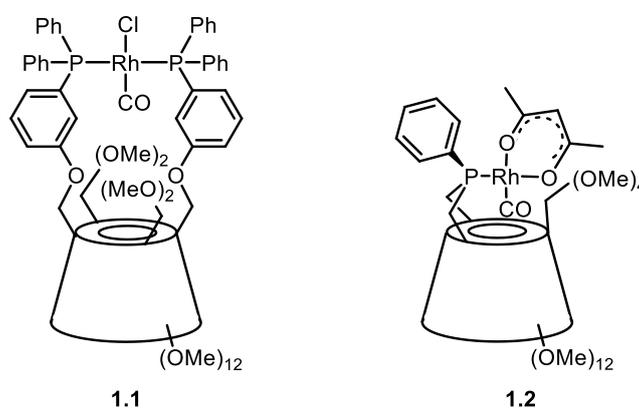


Abbildung 1.8: Permethylierte Cyclodextrin-basierte Rhodium-Phosphin-Komplexe von MATT.⁵⁰

Ausgehend von Mono(*O*-6-tosyl)- β -cyclodextrin synthetisierte SCHLATTER *et al.* *in situ* einen Ruthenium-Komplex **1.3** und verwendete ihn als Katalysator bei der enantioselektiven Reduktion von aromatischen und aliphatischen Ketonen. Der Ruthenium-Katalysator auf Basis von β -Cyclodextrin erzielte hohe Ausbeuten mit hohen Enantiomerenüberschüssen.⁵¹

⁴⁸ E. Monflier, F. Hapiot, D. O'Hare, *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Elsevier, Oxford, **2006**.

⁴⁹ D. Armspach, D. Matt, *Chem. Commun.* **1999**, 1073–1074.

⁵⁰ M. Jouffroy, R. Gramage-Doria, D. Armspach, D. Sémeril, W. Oberhauser, D. Matt, L. Toupet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3937–3940.

⁵¹ A. Schlatter, M. K. Kundu, W. D. Woggon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 6899–6902.

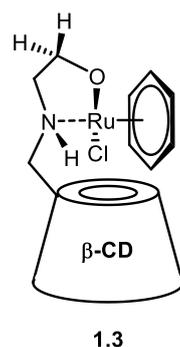


Abbildung 1.9: β -Cyclodextrin-Ruthenium-Komplex von SCHLATTER.

Neben Phosphinen können auch *N*-Heterocyclische Carbene als Liganden für Übergangsmetallkomplexe verwendet werden. Eine interessante Kombination bieten NHC-funktionalisierte Cyclodextrine mit Metallzentren, welche als potenzielle chirale Katalysatoren Anwendung finden können. Die Arbeitsgruppe um SOLLOGOUB befasst sich mit der Funktionalisierung von Cyclodextrinen und der Darstellung von Cyclodextrin-basierten NHC-Übergangsmetallkomplexen. Die NHC-verbrückten Goldkomplexe **1.4** und **1.5** wurden in enantioselektiven Gold-katalysierten Reaktionen auf Reaktivität und Selektivität untersucht (Abbildung 1.10).

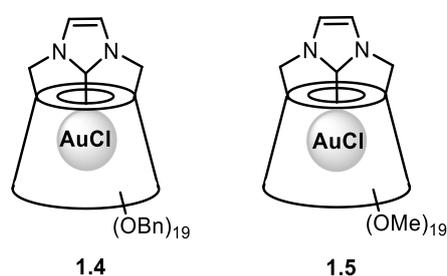


Abbildung 1.10: β -Cyclodextrin-Goldkomplexe von SOLLOGOUB.

Der perbenzylierte β -Cyclodextrin-basierter NHC-Gold-Komplex **1.4** wurde in Enin-Cycloisomerisierungsreaktionen eingesetzt, wobei moderate bis gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten bis 59% *ee* erhalten wurden.⁵² 2020 publizierte SOLLOGOUB dann den entsprechenden wasserlöslichen Goldkatalysator **1.5** mit permethyliertem β -Cyclodextrin, welcher in mehreren Gold-katalysierten Reaktionen wie Alkinhydratisierung, Lactonisierungsreaktionen, Hydroarylierung und Cycloisomerisierung von Eninen in Wasser Anwendung fand.⁵³

⁵² M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, M. Sollogoub *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7213–7218.

⁵³ X. Zhu, G. Xu, L.-M. Chamoreau, Y. Zhang, V. Mouriès-Mansuy, L. Fensterbank, O. Bistri-Aslanoff, S. Roland, M. Sollogoub, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15901–15909.

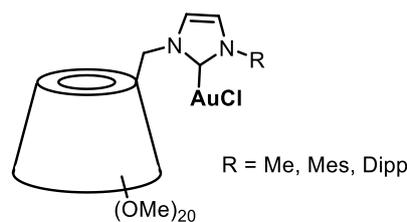


Abbildung 1.11: Permethylierter β -Cyclodextrin-basierter Gold(I)komplex nach SAK.

Die Darstellung eines katalytisch aktiven β -Cyclodextrin-Gold(I)-Komplexes **1.6** stellte die Arbeitsgruppe KRAUSE 2019 vor, welcher in Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von Allenen und Alkinen im wässrigen Medium und in enantioselektiven Umsetzungen von prochiralen Allenen untersucht wurde. Hierbei wurde eine ausgezeichnete Reaktivität und Recyclingfähigkeit bei der Cycloisomerisierung von Allenolen zu Dihydrofuranen in Wasser erhalten.⁵⁴

1.2 *N*-Heterocyclische Carbene

Mit der Isolierung des ersten freien stabilen *N*-Heterocyclischen Carbens durch ARDUENGO eröffnete sich ein interessantes Forschungsgebiet, welches über die Jahre eine rasante Entwicklung aufweist. Besonders in der metallorganischen Katalyse haben die NHCs auf Grund ihrer Stabilität und ihrer Eigenschaften eine wichtige Rolle als Liganden eingenommen.

1.2.1 Carbene

Carbene sind neutrale, reaktive Verbindungen des zweiwertigen Kohlenstoffatoms mit einem Elektronensextett. Die Struktur eines Carbens kann linear oder gewinkelt sein, dies hängt von der Spinmultiplizität und dem Grundzustand ab. So werden sie in Singulett- und Triplett-Carbene eingeteilt (Abbildung 1.12).^{55,56}

⁵⁴ H. Sak, M. Mawick, N. Krause, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5821–5829.

⁵⁵ F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122–3172.

⁵⁶ D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39–92.

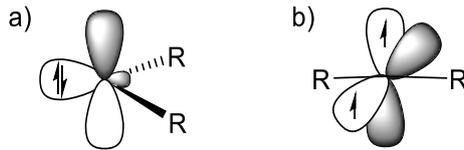


Abbildung 1.12: Struktur des Singulett- (a) und Triplett-Carbens (b).

Triplett-Carbene sind linear aufgebaut und besitzen ein sp -hybridisiertes Carben-Kohlenstoffatom. Die beiden freien Elektronen sind ungepaart und befinden sich in zwei entarteten nichtbindenden p -Orbitalen (p_x , p_y). Carbene im Triplett-Zustand sind ein Extremfall und zeigen einen Radikalcharakter. Die gewinkelte Geometrie der Singulett-Carbene ergibt sich durch die beiden gepaarten Elektronen mit antiparallelem Spin im sp^2 -Hybridorbital und einem leeren p -Orbital. Elektronisch betrachtet, entspricht dieser Zustand einem Carbeniumion. Das entstandene sp^2 -Hybridorbital, welches auch als σ -Orbital benannt wird, gewinnt bei der Hybridisierung an partiellem s -Charakter, wobei das p_y -Orbital fast unverändert bleibt und als p_π -Orbital bezeichnet wird.^{55,56}

Bei der Betrachtung der elektronischen Konfigurationen werden neben der linearen Form vier verschiedene gewinkelte Strukturen beschrieben. Im Singulett-Grundzustand (1A_1) sind die beiden Elektronen mit antiparallelem Spin im σ -Orbital ($\sigma^2 p_\pi^0$). Ein weiterer 1A_1 -Zustand mit der $\sigma^0 p_\pi^2$ -Konfiguration ist möglich, aber energetisch ungünstig. Beim angeregten Singulett-Zustand (1B_1) sind die Elektronen in antiparallelem Spin in jeweils σ - und p_π -Orbitalen. Diese $\sigma^1 p_\pi^1$ -Konfiguration ist ebenfalls denkbar, aber weniger stabil. Besetzen die Elektronen mit gleichem Spin die beiden σ - und p_π -Orbitale ($\sigma^1 p_\pi^1$) wird dies als 3B_1 -Zustand bezeichnet und stellt den Triplett-Grundzustand dar (Abbildung 1.13).⁵⁵

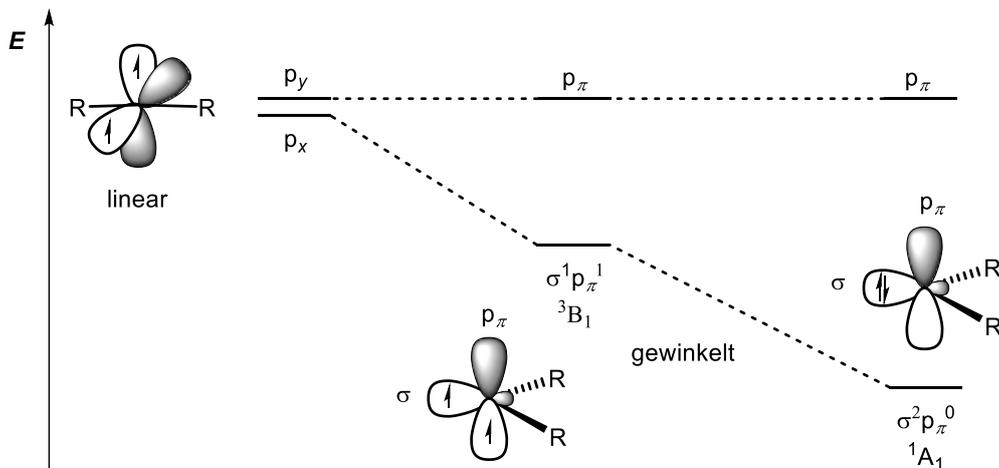


Abbildung 1.13: Mögliche Elektronenkonfigurationen von Carben-Kohlenstoffen.

Die Spinnmultiplizität wird durch die Energiedifferenz zwischen dem σ -Orbital und dem p_π -Orbital beeinflusst. Beträgt der Energieunterschied mehr als 2 eV, so wird der Singulett-

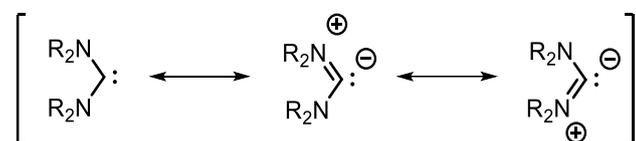
Grundzustand (1A_1) bevorzugt. Bei weniger als 1.5 eV wird ein Triplett-Grundzustand (3B_1) begünstigt.⁵⁷

Die Multiplizität im Grundzustand beschreibt die Eigenschaften und die Reaktivität eines Carbens.⁵⁸ Auf Grund der gepaarten Elektronen im σ -Orbital und dem p_π -Orbital zeigen Singulett-Carbene amphiphile Eigenschaften, wohingegen die Triplett-Carbene mit ungepaarten Elektronen mit gleichem Spin als Diradikale angesehen werden und eine erhöhte Reaktivität aufweisen. Somit ist ihre Isolierung erschwert, da sie zur Dimerisierung neigen.⁵⁵

Durch Substituenten am Carben-Kohlenstoffatom mit sterischen, induktiven und mesomeren Effekten können die beiden Zustände stabilisiert werden.⁵⁹ Sterisch anspruchsvolle und σ -elektronenschiebende Reste führen zur Stabilisierung des Triplett-Grundzustandes. Dabei wird die Energiedifferenz zwischen dem σ -Orbital und dem p_π -Orbital verringert. Substituenten mit einem negativen induktiven Effekt vergrößern den Energieunterschied, da sie das σ -Orbital weiter absenken und stabilisieren somit den Singulett-Grundzustand.⁶⁰

Der mesomere Effekt zeigt ebenfalls einen enormen Einfluss auf die Singulett-Carbene. Die Substituenten am Kohlenstoff können in drei Gruppen eingeteilt werden:⁵⁶

1. Singulett-Carbene mit π -elektronenschiebenden Substituenten



Schema 1.2: Resonanzstruktur eines Diaminocarbens.

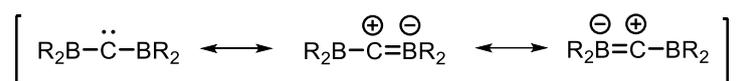
Singulett-Carbene mit zwei π -Donor- σ -Akzeptor Substituenten sind stark gewinkelt. Die Wechselwirkung zwischen dem leeren p -Orbital des Carben-Kohlenstoffs und der freien π -Elektronen der Substituenten führt zur Erhöhung der Energie des p_π -Orbitals und somit zur Erhöhung der Energiedifferenz zwischen dem σ - und dem p_π -Orbital, wodurch der Singulett-Grundzustand stabilisiert wird. Des Weiteren verstärkt die negative Ladung am Carben-Kohlenstoffatom die Nucleophilie des Carbens. Die bekanntesten Vertreter dieser Gruppe sind die N -heterocyclischen Carbene, die im Kapitel 1.2.2 genauer betrachtet werden.

⁵⁷ R. Hoffmann, G. D. Zeiss, G. W. van Dine, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1485–1499.

⁵⁸ G. B. Schuster, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, *22*, 311.

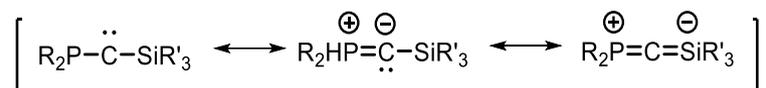
⁵⁹ P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coordination Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862–892.

⁶⁰ L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. César, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705–2733.

2. Singulett-Carbene mit π -elektronenziehenden Substituenten

Schema 1.3: Resonanzstruktur eines Diborylcarbens.

Eine lineare Struktur haben Singulett-Carbene mit zwei π -elektronenziehenden Resten wie Boranen oder Silylethern, da die Wechselwirkung zwischen dem Elektronenpaar im p_π -Orbital und den leeren p -Orbitalen der Substituenten stattfindet. Auf Grund der positiven Ladung am Kohlenstoff wird die Elektrophilie des Carbens verstärkt.⁶¹

3. Singulett-Carbene mit je einem π -elektronenschiebenden und einem π -elektronenziehenden Substituenten

Schema 1.4: Resonanzstruktur eines Phosphinosilylcarbens.

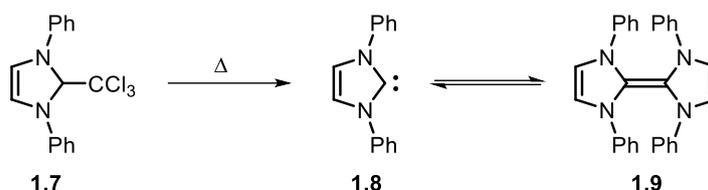
Die Kombination eines π -Donors mit einem π -Akzeptor am Kohlenstoff des Carbens führt zu einer fast linearen Struktur des Singulett-Carbens, da hier dann beide mesomeren Effekte eine Rolle spielen.

1.2.2 Geschichtlicher Hintergrund der *N*-Heterocyclischen Carbene

Die Erforschung der *N*-Heterocyclischen Carbene begann zunächst mit WANZLICK und seinen frühen Arbeiten zu *N*-Heterocyclischen Carbenen als reaktive Zwischenstufen. Dabei sollte das freie Carben durch die thermische α -Eliminierung von Chloroform aus 1,3-Diphenyl-2-trichlorimidazolidin (**1.7**) erhalten werden. Obwohl ihm die Isolierung eines NHCs nicht gelang, publizierte er die Bildung eines Dimers **1.9**, welches eventuell durch eine *in situ* Bildung eines Carbens **1.8** ermöglicht wurde. Dies ist heutzutage als das „WANZLICK-Gleichgewicht“ bekannt (Schema 1.5).⁶²

⁶¹ M. Menzel, H. J. Winkler, T. Ablelom, D. Steiner, S. Fau, G. Frenking, W. Massa, A. Berndt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1340–1343.

⁶² (a) H.-W. Wanzlick, E. Schikora, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 494; (b) H.-W. Wanzlick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 75–80.



Schema 1.5: WANZLICK-Gleichgewicht.

Zusätzliche Kreuzkupplungsexperimente mit unterschiedlichen Dimeren ergaben jedoch, dass das Gleichgewicht der Reaktion vollständig auf der Seite des Dimers liegt und keine Monomere *in situ* entstehen.⁶³

Die ersten stabile NHC-Übergangsmetallkomplexe konnten unabhängig voneinander 1968 von WANZLICK und ÖFELE synthetisiert werden. Ausgehend von Imidazoliumsalzen gelang WANZLICK die Darstellung der NHC-Quecksilber-Verbindung **1.10** unter Umsetzung von 1,3-Diphenylimidazoliumperchlorat mit Quecksilberdiacetat⁶⁴ und ÖFELE die Synthese eines NHC-Chrom-Komplexes **1.11** durch das Erhitzen eines 1,3-Dimethylimidazoliumhydrogenpentacarbonyl-chromat(II)salzes (Abbildung 1.14).⁶⁵

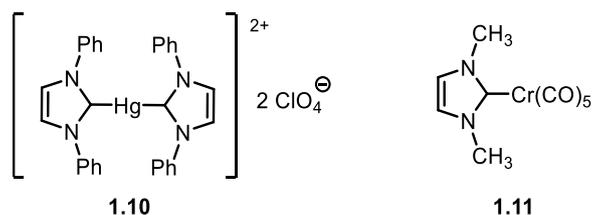


Abbildung 1.14: Stabile NHC-Übergangsmetall-Komplexe von WANZLICK (links) und ÖFELE (rechts).

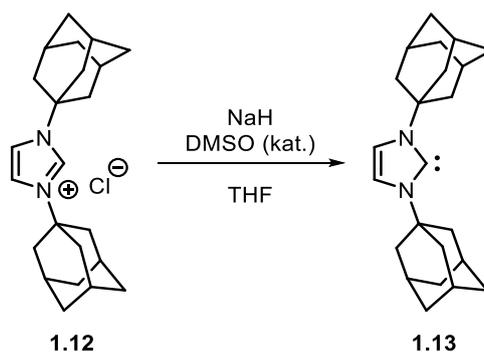
Den Durchbruch erzielte ARDUENGO 1991 als er das erste stabile *N*-Heterocyclische Carben isolierte und umfassend charakterisierte. Bis(adamantyl)imidazoliumchlorid **1.12** konnte mit Natriumhydrid in THF und katalytischen Mengen an DMSO zum freien Carben **1.13** umgesetzt und erfolgreich mittels Einkristallstrukturanalyse identifiziert werden (Schema 1.6).⁶⁶ Die gewählten sterisch anspruchsvollen Adamantyl-Reste verhinderten so die spontane Dimerisierung und erhöhten die Lebensdauer der *N*-substituierten Carben-Verbindung.

⁶³ (a) D. M. Lemal, R. A. Lovald, K. I. Kawano, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2518–2519; (b) H. E. Winberg, J. E. Carnahan, D. D. Coffman, M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2055–2056; (c) N. Wiberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 766–779.

⁶⁴ H.-W. Wanzlick, H.-J. Schönherr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 141–142.

⁶⁵ K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42–43.

⁶⁶ A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.



Schema 1.6: Synthese des ersten isolierten freien *N*-Heterocyclischen Carbens durch ARDUENGO.

Die Isolierbarkeit und die hohe Stabilität machten die *N*-Heterocyclischen Carbene sehr beliebt, wodurch eine hohe Anzahl an Carbene dargestellt wurde. Seitdem wurden NHCs als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse^{55,67} und als Organokatalysatoren⁶⁸ verwendet und bieten eine gute Alternative zu Phosphinliganden.⁶⁹

1.2.3 Struktur und Eigenschaften der *N*-Heterocyclischen Carbene

Ein besonderes Augenmerk liegt auf *N*-Heterocyclischen Carbene (NHCs), welche elektronenreiche, aromatische oder ungesättigte, cyclische Diaminverbindungen im Singulettzustand sind. Die Stabilisierung der NHCs erfolgt auf Grund des induktiven und des mesomeren Effekts der beiden benachbarten Stickstoffsubstituenten (Abbildung 1.15).

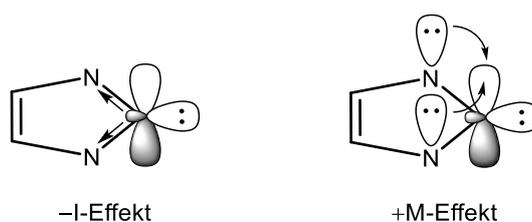


Abbildung 1.15: Push-Pull-Stabilisierung eines *N*-Heterocyclischen Carbens.

Da Stickstoffatome eine höhere Elektronegativität als Kohlenstoffatome aufweisen, können diese einen $-I$ -Effekt ausüben und das σ -Orbital des Carben-Kohlenstoffs energetisch absenken. Außerdem wird die Elektronenlücke im leeren $p\pi$ -Orbital des Carben-Kohlenstoffs durch die Interaktion mit den freien Elektronenpaaren der Donor-Substituenten ausgefüllt

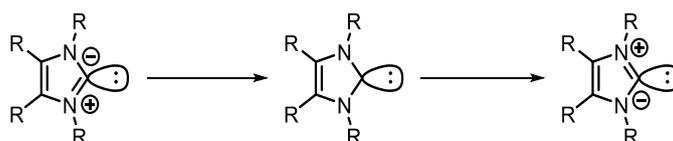
⁶⁷ W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309.

⁶⁸ (a) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000; (b) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655.

⁶⁹ S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612–3676.

(+M-Effekt), wodurch das Carben weiter stabilisiert wird. Das Zusammenwirken des negativen induktiven und des positiven mesomeren Effekts wird auch als Push-Pull-Effekt bezeichnet.⁶⁹

Neben den elektrophilen Eigenschaften der NHCs als Elektronenmangelverbindungen haben sie auch einen nucleophilen Charakter. Dieser wird bei der Betrachtung der Resonanzstrukturen deutlich, da *N*-Heterocyclische Carbene auch in einer zwitterionischen Struktur dargestellt werden können, wobei dann das Kohlenstoffatom zwischen den Stickstoffsubstituenten eine formal negative Ladung besitzt (Schema 1.7).⁷⁰



Schema 1.7: Resonanzstabilisierung im *N*-Heterocyclischen Carben.⁷⁰

Inzwischen gibt es eine Vielzahl an stabilen *N*-Heterocyclischen Carbene, welche nicht nur zwei Stickstoffatome im Ring tragen, sondern auch ausgehend von Triazolium- oder Tetrazoliumsalzen dargestellt werden können. Ebenfalls möglich sind Heterocyclen mit einem Stickstoffatom und einem weiteren Heteroatom wie Schwefel, Sauerstoff, Phosphor oder sogar Kohlenstoff. Neben fünfgliedrigen Heterocyclen können auch sechsgliedrige NHCs synthetisiert werden.⁶⁹ Verschiedene Grundgerüste für *N*-Heterocyclische Carbene sind in der Abbildung 1.16 dargestellt.

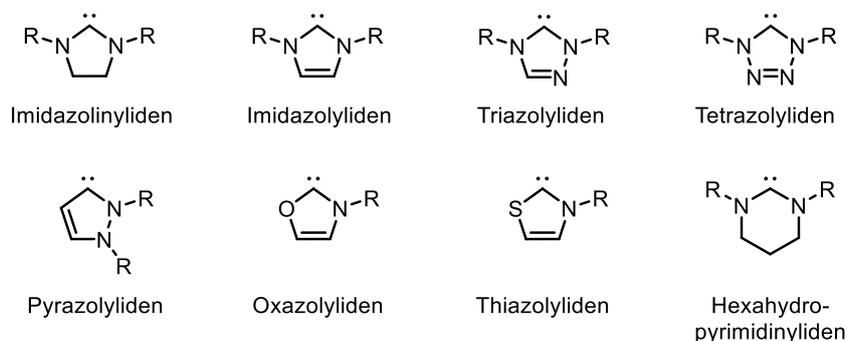


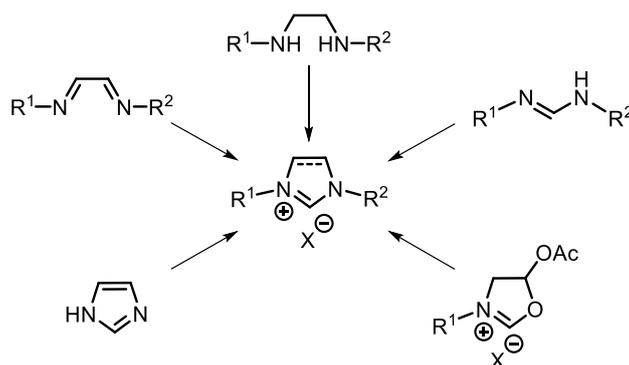
Abbildung 1.16: Verschiedene Struktur motive der *N*-Heterocyclischen Carbene.⁶⁹

Durch die Wahl der Substituenten können so sterische und elektronische Eigenschaften der Carbene verändert werden, wodurch die Stabilität und Reaktivität der Metallkomplexe beeinflusst wird.⁶⁹

⁷⁰ W. Kirmse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1767–1769.

1.2.4 Darstellung der *N*-Heterocyclischen Carbene

Seit der Entdeckung der bemerkenswerten Stabilität der *N*-Heterocyclischen Carbene wurden über Jahrzehnte zahlreiche NHCs synthetisiert und analysiert, wodurch eine Bibliothek von neuartigen Carbenen entstanden ist.⁷¹ Dazu wurden eine Vielzahl von Synthesestrategien entwickelt, wobei elektronische und sterische Anforderungen an Liganden berücksichtigt wurden. Eine der bedeutendsten Synthesevarianten zur Generierung von NHCs ist die Synthese der entsprechenden Imidazoliumsalze als NHC-Vorläufer, welche im Anschluss zu *N*-Heterocyclischen Carbene umgesetzt werden.⁷² Diese Darstellungsmethode ist im Rahmen dieser Arbeit von hoher Relevanz, da die NHC-Gold-Komplexe ausgehend von Imidazoliumsalzen erhalten werden. Dementsprechend wird in diesem Abschnitt genauer auf die Bildung von Imidazol- und Imidazolin-basierten NHCs eingegangen. Eine Übersicht der entsprechenden Ausgangsverbindungen zur Synthese von *N*-Heterocyclischen Carben-Vorläufern sind in Schema 1.8 dargestellt.



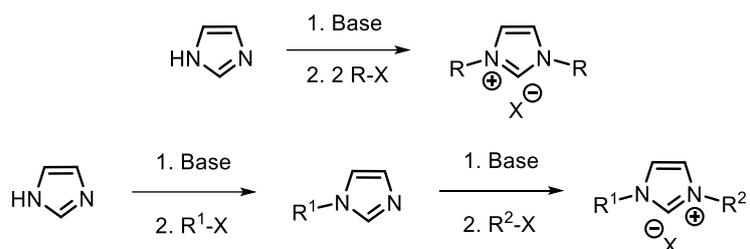
Schema 1.8: Übersicht über verschiedene Darstellungswege zum Imidazoliumsalz.

Eine einfache Methode ist die Umsetzung des unsubstituierten Imidazols mit primären oder sekundären Alkylhalogeniden, wobei zuerst die Amino-Gruppe durch eine Base deprotoniert wird. Das entstandene Imidazolidanion wird dann mit einem Überschuss an Reagenz alkyliert oder schrittweise mit unterschiedlichen Alkylhalogeniden umgesetzt. Die verschiedenen Synthesebedingungen können symmetrische wie auch unsymmetrische Imidazoliumsalze liefern (Schema 1.9).⁷³

⁷¹ D. M. Flanigan, F. Romanov-Michailidis, N. A. White, T. Rovis, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307–9387.

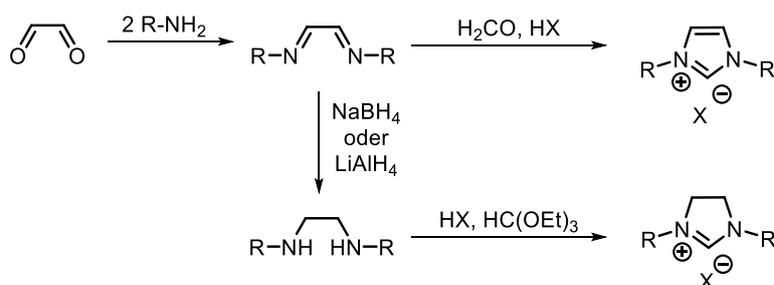
⁷² L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. César, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705–2733.

⁷³ (a) B. K. M. Chan, N. H. Chang, M. R. Grimmer, *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 2005–2013; (b) W. A. Herrmann, L. J. Gooßen, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 357–366; (c) B. Cetinkaya, S. Demir, I. Özdemir, L. Toupet, D. Sémeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2323–2330.



Schema 1.9: Symmetrische und unsymmetrische Alkylierung von Imidazol.

Um Imidazoliumsalze mit sterisch anspruchsvollen oder aromatischen Substituenten zu erhalten, müssen diese schrittweise aufgebaut werden, wobei der letzte und wichtigste Reaktionsschritt der Ringschluss über die spätere Carbeneinheit ist. Zunächst wird gezielt das Amin-funktionalisierte Rückgrat der Verbindung synthetisiert. Beliebte sind hierbei Diimine und Diamine, die ausgehend von Glyoxal, Diketonen, Dihalogeniden, Aminosäuren oder Halogenacetylhalogeniden hergestellt werden können. Je nach angewandter Synthesestrategie können so symmetrische oder unsymmetrische wie auch gesättigte und ungesättigte Imidazoliumsalze erzeugt werden. Eine gängige Darstellungsmethode von symmetrischen, ungesättigten Verbindungen ist die Kondensationsreaktion eines primären Amins mit Dialdehyd unter Säurekatalyse nach NOLAN. Das entstandene Diimin wird durch Zugabe einer Kohlenstoffquelle wie Formaldehyd zum NHC-Vorläufer umgesetzt.⁷⁴ Die entsprechende symmetrische, gesättigte Verbindung wird durch eine Reduktion des Diamins mit LiAlH_4 und einer Cyclisierungsreaktion mit einem Orthoester nach ARDUENGO erzeugt (Schema 1.10).⁷⁵



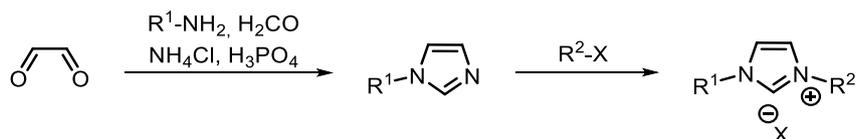
Schema 1.10: Synthese symmetrischer gesättigter und ungesättigter Imidazoliumsalze.

Bei der Mehrkomponentensynthese eines unsymmetrischen, gesättigten Imidazoliumsalzes wird Glyoxal mit einem primären Amin, Ammoniumchlorid und Formaldehyd unter Zugabe von konzentrierter H_3PO_4 versetzt und ein monosubstituiertes Imidazol erzeugt, welches durch eine *N*-Alkylierung zum unsymmetrischen Liganden umgesetzt wird (Schema 1.11).⁷⁶

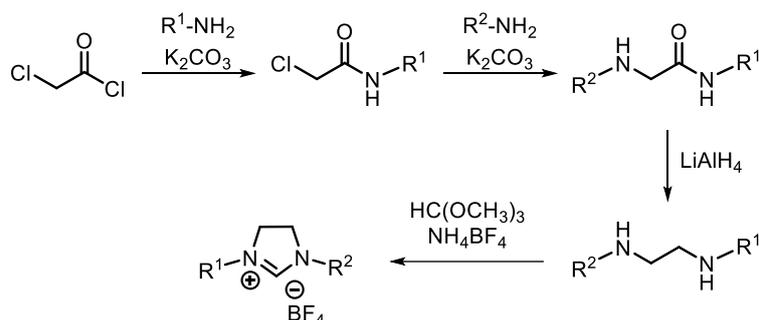
⁷⁴ L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 606, 49–54.

⁷⁵ A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523–14534.

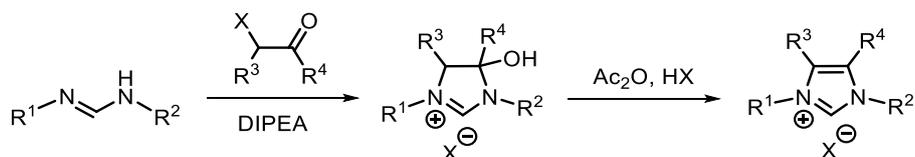
⁷⁶ S. Warsink, I.-H. Chang, J. J. Weigand, P. Hauwert, J.-T. Chen, C. J. Elsevier, *Organometallics* **2010**, 29, 4555–4561.


Schema 1.11: Synthese von unsymmetrischen, ungesättigten Imidazoliumsalzen.

Die Darstellung eines unsymmetrischen, gesättigten NHC-Vorläufers kann ausgehend von Chloracetylchlorid über mehrere Stufen nach der Methode von KOTSCHY erfolgen. Zunächst wird das 2-Chloracetamid synthetisiert, welches im weiteren Verlauf mit einem primären Amin umgesetzt wird und nach Reduktion zum Diamin weiter mit einem Orthoester cyclisiert wird.⁷⁷


Schema 1.12: Synthese eines unsymmetrischen, gesättigten Imidazoliumsalzes nach KOTSCHY.⁷⁷

Ein weiterer Syntheseweg von Imidazoliumsalzen geht von *N,N'*-disubstituierten Formamiden aus, welche über das Rückgrat cyclisiert werden. Hierfür wurden diverse Strategien entwickelt. Bei der publizierten Methode von GLORIUS wird Formamidin mit einem α -halogenierten Keton zu einem Hydroxy-Imidazoliumsalz umgesetzt und darauffolgend mittels Acetylierung und Eliminierung durch eine Halogenwasserstoffsäure, wie HCl oder HBr, der ungesättigte Komplex hergestellt (Schema 1.13).⁷⁸

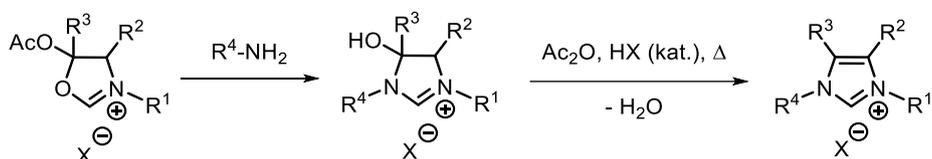

Schema 1.13: Synthese von Imidazoliumsalzen ausgehend von Formamiden nach GLORIUS.

⁷⁷ A. Paczal, A. C. Bényei, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5969–5979.

⁷⁸ K. Hirano, S. Urban, C. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1019–1022.

Weiterhin kann eine Cyclisierung über dem Rückgrat *via* Umsetzung mit Alkyldihalogeniden,⁷⁹ Alkylierung mit Hydroiminiumierungsreaktion,⁸⁰ Aminierung,⁸¹ oder Alkylierungs-Acylierungs-Reaktionsfolge⁸² erfolgen.

Zudem ist es möglich, *N,N'*-disubstituierte Imidazoliumsalze mittels Heterocyclen-Interkonversion nach FÜRSTNER *et al.* zu synthetisieren (Schema 1.14).⁸³ Zunächst reagieren die entsprechenden Oxazoliumsalze mit primären Aminen zu hydroxylierten Imidazoliniumsalzen und anschließend werden diese durch eine Säure-katalysierte Eliminierung unter Verwendung von Acetanhydrid zu symmetrischen oder unsymmetrischen Imidazoliumsalzen umgesetzt. Diese Darstellungsmethode erweiterte das Spektrum an unsymmetrischen NHC-Vorläufern enorm und ermöglichte den Zugang zu chiralen 4,5-disubstituierten Imidazoliumsalzen.⁸⁴



Schema 1.14: Heterocyclen-Interkonversion nach FÜRSTNER *et al.*

Zur Generierung der freien NHCs sind diverse Methoden bekannt (Schema 1.15). Die häufigste Synthesevariante ist die Deprotonierung von Imidazoliumsalzen unter Verwendung von starken Basen wie Natriummethanolat, Natriumhydrid, Natriumamid, Kalium-*tert*-butanolat oder Kaliumhexamethyldisilazid.⁸⁵ Diese Methode wurde auch schon von ARDUENGO bei der Umsetzung eines Imidazoliumsalzes zum freien Carben verwendet.⁶⁶

Des Weiteren können Carbene durch eine reduktive Entschwefelung von Imidazolthionen erhalten werden. Die Thioharnstoffderivate werden mit stöchiometrischen Mengen Kalium in siedendem THF reduziert. Das Produkt kann abschließend problemlos vom Kaliumsulfid abgetrennt werden.⁸⁶

⁷⁹ K. M. Kuhn, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2075–2077.

⁸⁰ R. Jazzar, J.-B. Bourg, R. D. Dewhurst, B. Donnadiou, G. Bertrand, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3492–3499.

⁸¹ M. D. Sanderson, J. W. Kamplain, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16514–16515.

⁸² (a) L. Benhamou, V. César, H. Gornitzka, N. Lugan, G. Lavigne, *Chem. Commun.* **2009**, 4720–4722; (b) L. Benhamou, N. Vujkovic, V. César, H. Gornitzka, N. Lugan, G. Lavigne, *Organometallics* **2010**, *29*, 2616–2630; (c) A. Biju, K. Hirano, R. Fröhlich, F. Glorius, *Chem.-Asian J.* **2009**, *4*, 1786–1789.

⁸³ (a) A. Fürstner, M. Alcarazo, V. César, C. W. Lehmann, *Chem. Commun.* **2006**, 2176–2178; (b) A. Fürstner, M. Alcarazo, V. César, H. Krause, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 34–44.

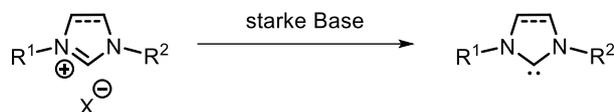
⁸⁴ J. R. Struble, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 957–960.

⁸⁵ T. Drcge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940–6952.

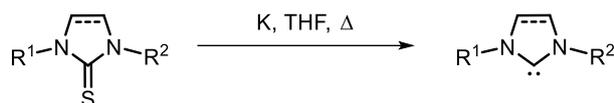
⁸⁶ N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, 561–562.

Eine weitere Variante ist die α -Eliminierung von flüchtigen Abgangsgruppen. Durch die Thermolyse können z. B. Chloroformaddukte zum Carben reagieren.⁸⁷ Als Abgangsgruppe sind Alkoholate,⁸⁸ Fluoraryle⁸⁹ und Borane⁹⁰ bekannt.

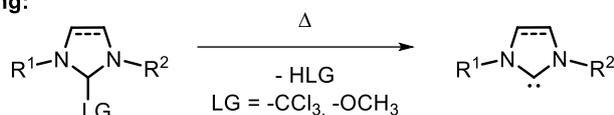
1. Deprotonierung:



2. Reduktive Entschwefelung:



3. α -Eliminierung:



Schema 1.15: Synthesemethoden zur Darstellung von freien *N*-heterocyclischen Carbene.

1.2.5 NHC-Metallkomplexe und ihre Eigenschaften

N-Heterocyclische Carbene entwickelten sich aufgrund ihrer starken σ -Donor-Eigenschaften zu beliebten Liganden, die sehr starke NHC-Metallbindungen ermöglichen und stabile Metallkatalysatoren mit vielseitigen Anwendungen ergeben. Beliebte sind fünfgliedrige NHC-Liganden, die mit zahlreichen Hauptgruppenelementen und Übergangsmetallen Komplexe bilden können.⁶⁹ Zur Darstellung von NHC-Metallkomplexen wurden verschiedene Strategien erforscht (Schema 1.16). Stabile, isolierte Carbene können leicht mit entsprechenden Metallkomplexen, welche über eine freie Koordinationsstelle verfügen oder einen leicht abgehenden Liganden tragen, umgesetzt werden. Gängiger ist die *in-situ*-Erzeugung eines Carbens mit einer externen Base wie Kalium-*tert*-butanolat oder einer internen Base durch Verwendung eines basischen Metallsalzes. Die generierten Carbene koordinieren dann an die Metallspezies unter Bildung der NHC-Metallkomplexe.⁹¹ Zudem können Übergangsmetallkomplexe wie Pd(PPh₃)₄ durch oxidative Addition an leicht zugänglichen 1,3-disubstituierten 2-Chlor-Imidazoliumsalzen gebunden werden, um entsprechende NHC-Metallkomplexe zu

⁸⁷ G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4073–4079.

⁸⁸ 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.

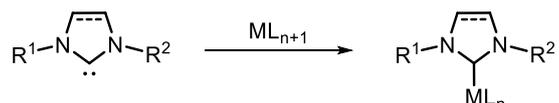
⁸⁹ G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4073–4079.

⁹⁰ Y. Yamaguchi, T. Kashiwabara, K. Ogata, Y. Miura, Y. Nakamura, K. Kobayashi, T. Ito, *Chem. Comm.* **2004**, *19*, 2160–2161.

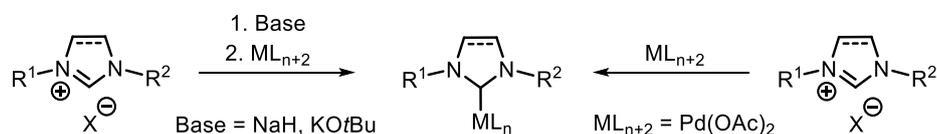
⁹¹ W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G.R.J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2371–2374.

erhalten.⁹² Eine weitere Synthesemethode ist die Transmetallierung, bei der ein Imidazoliumsalz mit der milden Base Silber(I)-oxid zuerst deprotoniert und dann zum [Ag(NHC)Cl]-Komplex umgesetzt wird. Da solche Verbindungen nur eine schwache Metall-Kohlenstoffbindung besitzen, kann das Silber leicht durch ein anderes Übergangsmetall ausgetauscht werden. Die Bildung eines schwerlöslichen Silberhalogenids begünstigt ebenfalls die Reaktion.⁹³

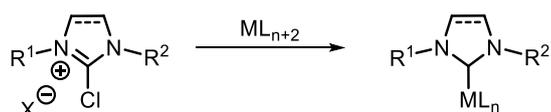
1. Freies N-heterocyclisches Carben:



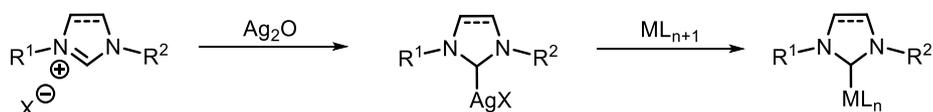
2. Externe oder interne Deprotonierung:



3. Oxidative Addition:

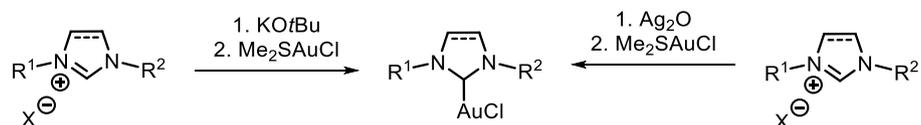


4. Transmetallierung:



Schema 1.16: Übersicht über mögliche Darstellungsmethoden von NHC-Metallkomplexen.

Die Darstellung von NHC-Goldkomplexen erfolgt über die externe Deprotonierungsmethode oder der Transmetallierung nach NOLAN. Als Goldsalz wird Dimethylsulfidgoldchlorid oder ein Tetrahydrothiophengoldkomplex verwendet.⁹⁴



Schema 1.17: Syntheserouten eines [Au(NHC)Cl]-Komplexes.

N-Heterocyclische Carbene gelten als starke σ -Donoren, die nicht nur stabile Verbindungen mit Übergangsmetallen, sondern sogar Komplexe mit Hauptgruppenelementen bilden können,

⁹² A. Fürstner, G. Seidel, D. Kremzow, C.W. Lehmann, *Organometallics* **2003**, 22, 907–909.

⁹³ H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics* **1998**, 17, 972–975.

⁹⁴ S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 91–100.

obwohl keine π -Interaktion stattfinden kann. So wurde zunächst bei der Betrachtung der Komplexbildung und Stabilität die π -Rückbindung vom Metallzentrum zum Carben nicht berücksichtigt.⁹⁵ Die NHC-Metallbindung wurde lange durch eine σ -Donation vom gefüllten σ -Orbital des Carbens zum leeren Akzeptororbital des Metalls beschrieben (Abbildung 1.17a).

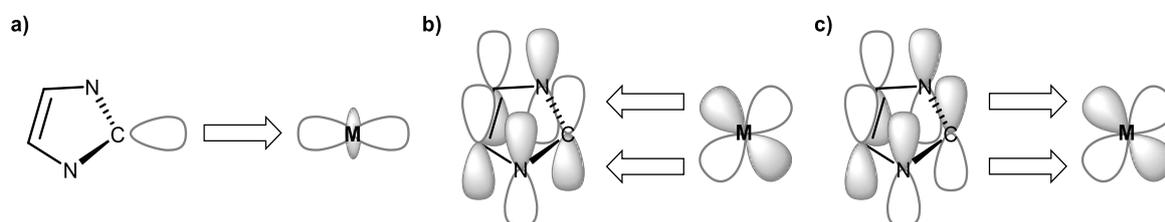


Abbildung 1.17: Orbitalinteraktion zwischen einem NHC und einem Übergangsmetall (ÜM):
 a) σ -Donation NHC \rightarrow ÜM; b) π -Rückbindung ÜM \leftarrow NHC; c) π -Donation NHC \rightarrow ÜM.

Intensive Forschungen an den NHC-basierten Übergangsmetallkomplexen zeigten jedoch, dass die π -Wechselwirkungen einen sehr wichtigen Anteil an der Bindung aufweisen.⁹⁶ Bedingt durch die gebundene Metallspezies werden bei den NHCs ambivalente Eigenschaften beobachtet. Bei elektronenreichen Metallen wird über die Interaktion des gefüllten d-Orbitals mit einem leeren p_{π} -Orbitals des Carbens (π -Rückbindung) die NHC-Metallverbindung stabilisiert (Abbildung 1.17b). Bei elektronenarmen Metallen hingegen wird die Elektronendichte der *N*-Heterocyclischen Carbene in ein leeres d-Orbital (π -Donation) abgegeben (Abbildung 1.17c).^{97,98} Abhängig vom Metall kann der Rückbindungsanteil bis zu 20% der gesamten Orbitalwechselwirkung betragen. Eine hohe Stabilität und einen hohen elektrostatischen Beitrag an der Gesamtbindungsenergie weisen die Münzmetallkomplexe (Au > Cu > Ag) aufgrund der starken π -Rückbindung auf, welche mit der Anzahl an d-Elektronen ansteigt.⁹⁹ Somit ist für das Bindungsverhalten der *N*-Heterocyclischen Carbene und die Komplexbildung mit verschiedenen Metallen die Zusammensetzung der jeweiligen Komponenten (Ligand und Metall) entscheidend.

1.2.6 Anwendung von NHC-Goldkomplexen

Die Entwicklung und Erforschung von NHC-basierten Goldkomplexen aufgrund ihrer Reaktivität, Stabilität und Selektivität ist ein wichtiger Bereich der Organometalchemie und

⁹⁵ S. Díez-González, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 874–883.

⁹⁶ H. Jacobsen, A. Correa, C. Costabile, L. Cavallo, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 4350–4358.

⁹⁷ H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 687–703.

⁹⁸ U. Radius, F. M. Bickelhaupt, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 678–686.

⁹⁹ D. Nemcsok, K. Wichmann, G. Frenking, *Organometallics* **2004**, 23, 3640–3646.

von zentraler Bedeutung für die zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten in der homogenen Goldkatalyse (Abbildung 1.18).^{94,100}

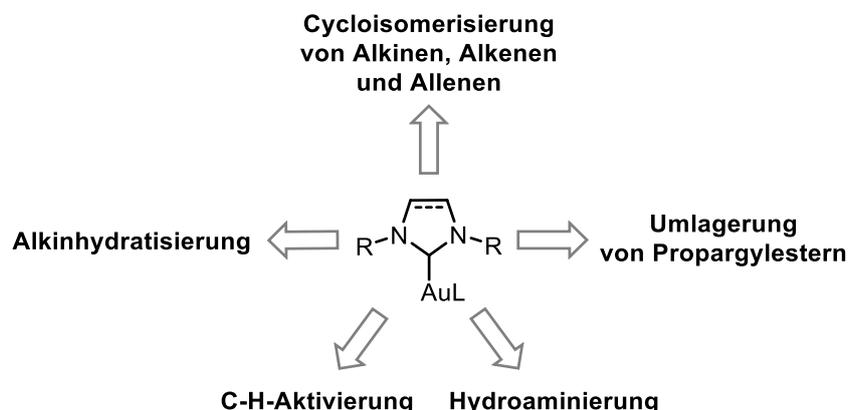


Abbildung 1.18: Anwendungsmöglichkeiten von NHC-Goldkomplexen als Katalysator.⁹⁴

Dabei ist das Bestreben, die NHC-Gold-Komplexe hinsichtlich der entsprechenden Reaktionen zu optimieren, um die Nachhaltigkeit und Wirtschaftlichkeit zu verbessern. So wurden wasserlösliche NHC-Liganden und NHC-Au-Komplexe entwickelt, welche eine hervorragende katalytische Aktivität in Wasser oder wässrigen Medien aufweisen und zusätzlich wiederverwendbar sind.^{101,102}

Neben der Wasserlöslichkeit und Wiederverwendbarkeit der Komplexe ist ebenfalls der Einsatz in stereoselektiven Reaktionen von großem Interesse. Diesbezüglich wurden zahlreiche chirale NHC-Goldkomplexe dargestellt und ihre Anwendung in der enantioselektiven Goldkatalyse erforscht.¹⁰³

¹⁰⁰ N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1776–1782.

¹⁰¹ (a) L.-A. Schaper, S. J. Hock, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 270–289; (b) G. A. Fernández, A. S. Picco, M. R. Ceolín, A. B. Chopa, G. F. Silbestri, *Organometallics* **2013**, 32, 6315–6323; (c) E. Tomás-Mendivil, P. Y. Toullec, J. Borge, S. Conejero, V. Michelet, V. Cadierno, *ACS Catal.* **2013**, 3, 3086–3098.

¹⁰² (a) K. Belger, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 220–225; (b) K. Belger, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8556–8560.

¹⁰³ (a) D. Banerjee, A. K. Buzas, C. Besnard, E. P. Kündig, *Organometallics* **2012**, 31, 8348–8354; (b) M. Michalak, W. Kośnik, *Catalysts* **2019**, 9, 890–930.

1.3 Goldkatalyse

Gold ist eines der bekanntesten und meistgenutzten Metalle, welches bereits in frühen Jahrhunderten von Menschen verarbeitet wurde. In der Chemie wurden zunächst zahlreiche Goldverbindungen in der Komplexchemie erhalten, doch ihre katalytische Aktivität wurde zu der Zeit noch nicht beachtet. Gold wurde zunächst noch als reaktionsträge und zu teuer für die Katalyse angesehen.¹⁰⁴ Dies änderte sich mit den ersten Erfolgen in der heterogenen Katalyse, als die Arbeiten wie die Hydrierung von Alkenen von BOND,¹⁰⁵ die Tieftemperatur-Oxidation von CO zu CO₂ von HARUTA¹⁰⁶ und die Hydrochlorierung von Ethin zu Vinylchlorid von HUTCHINGS¹⁰⁷ veröffentlicht wurden. In der homogenen Katalyse waren die Publikationen von ITO zu der katalytischen asymmetrischen Aldolreaktion,¹⁰⁸ von UTIMOTO und FUKUDA zu der Au(III)-katalysierten nucleophilen Addition von Alkoholen, Wasser und Aminen an Alkine¹⁰⁹ und von TELES zu der Addition von Alkoholen an Alkine mit einer kationische Gold(I)-Spezies¹¹⁰ von großer Wichtigkeit und somit entscheidend für das Interesse an der Goldkatalyse. Die erste Gold-katalysierte Cycloisomerisierung publizierte HASHMI. Ihm gelang mit einem Gold(III)-Salz die Umsetzung von α -Allenylketonen zu Furanen.¹¹¹ Somit zeigte sich, dass Goldverbindungen mit der Oxidationsstufe I und III hervorragende Katalysatoren mit einer großen Anwendungsbreite darstellen.

1.3.1 Carbophile Aktivierung

Goldkatalysatoren besitzen die Fähigkeit mit π -Systemen zu interagieren, wodurch die Elektronendichte der Mehrfachbindung verringert wird und so ein intra- oder intermolekularer nucleophiler Angriff ermöglicht wird. So können nicht nur gezielt Alkine, Alkene und Allene aktiviert werden, sondern auch die C-O-Doppelbindungen von Carbonylverbindungen an die Goldkomplexe koordinieren.¹⁰⁴ Der allgemein anerkannte Mechanismus der Gold-katalysierten Reaktionen ist in Schema 1.18 dargestellt und wird im Folgendem näher erläutert.

¹⁰⁴ A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232–5241.

¹⁰⁵ G. C. Bond, P. A. Sermon, G. Webb, D. A. Buchanan, P. B. Wells, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 444–445.

¹⁰⁶ M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 405–408.

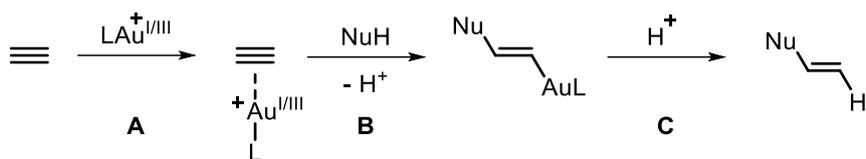
¹⁰⁷ G. J. Hutchings, *J. Catal.* **1985**, *96*, 292–295.

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

¹⁰⁹ (a) Y. Fukuda, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2013–2015; (b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729–3731.

¹¹⁰ J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418.

¹¹¹ A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285–2288.



Schema 1.18: Einzelne Schritte der homogenen Goldkatalyse: Aktivierung der Mehrfachbindung (A), Nucleophile Addition (B) und Protodeaurierung (C).¹¹²

Für die Au-katalysierten Umsetzungen können Goldkomplexe in den Oxidationsstufen I und III verwendet werden, welche mit Phosphin- oder NHC-Liganden stabilisiert werden. Gold(I)-Verbindungen besitzen eine lineare Koordinationsgeometrie. Die Verwendung von einfachen Goldsalzen wie $AuCl$ oder $AuCl_3$ ist ebenfalls möglich. Damit der Katalysator mit dem Substrat interagiert, wird eine freie Koordinationsstelle vorausgesetzt. Zur Aktivierung des Goldkatalysators werden oft Silbersalze mit schwach koordinierenden Gegenionen eingesetzt. Durch einen Anionenaustausch wird das entsprechende Silberhalogenid erhalten, was zugleich die Triebkraft des Austausches darstellt. Das schwach koordinierende Gegenion am Au-Atom stabilisiert die Goldverbindung.¹¹³ Die aktive kationische Gold-Spezies kann mit der C-C-Mehrfachbindung, hier mit der Dreifachbindung des Alkins, unter Bildung eines π -Komplexes wechselwirken. Durch die Carbophilie des Goldes wird die Elektronendichte an der Mehrfachbindung verringert. Aufgrund der Schwächung der Bindung kann eine inter- oder intramolekulare *anti*-Addition eines Nucleophils unter Bildung eines σ -Komplexes erfolgen. Dieser Reaktionsverlauf konnte durch experimentelle Studien bestätigt werden. In einem Deuterierungsexperiment von HASHMI wurde die *trans*-Selektivität der Addition bei einer Cyclisierungsreaktion eines Propargylamids festgestellt.¹¹⁴ Des Weiteren wurden entsprechende Gold-Vinyl- und Gold-Aryl-Komplexe isoliert und ihre Reaktivität untersucht.¹¹² Abschließend erfolgt eine Protodeaurierung unter Regenerierung des Goldkomplexes, wobei das Additionsprodukt erhalten wird. Dieser Schritt ist zumeist der geschwindigkeitsbestimmende und verläuft stereospezifisch ohne Isomerisierung der Doppelbindung. An der Stelle des Protons können auch Halogenelektrophile eingesetzt werden und so entsprechende Vinylhalogenide synthetisiert werden.¹¹⁵

Die elektronische Struktur des π -Komplexes kann mit dem DEWAR-CHATT-DUNCANSON-(DCD)-Modell erklärt werden. Dabei wird die Bindung zwischen einem Übergangsmetallzentrum und einem gebundenen π -System (z. B. ein Alkin oder Alken) als Donor-Akzeptor-Wechselwirkung

¹¹² L.-P. Liu, G. B. Hammond, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129–3139.

¹¹³ N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136.

¹¹⁴ A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391–4394.

¹¹⁵ L.-P. Liu, B. Xu, M. S. Mashuta, G. B. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642–17643.

zwischen zwei Fragmenten mit geradzahlicher Elektronenkonfiguration beschrieben. Diese Bindung wird bei einem Gold-Alkin-Komplex aus vier Beiträgen gebildet (Abbildung 1.19).¹¹⁶

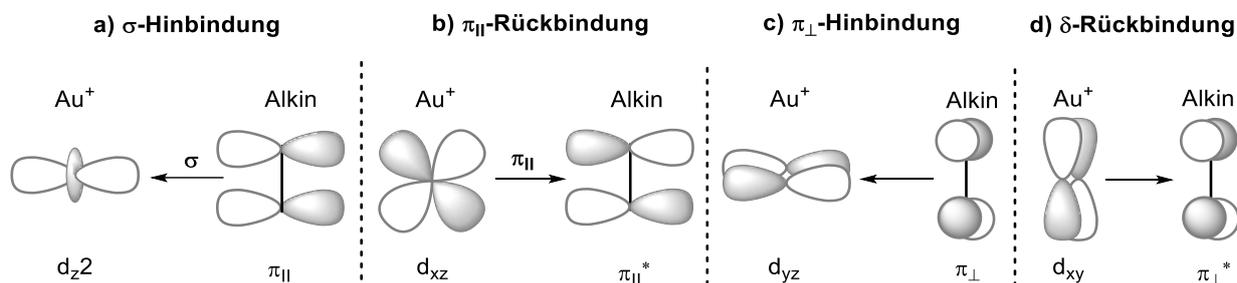


Abbildung 1.19: DEWAR-CHATT-DUNCANSON-Modell für Gold-Alkin-Komplexe.¹¹⁶

Die Koordination des Alkins an das Goldzentrum bildet eine neue σ -Bindung zwischen dem π -Orbital des Alkins mit dem d_z^2 -Orbital des Goldfragmentes (σ -Hinbindung). Gleichzeitig erfolgt auch eine π -Wechselwirkung zwischen einem besetzten d-Orbital des Goldes und dem antibindenden π^* -Molekülorbital des Alkins (π_{II} -Rückbindung), was zur Folge hat, dass die Elektronendichte vom Metall zum Alkin verschoben wird. Zusätzlich sind Überlappungen zwischen den orthogonalen π -Orbitalen des Alkins und den Atomorbitalen des Goldes vorhanden, wodurch sich die π_{\perp} -Hinbindung und die δ -Rückbindung ergeben. Durch eine quantenmechanische Analyse konnten die einzelnen Beiträge der Bindungszustände bestimmt werden. Die Hälfte der Bindungsenergie ergibt sich aus elektrostatischen Anziehungskräften und die andere Hälfte aus Orbitalüberlappungen. Bei einem Au^+ -Acetylen-Komplex nimmt die σ -Hinbindung mit 65% den größten Anteil am gesamten Orbitalterm ein. Die π_{II} -Wechselwirkung beträgt 27% und die π_{\perp} -Hinbindung macht einen geringen Anteil von 7% aus. Die δ -Rückbindung ist mit 1% sehr schwach. Somit sind Alkine starke Zweielektronen- σ -Donoren und dementsprechend schwache π -Akzeptoren für Übergangsmetalle wie Gold. Die Komplexbildung verändert auch die Struktur des Metalls und des Alkins. Dabei wird durch die Senkung der Elektronendichte die C-C-Mehrfachbindung verlängert und eine partielle Pyramidalisierung des Alkins findet statt. Dies ist bei elektronenreichen Übergangsmetallen mit einer hohen π -Rückbindung stark ausgeprägt.¹¹⁶

1.3.2 Relativistische Effekte

Die strukturellen Eigenschaften und die katalytische Reaktivität von Goldkomplexen kann durch die relativistischen Phänomene genauer erklärt werden.^{117,118} Die Folge der

¹¹⁶ A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449.

¹¹⁷ P. Pyykkö, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412–4456.

¹¹⁸ D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403.

relativistischen Effekte in der Chemie ist der Massenzuwachs, der aus der hohen Geschwindigkeit der Elektronen in der Nähe eines schweren Atomkerns resultiert. Die s-Elektronen kommen dem Kern näher, der Abstand verringert sich und dies führt zur Kontraktion der s-Orbitale. Dementsprechend werden die d-Elektronen elektrostatisch weniger angezogen, wodurch ihr Energieniveau erhöht wird. Durch die starke Abschirmung der Kernladung kommt es dann zu einer Destabilisierung und Expansion der d- und f- Orbitale. Dies wird als der indirekte Einfluss angesehen. Die direkten und indirekten Effekte sind bei Gold am stärksten ausgeprägt, wodurch sich auch die goldene Farbe des Metalls ergibt. Eine Anregung der 5d-Orbitale auf das Fermi-Niveau führt zur Absorption des blauen Lichtes. Dies ist möglich aufgrund der geringen Bandlücke zwischen den 5d- und 6s-Orbitalen, die einen elektronischen Übergang im sichtbaren Spektrum erzeugen.

Eine weitere Auswirkung ist die hohe Elektronegativität und Elektronenaffinität des Goldes. Des Weiteren besitzen Goldverbindungen eine hohe Lewis-Acidität und eine starke Carbophilie. Dies ist ebenfalls erklärbar durch die Orbitalkontraktion, wodurch sich ein energetisch tief liegendes LUMO ergibt. Von Vorteil ist die geringe Oxophilie des Goldes, wodurch die Goldkatalysatoren relativ stabil gegenüber Sauerstoff und Wasser sind.

Eine Besonderheit des Metalls ist auch die ausgeprägte Aurophilie.¹¹⁹ So können Goldatome miteinander interagieren, wodurch Cluster- und Supramolekularstrukturen mit unterschiedlichen Koordinationszahlen und verschiedenen Geometrien entstehen.¹¹⁶ Die Au-Au-Wechselwirkungen besitzen Bindungslängen von ungefähr 2.75–3.4 Å und Bindungsenergien, die der Stärke von Wasserstoffbrückenbindungen entsprechen.¹²⁰

1.3.3 Anwendungen der homogenen Goldkatalyse

Im Laufe der Jahre gewann die Goldkatalyse stark an Attraktivität. Neben der einfachen Handhabung der Goldkomplexe können Reaktionen oft unter milden Bedingungen und mit kurzen Reaktionszeiten ablaufen. Eine hohe Chemoselektivität, die Möglichkeit C-C-, C-N, C-O- und C-S-Bindungen zu knüpfen und eine hohe Toleranz gegenüber einer breiten Palette an funktionellen Gruppen sind weitere Vorzüge der homogenen Goldkatalyse.

¹¹⁹ (a) H. Schmidbaur, *Gold Bull.* **2000**, *33*, 3–10; (b) H. Schmidbaur, *Nature* **2001**, *413*, 31–33.

¹²⁰ H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1931–1951.

Wie schon in Abschnitt 1.2.6 gezeigt, ermöglicht die homogene Goldkatalyse eine Vielzahl von Reaktionen, wie die Cycloisomerisierung von Alkinen, Alkenen und Allenen,¹²¹ die Umlagerung von Propargylestern,¹²² die Hydroaminierung,¹²³ die C-H-Aktivierung¹²⁴ und die Alkinhydratisierung.¹²⁵ Für die Gold-katalysierten Reaktionen ist die Aktivierung von π -Systemen und die so ermöglichte nucleophile Addition entscheidend. Ausgewählte Beispiele der homogenen Goldkatalyse sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst (Abbildung 1.20).

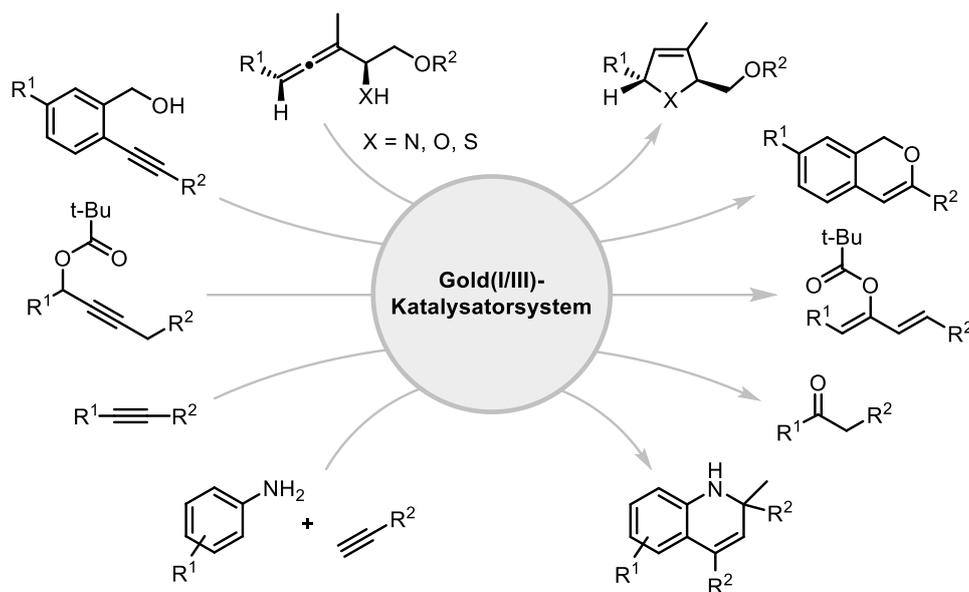


Abbildung 1.20: Übersicht über diverse Gold-katalysierte Reaktionen.

¹²¹ (a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, *16*, 2537–2538; (b) N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *22*, 4121–4123; (c) N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1930–1933; (d) V. Belting, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1221–1225; (e) B. Wagner, K. Belger, S. Minkler, V. Belting, N. Krause, *Pure Appl. Chem.* **2016**, *88*, 391–399.

¹²² G. Li, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3740–3741.

¹²³ (a) X.-Y. Liu, P. Ding, J.-S. Huang, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2645–2648; (b) V. Lavallo, G. D. Frey, S. Kousar, B. Donnadiou, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224–5228.

¹²⁴ A. S. K. Hashmi, S. Schäfer, M. Wölflle, C. Diez Gil, P. Fischer, A. Laguna, M. C. Blanco, M. C. Gimeno *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6184–6187.

¹²⁵ (a) P. de Fremont, R. Singh, E. D. Stevens, J. L. Petersen, S. P. Nolan, *Organometallics* **2007**, *26*, 1376–1385; (b) N. Marion, R. S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448–449.

1.4 Ziel der Arbeit

Die Entwicklung von neuen katalytisch aktiven und chiralen Gold(I)-Komplexen repräsentiert ein aktuelles und interessantes Themengebiet in der Katalyseforschung. Im Hinblick auf die „Grüne Chemie“ ist man bestrebt, die Synthese von Katalysatoren nachhaltig zu gestalten und ihre Wiederverwendbarkeit zu gewährleisten. Erste Erfolge in der Synthese von wasserlöslichen Gold(I)-Komplexen auf Basis von β -Cyclodextrinen konnte in der Arbeitsgruppe KRAUSE von SAK vorgestellt werden. Neben einem sukzessiven, modularen Aufbau konnten diese ausgehend von β -Cyclodextrinen auch durch die Verwendung der „Click-Chemie“ generiert und mit Erfolg in der enantioselektiven Cycloisomerisierung von prochiralen Hydroxyallen eingesetzt werden. Zudem konnte eine Wiederverwendbarkeit der Katalysatoren in der Gold-katalysierten Umsetzung von α -Hydroxyallen im wässrigen Reaktionsmedium demonstriert werden.^{54,126}

Ziel dieser Arbeit ist es, ebenfalls ausgehend von Cyclodextrinen neuartige Cyclodextrin-basierte NHC-Gold(I)-Komplexe darzustellen. Die Verknüpfung der beiden unterschiedlichen Strukturelemente soll durch die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition erfolgen, wobei die Reaktionsbedingungen optimiert werden sollen (Kapitel II). Hierbei sollen vielfältige Cyclodextrin-NHC-Goldverbindungen synthetisiert werden, welche in organischen wie auch in wässrigen Reaktionslösungen Anwendungen finden sollen. Zusätzlich soll die „strain-promoted“ Azid-Alkin-Cycloaddition als eine weitere Methode zur Darstellung von Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen erforscht werden (Kapitel V).

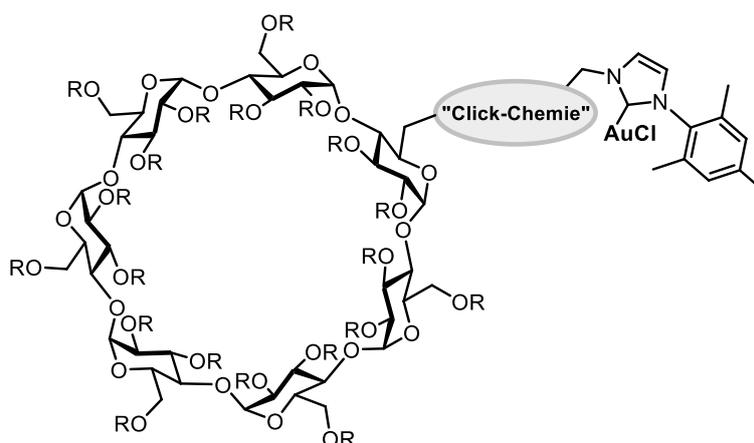


Abbildung 1.21: Allgemeines Strukturmotiv der Zielmoleküle.

¹²⁶ H. Sak, β -Cyclodextrin-basierte N-Heterocyclische Carben-Gold(I)-Komplexe, Dissertation, TU Dortmund, 2018.

Unter den Gesichtspunkten der Nachhaltigkeit und der Sicherheit soll die Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Azid-Alkin-Cycloaddition zur Synthese der Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe in einem wässrigen Reaktionsmilieu untersucht werden, um geeignete Reaktionsbedingungen zu erhalten (Kapitel III).

Die dargestellten Goldkatalysatoren sollen im Anschluss dann auf ihre katalytische Aktivität und Enantioselektivität in der Cycloisomerisierungsreaktion von prochiralen Allenen überprüft werden (Kapitel IV). Zusätzlich soll die Wiederverwendbarkeit der wasserlöslichen Cyclodextrin-Goldverbindungen in der Gold-katalysierten Umsetzung von Pentinsäure untersucht werden (Kapitel II).

Kapitel II

Darstellung von Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen via Ruthenium-katalysierter Azid-Alkin-Cycloaddition

2.1 Einführung in die „Click-Chemie“

Der Begriff „Click-Chemie“ wurde 2001 von SHARPLESS, FINN und KOLB etabliert und beschreibt die Erforschung von leistungsstarken, zuverlässig ablaufenden und selektiven Darstellungsmethoden zum Aufbau neuer Verbindungen über Heteroatombindungen (C-X-C). In kürzester Zeit kann so eine hohe Anzahl an Molekülen mit großer Strukturvielfalt und einem hohen Maß an Zuverlässigkeit synthetisiert werden. Um eine Reaktion als „Click“-Reaktion bezeichnen zu können, muss diese mehrere Bedingungen erfüllen (Abbildung 2.1).¹²⁷

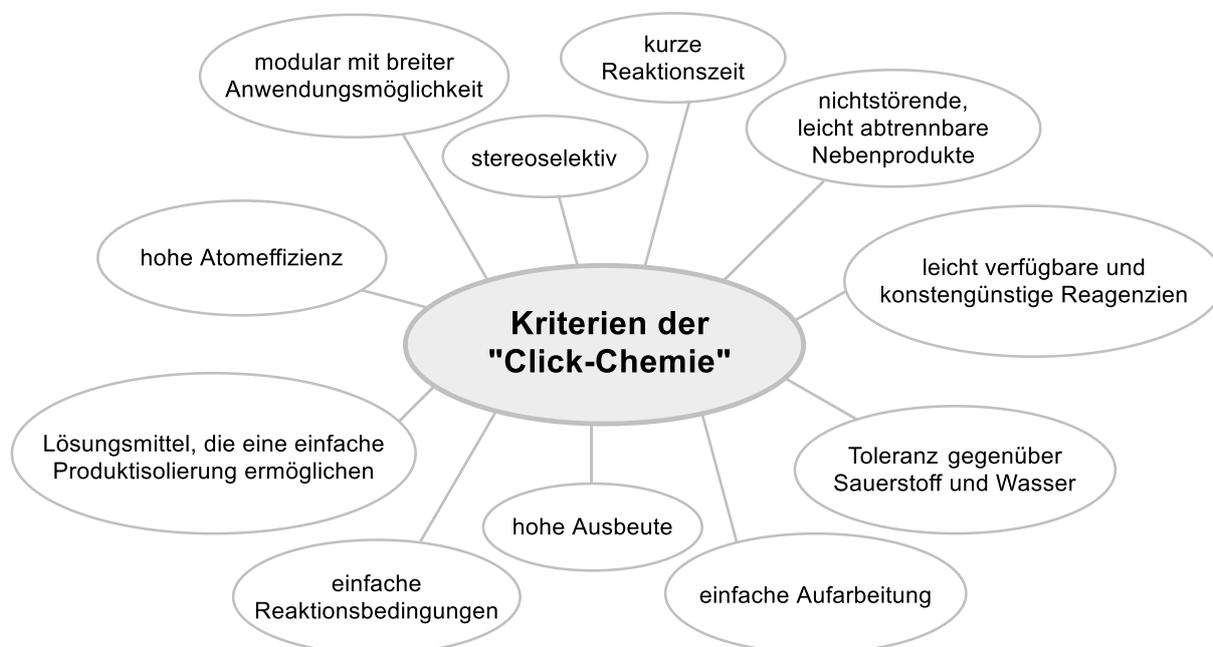
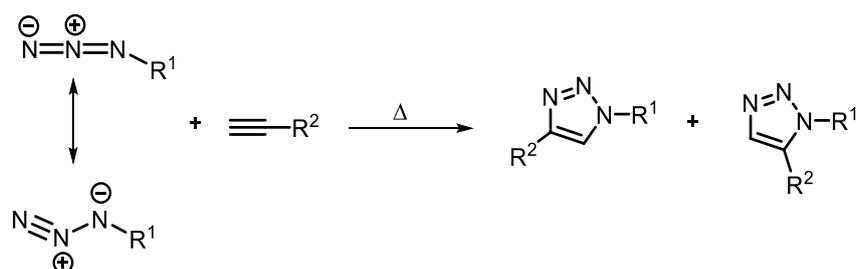


Abbildung 2.1: Kriterien der „Click-Chemie“.

¹²⁷ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

Typische Reaktionen der „Click-Chemie“ sind Cycloadditionen, besonders kupfer-katalysierte HUISGEN-Cycloaddition und die DIELS-ALDER-Reaktion, nucleophile Ringöffnungsreaktionen von gespannten Heterocyclen, z.B. Epoxide und Aziridine, nicht-aldolartige Carbonylreaktionen und Additionen an Kohlenstoff-Mehrfachbindungen wie Epoxidierungen und Dihydroxylierungen.¹²⁸

Ein Musterbeispiel der „Click-Chemie“ sind Cycloadditionen, die einen schnellen Zugang zu einer großen Vielfalt an interessanten fünf- und sechsgliedrigen Heterocyclen ermöglichen. Die wichtigste Reaktion ist die 1,3-dipolare Cycloaddition nach HUISGEN, die SHARPLESS schon 2001 als „*crème de la crème* konzentrierter Click-Reaktionen“ bezeichnet hat, auch wenn wesentliche Kriterien der „Click-Chemie“ noch nicht erfüllt waren. Seit den 1960er Jahren erforschte HUISGEN die Additionsreaktionen von 1,3-dipolaren Verbindungen an Dipolarophile zu fünfgliedrigen Heterocyclen ohne Einsatz von Katalysatoren. Unter Verwendung von Azid-Verbindungen als 1,3-Dipol konnten diese mit Alkinen (Dipolarophil) zu 1,2,3-Triazolen umgesetzt werden (Schema 2.1).¹²⁹



Schema 2.1: 1,3-Dipolare Cycloaddition nach HUISGEN.

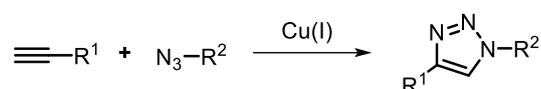
Die Reaktion ist zwar exotherm, erfolgt jedoch aufgrund einer hohen Aktivierungsbarriere unter hohen Reaktionstemperaturen (80-120 °C) sehr langsam (12-24 h). Als Produkte werden 1,4- und 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazole als Gemisch, meist in einem Verhältnis ca. 1:1 erhalten. Die Regioselektivität kann durch die Variation der Substituenten mit unterschiedlichen elektronischen oder sterischen Eigenschaften beeinflusst werden. Zudem zeigte die Erforschung der HUISGEN-Cycloaddition, dass durch den Einsatz von Metallkatalysatoren die Regioselektivität gesteuert und die Reaktion beschleunigt werden kann. Die alternativen Metall-katalysierten Darstellungsmethoden werden in den weiteren Abschnitten näher erläutert.

¹²⁸ H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov. Today* **2003**, 8, 1128–1137.

¹²⁹ R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565–598.

2.1.1 Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)

Die meistverwendete „Click-Reaktion“ ist die Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition. Im Jahre 2002 haben SHARPLESS¹³⁰ und MELDAL¹³¹ gleichzeitig und unabhängig voneinander über die Kupfer-katalysierte Darstellungsmethode von 1,2,3-Triazolen berichtet. Unter Verwendung von Kupfer(I)-salzen konnte die Arbeitsgruppe um MELDAL in der Festphasenpeptidsynthese terminale Alkine mit Aziden mit primären, sekundären und tertiären Substituenten zu 1,4-disubstituierten Triazolen umsetzen. SHARPLESS verwendete Kupfer(II)-salze, die *in situ* zur katalytisch aktiven Kupfer(I)-Spezies durch Reduktionsmittel wie Ascorbinsäure oder Natriumascorbat reduziert wurden.



Schema 2.2: Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition.

Bei beiden Synthesestrategien konnte ein breites Spektrum von 1,4-Triazolprodukten in hoher Ausbeute und Reinheit unter milden Bedingungen und geringer Katalysatorbeladung erhalten werden. Die CuAAC zeigt eine hohe Toleranz gegenüber zahlreichen funktionellen Gruppen, wie zum Beispiel Aminen, Estern, Thioethern oder Fmoc- und Boc-Schutzgruppen.¹³⁰ Über die Jahre wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht. So können die Reaktionen in Wasser, organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen durchgeführt werden. Wichtig ist, dass die Löslichkeit der Reaktionskomponenten gewährleistet ist. Beliebte Umsetzungen in reinem Wasser oder wässrigen Lösungen, wobei die Oxidation von Cu(I) zu Cu(II) durch Luftsauerstoff unterbunden werden muss.¹³² Verschiedene Möglichkeiten wurden hierzu entwickelt wie der Einsatz von Kupfer(II)-Salzen mit einem Überschuss an einem Reduktionsmittel, inerte Reaktionsführung mit Kupfer(I)-Salzen oder Verwendung von stabilisierten Kupfer(I)-Komplexen mit sperrigen organischen Substituenten. Zur Deprotonierung des Alkins und somit zur Beschleunigung der Reaktion werden zusätzlich Basen wie DIPEA oder DBU hinzugegeben.¹³³ Die Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen für eine erfolgreiche CuAAC ist eine enorme Herausforderung, da die Wahl des Katalysators und des Reaktionsmediums stark von den Reaktanten abhängig ist. Dabei darf auch die Reaktionsdurchführung nicht vernachlässigt werden.

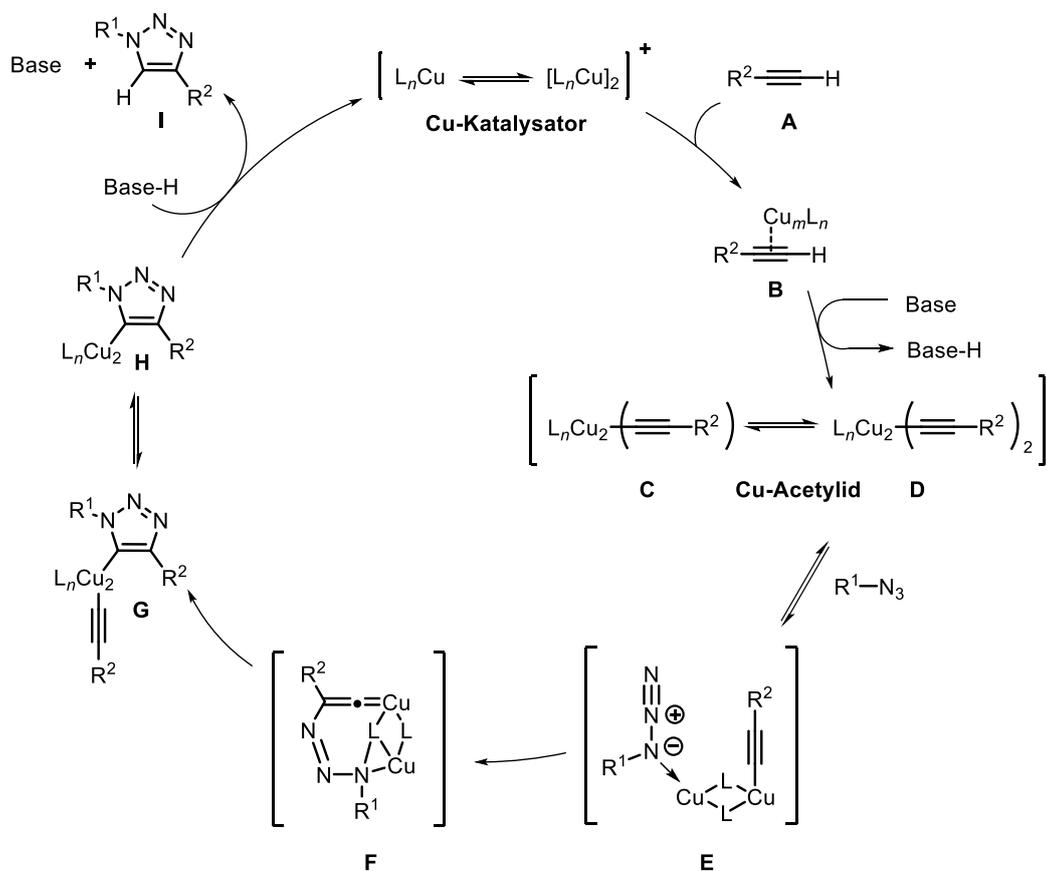
¹³⁰ V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.

¹³¹ C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.

¹³² V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *1*, 51–68.

¹³³ R. Haag, M. Wyszogrodzka, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9202–9214.

Mittels kinetischer Messungen und DFT-Rechnungen erforschte RODIONOV den Mechanismus der Kupfer-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition.¹³⁴ Dabei handelt es sich um keine pericyclische Reaktion, die konzertiert abläuft. Auf Grund der kinetischen Untersuchungen wurde deutlich, dass bei einem Kupfer(I)-Ionen-Überschuss die Reaktion unabhängig von der Kupferkonzentration abläuft. Bei Verwendung von katalytischen Mengen ist die Reaktion bezüglich der Kupferkonzentration zweiter Ordnung, weshalb die Annahme vorliegt, dass zwei Kupfer(I)-Zentren am Katalysecyclus teilnehmen. Der Mechanismus der CuAAC wurde wie im Schema 2.3 publiziert.¹³²



Schema 2.3: Vorgeschlagener Mechanismus der Cu(I)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC).

Das terminale Alkin **A** koordiniert an die katalytisch aktive Kupfer(I)-Spezies unter der Bildung des π -Komplexes **B**, welcher dann weiter unter Deprotonierung des Alkins durch die Base zu den Cu-Acetylid-Verbindungen **C/D** reagiert. An den stabilen σ -Komplex koordiniert dann das Azid, wodurch ein Kupfer-Acetylid-Azid-Komplex **E** entsteht und eine Vororientierung der reaktiven funktionellen Gruppen erfolgt. Der nucleophile Angriff des terminalen Stickstoffatoms an das aktivierte Alkin führt zur Bildung eines sechsgliedrigen Rings **F**, welcher unter Ringkontraktion durch eine zweite C-N-Bindung zu den Triazol-Kupfer-

¹³⁴ V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210–2215.

Komplexen **G/H** umgesetzt wird. Nach Protonierung und Abspaltung des Kupfers wird das 1,2,3-Triazol **I** erhalten.¹³²

Die homogene Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition ist eine effiziente, regioselektive und atomökonomische Darstellungsmethode von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen und findet in zahlreichen Bereichen eine vielfältige Verwendung.¹³⁵ Die einfache Verknüpfung unterschiedlicher Komponenten und das Triazol als eine stabile Bindungseinheit machen die CuAAC-Reaktion zu einem wichtigen Werkzeug in der Chemie. In der Arbeitsgruppe KRAUSE wurde die Kupfer-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition ebenfalls erfolgreich zur Knüpfung verschiedener Strukturelementen angewandt, um diverse Goldkomplexe für die homogene Katalyse zu synthetisieren. 2015 wurde ein Biotin-basierter NHC-Goldkomplex **2.1** publiziert, welcher mittels Verknüpfung einer Alkin-substituierten Biotin-Einheit mit einem Azid-Imidazoliumsalz durch die Kupfer-katalysierten Reaktion und anschließender Umsetzung mit einem Gold(I)-Salz unter Deprotonierung des Imidazoliumsalzes erhalten wurde. Die katalytische Aktivität des Goldkomplexes wurde in der Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallen zu 2,5-Dihydrofuranen untersucht.¹³⁶

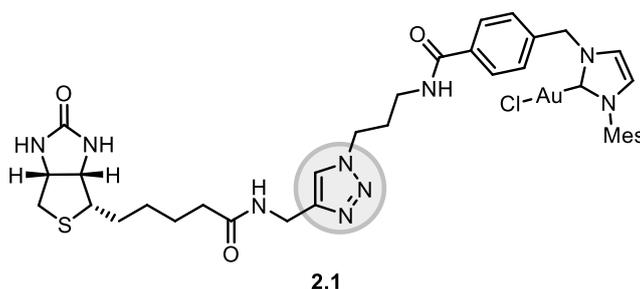


Abbildung 2.2: Biotin-basierter NHC-Goldkomplex.

Des Weiteren wurden in der Arbeitsgruppe KRAUSE erfolgreich entsprechend funktionalisierte β -Cyclodextrin-Einheiten mit diversen Imidazoliumsalz-Fragmenten unter Verwendung der Kupfer-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition verknüpft und auf diese Weise verschiedene β -Cyclodextrin-basierte NHC-Vorläufer dargestellt, welche folglich zu Goldkomplexen **2.2**, **2.3**, **2.4** und **2.5** umgesetzt wurden (Abbildung 2.3). Ihre katalytische Aktivität und ihre Wiederverwendbarkeit in Wasser wurden in der Au-katalysierten Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens und in der Cycloisomerisierung von Pentinsäure zum Lacton untersucht.⁵⁴

¹³⁵ (a) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov. Today* **2003**, 8, 1128–1137; (b) M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952–3015; (c) M. D. Best, *Biochemistry* **2009**, 48, 6571–6584.

¹³⁶ V. Breker, H. Sak, G. Baracchi-Krause, N. Krause, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3390–3392.

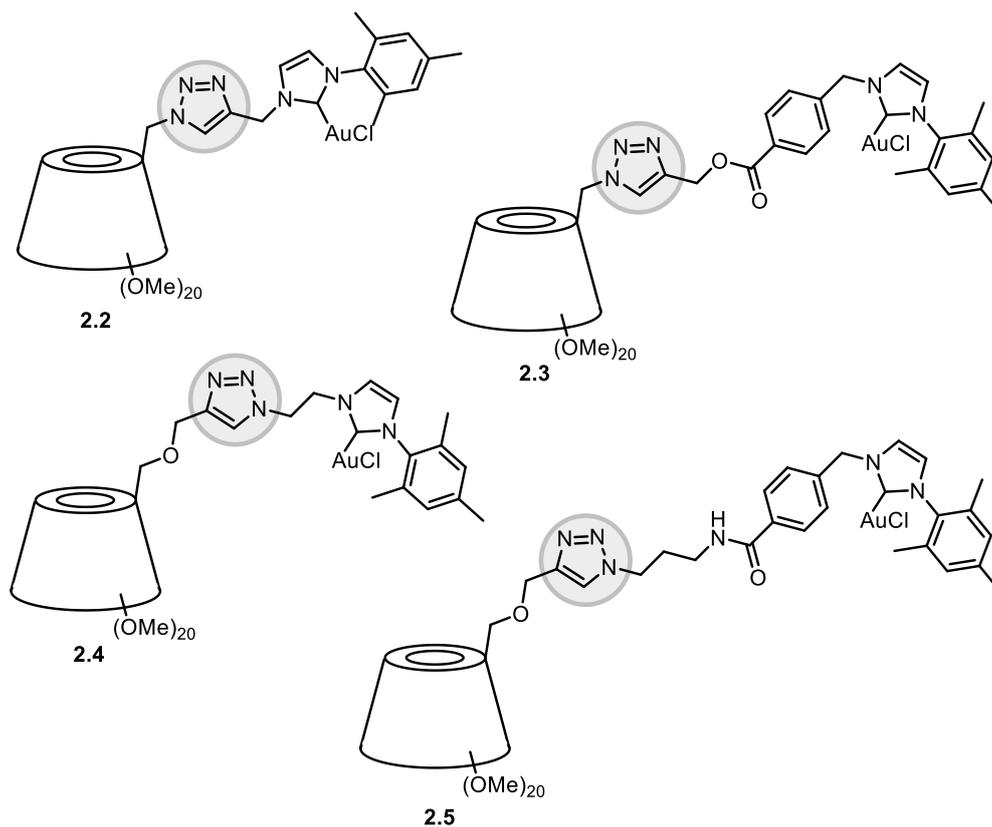


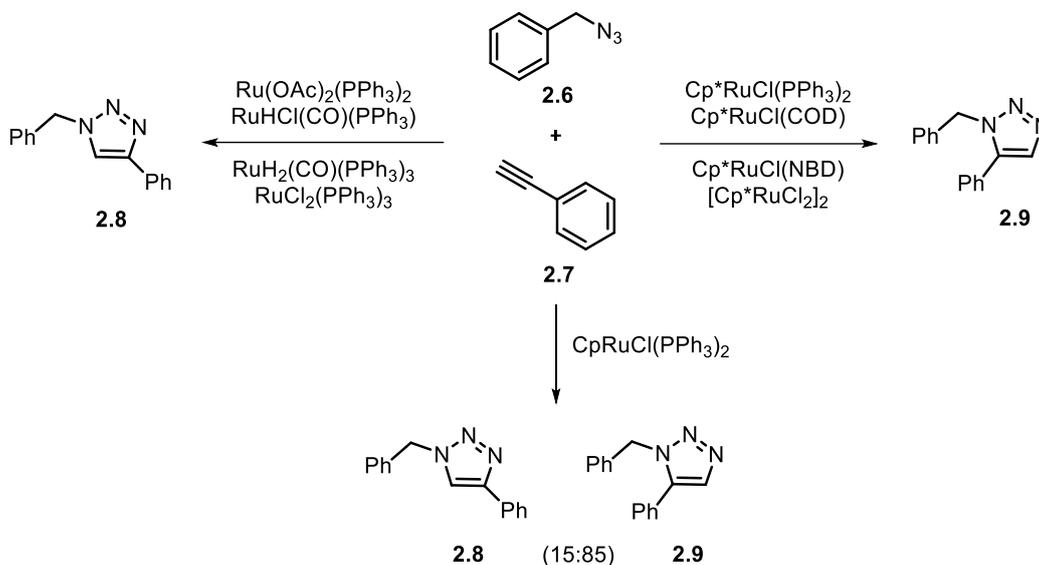
Abbildung 2.3: Diverse permethylierte β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe via CuAAC.

2.1.2 Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC)

Die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC) zur Darstellung von 1,4- und 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen wurde 2005 von FOKIN und JIA entwickelt. Dabei untersuchten sie diverse Ruthenium-Komplexe in der Cycloaddition von Benzylazid mit Phenylacetylen.¹³⁷ Hierbei zeigte sich neben der Reaktivität auch die Regioselektivität der Rutheniumverbindungen. Die Cycloadditionsreaktionen wurden mit 5 mol% der verschiedenen Rutheniumkomplexe in Benzol bei 80 °C vier Stunden durchgeführt, wobei abhängig von dem eingesetzten Ruthenium-Komplex 1,4- oder 1,5-disubstituierte Triazole erhalten wurden. Die Rutheniumkomplexe ohne den Cyclopentadienyl-Liganden (Cp-Ligand) wie $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ergaben ausschließlich das 1,4-disubstituierte Triazol **2.8**, wohingegen der $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_3$ -Komplex ein Gemisch aus den 1,4- und 1,5-Regioisomeren **2.8** und **2.9** (1:5.7) lieferte. Die Komplexe mit den sterisch anspruchsvollen Pentamethylcyclopentadienyl-Liganden (Cp*-Ligand), wie $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$ und

¹³⁷ L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999.

Cp**RuCl(NBD)* Komplexe, begünstigen die alleinige Bildung des 1,5-disubstituierten Triazols **2.9** mit sehr guten Ausbeuten (Schema 2.4).¹³⁷



Schema 2.4: Regiochemische Ergebnisse unter Verwendung verschiedener Ruthenium-Katalysatoren.

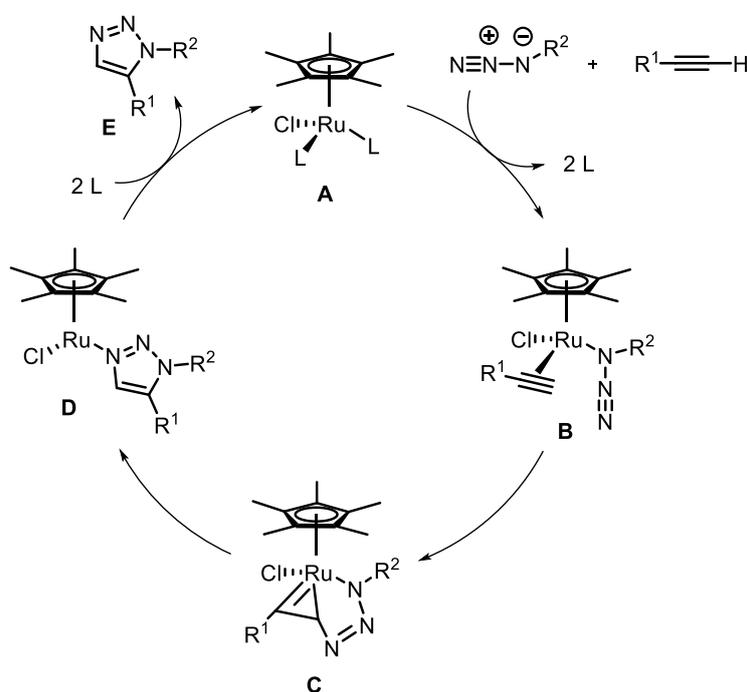
Diese besondere katalytische Fähigkeit ist wahrscheinlich durch den elektronenreichen Cp*-Liganden gegeben, der die höhere Oxidationsstufe des Rutheniums stabilisiert.¹³⁸ Der meist verwendete Rutheniumkatalysator bei der RuAAC ist der Cp**RuCl(PPh₃)₂*-Komplex, der nicht nur eine ausgezeichnete katalytische Aktivität und Selektivität aufweist, sondern auch eine hohe Toleranz gegenüber Wasser und Luftsauerstoff besitzt. Hinsichtlich des Lösungsmittels können die Ru-katalysierten Reaktionen in aprotischen Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, THF, 1,2-Dichlorethan, DMF und 1,4-Dioxan, durchgeführt werden. Umsetzungen in protischen Lösungsmitteln zeigen jedoch geringere Ausbeuten unter Bildung von Nebenprodukten und weisen eine schlechtere Selektivität auf.¹³⁷

Der Einsatz von aromatischen und aliphatischen Alkinen mit verschiedenen funktionellen Gruppen wie Alkohol-, Ether-, Acetal-, Nitril-, Ester-, Amin-, Sulfonamid-, Pyridin- und Aldehyd-Gruppe, zeigt keine Auswirkung auf die Regioselektivität. Außerdem können neben den terminalen Alkinen auch interne Alkine eingesetzt werden, die bei Kupfer-katalysierten Methode nicht verwendet werden können. Im Gegensatz zu Alkinen haben die Reste am Azid einen beträchtlichen Einfluss auf die Bildung der Regioisomere. Die Ru-katalysierten Reaktionen mit sterisch anspruchsvolleren Aziden sind nicht mehr selektiv oder zeigen eine

¹³⁸ B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Yang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923–8930.

verminderte katalytische Effizienz, wodurch gegeben Falls die Reaktionszeit und die Katalysatorbeladung erhöht werden muss.¹³⁹

Die Regioselektivität der Rutheniumkatalysatoren konnte von FOKIN und JIA anhand der mechanistischen Studien mittels NMR-Messungen und entsprechenden DFT-Rechnungen genauer geklärt werden.¹³⁸ Dabei wurde festgestellt, dass, bei der Verwendung des $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ -Komplexes, die Cycloaddition über einen Ruthenium-Acetylid-Komplex verläuft und dadurch 1,4-disubstituierte Triazole entstehen.¹⁴⁰ Hingegen wurde bei der Reaktion mit Cp^*RuCl -Komplexen mithilfe von DFT-Berechnungen und isolierten Zwischenstufen der im Schema 2.5 gezeigte vermutete Katalysecyclus publiziert.



Schema 2.5: Vorgeschlagener Mechanismus der Cp^*RuCl -katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition.

Durch Abspaltung der beiden Liganden am Ruthenium-Komplex **A** entsteht zunächst die katalytisch aktive $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ -Spezies, an die das Alkin und das Azid gebunden werden, wobei der Ruthenium-Komplex **B** entsteht. Durch eine oxidative Kupplung des Alkins mit dem Azid resultiert dann der Ruthenacyclus **C**. Dieser Schritt steuert die Regioselektivität der Reaktion, da sowohl sterische wie auch elektronische Faktoren einen großen Einfluss auf die Cycloaddition haben. Das koordinierte Alkin greift nucleophil an das terminale Stickstoffatom des Azids an, wobei sich die neue C-N-Bindung zwischen dem elektronegativeren und sterisch weniger anspruchsvollen Kohlenstoffatom und dem endständigen Stickstoffatom bildet. Nach

¹³⁹ J. R. Johansson, T. Beke-Somfai, A. S. Stålsmeden, N. Kann, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14726–14768.

¹⁴⁰ P. N. Liu, J. Li, F. H. Su, K. D. Ju, L. Zhang, C. Shi, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, V. V Fokin, Z. Y Lin, *et al.*, *Organometallics* **2012**, *31*, 4904–4915.

der reduktiven Eliminierung entsteht am Ruthenium-Komplex **D** das 1,5-substituierte 1,2,3-Triazol **E**, welches dann freigesetzt wird. Auf Grund der Berechnungen wird angenommen, dass die oxidative Kupplung irreversibel erfolgt und der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die reduktive Eliminierung ist.¹³⁸

Die Ruthenium-katalysierte Cycloaddition wurde erfolgreich auch in der Synthese von wasserlöslichen β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen **2.11** und **2.12** von SAK und KRAUSE verwendet, indem methylierte und funktionalisierte β -Cyclodextrine mit entsprechenden Imidazoliumsalzen mit dem $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ -Katalysator verknüpft wurden.⁵⁴ Jedoch wurde nicht immer die 1,5-verknüpften Verbindungen erhalten, sondern bei der Umsetzung der Alkin-funktionalisierten Imidazoliumsalze mit einem β -Cyclodextrin-Azid wurde einmal der 1,4-disubstituierte Triazol-verknüpfte Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **2.10** und einmal ein Gemisch der beiden Regioisomere als Verbindung **2.11** erhalten (Abbildung 2.4). Hierbei zeigte sich, dass die RuAAC nicht nur von dem eingesetzten Katalysator abhängt, vielmehr kann die Regioselektivität auch durch die Substrate beeinflusst werden.¹²⁶

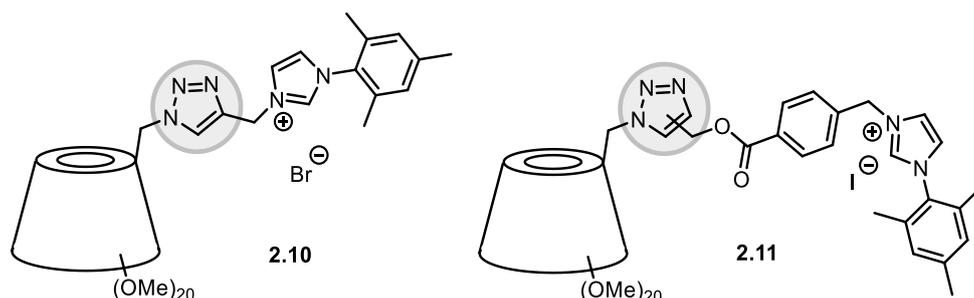


Abbildung 2.4: Mit RuAAC nicht regioselektiv-verknüpfter Cyclodextrin-NHC-Vorläufer.

Bei der Verknüpfung der Azid-funktionalisierten Imidazoliumsalze wurden die gewünschten 1,5-disubstituierten CD-NHC-Vorläufer synthetisiert und dann die Goldkomplexe **2.12** und **2.13** dargestellt (Abbildung 2.5).

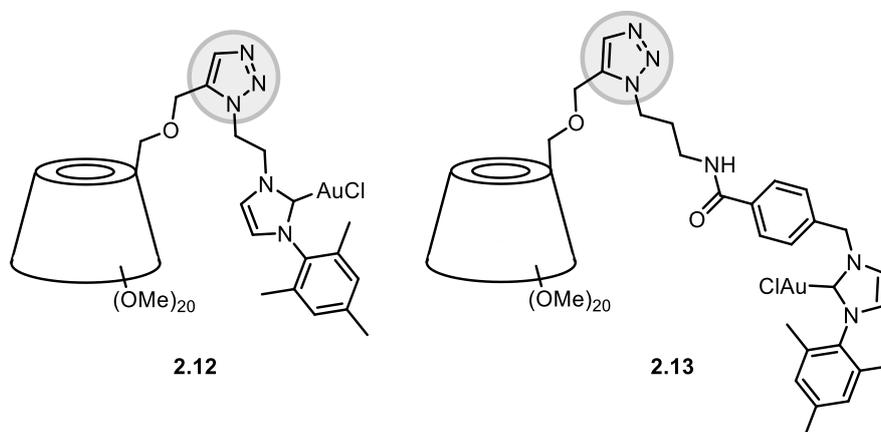


Abbildung 2.5: 1,5-Verknüpfte Cyclodextrin-NHC-Au(I)-Komplexe mittels RuAAC.

2.2 Zielsetzung

Die Ruthenium-katalysierte „Click-Reaktion“ stellt einen effizienten Zugang zu strukturell vielfältigen Triazol-verknüpften Verbindungen dar. In diesem Sinne ist das Ziel des Projektes die Darstellung von wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten NHC-Gold(I)-Komplexen, ausgehend von kommerziell erhältlichen Cyclodextrinen, unter Verwendung der Ruthenium-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition als Schlüsselschritt zur Verknüpfung der Cyclodextrin-Einheit mit dem NHC-Vorläufer, der als Ligand für das Gold fungieren soll. Die allgemeine Struktur der gewünschten Goldkomplexe ist in Abbildung 2.6 gezeigt.

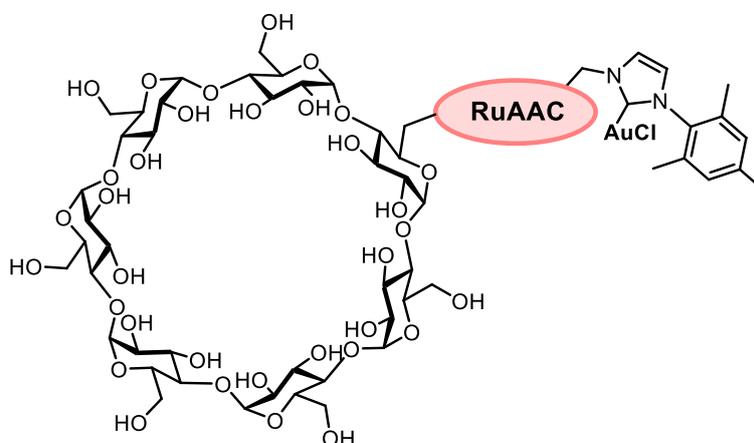
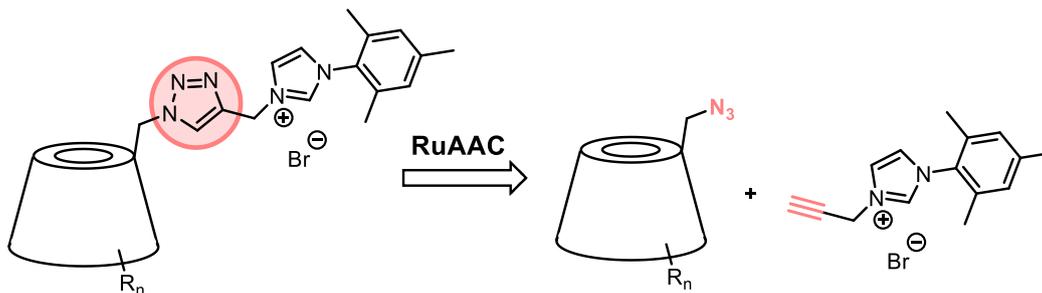


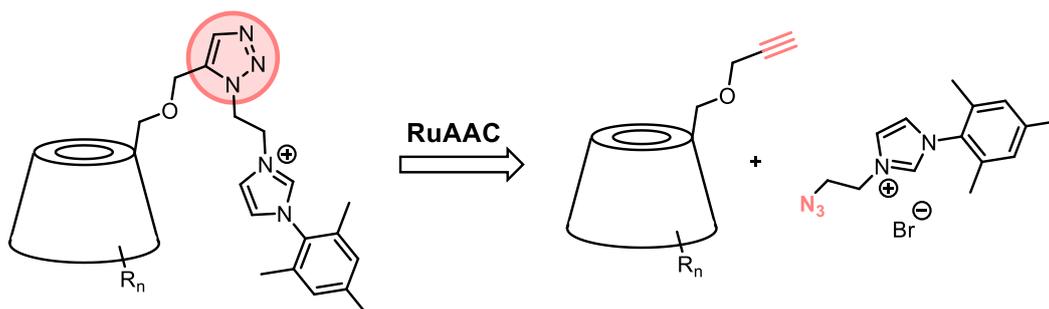
Abbildung 2.6: Allgemeines Strukturmotiv des Zielmoleküls.

Zunächst soll eine geeignete Modifizierungsstrategie aller drei gewählten Cyclodextrine untersucht werden, mit der die Azid- und Alkin-Funktionalitäten in die Cyclodextrine eingeführt werden können. Anschließend sollen die Reaktionsbedingungen der Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zur Synthese der Cyclodextrin-Imidazoliumsalze optimiert und insbesondere die Regioselektivität mittels NMR-Spektroskopie bestimmt werden. Dabei sollen verschiedene Syntheserouten erforscht werden. Die erste Syntheseroute beinhaltet die Verknüpfung der Cyclodextrin-Azide mit einem Alkin-funktionalisierten Imidazoliumsalz, während bei dem zweiten Darstellungsweg von Alkin-Cyclodextrin-Derivaten ausgegangen wird, die mit Azid-NHC-Vorläufern umgesetzt werden sollen (Schema 2.6).

Syntheseroute I:



Syntheseroute II:



Schema 2.6: Syntheserouten zur Darstellung von Cyclodextrin-Imidazoliumsalze.

Des Weiteren sollen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe dargestellt werden, die in organischen Lösungsmitteln und im wässrigen Medium Anwendung finden. Zudem sollen die wasserlöslichen Cyclodextrine auf ihre katalytische Aktivität und Wiederverwendbarkeit in einer Cycloisomerisierungsreaktion in Wasser untersucht werden.

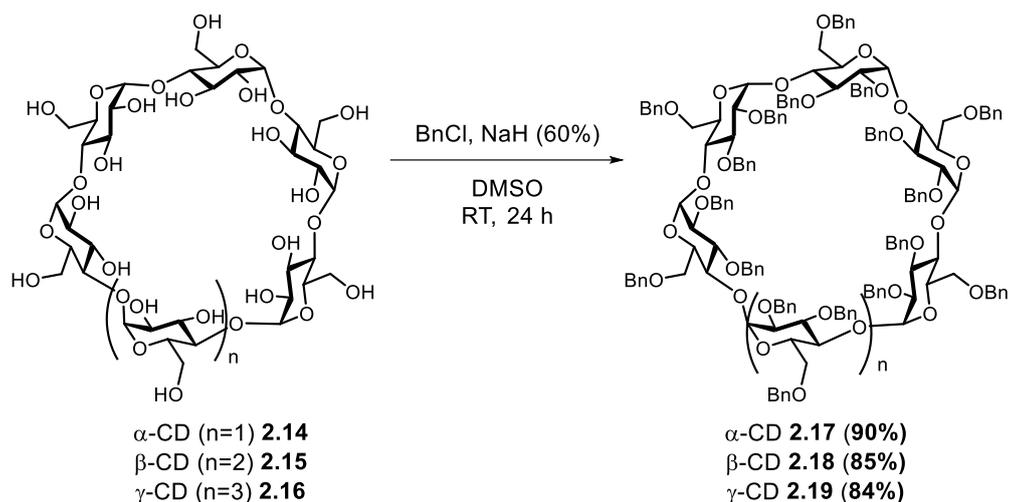
2.3 Ergebnisse und Diskussion

2.3.1 Funktionalisierung der Cyclodextrine

Wie schon in Kapitel 1 erwähnt, wurden zahlreiche Synthesestrategien zur Derivatisierung von Cyclodextrinen entwickelt (Abschnitt 1.1.2). Zur Funktionalisierung eines β -Cyclodextrins wurde von SAK in der Arbeitsgruppe KRAUSE die Syntheseroute über die Darstellung des monotosylierten β -Cyclodextrins mit anschließender vollständigen Methylierung gewählt, wobei so β -Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplexe dargestellt wurden.⁵⁴ Dieser Syntheseweg ist bei β -Cyclodextrin gut erforscht, jedoch wurde die Anwendung bei α - und γ -Cyclodextrinen nur mäßig untersucht. Anhand von Voruntersuchungen erwies sich dieser Derivatisierungsweg nicht auf alle drei Cyclodextrine anwendbar. Eine weitere bekannte Methode zur Modifikation von Cyclodextrinen ist die vollständige Benzylierung von α -, β - und γ -Cyclodextrinen mit einer anschließenden selektiven Debenzylierung an einer C6-Position einer Glucose-Einheit. Diese Funktionalisierungsrouten wurden auch schon erfolgreich in der Masterarbeit von K. MÜLLER in der Arbeitsgruppe KRAUSE vorgestellt.¹⁴¹ Im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls die Benzylierungs-/Debenzylierungsrouten gewählt, um alle drei Cyclodextrine zu modifizieren und mittels der Ruthenium-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition entsprechende Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplexe darzustellen. Ein weiterer Vorteil der Methode ist die vollständige Entfernung der Benzylgruppen, sodass freie Hydroxy-Gruppen am Cyclodextrin wieder erhalten werden können, wodurch wasserlösliche Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe synthetisiert und untersucht werden können.

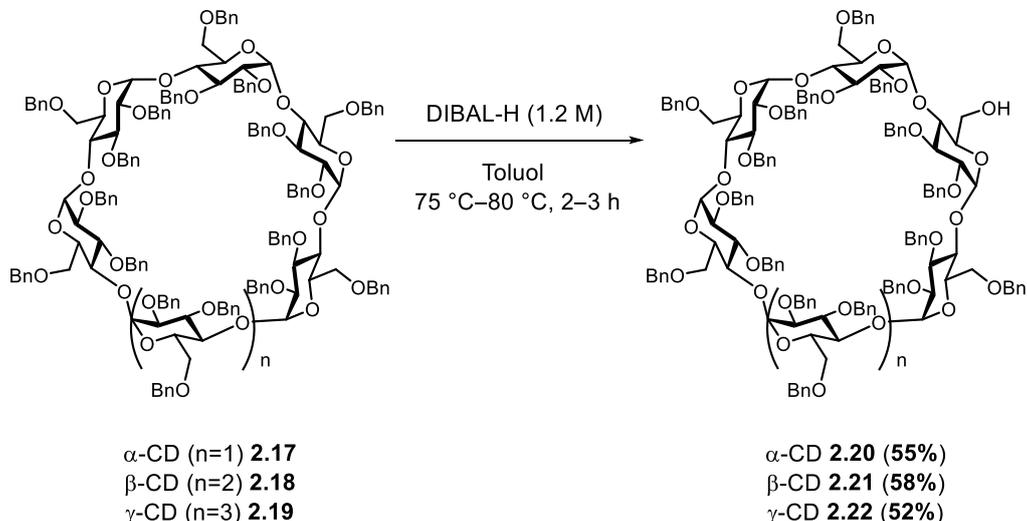
Zu Beginn der Arbeit wurden die Cyclodextrine **2.14**, **2.15** und **2.16** für die Ruthenium-katalysierten Cycloaddition entsprechend zum Cyclodextrin-Azid oder Cyclodextrin-Alkin funktionalisiert. Die freien Hydroxy-Gruppen der Cyclodextrine wurden zunächst vollständig mit der starken Base Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit einem Überschuss an Benzylchlorid umgesetzt (Schema 2.7).

¹⁴¹ K. Müller, *Darstellung von NHC-Goldkomplexen auf Basis von Cyclodextrinen*, Masterarbeit, TU Dortmund, 2016.



Schema 2.7: Reaktionsbedingungen zur Benzylierung von Cyclodextrinen 2.14, 2.15 und 2.16.

Die S_N2 -Reaktion lieferte die perbenzylierten Cyclodextrine **2.14**, **2.15** und **2.16** in sehr guten Ausbeuten von 84-90%. Zur selektiven Entschützung einer Bn-Gruppe wurde das milde Reduktionsmittel Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) verwendet. Auf Grund der sterisch anspruchsvollen Isobutyl-Reste werden bevorzugt zunächst die primären Benzylgruppen abgespalten. Unter Verwendung eines Überschusses an DIBAL-H wurden die Reaktionen in Toluol durchgeführt (Schema 2.8).

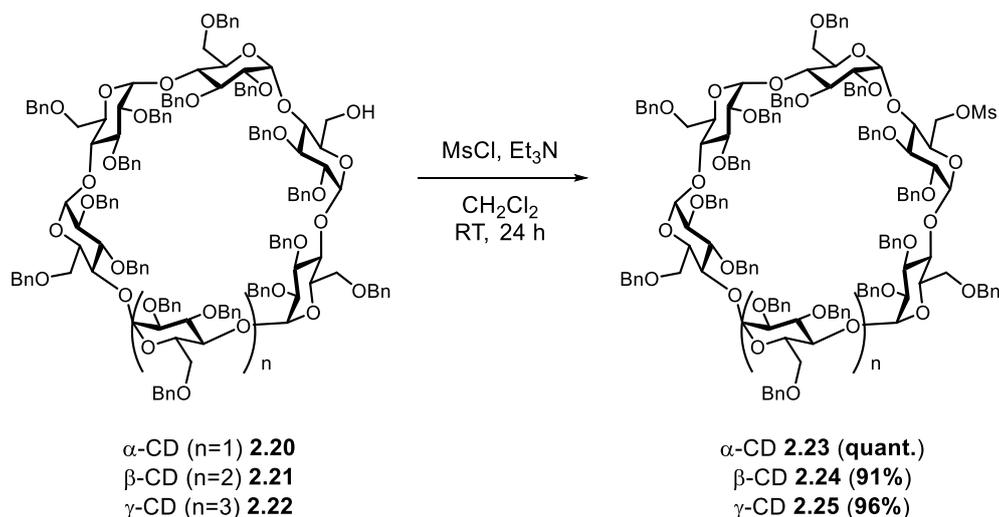


Schema 2.8: Reaktionsbedingungen zur selektiven Mono-Debenzylierung der benzylierten Cyclodextrine.

Nach drei Stunden bei 75 °C konnte das monodebenzylierte α -Cyclodextrin **2.20** mit einer Ausbeute von 55% isoliert werden. Die selektiv entschützten β - und γ -Cyclodextrine **2.21** und **2.22** konnten nach zwei Stunden bei 80 °C mit einer Ausbeute von 58% (β -CD) und 52% (γ -CD) erhalten werden. Als Nebenprodukte werden mehrfach debenzilierte Cyclodextrine erhalten, wodurch keine vollständige Umsetzung zu gewünschten Produkten möglich ist. Die Reaktionen wurden beendet, wenn die Bildung von zweifach debenzilierten Cyclodextrinen

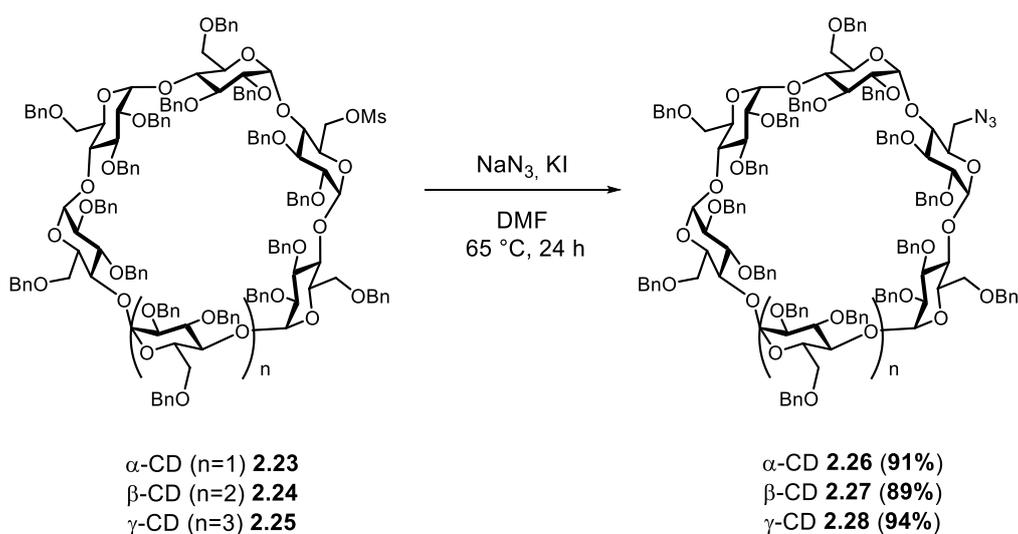
mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet wurde. Des Weiteren konnten die eingesetzten benzylierten Cyclodextrine reisoliert und anschließend nochmal selektiv debenzyliert werden.

Für die Einführung einer Azid-Funktionalität wurde zunächst die freie Hydroxylgruppe in eine gute Abgangsgruppe überführt. Unter Zugabe von Methansulfonsäurechlorid mit Triethylamin wurden die Cyclodextrine **2.20**, **2.21** und **2.22** zu monomesylierten Cyclodextrinen **2.23**, **2.24** und **2.25** in ausgezeichneten Ausbeuten umgesetzt (Schema 2.9).



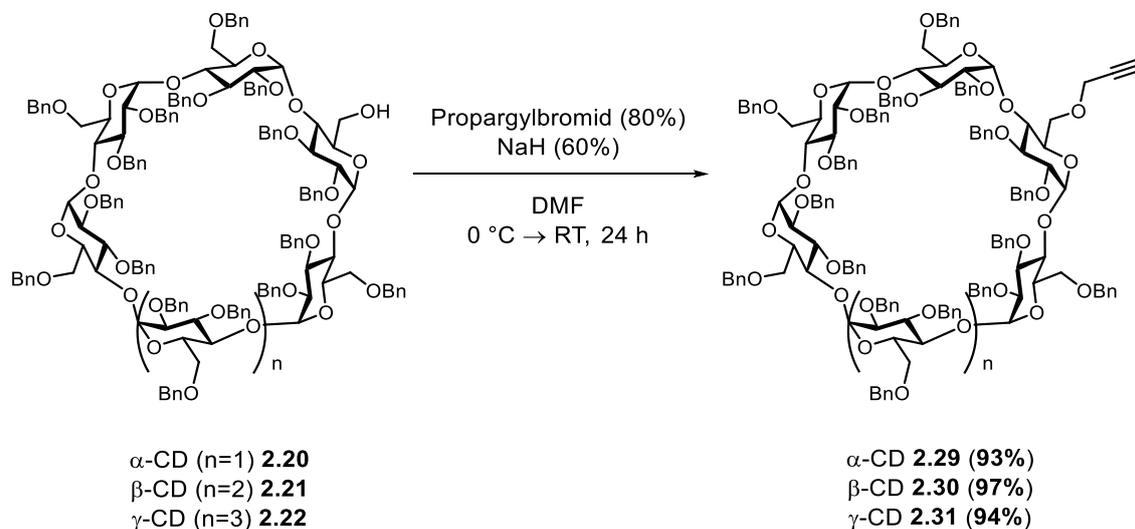
Schema 2.9: Synthese der monomesylierten Cyclodextrine 2.23, 2.24 und 2.25.

Die anschließende Substitutionsreaktion mit Natriumazid und Kaliumiodid in DMF lieferte die gewünschten Azid-funktionalisierten Cyclodextrine **2.26**, **2.27** und **2.28** in Ausbeuten von 89-94% (Schema 2.10).



Schema 2.10: Synthese der Cyclodextrin-Azide 2.26, 2.27 und 2.28.

Die Alkin-funktionalisierten Cyclodextrine **2.29**, **2.30** und **2.31** konnten ausgehend von monodebenzylierten Cyclodextrinen **2.20**, **2.21** und **2.22** mittels Substitution mit Propargylbromid in ausgezeichneten Ausbeuten von 93-97% erhalten werden (Schema 2.11).



Schema 2.11: Darstellung der Alkin-funktionalisierten Cyclodextrine.

Um die weiteren Syntheseschritte besser zu veranschaulichen, wurden die benzylierten und funktionalisierten Cyclodextrine in diesem Kapitel wie in Abbildung 2.7 dargestellt.

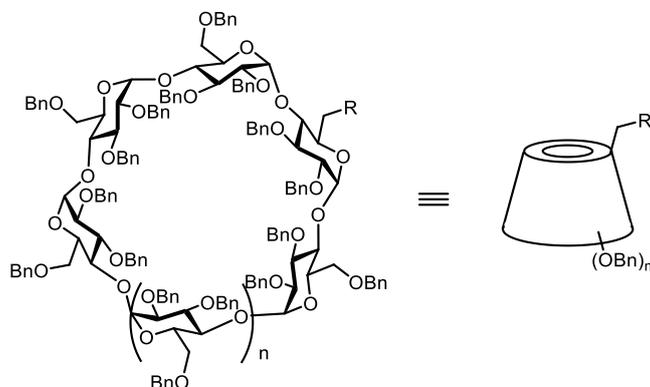
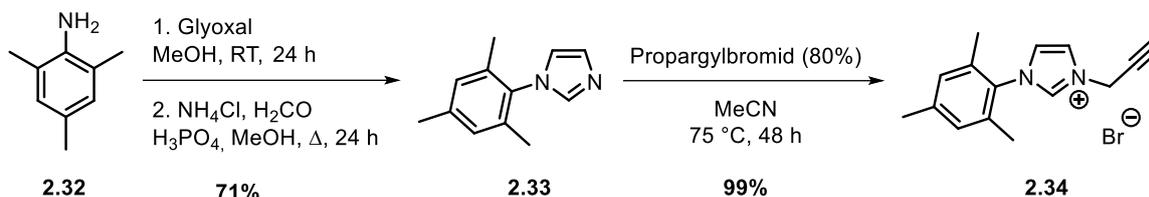


Abbildung 2.7: Darstellungsformen der Cyclodextrine.

2.3.2 RuAAC von Azid-CD mit Alkin-funktionalisiertem Imidazoliumsalz

Um Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplexe darzustellen, wurde in dieser Arbeit als Verknüpfungsmethode von Cyclodextrinen mit Imidazoliumsalzen als NHC-Vorläufern die Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition gewählt. Wie schon in Abschnitt 2.1.2 gezeigt, wurden erfolgreich von SAK methylierte β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe unter Verwendung der Kupfer-katalysierten und Ruthenium-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition synthetisiert.⁵⁴

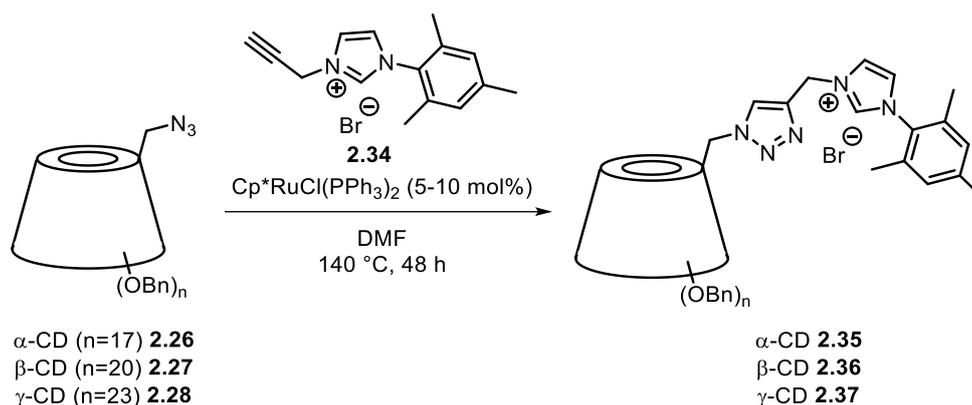
Für die Azid-funktionalisierten Cyclodextrine **2.26**, **2.27** und **2.28** wurde zunächst ein Alkin-funktionalisiertes Imidazoliumsalz **2.34** über zwei Stufen dargestellt (Schema 2.12).



Schema 2.12: Syntheschema zur Darstellung des Alkin-funktionalisierten Imidazoliumsalzes **2.34**.

Der erste Teilschritt zur Darstellung des Alkin-Imidazoliumsalzes **2.34** stellt eine klassische Kondensationsreaktion zwischen einem Amin und einem Aldehyd dar. Dabei wurde 2,4,6-Trimethylanilin (**2.32**) mit Glyoxal unter Säurekatalyse in ein Diimin überführt, bevor durch die Zugabe von Formaldehyd der Ringschluss vollzogen wurde. Durch den Zusatz von Ammoniumchlorid konnte das unsymmetrisch substituierte Mesitylimidazol **2.33** in einer Ausbeute von 71% isoliert werden. Die Einführung der Alkin-Funktionalität erfolgte durch eine nucleophile Substitution. Die Umsetzung des Mesitylimidazols **2.33** mit Propargylbromid in Acetonitril bei 75 °C lieferte das Alkin-funktionalisierte Imidazoliumbromid **2.34** in einer Ausbeute von 99%.

Erste Voruntersuchungen der Verknüpfung der Azid-Cyclodextrine mit dem Alkin-Imidazoliumbromid **2.34** via Ruthenium-katalysierter Cycloaddition zeigten, dass Reaktionen mit $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ als Katalysator bei 140 °C und mit einem Überschuss der Alkin-Komponente die besten Ausbeuten liefern. Als Lösungsmittel hat sich DMF als am besten geeignet herausgestellt, da beide Komponenten darin gut löslich sind und problemlos die Umsetzung bei höheren Temperaturen durchgeführt werden kann. Weitere Lösungsmittel, wie Toluol, THF, DMSO und 1,4-Dioxan oder Lösungsmittelgemische, ergaben ebenfalls die Bildung des Triazolproduktes, jedoch wurden niedrigere Ausbeuten als bei DMF erhalten. Teilweise kam es zu Löslichkeitsproblemen bei THF und Toluol, da sich das Imidazoliumsalz **2.34** als schwerlöslich erwies. Somit wurde die Umsetzung der Azid-Cyclodextrine **2.26**, **2.27** und **2.28** mit einem Überschuss an Imidazoliumsalz **2.34** (5 eq.) mit 5-10 mol% des Katalysators $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ in DMF bei 140 °C durchgeführt. Die Reaktionsdauer betrug bei allen drei Cyclodextrinen zwei Tage (Schema 2.13).



Schema 2.13: RuAAC zur Synthese von **2.35**, **2.36** und **2.37**.

Die verwendeten Katalysatorbeladungen und die daraus resultierenden Ausbeuten sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst.

Tabelle 2.1: Verwendete Katalysatormengen bei der RuAAC.

Eintrag	Azid	Katalysatorbeladung	Produkt
1	2.26	5 mol%	2.35 (92%)
2	2.27	8 mol%	2.36 (91%)
3	2.28	10 mol%	2.37 (93%)

Unter Verwendung von 5 mol% des Rutheniumkatalysators konnte das α -Cyclodextrin-Imidazoliumsals **2.35** in einer Ausbeute von 92% isoliert werden. Bei der RuAAC mit 8 mol% des Katalysators $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ konnte das β -Cyclodextrin-Imidazoliumsals **2.36** in einer Ausbeute von 91% erhalten werden. Die Umsetzung des γ -Cyclodextrin-Azids **2.28** erforderte eine Steigerung der Katalysatorbeladung auf 10 mol%, wobei das γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsals **2.37** mit einer Ausbeute von 93% hergestellt werden konnte. Die Charakterisierung der Verbindungen **2.35**, **2.36** und **2.37** erfolgte über die NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie. Anhand der Massenspektren konnten für die isolierten Cyclodextrin-Derivate **2.35**, **2.36** und **2.37** folgende Massen erhalten werden:

Tabelle 2.2: Ergebnisse der Massenspektrometrie für **2.35**, **2.36** und **2.37**.

	$[\text{M}]^+$	Berechnet	gemessen
2.35	$\text{C}_{170}\text{H}_{178}\text{N}_5\text{O}_{29}^+$	2753.2602	2753.2606
2.36	$\text{C}_{187}\text{H}_{206}\text{N}_5\text{O}_{34}^+$	3185.4539	3185.4539
2.37	$\text{C}_{224}\text{H}_{234}\text{N}_5\text{O}_{39}^+$	3617.6475	3617.6263

Frühere Arbeiten und Voruntersuchungen haben schon im Vorfeld gezeigt, dass bei der Ruthenium-katalysierten Umsetzung des Imidazoliumsalzes **2.34** mit diversen Komponenten wie Benzylazid,¹⁴² Azid-funktionalisiertem Biotin¹⁴² oder einem methylierten β -Cyclodextrin-Derivat^{54,143} nur das 1,4-Regioisomer entsteht. Im gleichen Sinne wurde dies bei den isolierten Verbindungen **2.35**, **2.36** und **2.37** anhand von NMR-Spektroskopie untersucht. Dabei konnten die im Tieffeld auftretenden Signale der Triazol- bzw. der Imidazol-Einheit zugeordnet werden.

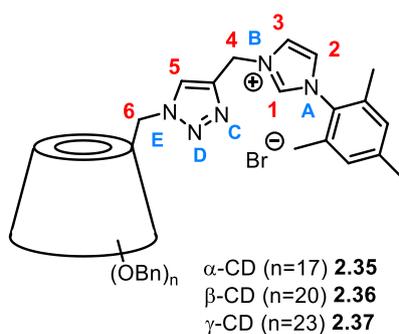


Tabelle 2.3: Chemische Verschiebungen der Triazol- und Imidazol-Protonen.

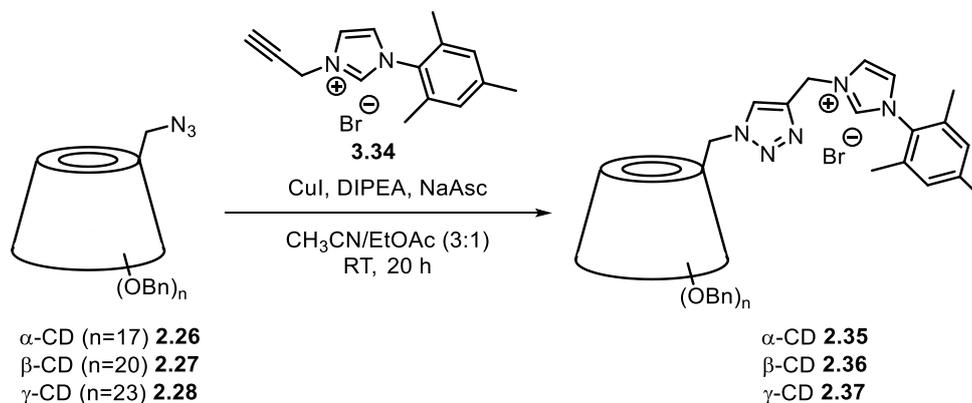
	1-H	2-H	3-H	5-H
2.35	9.35	7.75	7.35	8.11
2.36	9.07	7.64	7.30	8.03
2.37	9.16	7.64	7.36	8.07

Es wurde jeweils nur ein Signal für das Triazolproton (5-H) und für das 1-H am Imidazol festgestellt, was auf die Bildung nur eines Regioisomers hindeutet. Generell zeigen alle Verbindungen unabhängig von der Cyclodextrin-Einheit ähnliche chemische Verschiebungen. Dies deutet ebenfalls auf die gleiche Regioselektivität hin. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die ¹H-¹⁵N-HMBC-Spektren und die jeweiligen Kopplungsmuster der gemessenen Verbindungen gelegt. Mit der indirekten Methode können die Kopplungen zwischen Stickstoffatomen und Protonen detektiert werden. Diese Methode ist ein nützliches Werkzeug zur Strukturaufklärung von stickstoffhaltigen organischen Molekülen. Um eine bessere Aussage über die Regioselektivität der RuAAC-Reaktion zu treffen, wurden die Cyclodextrin-Azide **2.26**, **2.27** und **2.28** mit der Alkin-Komponente **2.34** mit der Kupfer-katalysierten Methode verknüpft, da bei der CuAAC nur 1,4-disubstituierte Triazole erhalten werden. Dabei

¹⁴² I. Versinskaite, *Darstellung von Triazol-verknüpften NHC-Gold-Komplexen mittels Ruthenium-katalysierter Cycloaddition*, Masterarbeit, TU Dortmund, **2016**.

¹⁴³ H. Sak, *β -Cyclodextrin-basierte N-Heterocyclische Carben-Gold(I)-Komplexe*, Dissertation, TU Dortmund, **2018**.

wurde die Methode von SAK verwendet und unter Einsatz von Kupfer(I)-iodid, DIPEA und Natriumascorbat wurden die 1,4-Regioisomere erhalten (Schema 2.14).



Schema 2.14: CuAAC zur Synthese von **2.35**, **2.36** und **2.37**.

Folglich wurden die 2D-NMR-Spektren der RuAAC und CuAAC miteinander verglichen und die Regioselektivität der Reaktionen bestimmt. Als Beispiel sind die aufgenommenen ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektren der Kupfer- und Ruthenium-katalysierten Reaktionen für das β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.36** in Abbildung 2.8 gezeigt.

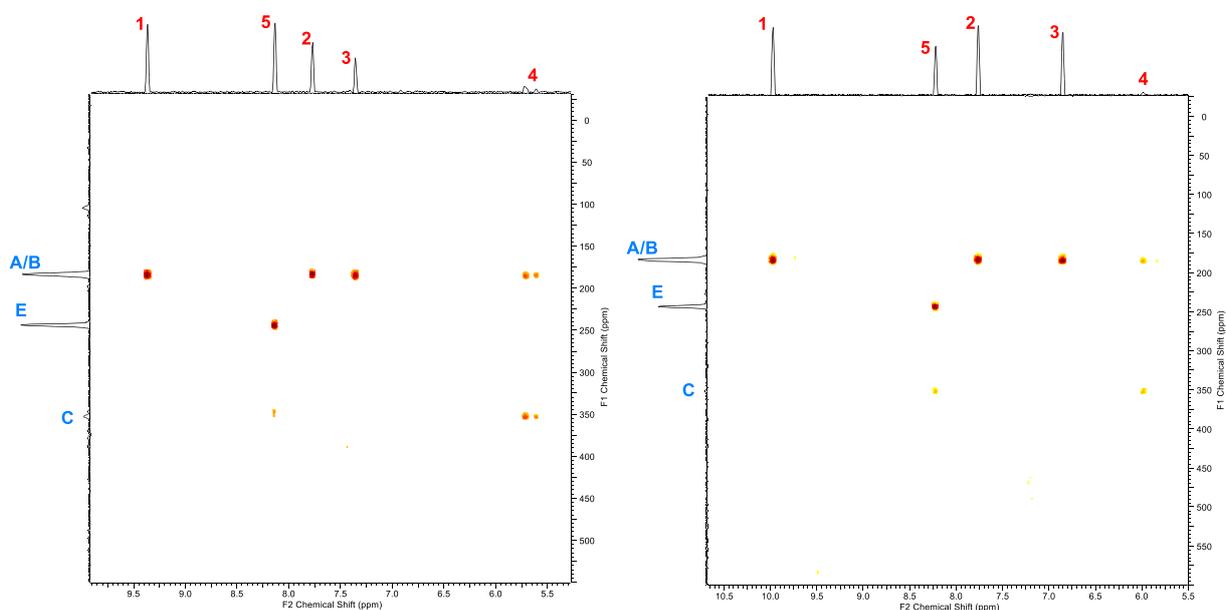


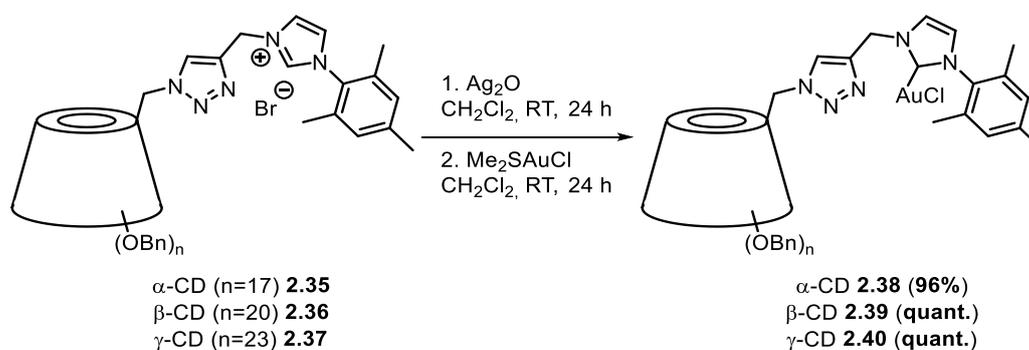
Abbildung 2.8: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektren von RuAAC (links) und CuAAC (rechts) der Verbindung **2.36**.

In den beiden 2D-Spektren sind gleiche Kopplungsmuster zu sehen, wodurch die Bildung der 1,4-verknüpften Triazolverbindung **2.38** bei der Ruthenium-katalysierten Cycloaddition bestätigt werden kann. Es bestehen Kopplungen der Stickstoffatome A und B der Imidazol-Einheit mit den aromatischen Imidazolprotonen 1, 2 und 3 sowie mit den diastereotopen Wasserstoffatomen der benachbarten CH_2 -Gruppe 4. Des Weiteren ist eine Kopplung des Stickstoffatoms E der Triazol-Einheit mit dem Triazolproton (5-H) zu erkennen. Eine

Interaktion zu den benachbarten Protonen der CH₂-Gruppe 6 wurde nicht detektiert, dies könnte durch die zu geringe Kopplungskonstante erklärt werden. Zusätzlich bestehen weitere Kopplungen zwischen dem Stickstoffatom C mit dem Triazolproton (5-H) und der Protonen der CH₂-Gruppe 4 an der Imidazol-Komponente.

Mittels Ruthenium-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition konnten alle drei Cyclodextrin-Azide **2.26**, **2.27** und **2.28** selektiv mit einem Alkin-funktionalisierten Imidazoliumsalz **2.34** unter Erhalt von 1,4-Triazol-verknüpften Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **2.35**, **2.36** und **2.37** umgesetzt werden.

Im weiteren Verlauf wurden die Cyclodextrin-basierten Imidazoliumsalze **2.35**, **2.36** und **3.37** durch die Transmetallierung nach NOLAN zu Goldkomplexen **2.38**, **2.39** und **2.40** umgesetzt (Schema 2.15).



Schema 2.15: Darstellung von Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen **2.38**, **2.39** und **2.40**.

Der α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.38** konnte in einer sehr guten Ausbeute von 96%, der β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.39** in einer quantitativen Ausbeute und der γ -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)komplex **2.40** ebenfalls in einer quantitativen Ausbeute dargestellt werden. Die Charakterisierung der Goldkomplexe erfolgte anhand der NMR- und Massenspektren. Im ¹H-NMR-Spektrum und 2D-NMR-Spektrum (¹H/¹⁵N) konnte durch das Fehlen der Signale bei $\delta \approx 9$ der Imidazoliumprotonen die Bildung der Goldkomplexe festgestellt werden. Des Weiteren konnten durch die aufgenommenen Massenspektren folgende Massen der isolierten Goldkomplexe **2.38**, **2.39** und **2.40** erhalten werden:

Tabelle 2.4: Ergebnisse der Massenspektrometrie für **2.38**, **2.39** und **2.40**.

	[M+Na] ⁺	berechnet	gemessen
2.38	C ₁₇₀ H ₁₇₇ AuClN ₅ NaO ₂₉ ⁺	3007.1776	3007.1644
2.39	C ₁₉₇ H ₂₀₅ AuClN ₅ NaO ₃₄ ⁺	3439.3712	3439.3663
2.40	C ₂₂₄ H ₂₃₃ AuClN ₅ NaO ₃₉ ⁺	3871.5649	3871.5486

Die hier dargestellten Goldkomplexe **2.38**, **2.39** und **2.40** wurden auf ihre katalytische Aktivität und Selektivität in der Cycloisomerisierung von prochiralen Hydroxyallen untersucht. Die Ergebnisse der Goldkatalyse werden in Kapitel 3 vorgestellt und diskutiert.

Zusätzlich sollte die Struktur der dargestellten Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen über Ionenmobilitätsspektrometrie untersucht werden. Erste Untersuchungen in der Arbeitsgruppe KRAUSE wurden von L. SASSENSCHEIDT vorgestellt, wobei anhand Ionenmobilitätsmessungen und DOSY-NMR-Messungen, die mittels RuAAC 1,4- und 1,5-verknüpften permethylierten Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe schon als Out-Konformere charakterisiert wurden.¹⁴⁴ Hierbei sollte ebenfalls die Lage des Linkers am Cyclodextrin ermittelt werden und ob sich bei den benzylierten Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen um das In- oder Out-Konformer handelt (Abbildung 2.9).

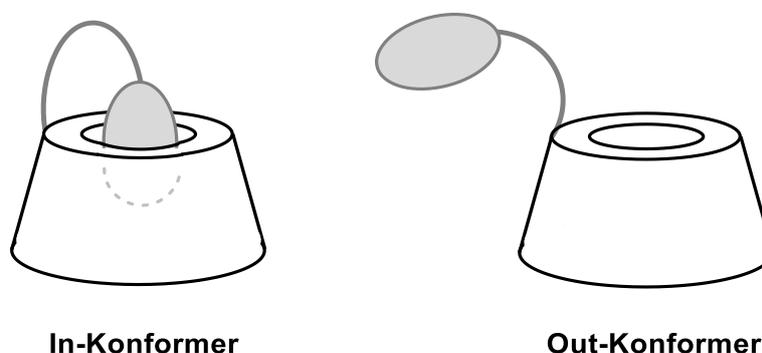


Abbildung 2.9: Schematische Darstellung der beiden Konformere.

Anhand des gemessenen CCS-Wertes mittels Ionenmobilitätsspektrometrie kann dann der Radius r_1 des Moleküls unter der Annahme einer kugelförmigen Struktur über die Gleichung 1 bestimmt werden.

$$CCS = \pi (r_1 + r_2)^2 \quad (1)$$

Für Radius r_2 wird in diesem Fall der kinetische Radius von Stickstoff von 1.82 Å verwendet und über die Gleichung 2 kann der kinetische Radius des Moleküls r_c ermittelt werden.

$$r_c = \sqrt{\frac{CCS}{\pi}} - r_N \quad (2)$$

¹⁴⁴ L. Sassenscheidt, *Synthese und Untersuchung von β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen*, Masterarbeit, TU Dortmund, 2020.

Neben der Messung von α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.38** wurden ebenso die Vorläufermoleküle **2.26** und **2.35** gemessen, um anhand eines Vergleichs die Konformation des Linkers am Cyclodextrin besser zu deuten.

Tabelle 2.5: CCS-Messwerte und Radien der Verbindungen **2.17**, **2.26**, **2.35** und **2.38**.

	CCS	Kinetischer Radius r_c	Kinetischer Durchmesser d_c
PBn-α-CD 2.17	547.6 Å ²	11.38 Å	22.77 Å
PBn-α-CD-Azid 2.26	527.6 Å ²	11.14 Å	22.28 Å
PBn-α-CD-Imidazoliumsalz 2.35	578.8 Å ²	11.75 Å	23.51 Å
PBn-α-CD-NHC-AuCl 2.38	579.2 Å ²	11.76 Å	23.52 Å

Ausgehend vom gemessenen CCS-Wert des perbenzylierten α -Cyclodextrin **2.17** und dem resultierenden Radius von 11.38 Å nimmt zunächst der Stoßquerschnitt CCS bei dem perbenzylierten α -Cyclodextrin-Azid **2.26** wie erwartet ab, da durch den Austausch einer Benzyl-Gruppe das Molekül kleiner wird und so ein Radius von 11.14 Å erhalten wird. Nach Einführung des NHC-Linkers steigt der gemessene CCS-Wert und für den kinetischen Radius des PBn- α -CD-Imidazoliumsalzes **2.35** ergibt sich nur ein Wert von 11.75 Å. Anschließend konnte ein sehr geringer Anstieg des der Stoßquerschnitts CCS bei der Messung des entsprechenden Goldkomplexes **2.38** erhalten werden, wodurch der gleiche Kinetische Radius resultiert. Für die Verbindungen **2.35** und **2.38** wurden jeweils nur ein Wert erhalten, womit mehrere Konformere in der Gasphase nicht festgestellt werden konnten. Auf Grund der Messergebnisse kann angenommen werden, dass der NHC-Linker nicht in der Kavität, sondern außerhalb des Cyclodextrin-Hohlraumes liegt. Wäre das Imidazolium-Fragment im Cyclodextrin, sollte der Größenunterschied kleiner ausfallen. Jedoch kann der NHC-Baustein über der Kavität sich befinden, wodurch nach der Umsetzung zum Goldkomplex **2.38** die Goldspezies in dem Hohlraum ist. Diese Annahme würde die sehr geringe Zunahme des CCS-Wertes und der entsprechende unveränderte Radius stützen. Insgesamt liegt aber der Goldkomplex **2.38** in der Out-Konformation vor.

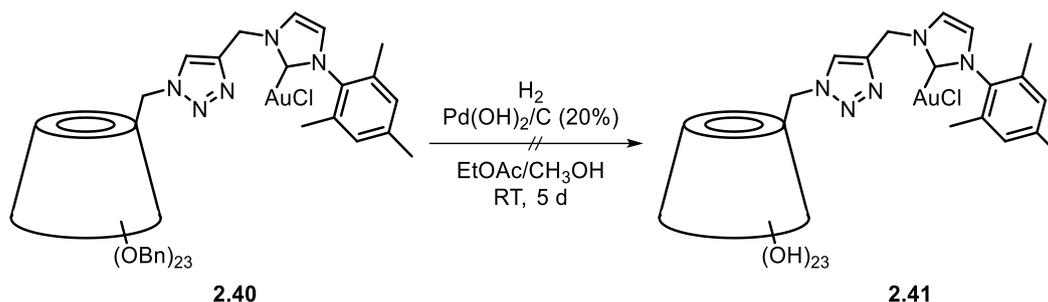
Um die Ergebnisse besser einordnen zu können, wurde auch der benzylierte β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.39** gemessen. Wie auch zuvor wurden die Vorläufermoleküle **2.18**, **2.27** und **2.36** ebenfalls mit betrachtet. In Tabelle 2.6 wurden die gemessenen CCS-Messwerte mit den berechneten Radien r_c zusammengefasst:

Tabelle 2.6: CCS-Messwerte und Radien der Verbindungen 2.18, 2.27, 2.36 und 2.39.

	CCS	Kinetischer Radius r_c	Kinetischer Durchmesser d_c
PBn-β-CD 2.18	609.3 Å ²	12.11 Å	24.22 Å
PBn-β-CD-Azid 2.27	594.4 Å ²	11.94 Å	23.87 Å
PBn-β-CD-Imidazoliumsalz 2.36	618.5 Å ²	12.21 Å	24.42 Å
	622.4 Å ²	12.26 Å	24.52 Å
PBn-β-CD-NHC-AuCl 2.39	617.9 Å ²	12.20 Å	24.40 Å
	623.6 Å ²	12.27 Å	24.54 Å

Ausgehend vom perbenzylierten β -Cyclodextrin mit dem CCS-Wert von 609.3 Å² und dem Radius 12.11 Å wurde bei dem Vorläufer **2.36** des Goldkomplexes zwei Signale mit nur einer geringen Zunahme des Stoßquerschnitts gemessen, wodurch die resultierenden Radien bei 12.21 und 12.26 Å liegen und nur einen geringen Unterschied zum Radius des PBn- β -Cyclodextrins aufweisen. Folglich sind in der Gasphase zwei Konformere vorhanden. Aufgrund der Messergebnisse ist ein In-Konformer denkbar, bei dem sich der NHC-Linker in der Kavität befindet. Auch bei der Messung des CCS-Wertes des Goldkomplexes **2.39** konnte keine Zunahme des Stoßquerschnitts bzw. des Radius festgestellt werden. Hierbei wurden ebenfalls zwei Signale beobachtet und somit zwei CCS-Werte erhalten. Die Radien liegen mit 12.20 und 12.27 Å in der gleichen Größenordnung wie bei dem Vorläufermolekül **2.36**. Dies könnte auf ein In-Konformer hindeuten. Auch durch den Vergleich der Messdaten der beiden Goldkomplexe **2.38** und **2.39** wird deutlich, dass die Größenunterschiede zum β -CD-Komplex geringer ausfallen. Da die Kavität eines β -Cyclodextrins größer ist, besteht die Möglichkeit, dass das NHC-Gold-Fragment besser in den Hohlraum passt und somit es vollständig oder teilweise in der Kavität liegt. Um dies genau zu klären, ist hier die Ionenmobilitätsspektrometrie nicht ausreichend, wodurch noch weitere Messverfahren zur Bestimmung der Molekülgröße herangezogen werden sollten. Eine Möglichkeit wäre die Untersuchung mittels eines DOSY-NMRs, bei dem das Diffusionsverhalten eines Moleküls durch eine 2D-NMR-Methode bestimmt wird und durch weitere Berechnungen der hydrodynamische Radius und somit die Größe eines Moleküls erhalten werden kann.

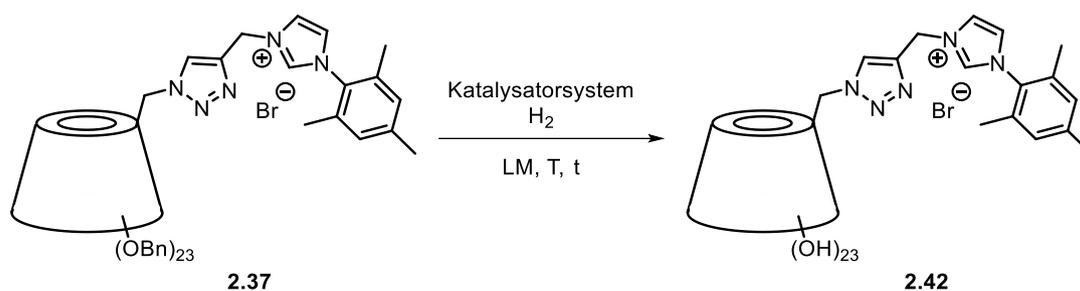
Im Hinblick auf die Nachhaltigkeit und Wiederverwendbarkeit der Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe sollten diese eine gute Wasserlöslichkeit vorweisen. Aus diesem Grund wurde versucht, die Benzylgruppen am Cyclodextrin vollständig abzuspalten und wieder freie Hydroxy-Gruppen zu erhalten. Dazu sollte die Palladium-hydrogenolytische Debenzylierung verwendet werden. Unter dem Einsatz von $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (15 mol% pro Bn-Gruppe) wurde versucht, zunächst unter Wasserstoffatmosphäre die Abspaltung der Benzylgruppen an der Goldverbindung **2.40** durchzuführen (Schema 2.16).



Schema 2.16: Vollständiger Debenzylierungsversuch des Goldkomplexes 2.40.

Die gewählten Bedingungen der Debenzylierungsreaktion führten nicht zu dem gewünschten γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.41**, sondern anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnte festgestellt werden, dass das Gold am NHC-Liganden abgespalten wurde. Außerdem konnten immer noch Signale für vorhandene Benzylgruppen detektiert werden. Somit zeigte sich, dass die angewandte Methode zur Debenzylierung der Cyclodextrin-Einheit zu harsch und der Goldkomplex nicht robust genug ist.

Um trotzdem die Hydrophilie der Cyclodextrin-basierten Goldkomplexe zu gewährleisten, wurde eine neue Synthesestrategie gewählt. Dabei sollten zuerst die Cyclodextrin-NHC-Vorläufer mit freien Hydroxy-Gruppen dargestellt werden und im Folgenden zu wasserlöslichen Goldkomplexen umgesetzt werden. Durch die gezielte Optimierung der Debenzylierungsbedingungen sollten möglichst hohe Ausbeuten und kurze Reaktionszeiten erreicht werden. Dabei wurde zunächst das benzylierte γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.37** als Substrat eingesetzt. In Tabelle 2.7 sind die verwendeten Reaktionsbedingungen mit erhaltenen Reaktionszeiten und Ausbeuten zusammengefasst.


Tabelle 2.7: Durchgeführte Optimierungen der Debenzylierung von 2.37.

Eintrag	Katalysatorsystem	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	Pd(OH) ₂ /C ^[a]	THF/AcOH/H ₂ O (5:1:1)	RT	5 d	0%
2	Pd(OH) ₂ /C ^[b] , TFA ^[c]	EtOAc/CH ₃ OH (1:1)	50 °C	3 d	88%
3	Pd(OH) ₂ /C ^[b] , Pd/C ^[b] , TFA ^[c]	EtOAc/CH ₃ OH (1:1)	50 °C	2 d	74%
4	Pd(OH) ₂ /C ^[a] , TFA ^[c]	THF/CH ₃ OH/H ₂ O (4:2:1)	50 °C	2 d	quant.

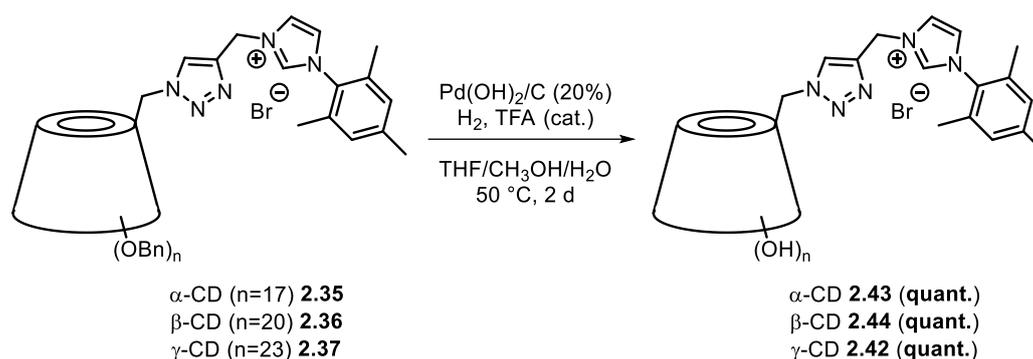
[a] 25 mol% an Pd-Katalysator auf Kohle pro Bn-Gruppe; [b] 15 mol% an Pd-Katalysator auf Kohle pro Bn-Gruppe;

[c] 5 mol% pro Bn-Gruppe.

Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie erfasst. Sobald ein vollständiger Umsatz des Substrats **2.37** festgestellt wurde, wurde die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet. Bei den ersten Voruntersuchungen, bei denen verschiedene Palladium-Katalysatoren wie Pd(OH)₂/C und Pd/C verwendet wurden, zeigte der Palladium-Katalysator Pd(OH)₂/C die beste Reaktivität mit der kürzesten Reaktionszeit. Aus diesem Grund wurde zunächst nur der Pd(OH)₂/C berücksichtigt. Die Reaktion wurde in einem Lösungsmittelgemisch THF/AcOH/H₂O (5:1:1) bei Raumtemperatur fünf Tage durchgeführt (Eintrag 1). Dabei konnte das vollständig debenzylierte Produkt **2.42** nicht erhalten werden. Im ¹H-NMR-Spektrum konnten immer noch Signale bei δ ≈ 7 den Benzyl-Gruppen zugeordnet werden. Des Weiteren konnte anhand der Massenspektrometrie mehrere Massen von immer noch teilweise benzylierten Verbindungen festgestellt werden. Folglich wurde ein weiteres Lösungsmittelgemisch untersucht. Um die Reaktionszeit zu verkürzen, wurde die Reaktionstemperatur auf 50 °C erhöht. Die Debenzylierung in EtOAc/CH₃OH (1:1) lieferte das Produkt **2.42** nach drei Tagen in einer sehr guten Ausbeute von 88%. In einer Publikation von Li *et al.* wurde beschrieben, dass die Kombination beider Katalysatoren Pd(OH)₂/C und Pd/C die von ihnen getesteten Debenzylierungsreaktionen enorm beschleunigte.¹⁴⁵ Demzufolge

¹⁴⁵ Y. Li, G. Manickam, A. Ghoshal, P. Subramaniam, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 925–928.

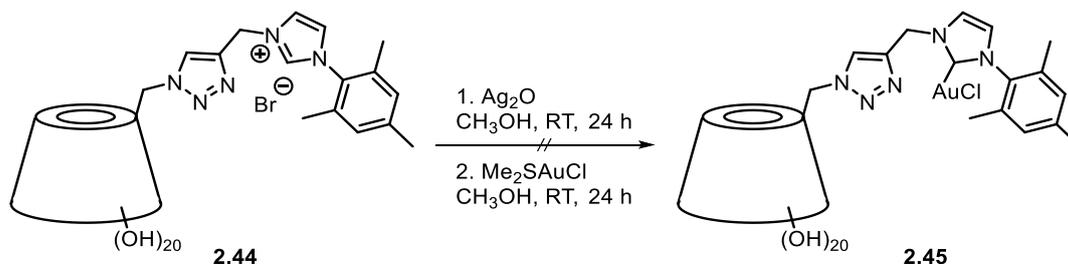
wurde auch die Kombination der beiden Palladium-Katalysatoren angewandt, wodurch schon nach zwei Tagen ein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte (Eintrag 3). Die debenzilyerte Verbindung **2.42** konnte jedoch durch einen Ausbeutenverlust in einer Ausbeute von 74% erhalten werden. Im Eintrag 4 wurde dann die Reaktion mit 25 mol% Pd(OH)₂/C pro Bn-Gruppe in THF/CH₃OH/H₂O (4:2:1) bei 50 °C durchgeführt. Nach zwei Tagen konnte eine quantitative Ausbeute des γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.42** erhalten werden. Die optimierten Debenzilyierungsbedingungen konnten anschließend bei restlichen perbenzilyerten Cyclodextrin-Imidazoliumsalzen **2.35** und **2.36** angewandt werden (Schema 2.17).



Schema 2.17: Debenzilyierungen der Verbindungen **2.35**, **3.36** und **3.37**.

Alle drei debenzilyerten Cyclodextrin-Imidazoliumsalze **2.42**, **2.43** und **2.44** konnten in quantitativen Ausbeuten erhalten werden.

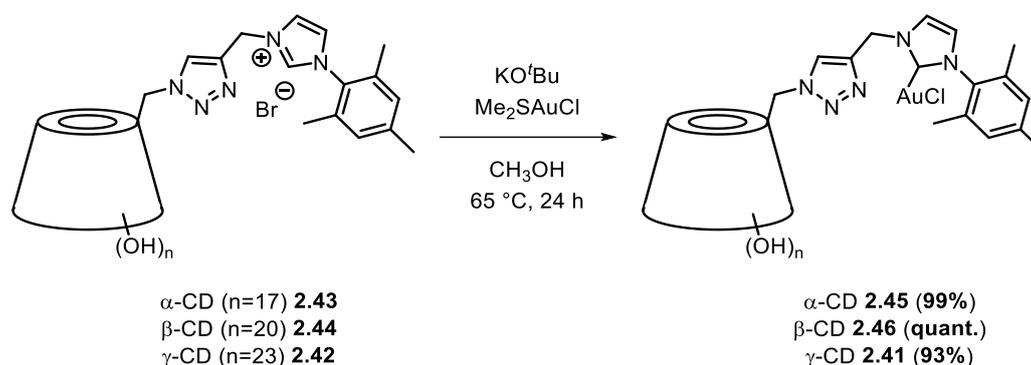
Aufgrund der geringen Löslichkeit der Cyclodextrin-basierten Imidazoliumsalzen **2.42**, **2.43** und **2.44** in organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan, in der die Transmetallierung nach NOLAN normalerweise durchgeführt wird, wurde zunächst der Versuch unternommen, die Aurierung in Methanol durchzuführen. Dabei wurde zunächst der β -Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **2.44** in Methanol gelöst und mit Silber(I)-oxid versetzt, um den entsprechenden Silberkomplex zu erzeugen. Anschließend wurde die Transmetallierung mit Dimethylsulfidgold(I)-chlorid durchgeführt (Schema 2.18)



Schema 2.18: Darstellungsversuch eines wasserlöslichen β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.45**.

Die Darstellungsmethode blieb erfolglos, wobei nur das eingesetzte Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.44** wiedergewonnen werden konnte. Methanol als Lösungsmittel erwies sich

für die Aurierung als ungeeignet, da es bei der Reaktionsdurchführung zur Reduktion der Goldverbindung kam. Dies wurde anhand eines Goldspiegels am Kolbenrand festgestellt. Eine alternative Synthesemöglichkeit von Goldkomplexen bietet die *in-situ*-Erzeugung eines freien Carbens mit starken Basen und ihre anschließende Umsetzung mit einer Goldverbindung wie Dimethylsulfidgold(I)-chlorid. Hierzu konnte schon in der Arbeitsgruppe KRAUSE von BELGER mit dieser Methode die Darstellung von ammoniumsalzverknüpften IMesAuCl-Komplexen realisiert werden.¹⁰² Unter Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat und Me₂SAuCl in Methanol konnten die Umsetzungen der Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **2.42**, **2.43** und **2.44** zu entsprechenden Goldkomplexen **2.41**, **2.45** und **2.46** erfolgen (Schema 2.19).



Schema 2.19: Darstellung der wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-AuCl-Komplexe **2.41**, **2.45** und **2.46**.

Die Synthese des α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.45** ergab eine Ausbeute von 99%. Der β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.46** konnte in einer quantitativen Ausbeute und die γ -Cyclodextrin-NHC-Goldverbindung **2.41** in einer sehr guten Ausbeute von 93% isoliert werden. Die Analyse der Goldkomplexe **2.41**, **2.45** und **2.46** erfolgte anhand der NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie. Die Analyseergebnisse können aus dem Experimentellen Teil (Abschnitt 2.5.2) entnommen werden. Zudem wurde eine gute Wasserlöslichkeit der Goldverbindungen **2.41**, **2.45** und **2.46** festgestellt, wodurch ihre katalytische Aktivität sowie ihre Wiederverwendbarkeit in der Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure in Wasser untersucht wurde. Die Ergebnisse werden im Abschnitt 2.3.5 vorgestellt.

Um das Löslichkeitsprofil der Goldkomplexe erneut zu verändern, besteht die Möglichkeit die Cyclodextrin-Einheit weiter zu modifizieren. So kann durch eine Methylierung der freien Hydroxy-Gruppen die Hydrophilie bewahrt und zusätzlich eine Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln gewonnen werden. Dabei kann die Methylierung vollständig oder nur teilweise durchgeführt werden, wodurch permethylierte sowie *Random*-methylierte Cyclodextrin-Derivate synthetisiert werden können. In dieser Arbeit lag der Fokus auf den persubstituierten Verbindungen. Zunächst wurde versucht, die debenzilylierten Cyclodextrin-Imidazoliumsalze

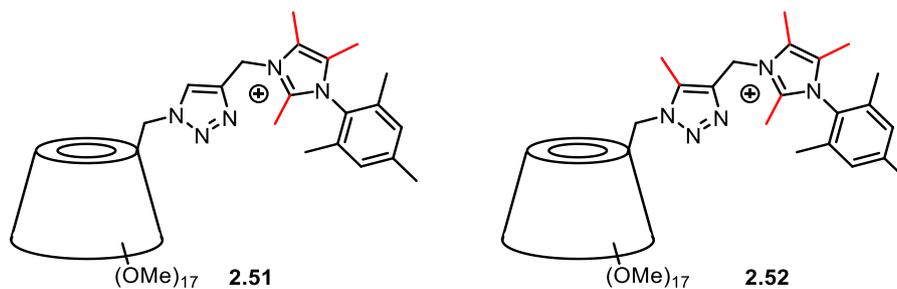
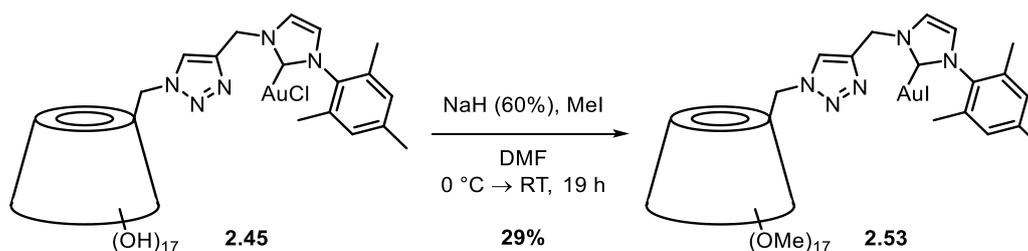


Abbildung 2.11: Methylierte Verbindungen 2.51 und 2.52.

Somit konnte gezeigt werden, dass die Methylierung mit Methyljodid und Natriumhydrid für die Cyclodextrin-Imidazoliumsalze nicht geeignet ist, da nicht nur die Cyclodextrin-Einheit, sondern auch der Imidazol-Linker sowie die Triazol-Einheit methyliert werden.

Eine alternative Strategie ist die Methylierung von Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen. So wurde der α -CD-NHC-Goldkomplex **2.45** in DMF gelöst und mit Natriumhydrid (1.5 eq. pro OH-Gruppe) und Methyljodid (2.0 eq. pro OH-Gruppe) umgesetzt (Schema 2.21).



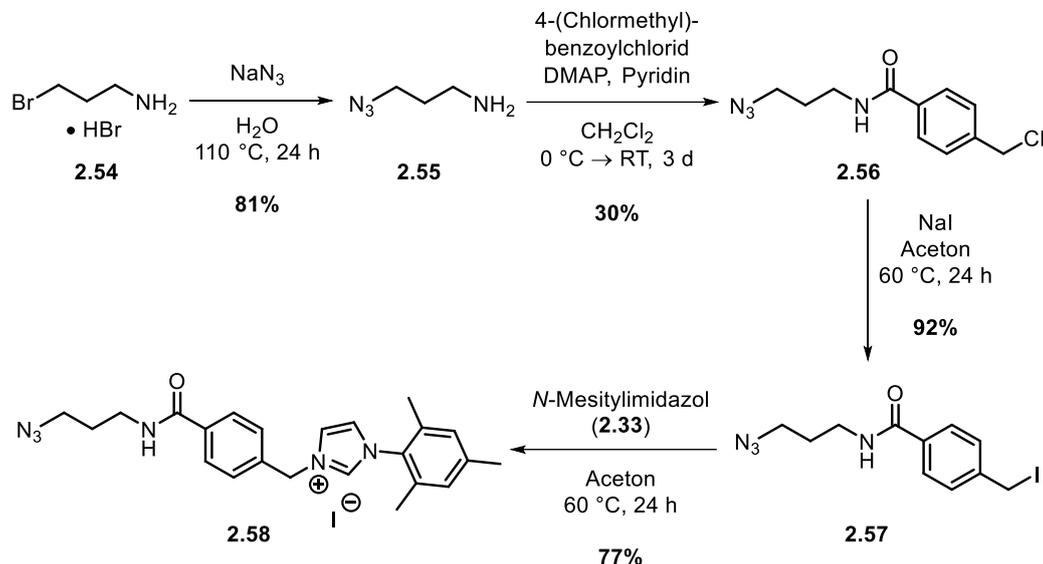
Schema 2.21: Methylierung des α -Cyclodextrin-NHC-Gold-Komplexes 2.45.

Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der permethylierte α -Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplex **2.53** in einer Ausbeute von 29% isoliert werden. Die geringe Ausbeute ergibt sich durch die Labilität der Goldverbindungen **2.45** und **2.53**, wodurch auch Nebenreaktionen, wie die Methylierung des Imidazolsalzes, ablaufen können. Die Charakterisierung der methylierten Gold(I)-Verbindung **2.45** erfolgte mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie. Die analytischen Daten können aus dem Experimentellen Teil (Abschnitt 2.5.2) entnommen werden.

Hiermit konnte eine Syntheseroute zur Darstellung einer permethylierten α -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)-Verbindung ausgehend von α -Cyclodextrin über mehreren Stufen gezeigt werden. Ein Versuch zur Synthese von permethylierten β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen wurde nicht unternommen, da ein effizienter Syntheseweg mittels Kupfer-katalysierter Cycloaddition schon von SAK bekannt ist.⁵⁴

2.3.3 RuAAC von Alkin-CD mit Azid-NHC-Vorläufer I

Als Reaktionspartner für die Alkin-funktionalisierten Cyclodextrine **2.29**, **2.30** und **2.31** wurde ein Azid-funktionalisiertes Imidazoliumsalz **2.58** über vier Stufen dargestellt (Schema 2.22).¹³⁶

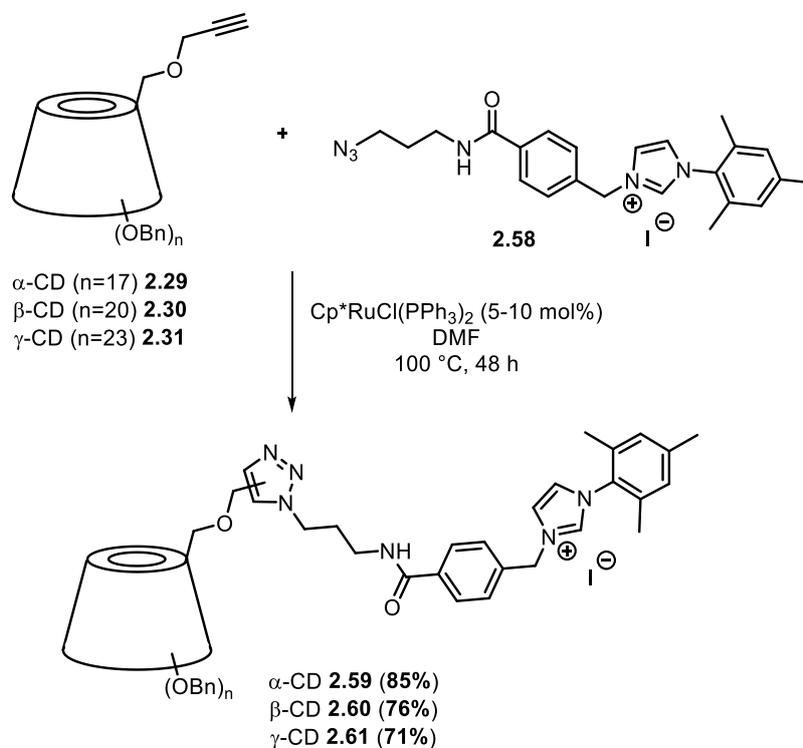


Schema 2.22: Syntheseroute zur Darstellung des Imidazoliumsalzes **2.58**.

Zuerst wurde eine nucleophile Substitution des 3-Brompropanamins (**2.54**) durchgeführt, indem Natriumazid zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Rückfluss für 24 h erhitzt wurde. Dabei konnte das Azidopropanamin (**2.55**) in einer Ausbeute von 81% erhalten werden. Anschließend wurde zur Verknüpfung eine Variante der SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion durchgeführt, die sogenannte EINHORN-Methode, bei der DMAP als nucleophiler Katalysator verwendet wird. Das 4-(Chlormethyl)benzoylchlorid wurde mit dem Azidopropanamin (**2.55**) in Gegenwart von Pyridin als Base zum *N*-(3-Azidopropyl)-4-(chlormethyl)benzamid (**2.56**) in einer Ausbeute von 30% umgesetzt. Als nächstes erfolgte der Austausch des Chlorids mit Iodid, um eine bessere Abgangsgruppe zu erzeugen. Dabei wurde die FINKELSTEIN-Reaktion durchgeführt, bei der das Produkt *N*-(3-Azidopropyl)-4-(iodmethyl)benzamid (**2.57**) in einer Ausbeute von 92% dargestellt werden konnte. Durch eine weitere nucleophile Substitution durch Umsetzung der Azid-Verbindung **2.57** und *N*-Mesitylimidazol **2.33** konnte das Azido-Imidazoliumsalz **2.58** mit einer guten Ausbeute von 77% erhalten werden.

Die benzylierten Alkin-Cyclodextrine **2.29**, **2.30** und **2.31** konnten dann durch die Ruthenium-katalysierten 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem Azid-funktionalisierten NHC-Vorläufer **2.58** unter Bildung der disubstituierten Triazolprodukte **2.59**, **2.60** und **2.61** verknüpft werden. Zunächst wurden Voruntersuchungen durchgeführt, bei denen die Temperatur, die Stöchiometrie der eingesetzten Komponenten und die Katalysatorbeladung variiert wurden. Als

Katalysator wurde der $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ verwendet. Daraus resultierte, dass die Reaktion optimal in DMF bei 100 °C mit einem Überschuss an Imidazoliumsalz **2.58** (2-5 eq.) und bei einer Katalysatormenge von 5-10 mol% abläuft (Schema 2.23).



Schema 2.23: RuAAC der Cyclodextrin-Imidazoliumsalze **2.59**, **2.60** und **2.61**.

Das α -Cyclodextrin-Alkin **2.29** wurde mit 5 eq. des Azido-Imidazoliumsalzes **2.58** sowie mit 10 mol% an $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ zwei Tage bei 100 °C zum Triazolprodukt **2.59** umgesetzt und in einer Ausbeute von 85% erhalten. Während für das β -Cyclodextrin-Alkin **2.30** eine Katalysatorbeladung von 5 mol% und 2 eq. der Azid-Verbindung **2.58** ausreichend waren und eine gute Ausbeute von 76% erreicht wurde, wurde bei der RuAAC des γ -Cyclodextrins **2.31** die Katalysatormenge wieder auf 10 mol% angehoben. Das γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.61** konnte in einer guten Ausbeute von 71% isoliert werden. Um die Ausbeute weiter zu steigern, wurden die Reaktionen bei 120 °C durchgeführt. Die Temperaturerhöhung führte bei allen Ruthenium-katalysierten Reaktionen zur Minderung der Ausbeute. Zudem wurden bei den Umsetzungen von β - und γ -Cyclodextrin-Alkinen **2.60** und **2.61** mit 5 eq. der Azid-Komponente **2.58** geringere Ausbeuten erhalten. Eine Erklärung könnte die Deaktivierung des Rutheniumkatalysators sein, denn Azide können mit dem Ru-Komplex zu katalytisch inaktiven Tetraazadien-Komplexen **2.62** reagieren, wodurch eine Triazolbildung nicht mehr möglich ist (Abbildung 2.12).¹³⁸

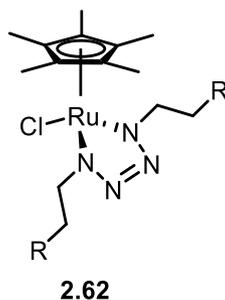


Abbildung 2.12: Struktur des katalytisch inaktiven Tetraazadien-Komplexes.

Da das α -Cyclodextrin-Alkin **2.59** kleiner als die übrigen Cyclodextrine ist, ist die Koordination an das Ruthenium wahrscheinlich sterisch weniger gehindert. Bei der Reaktionsführung ist deshalb die Reihenfolge bei der Zugabe der Komponenten entscheidend. Der Katalysator wird immer mit dem Alkin vorab gelöst, um eine Koordination an das Ruthenium-Zentrum zu ermöglichen und erst dann werden die Azide hinzugefügt.

Die Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **2.59**, **2.60** und **2.61** konnten mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie vollständig charakterisiert werden. SAK konnte bei der Verwendung der Ruthenium-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition zur Darstellung des Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes eine hohe Regioselektivität aufzeigen, indem sie nur das 1,5-Regioisomer erhalten hat. Dabei verwendete sie das gleiche Imidazoliumsalz **2.58** und setzte dieses mit einem methylierten Cyclodextrin-Alkin um. Gegen die Erwartungen wurden die Produkte der RuAAC in diesem Fall nicht als reine 1,5-Regioisomere, sondern als Gemische aus beiden disubstituierten Produkte erhalten. Besonders auffällig war das im Tieffeld für das Carben-Proton zwei Signale bei einer chemischen Verschiebung von $\delta \approx 10$ festgestellt wurden. Zudem wurden ebenfalls zwei Signale für das Triazol-Proton ermittelt. Die Regioselektivität konnte mit Hilfe von ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektroskopie geklärt werden. Anhand der Kopplungsmuster und der entsprechenden chemischen Verschiebungen der Protonen konnten so die 1,4- und 1,5-disubstituierten Triazolprodukte identifiziert werden. Als Beispiel wurde das 2D-NMR-Spektrum der Verbindung **2.60** in Abbildung 2.13 dargestellt.

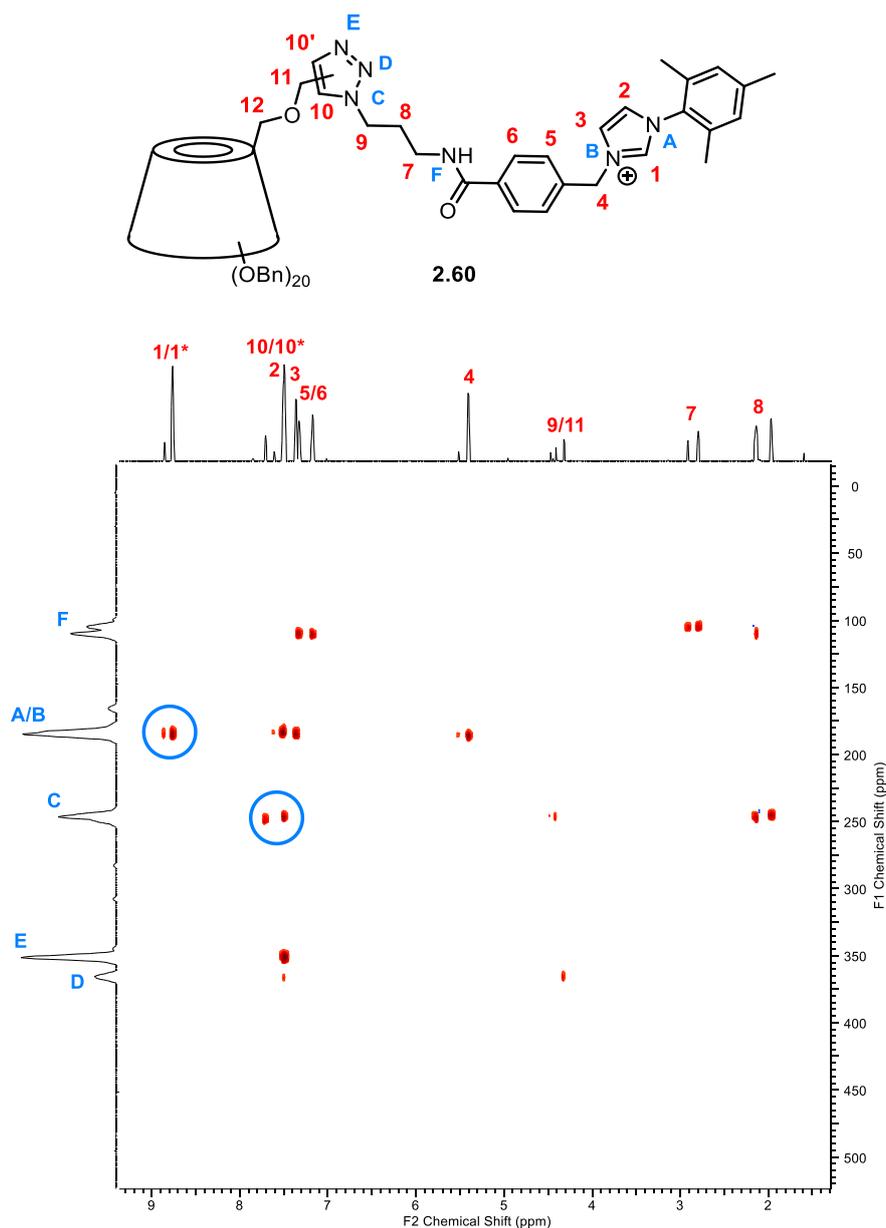
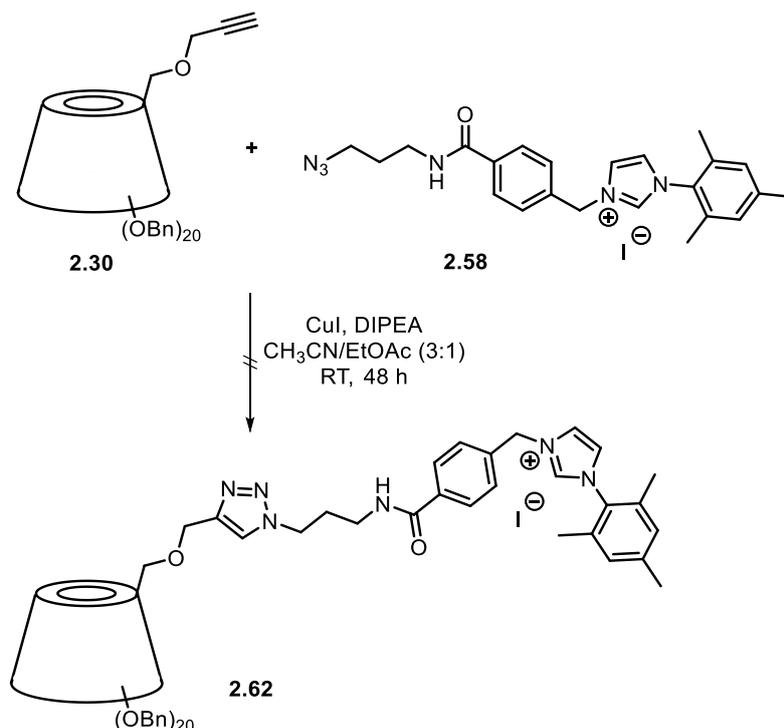


Abbildung 2.13: ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektrum der Verbindung **2.60**.

Aus dem ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektrum können die Kopplungen zwischen den Stickstoffatomen und den Protonen entnommen werden, wodurch deutlich wird, dass sich bei der synthetisierten Verbindung **2.60**, um ein Regioisomerengemisch handelt. Bei der Betrachtung der Kopplung zwischen den Stickstoffatomen A/B des Imidazolrings mit den Imidazolprotonen 1/1*, 2 und 3 wird ersichtlich, dass zwei Imidazolverbindungen erhalten wurden. Des Weiteren ist eine starke Interaktion des Stickstoffatoms C des Triazols mit zwei Triazolprotonen 10 und 10* sichtbar, wodurch zwei Triazolverbindungen entstanden sein müssen. Zudem zeigt sich eine intensive Kopplung zwischen dem Stickstoffatom E und dem Wasserstoffatom am Triazol, die für das 1,5-Regioisomere sprechen würde. Um das Hauptisomer eindeutig zu ermitteln, besteht die Möglichkeit, die beiden Komponenten **2.58**

und **2.30** mittels Kupfer-katalysierter Cycloaddition zu verknüpfen und durch den Vergleich der 2D-NMR-Spektren des 1,4-Regioisomers und des Gemisches kann das Verhältnis und die Zuordnung genau erfolgen. Somit wurde versucht, das benzylierte Alkin-Cyclodextrin **2.30** mit dem Imidazoliumsalz **2.58** unter der Verwendung der publizierten Reaktionsbedingungen nach SAK zu verknüpfen. Die Kupfer-katalysierte Methode erfolgte mit Kupfer(I)-iodid und DIPEA in einem Acetonitril/Ethylacetat-Gemisch (3:1) bei Raumtemperatur (Schema 2.24).



Schema 2.24: Darstellungsversuch von **2.62** mittels CuAAC nach SAK.

Nach säulenchromatographischer Trennung konnte leider die Triazolverbindung **2.62** nicht erhalten werden. Auch ein weiterer Versuch mit Kupfer(I)-iodid, DIPEA und Natriumascorbat in entgastem Lösungsmittelgemisch DMF/H₂O (1:1) und einer Temperaturerhöhung auf 50 °C führte nicht zu dem gewünschtem Produkt **2.62**. Somit wurde zur Bestimmung des Hauptisomers auf die Arbeit von SAK zurückgegriffen und versucht durch den Vergleich der Kopplungsmuster bei 1,4- und 1,5-Regioisomeren und der resultierenden chemischen Verschiebungen der Protonen auf das Verhältnis der Regioisomere zu schließen. Die 1,4- und 1,5-Triazol-verknüpfte Verbindungen **2.62** und **2.63** von SAK sind in Abbildung 2.14 gezeigt.

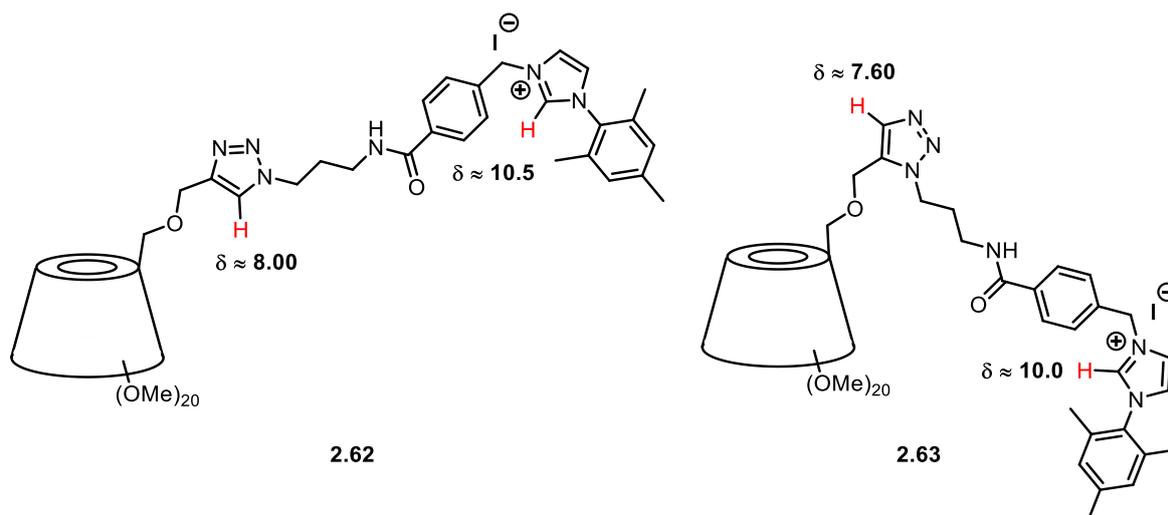
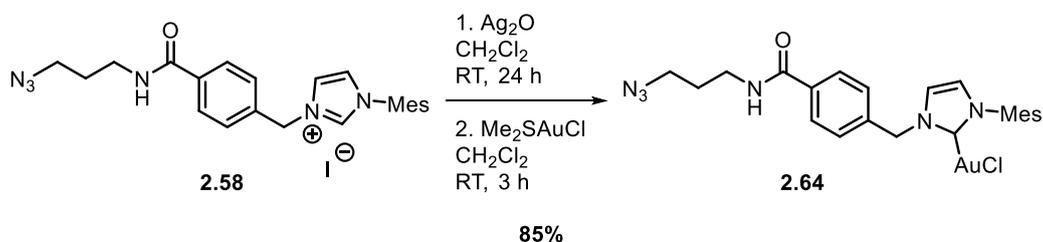


Abbildung 2.14: Permethylierte β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalze **2.62** und **2.63** von SAK.

Die Triazolprotonen und die Carben-Protonen der beiden Regioisomere weisen signifikante chemischen Verschiebungen auf, wodurch eine Zuordnung ermöglicht wird. Dabei sind die Protonen des 1,4-Regioisomers weiter ins Tieffeld verschoben. Beim Vergleich mit dem Regioisomerengemisch **2.60** wird deutlich, dass das gebildete Hauptisomer bei der Reaktion das 1,5-Triazol-verknüpfte Cyclodextrin-Imidazoliumsalz ist, welches auch ein gleiches Kopplungsmuster wie **2.63** aufweist. Mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnte ein Verhältnis von 1:10 ermittelt werden.

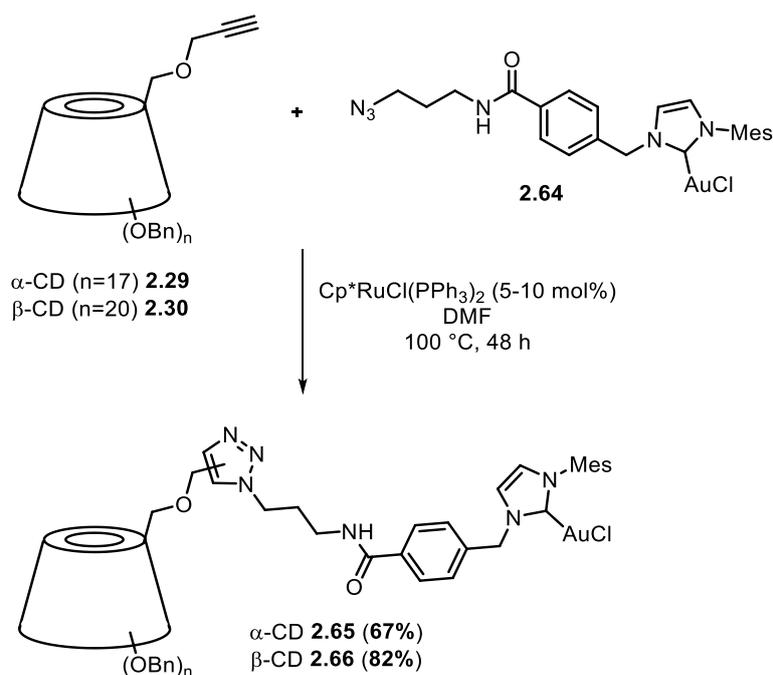
Da bei der Ruthenium-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition keine selektive Darstellung der Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **2.59**, **2.60** und **2.61** gelungen ist, wurde auf die Synthese der entsprechenden Goldkomplexe verzichtet. Als alternative Synthesestrategie wurde die RuAAC mit einem NHC-Goldkomplex **2.64** untersucht. Dabei sollte zunächst das Azid-funktionalisierte Imidazoliumsalz **2.58** nach NOLAN über die Transmetallierung zu der Goldverbindung **2.64** umgesetzt werden und anschließend mit einem Cyclodextrin-Alkin verknüpft werden (Schema 2.25).



Schema 2.25: Synthese des NHC-Goldkomplexes **2.64** nach NOLAN.

Der NHC-Goldkomplex **2.64** konnte in einer sehr guten Ausbeute von 85% isoliert werden.

Im nächsten Schritt wurde die Azid-funktionalisierte Goldverbindung **2.64** in der Ruthenium-katalysierten Cycloaddition eingesetzt. Dabei sollte untersucht werden, ob sich der Goldkomplex **2.64** bei hohen Temperaturen in DMF mit den Azido-Cyclodextrinen **2.29**, **2.30** und **2.31** verknüpfen lässt und ein Einfluss auf die Regioselektivität stattfindet. Unter den bereits optimierten Reaktionsbedingungen wurde die Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition durchgeführt.



Schema 2.26: Synthese der Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe *via* RuAAC.

Die Ru-katalysierte Reaktion mit 10 mol% des $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ -Katalysators in DMF bei 100 °C erfolgte unter der Bildung des α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.65** in einer Ausbeute von 67%. Der β -Cyclodextrin-NHC-AuCl konnte nach säulenchromatographischer Trennung in einer guten Ausbeute von 82% isoliert werden. Die Regioselektivität konnte anhand des ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektrums ermittelt werden. In Abbildung 2.15 ist das gemessene 2D-NMR-Spektrum der Goldverbindung **2.66** dargestellt.

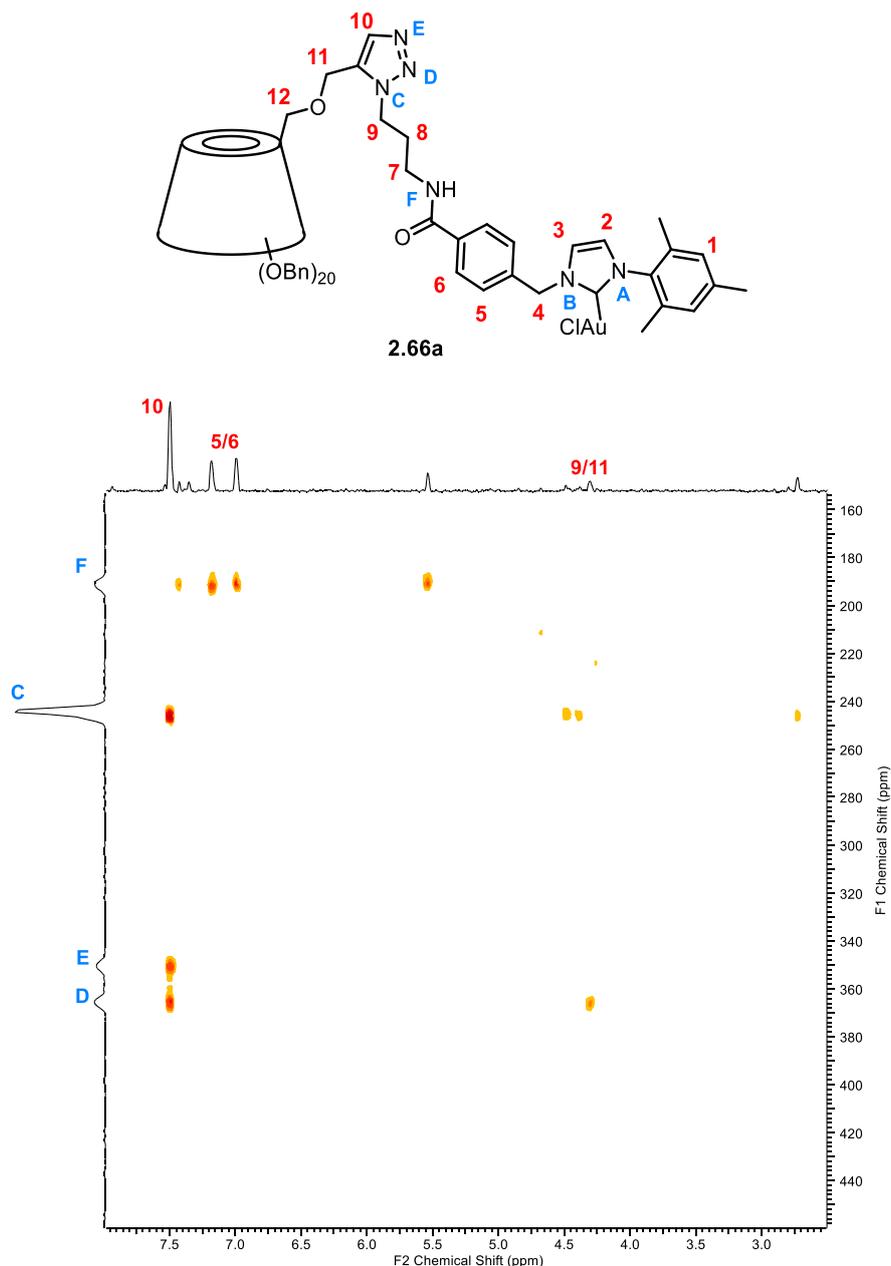


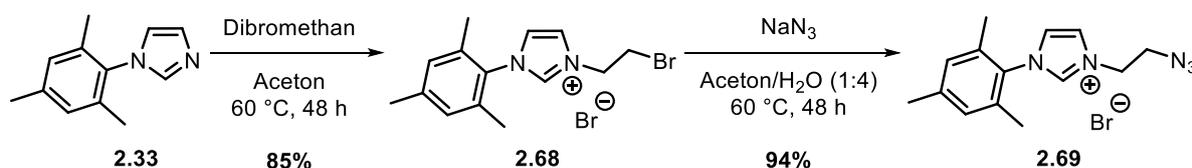
Abbildung 2.15: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum der Goldverbindung 2.66a.

Das vorliegende ^1H - ^{15}N -NMR-Spektrum zeigt wie erwartet keine Kopplung der Stickstoffe A/B mit dem Carben-Proton, wodurch das Gelingen der Reaktion bestätigt werden kann. Zusätzlich besteht das charakteristische Kopplungsmuster eines 1,5-Regioisomers, da alle drei Stickstoffatome C, D und E der Triazol-Einheit mit dem Triazolproton (10-H) koppeln. Zudem sind schwache Interaktionen des Stickstoffs C mit Protonen der CH_2 -Gruppen 8, 9 und 11, sowie eine schwache Kopplung zwischen dem Triazolstickstoffatom D und der Protonen der CH_2 -Gruppe 9 zu sehen. Auf die Synthese der 1,4-verknüpften Goldverbindung wurde verzichtet und erneut für den Vergleich auf die Arbeit von SAK zurückgegriffen. Die Verbindung **2.66** zeigt gleiche Kopplungen zwischen den Stickstoffatomen und Wasserstoffatomen wie bei der 1,5-Triazol-verknüpften Verbindung. Des Weiteren liegt die

chemische Verschiebung des Triazolprotons (10-H) bei $\delta \approx 7.6$ und entspricht ebenfalls dem 1,5-Regioisomer. Obwohl die RuAAC mit dem Vorläufer **2.58** der Verbindung **2.64** nicht regioselektiv ablief und beide Regioisomere entstanden sind, wurde bei der Umsetzung der Goldverbindung **2.64** nur der 1,5-Triazol-verknüpfte CD-NHC-Goldkomplex **2.66a** erhalten. Unabhängig von der Größe der Cyclodextrin-Einheit wurde bei der Verknüpfung von α -CD-Alkin **2.29** mit **2.64** folglich auch nur das entsprechende 1,5-Regioisomer festgestellt. Somit war es möglich, die Cyclodextrin-NHC-Komplexe regioselektiv zu erhalten. Um die Goldkomplexe nachhaltiger zu verwenden, wäre eine Debenzylierung der Cyclodextrine erforderlich. Hierbei ist die Herausforderung Reaktionsbedingungen zu wählen bei denen die Goldverbindung erhalten bleibt. Die Palladium-hydrogenolytische Debenzylierung unter Wasserstoffatmosphäre erwies sich schon bei der Umsetzung des γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.41** als schwierig, da das Gold am NHC-Liganden unter den harschen Bedingungen nicht stabil ist und der Goldkomplex zersetzt wird. Somit wurde auf die Debenzylierung der Goldkomplexe **2.65** und **2.66** verzichtet.

2.3.4 RuAAC von Alkin-CD mit Azid-NHC-Vorläufer II

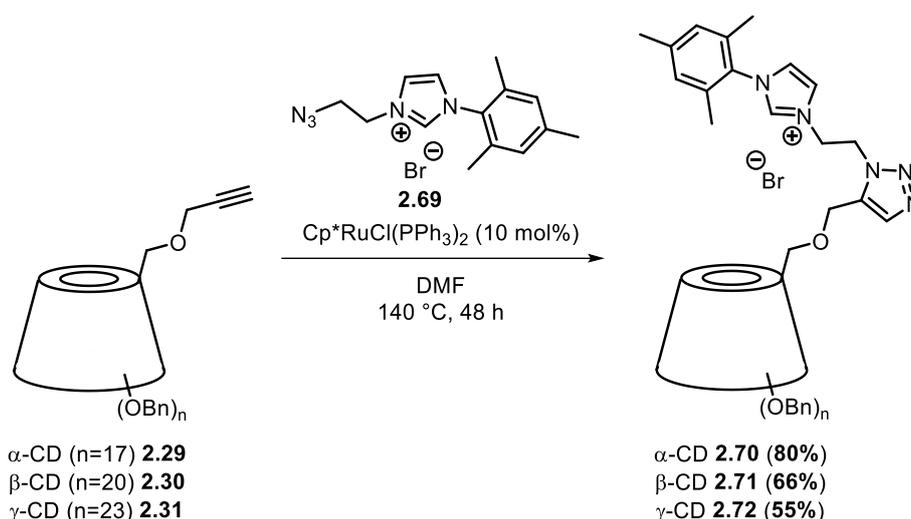
Da bei der Ruthenium-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition mit dem ersten Azid-funktionalisierten Imidazoliumsalz **2.58** die Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **2.59**, **2.60** und **2.61** als Gemische beider Regioisomere erhalten wurden, sollte ein weiteres Azid-funktionalisiertes Imidazoliumsalz **2.69** mit einem kürzeren Linker in der RuAAC untersucht werden. Die Synthese des Azid-Imidazoliumsalzes **2.69** erfolgte über zwei Stufen (Schema 2.27).



Schema 2.27: Darstellung eines Azid-funktionalisierten Imidazoliumsalzes **2.69**.

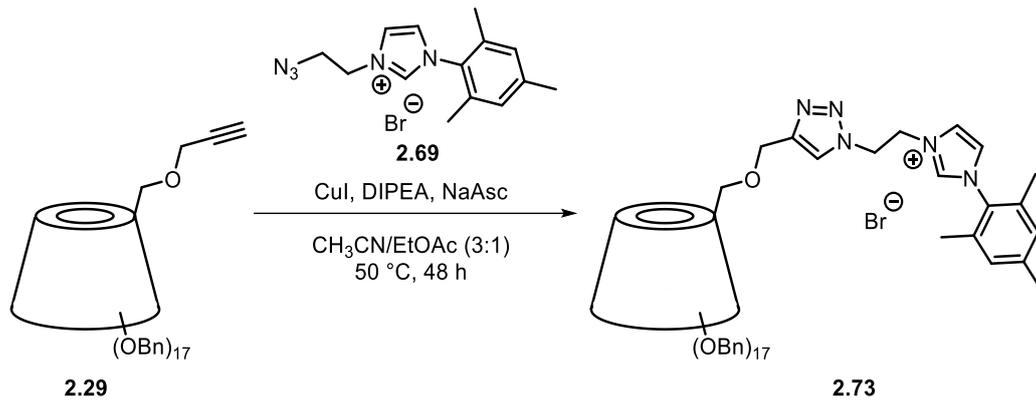
Ausgehend vom *N*-Mesitylimidazol **2.33** wurde durch eine nucleophile Substitution mit 1,2-Dibrommethan bei 60 °C das Brom-substituierte Imidazoliumsalz **2.68** synthetisiert, welches in einer Ausbeute von 85% isoliert wurde. Im nächsten Schritt wurde die Azid-Funktionalität durch eine weitere Substitutionsreaktion eingeführt. Dabei wurde eine Ausbeute von 94% erzielt. Das Azid-funktionalisierte Imidazoliumsalz **2.69** sollte daraufhin in der Ruthenium-katalysierten Cycloaddition mit den Alkin-Cyclodextrinen **2.29**, **2.30** und **2.31** umgesetzt werden. Nach ersten Voruntersuchungen wurde festgestellt, dass die Ruthenium-katalysierte

1,3-dipolare Cycloaddition mit 10 mol% an $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ als Katalysator optimal in DMF als Lösungsmittel mit einem Überschuss an Azid-Komponente von 5 eq. und einer Reaktionstemperatur von 140 °C abläuft (Schema 2.28). Die Darstellungen der entsprechenden Triazol-Verbindungen **2.29**, **2.30** und **2.31** verliefen unter geringeren Ausbeuten als bei den vorherigen Cycloadditionsprodukten, wobei auch die Verlängerung der Reaktionsdauer zu keinem vollständigen Umsatz führte. Auch hier ist die Inaktivierung des Ruthenium-Katalysators durch den Azid-Überschuss eine mögliche Erklärung, jedoch wurde bei Verwendung von 1.1-2 eq. des Azid-Imidazoliumsalzes **2.69** nur sehr geringe Ausbeuten erhalten, wodurch der Überschuss bei den Reaktionen beibehalten wurde. Die RuAAC lieferte das α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.70** in einer noch sehr guten Ausbeute von 80%. Bei der Synthese des β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.71** und γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.72** konnten Ausbeuten von 66% und 55% erhalten werden.



Schema 2.28: RuAAC zur Darstellung von **2.70**, **2.71** und **2.72**.

Die Bestimmung der Regioselektivität wurde anhand der NMR-Spektroskopie vorgenommen. In der Publikation von SAK wurde die Bildung des 1,5-disubstituierten Produktes bei der Ruthenium-katalysierten Umsetzung beschrieben.⁵⁴ Dies sollte bei den entsprechenden benzylierten Cyclodextrin-Imidazol-Verbindungen **2.70**, **2.71** und **2.72** überprüft werden. Da die Regioselektivität bei allen drei Cyclodextrinen unabhängig von der Größe konstant bleibt, wurden exemplarisch nur das Cyclodextrin-Alkin **2.29** mit **2.69** mittels der Kupfer-katalysierten Methode zu einem 1,4-Triazolprodukt **2.73** verknüpft und dann ein Vergleich von ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektren durchgeführt. Für die Cu-katalysierte Cycloaddition wurden die veröffentlichten Reaktionsbedingungen von SAK verwendet (Schema 2.29). Die Ausbeute wurde dabei nicht bestimmt.



Schema 2.29: CuAAC zur Synthese von 2.73.

Die gemessenen ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektren der Verbindungen **2.71** und **2.73** sind in der Abbildung 2.16 dargestellt.

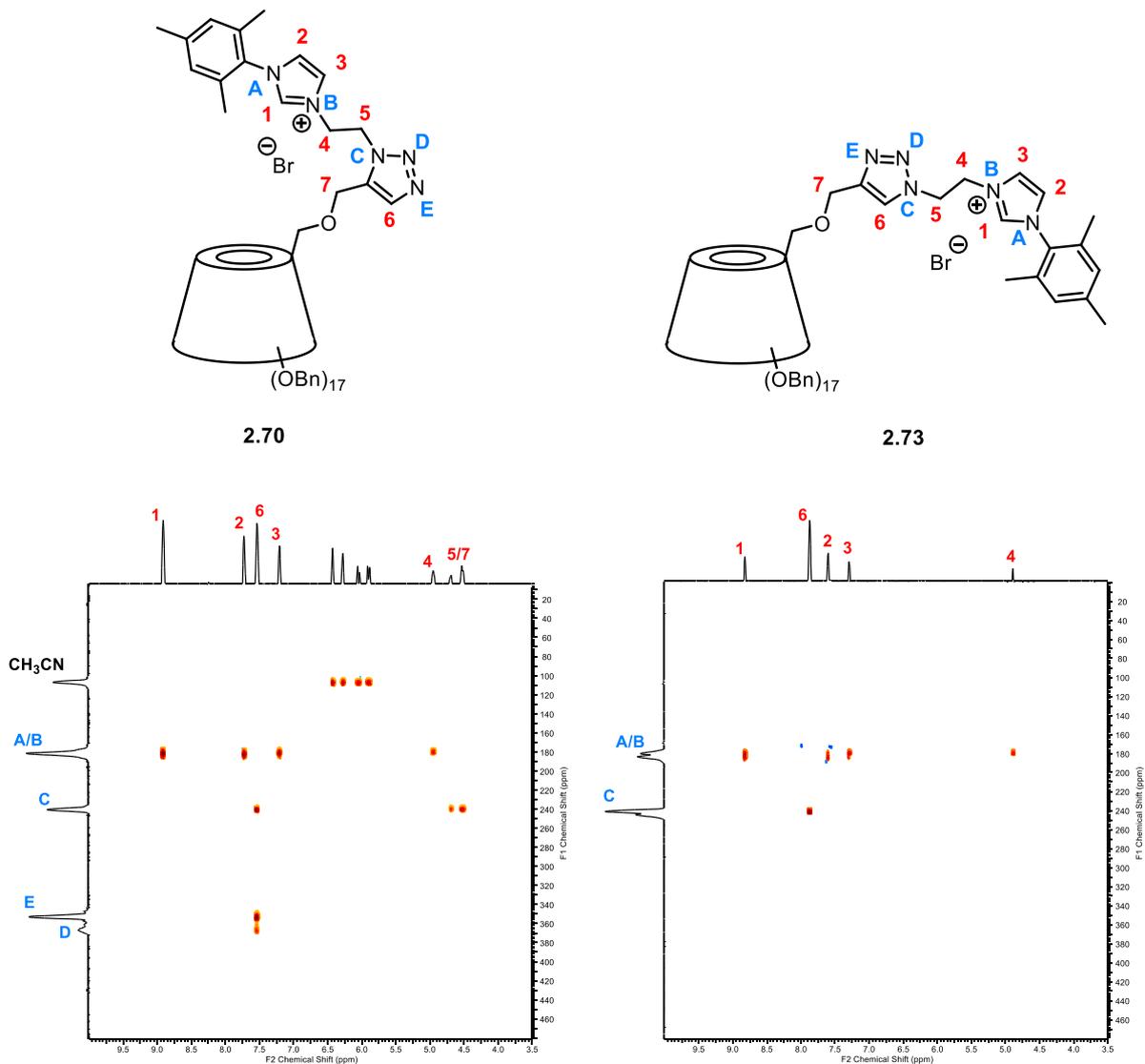
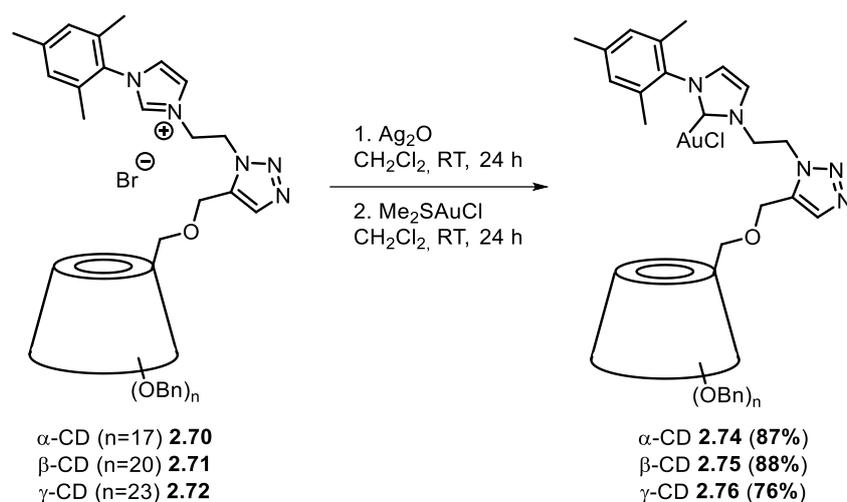


Abbildung 2.16: ^1H - ^{15}N -NMR-Spektren der Verbindungen **2.71** (RuAAC, links) und **2.73** (CuAAC, rechts).

Beim Vergleich der beiden 2D-NMR-Spektren wird deutlich, dass bei der Ruthenium-katalysierten Cycloaddition nur das 1,5-Regioisomer entstanden ist. Wie erwartet, besteht eine starke Kopplung zwischen allen drei Stickstoffatomen C, D und E des Triazols mit dem Triazolproton 6-H und zusätzlich Interaktionen des Stickstoffatoms C mit den benachbarten Protonen der CH₂-Gruppen 5 und 7. Bei dem synthetisierten 1,4-verknüpften Triazol kann nur eine Kopplung zwischen dem Triazolstickstoffatom C und dem Triazolproton 6-H festgestellt werden. Somit erfolgte die Ruthenium-katalysierte Reaktion regioselektiv unter der Bildung des 1,5-Triazol-verknüpften Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.70**. Für die β - und γ -Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **2.71** und **2.72** konnte anhand der ¹H-¹⁵N-HMBC-NMR-Spektren die Regioselektivität genau bestimmt werden. Dabei sind ebenfalls nur 1,5-Regioisomere entstanden. Zusätzlich wurde mittels der Ionenmobilitätsspektrometrie die Stoßquerschnitte der beiden Regioisomere ermittelt und verglichen. Beim 1,4-Triazol-verknüpften CD-Imidazoliumsalz **2.73** wurden zwei CCS-Werte von 575.4 Å² und 578.1 Å² für zwei Konformere in der Gasphase erhalten. Daraus resultieren die kinetischen Radien r_c von 11.71 Å und 11.75 Å. Für das entsprechende 1,5-Regioisomer **2.70** wurde nur ein Konformer beobachtet, wodurch nur ein CCS-Wert von 575.9 Å² erhalten wurde. Hierbei wurde ein Radius von 11.72 Å² berechnet. Beim Vergleich der Messdaten der beiden Verbindungen **2.70** und **2.73** ist kein signifikanter Unterschied zu erkennen, womit eine eindeutige Identifizierung der Regioisomere durch die Ionenmobilitätsspektrometrie nicht möglich ist.

Die anschließende Darstellung der benzylierten Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe **2.74**, **2.75** und **2.76** erfolgte wie zuvor über die Transmetallierung nach NOLAN (Schema 2.30).



Schema 2.30: Darstellung der Gold-Verbindungen **2.74**, **2.75** und **2.76**.

Die Cyclodextrin-basierte Gold(I)-NHC-Verbindungen **3.74**, **2.75** und **2.76** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten von 76-88% isoliert und vollständig mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert werden.

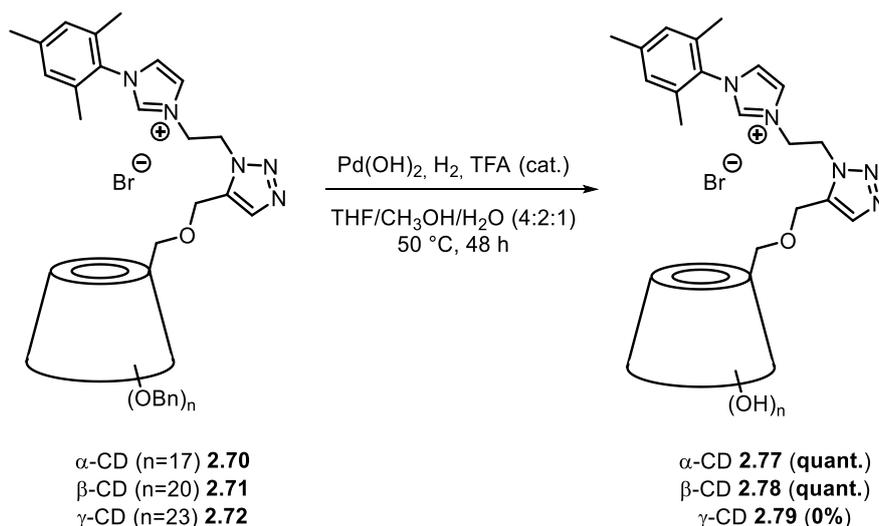
Zusätzlich wurde auch hier eine Untersuchung durch die Ionenmobilitätsspektrometrie unternommen. Dabei wurden die Stoßquerschnitte des α -CD-NHC-Goldkomplexes **2.74** ermittelt. Um das Ergebnis hinsichtlich der Konformation des Linkers besser zu deuten zu können, wurden ebenfalls die Synthesestufen berücksichtigt.

Tabelle 2.8: CCS-Werte und berechneten kinetischen Radien der Verbindungen 2.17, 2.70 und 2.74.

	CCS	Kinetischer Radius r_c	Kinetischer Durchmesser d_c
PBn-α-CD 2.17	547.6 Å ²	11.38 Å	22.77 Å
PBn-α-CD-Imidazoliumsalz 2.70	575.9 Å ²	11.72 Å	23.44 Å
PBn-α-CD-NHC-AuCl 2.74	578.3 Å ²	11.75 Å	23.50 Å

Bei der Betrachtung der Messwerte wird deutlich, dass es zu einer stetigen Größenzunahme kommt. Beim PBn- α -CD-Imidazoliumsalz **2.70** wurde nur ein Konformer in der Gasphase festgestellt und dabei ein Radius von 11.72 Å berechnet. Da die Differenz des Radius zum perbenzyliertem Cyclodextrin **2.17** wie auch zuvor höher ausfällt, wird auch hier ein Out-Konformer vermutet. Bei dem α -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)-Komplex **2.74** steigt dann der CCS-Wert nur gering, wobei ein Radius von 11.75 Å resultiert. Beim Vergleich der beiden α -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)-komplex **2.38** und **2.74** ist kein Unterschied festzustellen, bei beiden wurde ein Durchmesser von 23.5 Å ermittelt.

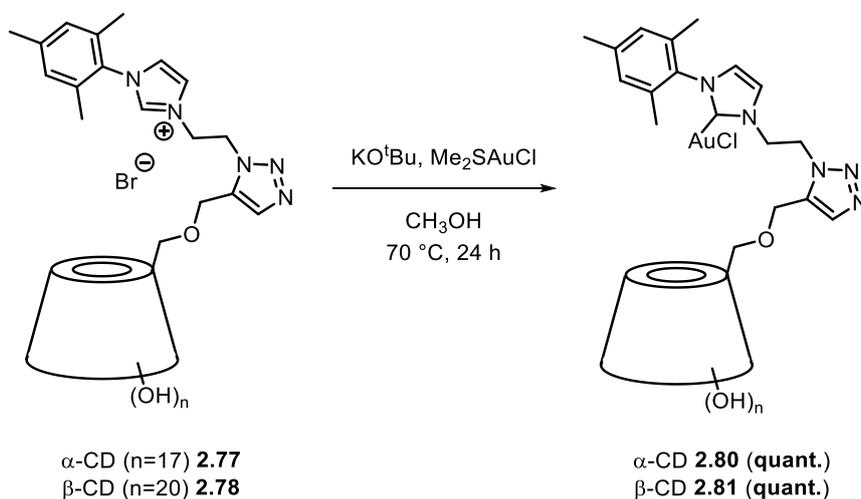
Um die wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe **2.77**, **2.78** und **2.79** darzustellen, wurden zunächst die Benzylgruppen mit Pd(OH)₂/C unter Wasserstoffzufuhr und katalytischen Mengen TFA in einem THF/CH₃OH/H₂O-Gemisch bei 50 °C abgespalten (Schema 2.31). Der α -CD-NHC-Vorläufer **2.77** und der β -CD-NHC-Vorläufer **2.78** konnten in quantitativen Ausbeuten erhalten werden. Bei der Umsetzung der γ -Cyclodextrin-Verbindung **2.76** konnte das gewünschte debenzylierte Produkt **2.79** nicht isoliert werden. Viel mehr zeigte die Reaktion die Zersetzung des Substrates **2.72**. Somit ist bei der Synthese des wasserlöslichen γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.79** eine weitere Optimierung der Debenzylierungsbedingungen erforderlich.



Schema 2.31: Debenzylierung der Cyclodextrin-Imidazoliumsalze 2.77, 2.78 und 2.79.

Die beiden dargestellten Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **2.77** und **2.78** konnten anhand von NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie vollständig identifiziert werden.

Nachdem die *in-situ*-Erzeugung des Carbens und die Umsetzung mit Me₂SAuCl mit den vorherigen wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Systemen sehr erfolgreich war, wurde die zuvor debenzylierten Cyclodextrin-Imidazoliumsalze **2.77** und **2.78** unter den gleichen Darstellungsbedingungen zu den entsprechenden wasserlöslichen Goldkomplexen **2.80** und **2.81** umgesetzt (Schema 2.32).



Schema 2.32: Synthese der wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe 2.80 und 2.81.

Beide Goldverbindungen **2.80** und **2.81** konnten in einer quantitativen Ausbeute isoliert werden und vollständig mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert werden. Die Reaktivität sowie das Recycling der wasserlöslichen Goldkomplexe wurde anhand der Cycloisomerisierung der Pentinsäure in Wasser untersucht.

2.3.5 Untersuchung der katalytischen Aktivität und Wiederverwendbarkeit

Um die katalytische Aktivität und die Wiederverwendbarkeit der dargestellten wasserlöslichen Goldkomplexe **2.45**, **2.46**, **2.47**, **2.80** und **2.81** zu untersuchen, wurde die Cycloisomerisierung von Pent-4-ensäure in Wasser gewählt. Die verwendeten Cyclodextrin-basierten Goldkomplexe sind in Abbildung 2.17 nochmal gezeigt.

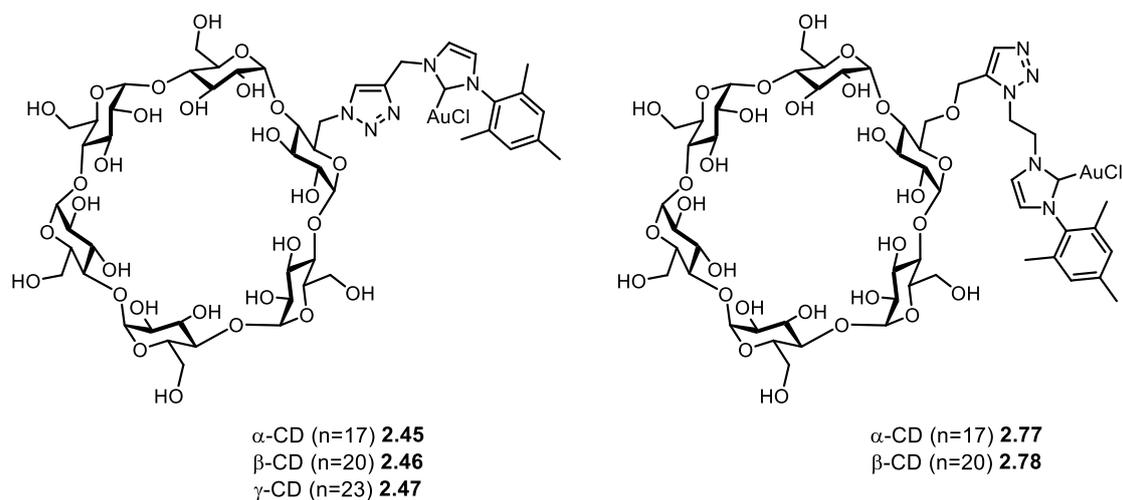


Abbildung 2.17: Verwendeten wasserlöslichen Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplexe.

Die Cyclisierungen wurden mit 2 mol% an Goldkatalysator in Wasser bei Raumtemperatur durchgeführt. Dabei sollte die Reaktivität der Goldkatalysatoren **2.45**, **2.46**, **2.47**, **2.80** und **2.81** über mehreren Cyclen anhand der erhaltenen Ausbeute ermittelt und verglichen werden. Die entsprechenden Ergebnisse des Recyclings der einzelnen Goldkatalysatoren sind in der Tabelle 2.9 zusammengefasst.

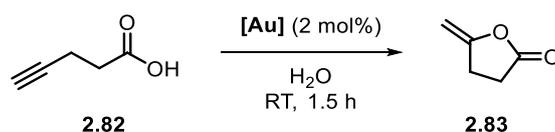


Tabelle 2.9: Cycloisomerisierung zum Lacton **2.83** unter Verwendung von Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen.

Ausbeute ^[a]					
Eintrag	Goldkomplex	Cyclus 0	Cyclus 1	Cyclus 2	Cyclus 3
1	2.45	82%	55%	55%	54%
2	2.46	75%	51%	46%	42%
3	2.47	79%	72%	75%	70%
4	2.80	81%	75%	75%	70%
5	2.81	73%	73%	65%	52%

[a] bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit DMF als internen Standard.

Die Ausbeuten wurden mit der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie unter Verwendung eines internen Standards bestimmt. Da schon nach 1.5 Stunden ein vollständiger Umsatz festgestellt wurde, wurde das Lacton mit Diethylether aus der wässrigen Reaktionslösung extrahiert. Nach der erneuten Zugabe der Pent-4-insäure wurde dann ein neuer Cyclus gestartet, der nach 1.5 Stunden beendet wurde. Alle verwendeten Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexe zeigten eine gute Reaktivität (Ausbeuten von 73% bis 82%) und konnten ohne Aktivierung durch ein Silberadditiv eingesetzt werden (Einträge 1-5). Eine mögliche Bildung des Nebenproduktes 4-Oxopentansäure durch Gold-katalysierte Hydratisierung der Dreifachbindung von **2.82** konnte bei den durchgeführten Reaktionen nicht festgestellt werden. Zudem konnten alle eingesetzten Cyclodextrin-Goldkomplexe über drei Cyclen wiederverwendet werden. Jedoch wurden sinkende Ausbeuten über die Cyclen erhalten. Bei den Goldkomplexen **2.45** und **2.46** kam es zur Bildung eines schwarzen Niederschlags schon nach der ersten Reaktion, wodurch die Ausbeuten von 82% und 75% auf 55% bzw. 51% stark gesunken sind (Eintrag 1 und 2). Dies deutet auf die Zersetzung der Katalysatoren hin. Da kleine Mengen an Diethylether noch in der Reaktionslösung bleiben können, wurde bei den weiteren Cyclen darauf geachtet, den Diethylether zunächst unter vermindertem Druck zu entfernen, bevor ein neuer Cyclus durchgeführt wurde. Dies sollte die Zersetzung des Katalysators verhindern. Somit blieb die Ausbeute über die weiteren Cyclen konstant bei ca. 50%. Bei den Goldkomplexen **2.47**, **2.80** und **2.81** wurde keine Zersetzung beobachtet. Die Ausbeuten blieben bei **2.47** und **2.80** nach der ersten Reaktion über alle weiteren Cyclen konstant über 70% (Eintrag 3 und 4). Hier wurde schon von Anfang an drauf geachtet, den Diethylether möglichst vollständig aus dem wässrigen Reaktionsgemisch zu entfernen. Geringe Ausbeutenverluste können durch die mehrfache Extraktion der Reaktionslösung erklärt werden, was zur Verminderung der Katalysatorbeladung in der wässrigen Lösung führen kann. Des Weiteren herrschen bei der Cyclisierung saure Reaktionsbedingungen durch die eingesetzte Carbonsäure, die ebenfalls die Zersetzung der Goldverbindungen fördern kann. Um dies zu unterbinden, können Pufferlösungen eingesetzt werden, die den pH-Wert auf 7 einstellen.^{102b} Insgesamt erwiesen sich die wasserlöslichen Goldkomplexe als stabile und katalytisch aktive Katalysatoren in Wasser, die problemlos wiederverwendbar sind und das Lacton in guten bis moderaten Ausbeuten über mehrere Recyclingcyclen lieferten.

2.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition zur Synthese von Triazol-verknüpften Cyclodextrin-Imidazoliumsalzen untersucht und die entsprechende Darstellung von wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten *N*-Heterocyclischen Carben-Gold(I)-Komplexen vorgestellt.

Erfolgreich konnten zwei Synthesestrategien zur Verknüpfung von Cyclodextrin-Derivaten und funktionalisierten NHC-Vorläufern mittels der Ruthenium-katalysierten „Click-Chemie“ präsentiert werden. Unter Verwendung des Cp*RuCl(PPh₃)₂-Katalysators konnten die Triazol-verknüpften Cyclodextrin-Imidazoliumverbindungen in Dimethylformamid bei hohen Temperaturen (100-140 °C) dargestellt werden. Die Regioselektivität sowie die Struktur der Verbindungen konnten mit der ¹H-¹⁵N-HMBC-NMR-Spektroskopie bestimmt werden. Ausgehend von Cyclodextrinen konnten 1,4- wie auch 1,5-Triazol-verknüpfte Cyclodextrin-NHC-Au(I)-Komplexe aufgebaut werden (Abbildung 2.18).

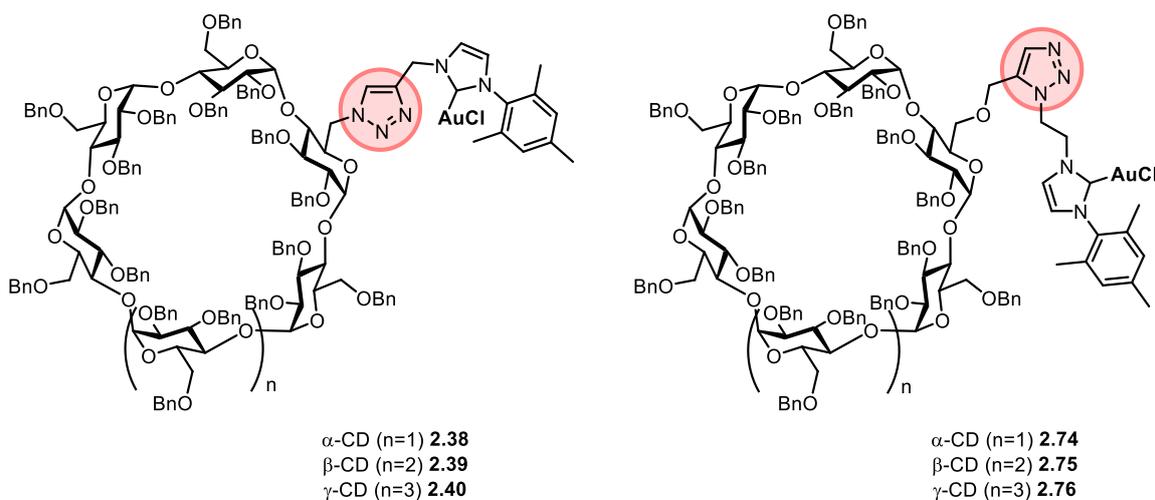


Abbildung 2.18: 1,4- und 1,5-Triazol-verknüpfte Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe.

Zudem konnten die benzylierten Cyclodextrine mit geeigneten Debenzylierungsbedingungen mittels eines Palladiumkatalysators unter Wasserstoffzufuhr zu wasserlöslichen Cyclodextrin-Imidazoliumsalze umgesetzt werden. Die Aurierung der Verbindungen zu wasserlöslichen Goldkomplexen konnte erfolgreich durch die *in-situ*-Erzeugung der entsprechenden Carbene mit einer starken Base und die Umsetzung mit Dimethylsulfidgoldchlorid in Methanol demonstriert werden, wobei die in Abbildung 2.19 dargestellten Cyclodextrin-basierte NHC-Au(I)-Komplexe erhalten werden konnten.

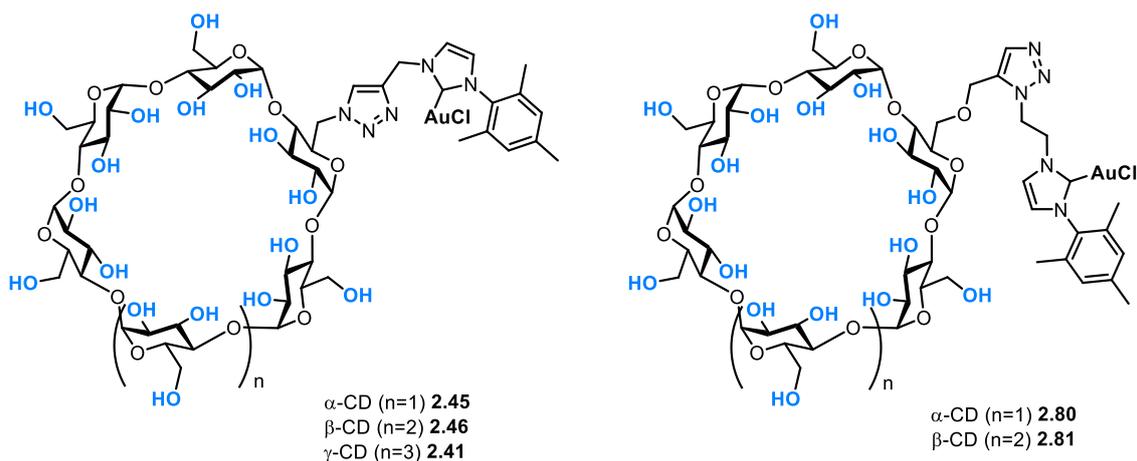


Abbildung 2.19: Wasserlösliche Cyclodextrin-basierte Goldkomplexe.

Ihre katalytische Aktivität und Wiederverwendbarkeit konnte in der Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure gezeigt werden, wobei die wasserlöslichen Goldkatalysatoren ohne Aktivierung durch ein Silberadditiv über drei Cyclen gute bis moderate Ausbeuten ergaben. Zukünftig sollten die Goldkomplexe in weiteren Gold-katalysierten Reaktionen, wie Cycloisomerisierungen von Alkinolen, Mehrkomponentenreaktionen zur Synthese von Spirocyclen, Hydratisierungsreaktionen von Alkinen in wässrigem Reaktionsmedium, sowie in enantio-selektiven Reaktionen untersucht werden.

2.5 Experimenteller Teil

2.5.1 Arbeits- und Messtechniken

Feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen

Alle Synthesen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argonatmosphäre in trocknen Lösungsmitteln durchgeführt. Die verwendeten trockenen Lösungsmittel wie Dichlormethan, Toluol, Diethylether, Acetonitril und Tetrahydrofuran der Firma FISCHER SCIENTIFIC wurden einem Lösungsmitteltrockensystem des Typs SPS-800 der Firma MBRAUN unter Stickstoffatmosphäre entnommen. Des Weiteren wurden trockene Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid und Methanol von der Firma ACROS ORGANICS verwendet. Die Zugabe der Substanzen erfolgte im Argon-Gegenstrom oder unter Verwendung einer Einwegspritze, die vorab mit Argon gespült wurde. Die verwendeten Reagenzien waren Handelsprodukte der Firmen ABCR, ACROS ORGANICS, SIGMA ALDRICH, TCI, ALFA AESAR, CARBOLUTION und CHEMPUR. Die Chemikalien wurden ohne weitere Aufarbeitung verwendet. Deuterierte Lösungsmitteln wurden von der Firma DEUTERO erworben. Die eingesetzten Ruthenium-Katalysatoren wurden von der Firma ABCR bezogen. Aldehyde wurden vor Anwendung frisch destilliert.

Chromatographie

Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mit dem Kieselgel der Firma MACHEREY-NAGEL (Kieselgel 60M, Korngröße 0.04-0.063 mm). Die Eluentengemische bestanden aus technischem Lösungsmittel, diese wurden ohne weitere Destillation verwendet.

Die Filtration über Celite erfolgte über HYFLO SUPER GEL der Firma SIGMA ALDRICH.

Die Dünnschichtchromatographie wurden unter Verwendung von DC-Aluminiumplatten des Typs Kieselgel 60 mit Fluoreszenz-Indikator UV₂₅₄ der Firma MACHEREY-NAGEL durchgeführt. Die Detektion erfolgte mittels UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) und unter Verwendung von Färbereagenzien. Die Anfärbereagenzien wurden wie folgt hergestellt:

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

Anisaldehydlösung:	12.8 mL Anisaldehyd, 4.8 mL Eisessig, 13.2 mL konz. H ₂ SO ₄ , 440 mL Ethanol.
Ammoniummolybdatlösung:	2 g Ce(SO ₄) ₂ ·4H ₂ O, 4.2 g (NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ ·4H ₂ O, 20 mL konz. H ₂ SO ₄ , 200 mL demineralisiertes Wasser.

Kernresonanzspektroskopie

Die NMR-spektroskopischen Messungen wurden an den NMR-Geräten AV 400 Avance III HD (NanoBay), AV 500 Avance III HD (Prodigy), AV 600 Avance III HD (CryoProbe) und AV 700 Avance III HD (CryoProbe) der Firma BRUKER bei Raumtemperatur durchgeführt. Die ¹³C-NMR-Spektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ wurde in parts per million (ppm) und die Spin-Spin-Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz) angegeben. Als Referenz wurden folgende deuterierte Lösungsmitteln verwendet:

Benzol (C ₆ D ₆):	δ (¹ H) = 7.16 ppm	δ (¹³ C) = 128.1 ppm
Chloroform (CDCl ₃):	δ (¹ H) = 7.26 ppm	δ (¹³ C) = 77.2 ppm
Dimethylsulfoxid ((CD ₃) ₂ SO):	δ (¹ H) = 2.50 ppm	δ (¹³ C) = 39.6 ppm
Methanol (CD ₃ OD):	δ (¹ H) = 3.31 ppm	δ (¹³ C) = 49.0 ppm
Wasser (D ₂ O):	δ (¹ H) = 4.79 ppm	

Die Signalmultiplizitäten in den ¹H-NMR-Spektren wurden wie folgt abgekürzt:

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

Durch die Integration der einzelnen Signale konnte die Protonenzahl bestimmt werden. Zusätzlich bei stickstoffhaltigen Verbindungen wurde ein ¹H-¹⁵N-HMBC-Spektrum aufgenommen.

Die Bestimmung der Ausbeute der Cyclisierungsprodukte wurden über $^1\text{H-NMR}$ -Analyse mit internem Standard durchgeführt. Dafür wurde zu einer vorher eingewogenen Menge des Analyten (m_{Analyt}) eine eingewogene Menge des internen Standards (m_{Standard}) hinzugegeben. Dabei werden die Signalintensitäten I der Verbindungen, die Kernanzahl N der beiden Komponenten, die molare Masse M der beiden Substanzen wie auch die Reinheit des internen Standard P_{Standard} berücksichtigt. Mit der folgenden Formel wurden die NMR-Spektren ausgewertet und die Ausbeute bestimmt:

$$P_{\text{Analyt}} = \frac{I_{\text{Analyt}}}{I_{\text{Standard}}} \cdot \frac{N_{\text{Standard}}}{N_{\text{Analyt}}} \cdot \frac{M_{\text{Analyt}}}{M_{\text{Standard}}} \cdot \frac{m_{\text{Standard}}}{m_{\text{Analyt}}} \cdot P_{\text{Standard}}$$

Infrarot-Spektroskopie

Die Infrarot-Spektren wurden an dem Infrarotspektrometer „Spectrum Two“ der Firma PERKIN ELVER aufgenommen. Die Absorptionssignale sind in Wellenlänge (cm^{-1}) angegeben. Die Signalintensität sind wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels einer chiralen HPLC der Firma KNAUER gemessen. Dabei wurde ein Chromatograph der Reihe Smartline, bestehend aus einer Pumpe 1000, einem UV-Detektor 2600 (254 nm) sowie einem Autosampler 3950 wie auch einem Manager 5000 verwendet. Als stationäre Phase wurde von der Firma PHENOMENEX eine Cellulose-1-Säule (250x4.6 mm, 5 μm) verwendet. Die Auswertung erfolgte mit der Software CLARITY CHROM Version 7.2.0.73.

Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden einmal auf einem Massenspektrometer der Firma THERMO SCIENTIFIC, dem THERMO LTQ Orbitrap mit Accela HPLC-System und eingebauter Hypersil-Goldsäule (50 mm x 1 mm Innendurchmesser, Partikelgröße 1.9 μm) aufgenommen. Weitere Massenspektren wurden auf dem QqTOF Massenspektrometer der Firma BRUKER aufgenommen.

Ionenmobilitätschromatographie (IMS)

Die Messungen wurden auf einem BRUKER timsTOF Massenspektrometer mit gekoppelter Trapped Ion Mobility (TIMS) Zelle durchgeführt. Alle Spektren wurden in der Auflösung custom Mode aufgenommen. Die Auswertung erfolgte mit Data Analysis von BRUKER.

Settings für ESI-Quelle:

Capillary Voltage: 3600 V

End Plate offset Voltage: 500 V

Nebulizer Gas Pressure: 0.3 Bar

Dry Gas Flow Rate: 3.0 L/min

Dry Temperature: 200 °C

Trägergas: N₂

TIMS Messung:

Modus: Custom

Lösemittel: MeCN

TIMS Temperatur: 305 K

Entrance Pressure: 2.59 mbar

Exit Pressure: 0.89 mbar

IMS imeX ramp End: 1.90 1/K0

IMS imeX ramp Start: 0.50 1/K0

IMS imeX modes: Custom

Accumulation Time: 20.0 ms

2.5.2 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

AAV 2.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Benzylierung von Cyclodextrinen

Das Cyclodextrin (1.0 eq.) wird in trockenem DMSO (25 mL/mmol_{Cyclodextrin}) gelöst. Portionsweise wird langsam NaH (60% in Mineralöl, 2.0 eq. pro OH-Gruppe) hinzugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Benzylchlorid (2.0 eq. pro OH-Gruppe) wird mit trockenem DMSO (0.25 mL/mmol_{BnCl}) verdünnt und innerhalb 30 Minuten zu der Reaktionslösung hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Hydrolyse mit MeOH (5 mL/mmol) wird es mit dest. H₂O (45 mL/mmol) verdünnt. Die wässrige Lösung wird mit Et₂O mehrmals extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV 2.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur selektiven Mono-Debenzylierung

Das benzylierte Cyclodextrin (1.0 eq.) wird in trockenem Toluol (100 mL/mmol) vorgelegt und nach Zugabe von DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 10 eq.) wird die Reaktion bei 75-85 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung bei 0 °C mit dest. H₂O (25 mL/mmol) hydrolysiert und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert und mit EtOAc nachgespült. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mehrmals mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

AAV 2.3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Mesylierung vom benzyliertem Cyclodextrin

Das einfach debenzylierte Cyclodextrin (1.0 eq.) wird in trockenem CH₂Cl₂ (50 mL/mmol) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (6.0 eq.) und Methansulfonsäurechlorid (6.0 eq.) bei 0 °C wird die Reaktion bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird dreimal mit ges. wässr. NaHCO₃-Lösung und einmal mit des. H₂O gewaschen. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

AAV 2.4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese des Azid-funktionalisierten Cyclodextrins

Das Mesyl-funktionalisierte Cyclodextrin (1.0 eq.) wird in trockenem DMF (50 mL/mmol) vorgelegt und mit Natriumazid (6.0 eq.) und Kaliumiodid (0.5 eq.) versetzt. Die Reaktion wird bei 65 °C über Nacht gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 2-3 Löffeln Amberlite IRA 900 versetzt und 30 Minuten weitergerührt. Die Amberlite wird abfiltriert und mit EtOAc nachgespült. Die organische Phase wird einmal mit ges. wässr. NaCl-Lösung und dreimal mit dest. H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV 2.5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Alkin-funktionalisierten Cyclodextrins

Das einfach debenzylierte Cyclodextrin (1.0 eq.) wird in trockenem DMF (50 mL/mmol) gelöst. Unter Eiskühlung wird langsam NaH (60% in Mineralöl, 6.0 eq.) hinzugegeben und 30 Minute gerührt. Anschließend wird bei 0 °C Propargylbromid (80% in Toluol, 6.0 eq.) hinzugegropft. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion mit MeOH (20 mL/mmol) beendet und mit dest. H₂O (50 mL/mmol) verdünnt. Der entstandene Rückstand wird abfiltriert und die wässrige Lösung mehrmals mit Et₂O (50 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. wässr. NaCl-Lösung (50 mL/mmol) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird nach säulenchromatographischen Trennung erhalten.

AAV 2.6: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung eines NHC-Gold-Komplexes nach Nolan et al.

Zu Imidazoliumsalz (1.7 eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (240 mL/mmol) wird Silber(I)oxid (1.0 eq.) hinzugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht unter Ausschluss von Licht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Argongegenstrom über Celite filtriert und mit trockenem CH₂Cl₂ nachgespült. Anschließend wird Dimethylsulfidgold(I)chlorid (1.6 eq.) hinzugegeben und bei Raumtemperatur weitere 3-24 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Aktivkohle wird die Reaktionslösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingeeengt. Abschließend wird der NHC-Gold-Komplex in kaltem Et₂O ausgefällt.

AVV 2.7: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Debenzylierung des Cyclodextrin-NHC-Vorläufers

Das benzylierte Cyclodextrin-Imidazoliumsalz (1.0 eq.) wird in einem Lösungsmittelgemisch Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser-Gemisch (4:2:1, 300 mL/mmol) gelöst und mit Pd(OH)₂/C (20%, 25 mol% pro Benzyl-Gruppe) versetzt. Nach Zugabe von TFA (10 mol% pro Benzyl-Gruppe) wird die Reaktion unter Wasserstoffzufuhr bei 50 °C bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Methanol oder dest. Wasser aufgenommen und mit Aceton unter Eiskühlung gefällt.

AVV 2.8: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung eines Cyclodextrin-NHC-Gold-Komplexes

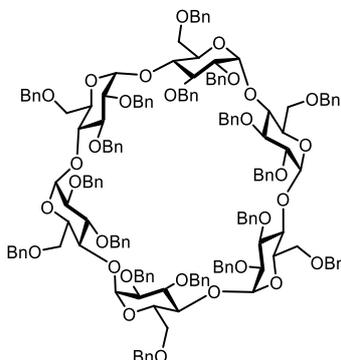
Das Cyclodextrin-Imidazoliumsalz (1.0 eq.) wird in Methanol (50 mL/mmol) gelöst und nach Zugabe von Kalium-*tert*-Butanolat (1.0 eq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (1.1 eq.) bei 70 °C über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und mit Aceton gefällt.

AVV 2.9: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Methylierung der Cyclodextrin-Derivate

Zu Cyclodextrin (1.0 eq.) in DMF (100 mL/mmol) wird unter Eiskühlung NaH (60% in Mineralöl, 1.5 eq. pro OH-Gruppe) langsam hinzugegeben und eine Stunde zunächst bei 0 °C und dann bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0 °C wird Methyljodid (2.0 eq. pro OH-Gruppe) langsam hinzugegeben und das Reaktionsgemisch eins bis zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wird die Reaktion mit MeOH (0.2 mL/mmol_{NaH}) beendet, auf Eiswasser (1.5 mL/mmol_{NaH}) gegossen und mehrmals mit Chloroform (200 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässr. Na₂S₂O₃-Lösung (3%, 200 mL/mmol) und dest. H₂O (200 mL/mmol) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

Synthese der Cyclodextrin-Derivate

Darstellung von 2^{A-F},3^{A-F},6^{A-F}-Heneicosa-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (2.17)



(IV-357, 383)

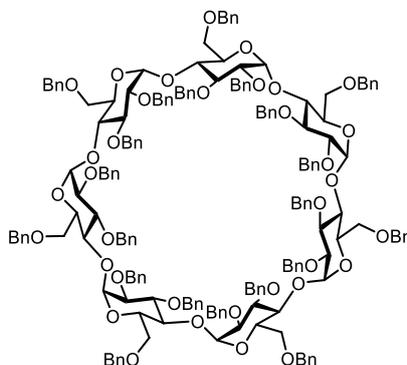
Nach AAV 1 wurde das α -Cyclodextrin () (10.0 g, 10.2 mmol, 1.0 eq.) mit NaH (14.8 g, 0.37 mol, 36 eq.) und Benzylchlorid (42 mL, 46.8 g, 0.37 mol, 36 eq.) in trockenem DMSO (250 mL) umgesetzt. Das benzylierte α -Cyclodextrin **2.17** (23.8 g, 9.49 mmol, 90%) wurde nach säulenchromatographischen Trennung (SiO₂, CH/EA = 50:1 → 20:1 → 10:1) als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.17-7.29 (m, 90 H), 5.23 (d, J = 11.0 Hz, 6 H), 5.14 (d, J = 3.2 Hz, 6 H), 4.92 (d, J = 11.0 Hz, 6 H), 4.46 (ddd, J = 54.0, 32.3, 12.3 Hz, 24 H), 4.23-3.91 (m, 24 H), 3.58-3.46 (m, 12 H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 139.5, 138.5, 138.3, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.7, 127.5, 127.4, 127.1, 98.8, 81.2, 79.4, 79.2, 77.2, 75.7, 73.5, 69.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁴⁶

Darstellung von 2^{A-G},3^{A-G},6^{A-G}-Heneicosa-*O*-benzyl- β -cyclodextrin (2.18)



¹⁴⁶ T. Sato, H. Nakamura, Y. Ohno, T. Endo, *Carbohydr. Res.* **1990**, *109*, 31–35.

(IV-394)

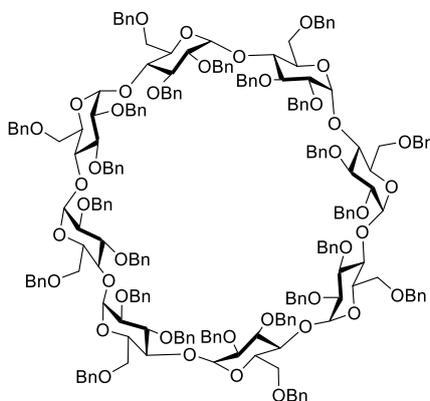
Analog zu AAV 1 wurde das β -Cyclodextrin (5.00 g, 4.41 mmol, 1.0 eq.) mit NaH (7.40 g, 185 mmol, 42 eq.) und Benzylchlorid (21 mL, 23.4 g, 185 mmol, 42 eq.) in trockenem DMSO (150 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Aufreinigung (SiO_2 , CH/EA = 50:1 \rightarrow 20:1 \rightarrow 10:1) wurde das benzylierte β -Cyclodextrin **2.18** (11.3 g, 3.73 mmol, 85%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.10-7.25 (m, 105 H), 5.19 (d, $J = 3.9$ Hz, 7 H), 5.07 (d, $J = 11.3$ Hz, 7 H), 4.77 (d, $J = 11.3$ Hz, 7 H), 4.45-4.52 (m, 14 H), 4.34-4.42 (m, 14 H), 3.97-4.07 (m, 28 H), 3.47-3.57 (m, 14 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.2, 138.3, 138.2, 128.3-128.9, 99.9, 98.4, 80.6, 78.8, 78.7, 75.4, 73.2, 72.6, 71.5 69.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁴⁶

Darstellung von 2^{A-H},3^{A-H},6^{A-H}-Heneicosa-*O*-benzyl- γ -cyclodextrin (2.19)



(IV-396)

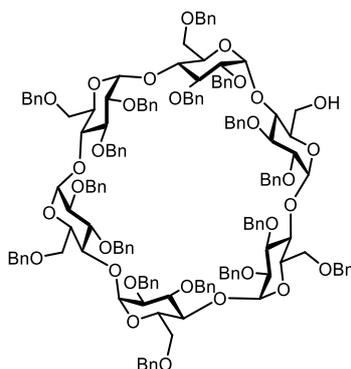
Gemäß AAV 1 wurde das γ -Cyclodextrin (5.00 g, 3.85 mmol, 1.0 eq.) mit NaH (7.40 g, 185 mmol, 42 eq.) und Benzylchlorid (21 mL, 23.4 g, 185 mmol, 42 eq.) in trockenem DMSO (150 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Trennung (SiO_2 , CH/EA = 50:1 \rightarrow 20:1 \rightarrow 10:1) wurde das benzylierte γ -Cyclodextrin **2.19** (11.3 g, 3.27 mmol, 84%) als weißer Feststoff isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.18-7.37 (m, 120 H), 5.30 (d, $J = 3.3$ Hz, 8 H), 5.24 (d, $J = 11.0$ Hz, 8 H), 4.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 8 H), 4.58 (m, 16 H), 4.44 (m, 16 H), 3.96-4.13 (m, 32 H), 3.57 (m, 16 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.2, 138.2, 138.1, 128.3, 128.1, 128.0, 127.5, 127.3, 126.9, 98.5, 81.0, 78.8, 75.5, 73.1, 72.8, 71.4, 69.0.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁴⁶

Darstellung von 6^A-Hydroxy-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-eicosa-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (**2.20**)



(IV-VS-7, IV-386)

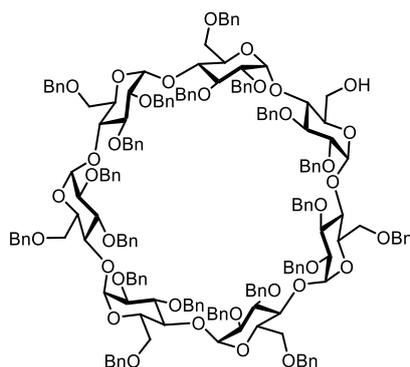
Entsprechend der AAV 2 wurde das benzylierte α -Cyclodextrin **2.17** (10.0 g, 3.85 mmol, 1.0 eq.) mit DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 32 mL, 38.5 mmol, 10 eq.) in Toluol (300 mL) bei 75 °C umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (SiO_2 , CH/EA = 10:1 \rightarrow 7:1 \rightarrow 5:1) konnte das Produkt **2.20** (5.27 g, 2.10 mmol, 55%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.08-7.32 (m, 85 H), 5.51 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 5.48 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 5.38 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 5.33 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 5.22 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 5.18 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 4.81-4.98 (m, 13 H), 4.69 (m, 2 H), 4.30-4.55 (m, 22 H), 4.20 (m, 2 H), 3.84-4.14 (m, 24 H), 3.65-3.74 (m, 3H), 3.54-3.58 (m, 3 H), 3.41-3.48 (m, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.2-139.4, 137.9-138.5, 126.7-128.4, 98.7, 98.3, 97.9-98.1, 80.7-81.4, 78.9-80.3, 78.5, 78.0, 76.0, 75.8, 73.7, 72.9-73.4, 72.4, 71.8, 71.5, 71.3, 69.0-69.4, 61.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.³⁵

Darstellung von 6^A-Hydroxy-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-*O*-benzyl-β-cyclodextrin (2.21)



(IV-278, IV-GS-53)

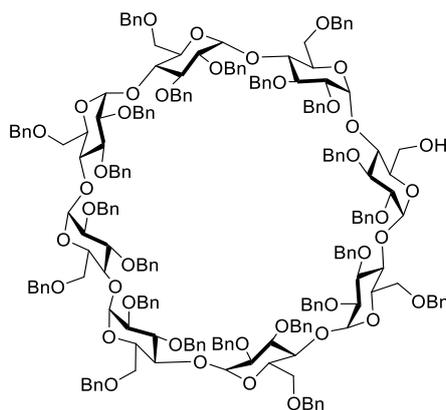
Analog zu AAV 2 wurde das benzylierte β-Cyclodextrin **2.18** (5.00 g, 1.65 mmol, 1.0 eq.) mit DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 13.7 mL, 16.5 mmol, 10 eq.) in trockenem Toluol (160 mL) bei 75 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde nach zwei Stunden beendet, entsprechend aufgearbeitet und säulenchromatographisch (SiO₂, CH/EA = 10:1 → 7:1 → 5:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt **2.21** (2.73 g, 0.96 mmol, 58%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.03-7.31 (m, 100 H), 5.39 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 5.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 5.27 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 5.12-5.21 (m, 4 H), 4.93-5.03 (m, 6 H), 4.64-4.78 (m, 9 H), 4.32-4.54 (m, 25 H), 3.82-4.07 (m, 29 H), 3.70 (m, 1 H), 3.44-3.64 (m, 12 H), 3.40 (m, 1 H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 137.8-139.3, 126.9-128.3, 98.2-98.8, 80.8-81.0, 78.7-80.0, 74.7-75.8, 73.3, 72.4-72.9, 71.4-71.9, 68.7-69.3, 61.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.³⁵

Darstellung von 6^A-Hydroxy-2^{A-H},3^{A-H},6^{B-H}-eicosa-*O*-benzyl- γ -cyclodextrin (2.22)



(IV-277, 387)

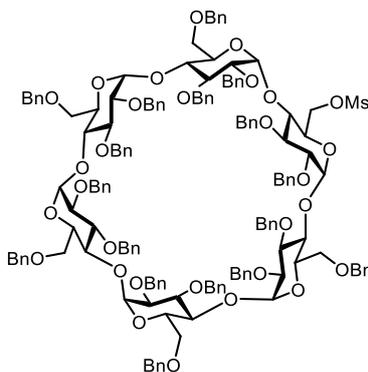
Gemäß AAV 2 wurde das benzylierte γ -Cyclodextrin **2.19** (5 g, 1.45 mmol, 1.0 eq.) mit DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 12.0 mL, 14.5 mmol, 10 eq.) in trockenem Toluol (140 mL) bei 85 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde nach zwei Stunden abgebrochen, aufgearbeitet und säulenchromatographisch (SiO₂, CH/EA = 10:1 → 7:1 → 5:1) aufgereinigt. Das Produkt **2.22** (2.00 g, 0.75 mmol, 52%) konnte als weißer Feststoff isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.11-7.33 (m, 115 H), 5.37 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 5.27-5.31 (m, 4 H), 5.01-5.21 (m, 10 H), 4.62-4.81 (m, 10 H), 4.46-4.58 (m, 18 H), 4.43 (m, 10 H), 4.33-4.39 (m, 2 H), 3.80-4.06 (m, 32 H), 3.72 (m, 1 H), 3.46-3.59 (m, 14 H), 3.41 (m, 1 H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 139.0-139.3, 137.9-138.3, 126.9-128.3, 98.3-99.1, 80.9-81.1, 78.9, 78.3, 72.9-73.2, 71.4, 69.0, 61.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.³⁵

Darstellung von 6^A-Methansulfonyl-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-eicosa-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (2.23)



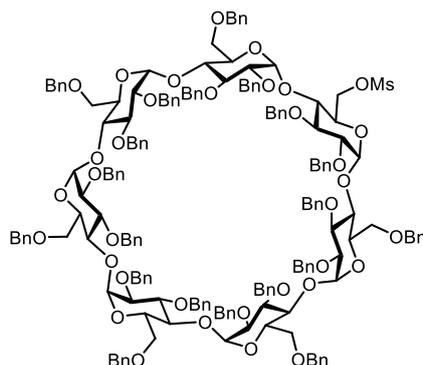
(IV-392, 405)

Entsprechend der AAV 3 wurde das monodebenzylierte α -Cyclodextrin **2.20** (6.5 g, 2.59 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (130 mL) gelöst und mit Triethylamin (1.2 mL, 15.6 mmol, 6.0 eq.) und Methansulfonsäurechlorid (2.3 mL, 15.6 mmol, 6.0 eq.) bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (SiO_2 , CH/EA = 10:1 \rightarrow 7:1) konnte das Produkt **2.23** (6.6 g, 2.59 mmol, quant.) als kristalliner, hellgelber Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.15-7.31 (m, 85 H), 5.01-5.24 (m, 12 H), 4.86-4.94 (m, 6 H), 4.31-4.63 (m, 25 H), 3.93-4.19 (m, 23 H), 3.68-3.73 (m, 2 H), 3.39-3.59 (m, 10 H), 2.63 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.1-139.4, 138.0-138.4, 126.9-128.7, 98.2-99.9, 78.5-81.0, 75.4-75.7, 73.4, 73.0, 72.7, 71.4-71.9, 68.7-69.8, 60.4, 37.1.

Darstellung von **6^A-Methansulfonyl-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-*O*-benzyl- β -cyclodextrin (2.24)**



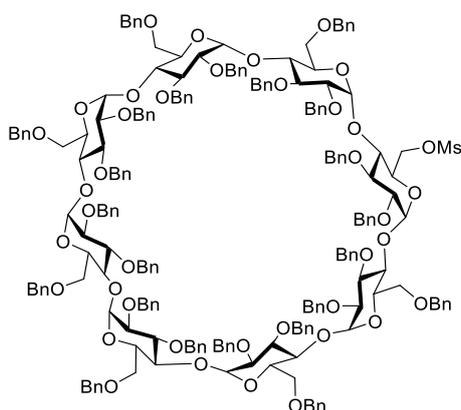
(IV-431, IV-GS-10)

Nach AAV 3 wurde das monodebenzylierte β -Cyclodextrin **2.21** (3.0 g, 1.02 mmol, 1.0 eq.) mit Triethylamin (0.5 mL, 6.13 mmol, 6.0 eq.) und Methansulfonsäurechlorid (0.85 mL, 6.13 mmol, 6.0 eq.) in CH_2Cl_2 (50 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EA = 10:1 \rightarrow 7:1) konnte das Produkt **2.24** (2.8 g, 0.93 mmol, 91%) als hellgelber Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.04-7.30 (m, 100 H), 5.39 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 5.22 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 5.04-5.17 (m, 9 H), 5.00 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 4.94 (m, 1 H), 4.72-4.83 (m, 8 H), 4.56-4.63 (m, 2 H), 4.32-4.52 (m, 26 H), 3.90-4.10 (m, 25 H), 3.83 (m, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.45-3.55 (m, 9 H), 3.38 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 137.9-139.4, 126.9-128.3, 97.8-99.3, 80.8-81.2, 78.6-79.8, 75.0-75.8, 72.4-73.5, 71.2-71.9, 68.9-69.6, 36.9.

Darstellung von 6^A-Methansulfonyl-2^{A-H},3^{A-H},6^{B-H}-eicosa-*O*-benzyl- γ -cyclodextrin (2.25)



(IV-399)

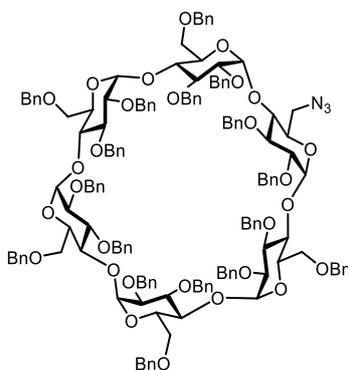
Gemäß AAV 3 wurde das monodebenzylierte γ -Cyclodextrin **2.22** (3.27 g, 0.97 mmol, 1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (50 mL) gelöst und mit Triethylamin (0.5 mL, 5.82 mmol, 6.0 eq.) und Methansulfonsäurechlorid (0.8 mL, 5.82 mmol, 6.0 eq.) bei Raumtemperatur versetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EA = 10:1 → 7:1) konnte das gewünschte Produkt **2.25** (3.21 g, 0.93 mmol, 96%) als hellgelber Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.10-7.31 (m, 115 H), 5.33 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 5.07-5.26 (m, 14 H), 4.94 (m, 1 H), 4.75-4.83 (m, 8 H), 4.39-4.61 (m, 30 H), 3.88-4.08 (m, 30 H), 3.67-3.71 (m, 2 H), 3.49-3.59 (m, 14 H), 3.41-3.44 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.0-139.3, 126.0-129.7, 98.4-99.9, 78.8-81.1, 75.4-75.7, 72.7-73.2, 71.5, 69.1, 60.4, 36.9.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-*N*-azido-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-eicosa-*O*-benzyl- α -cyclodextrin

(2.26)



(IV-393)

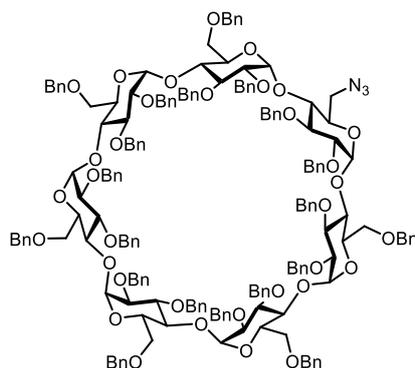
Entsprechend der AAV 4 wurde das α -Cyclodextrin **2.23** (3.6 g, 1.39 mmol, 1.0 eq.) in DMF (70 mL) gelöst und mit Natriumazid (0.54 g, 8.36 mmol, 6.0 eq.) und Kaliumiodid (0.11 g, 0.68 mmol, 0.5 eq.) versetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (SiO_2 , CH/EA = 10:1 \rightarrow 7:1) konnte das Produkt **2.26** (3.2 g, 1.27 mmol, 91%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.11-7.31 (m, 85 H), 5.14-5.25 (m, 6 H), 5.06-5.10 (m, 4 H), 4.99 (t, $J = 3.9$ Hz, 2 H), 4.83-4.90 (m, 6 H), 4.33-4.60 (m, 24 H), 3.91-4.18 (m, 21 H), 3.86 (m, 1 H), 3.67-3.72 (m, 2 H), 3.46-3.58 (m, 11 H), 3.42 (m, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.2-139.3, 138.0-138.4, 129.7, 129.0, 126.9-128.3, 98.7, 79.1-80.9, 75.5, 73.4-73.5, 72.6-72.8, 71.5-71.6, 70.8, 69.1, 65.8.

IR (Film): $\nu = 3028, 2926, 2865, 2099, 1496, 1453, 1355, 1207 \text{ cm}^{-1}$.

Darstellung von **6^A-Deoxy-6^A-N-azido-2^A-G,3^A-G,6^B-G-eicosa-O-benzyl- β -cyclodextrin (2.27)**



(IV-406, 432)

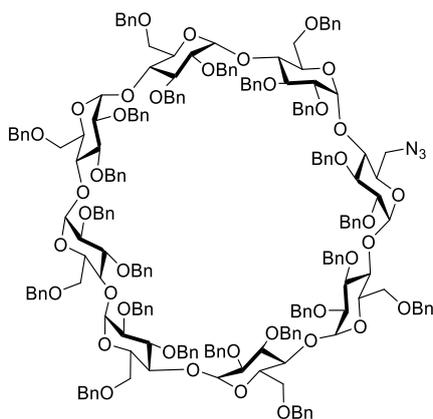
Nach AAV 4 wurde das β -Cyclodextrin **2.24** (2.79 g, 0.93 mmol, 1.0 eq.) mit Natriumazid (0.31 g, 5.56 mmol, 6.0 eq.) und Kaliumiodid (77 mg, 0.46 mmol, 0.5 eq.) in DMF (50 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EA = 10:1 \rightarrow 7:1) konnte das Produkt **2.27** (2.45 g, 0.83 mmol, 89%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.07-7.32 (m, 100 H), 5.34 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 5.22 (t, $J = 3.5$ Hz, 2 H), 5.19 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 5.06-5.16 (m, 7 H), 5.01 (m, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 4.67-4.81 (m, 7 H), 4.63 (m, 1 H), 4.34-4.57 (m, 26 H), 4.14 (m, 1 H), 3.90-4.10 (m, 25 H), 3.42-3.69 (m, 16 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.3-139.1, 139.0, 138.4-138.0, 134.4, 129.7, 129.0, 126.9-128.3, 98.8-98.2, 97.8, 81.0-80.7, 79.6-78.7, 75.5-75.1, 73.3-773.2, 72.8-72.5, 71.6-71.4, 70.8, 69.4-69.0, 52.2.

IR (Film): ν = 3029, 2926, 2865, 2099, 1496, 1453, 1355, 1207 cm^{-1} .

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-N-azido-2^A-H,3^A-H,6^B-H-eicosa-O-benzyl- γ -cyclodextrin (2.28)



(IV-400)

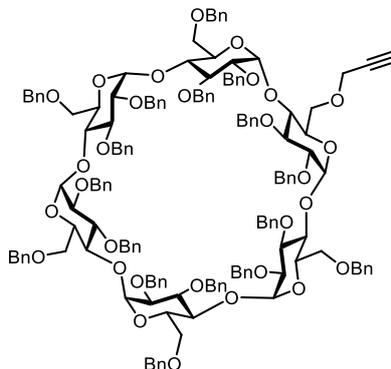
Gemäß AAV 4 wurde das γ -Cyclodextrin **2.25** (2.87 g, 0.83 mmol, 1.0 eq.) in DMF (42 mL) gelöst und mit Natriumazid (0.32 g, 4.99 mmol, 6.0 eq.) und Kaliumiodid (69 mg, 0.42 mmol, 0.5 eq.) versetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2 , CH/EA = 10:1 \rightarrow 7:1) konnte das Produkt **2.28** (2.65 g, 0.78 mmol, 94%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.16-7.40 (m, 115 H), 5.33-5.36 (m, 4 H), 5.30 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 5.19-5.26 (m, 10 H), 5.01 (m, 1 H), 4.81-4.89 (m, 8 H), 4.44-4.66 (m, 30 H), 3.93-4.15 (m, 30 H), 3.68-3.73 (m, 2 H), 3.55-3.65 (m, 14 H), 3.48-3.52 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.3, 138.4-138.2, 126.9-128.3, 97.8-98.6, 81.1, 78.9, 73.2, 72.8, 69.1, 39.5.

IR (Film): ν = 3028, 2926, 2866, 2099, 1496, 1453, 1355, 1207 cm^{-1} .

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-propargyl-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-eicosa-O-benzyl- α -cyclodextrin (2.29)



(IV-VS-12, IV-388)

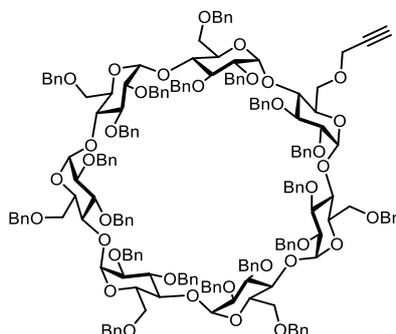
Entsprechend der AAV 5 wurde das monodebenzylierte α -Cyclodextrin **2.20** (2.30 g, 0.92 mmol, 1.0 eq.) mit NaH (60% in Mineralöl, 0.13 g, 5.50 mmol, 6.0 eq.) und Propargylbromid (0.6 mL, 0.82 g, 5.50 mmol, 6.0 eq.) in trockenem DMF (50 mL) bei Raumtemperatur über Nacht umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EA = 10:1 → 7:1) konnte das alkin-funktionalisierte α -Cyclodextrin **2.29** (2.16 g, 0.85 mmol, 93%) als gelb-oranger Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 7.08-7.30 (m, 85 H), 5.03-5.14 (m, 10 H), 4.71-4.74 (m, 6 H), 4.33-4.59 (m, 24 H), 3.92-4.09 (m, 26 H), 3.62 (m, 2 H), 3.50-3.56 (m, 4 H), 3.38-3.45 (m, 6 H), 2.62 (t, J = 2.4 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 140.5, 139.6, 139.5, 128.1-129.4, 98.9, 82.0, 81.1, 80.3, 76.1, 74.1, 74.0, 70.4, 59.2.

IR (Film): ν = 3287, 3029, 2866, 1722, 1496, 1453, 1354, 1207 cm⁻¹.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-propargyl-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-benzyl-β-cyclodextrin (2.30)



(IV-413)

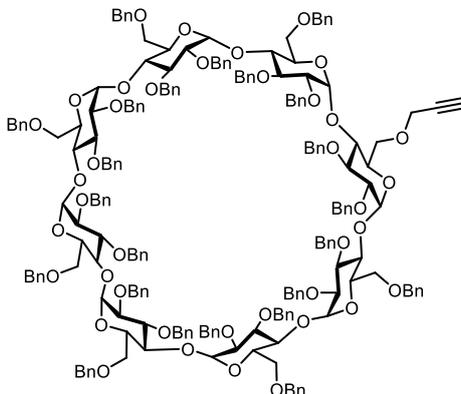
Analog zu AAV 5 wurde das monodebenzylierte β-Cyclodextrin **2.21** (2.9 g, 0.99 mmol, 1.0 eq.) in DMF (30 mL) gelöst und mit NaH (60% in Mineralöl, 0.24 g, 5.92 mmol, 6.0 eq.) und Propargylbromid (80% in Toluol, 0.64 mL, 0.88 g, 5.92 mmol, 6.0 eq.) versetzt. Nach säulenchromatographischen Aufreinigung (SiO₂, CH/EA = 10:1 → 7:1) wurde das alkin-funktionalisierte Produkt **2.30** (2.85 g, 0.96 mmol, 97%) als kristalliner, gelb-orangener Feststoff isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.10-7.32 (m, 100 H), 5.28 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 5.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 5.19 (m, 3 H), 5.10-5.15 (m, 6 H), 4.99-5.5.08 (m, 3 H), 4.77-4.81 (m, 7 H), 4.38-4.60 (m, 26 H), 3.86-4.11 (m, 30 H), 3.62-3.72 (m, 2 H), 3.57-3.60 (m, 4 H), 3.55-3.45 (m, 8 H), 2.22 (t, *J* = 2.3 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 139.3, 138.1-138.3, 134.4, 129.7, 129.0, 127.1-128.3, 98.6, 98.3, 80.9, 79.7, 78.7, 77.9, 75.6, 74.8, 73.3, 72.7, 72.6, 71.5, 69.3, 58.4.

IR (Film): ν = 3286, 3028, 1722, 1496, 1453, 1355, 1207 cm⁻¹.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-propargyl-2^{A-H},3^{A-H},6^{B-H}-eicosa-O-benzyl- γ -cyclodextrin (2.31)



(IV-277, 457)

Gemäß AAV 5 wurde das monodebenzylierte γ -Cyclodextrin **2.22** (2.0 g, 0.59 mmol, 1.0 eq.) mit NaH (60% in Mineralöl, 0.142 g, 3.56 mmol, 6.0 eq.) und Propargylbromid (80% in Toluol, 0.38 mL, 0.53 g, 3.56 mmol, 6.0 eq.) in trockenem DMF (18 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Trennung (SiO₂, CH/EA = 10:1 → 7:1) konnte das alkin-funktionalisierte γ -Cyclodextrin **2.31** (1.91 g, 0.56 mmol, 94%) als kristalliner gelb-orangener Feststoff isoliert werden.

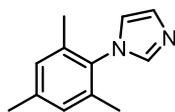
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.08-7.32 (m, 115 H), 5.37 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 5.15-5.23 (m, 12 H), 5.00-5.07 (m, 2 H), 4.77-4.84 (m, 8 H), 4.33-4.61 (m, 31 H), 3.77-4.08 (m, 34 H), 3.60-3.69 (m, 2 H), 3.45-3.57 (m, 13 H), 2.26 (t, J = 2.3 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.1-139.3, 126.9-128.3, 97.9-98.8, 81.0-81.2, 78.6-79.6, 75.6, 74.9, 72.8-73.1, 71.3-71.5, 69.0, 58.2.

IR (Film): ν = 3456, 3027, 2970, 2943, 1738, 1496, 1453, 1365, 1229, 1217 cm.

RuAAC von Azid-CD mit Alkin-funktionalisiertem Imidazoliumsalz

Darstellung von 1-Mesityl-1*H*-imidazol (2.33)



(IV-258, 367, IV-AK-6)

2,4,6-Trimethylanilin (**2.32**) (5.2 mL, 5.00 g, 37.0 mmol, 1.0 eq.) wurde in MeOH (40 mL, 1 mL/mmol) vorgelegt, Glyoxal (40% in H₂O, 4.2 mL, 5.4 g, 37.0 mmol, 1.0 eq.) hinzugegen und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Ammoniumchlorid (4.00 g, 74.0 mmol, 2.0 eq.), Formaldehyd (37 % in H₂O, 5.5 mL, 6.00 g, 74.0 mL, 2.0 eq.) und MeOH (20 mL, 0.5 mL/mmol) wurde unter Rückfluss eine Stunde erhitzt. Anschließend wurde konz. Phosphorsäure (85%, 5.5 mL, 0.15 mL/mmol) hinzugegeben und bis zum vollständigen Umsatz über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Methanol wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand auf Eiswasser gegeben. Die wässrige Lösung wurde mit wässr. NaOH auf pH = 9 gebracht und dann mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. H₂O (100 mL) und ges. wässr. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Aufreinigung (SiO₂, CH/EA = 20:1 → 10:1 → 1:1) wurde das Mesitylimidazol **2.33** (4.86 g, 26.1 mmol, 71%) als brauner Feststoff erhalten.

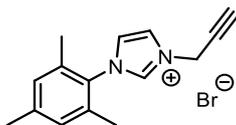
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.46 (s, 1 H, CH), 7.24 (s, 1 H, CH), 6.97 (s, 2 H, CH), 6.90 (s, 2 H, CH), 2.34 (s, 3 H, CH₃), 1.99 (s, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 138.8 (C), 137.3 (CH), 135.3 (C), 133.2 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (C), 120.0 (CH), 21.0 (CH₃), 17.3 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁴⁷

¹⁴⁷ M.G. Gardiner, W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, J. Schwarz, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 572, 239–247.

Darstellung von 1-Mesityl-3-(prop-2-yn-1-yl)-imidazol-3-iumbromid (2.34)



(IV-188, 256, 292)

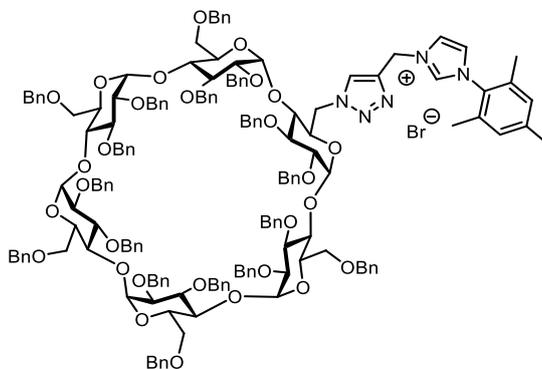
Mesitylimidazol **2.33** (1.00 g, 5.40 mmol, 1.0 eq.) wurde in trockenem CH₃CN (25 mL, 5mL/mmol) gelöst und mit Propargylbromid (80% in Toluol, 1.4 mL, 1.89 g, 14.7 mmol, 2.4 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei 80 °C zwei Tage bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch (DCM/MeOH = 100:1 → 50:1 → 10:1) aufgereinigt und das alkin-funktionalisierte Imidazoliumsalz **2.34** (1.47 g, 4.82 mmol, 90%) als brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.46 (s, 1 H, CH), 7.91 (br, 1 H, CH), 7.21 (br, 1 H, CH), 7.02 (s, 2 H, CH), 5.82 (s, 2 H, CH₂), 2.72 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H, CH), 2.35 (s, 3 H, CH₃), 2.10 (s, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 163.5 (CH), 141.6 (C), 137.9 (C), 133.9 (CH), 130.2 (C), 129.7 (CH), 122.7 (C), 122.7 (C), 77.5 (C), 74.0 (CH), 40.4 (CH₂), 20.8 (CH₃), 17.5 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁴⁸

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-N-(3-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1-mesitylimidazol-3-ium)-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-eicosa- O-benzyl-α-cyclodextrinbromid (2.35)



(IV-395, 411, 420)

¹⁴⁸ K. Zeitler, I. Mager, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1851-1857.

Zum Alkin-funktionalisierten Imidazoliumsalz **2.34** (0.94 g, 1.77 mmol, 5.0 eq.) in DMF (30 mL) wurde $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (23 mg, 0.03 mmol, 5 mol%) hinzugegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des Azid-funktionalisierten Cyclodextrins **2.26** (1.50 g, 0.59 mmol, 1.0 eq.) wurde die Reaktion bei 140 °C für zwei Tage gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 100:1 → 50:1 → 30:1) getrennt. Das Produkt **2.35** (1.54 g, 0.54 mmol, 92%) konnte als brauner, kristalliner Feststoff isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 9.35 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.02-7.34 (m, 86 H), 6.99 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 5.58-5.69 (m, 2 H), 5.44 (s, 1 H), 5.33 (m, 2 H), 5.16-5.21 (m, 2 H), 4.97-5.10 (m, 6 H), 4.90 (m, 2 H), 4.66-4.75 (m, 6 H), 4.56-4.63 (m, 3 H), 4.37-4.52 (m, 18 H), 4.26-4.34 (m, 3 H), 4.23 (m, 1 H), 3.96-4.16 (m, 19 H), 3.85 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.39-3.53 (m, 8 H), 3.31 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 142.5, 141.5, 140.5-140.8, 139.8-140.1, 138.6, 135.9, 132.3, 130.8, 128.2-129.8, 125.2, 124.5, 99.0-99.2, 82.0-82.7, 81.4, 80.1-81.0, 78.1, 76.6-76.8, 75.8, 73.1-74.5, 72.5, 71.4, 70.7, 46.0, 21.5, 18.0.

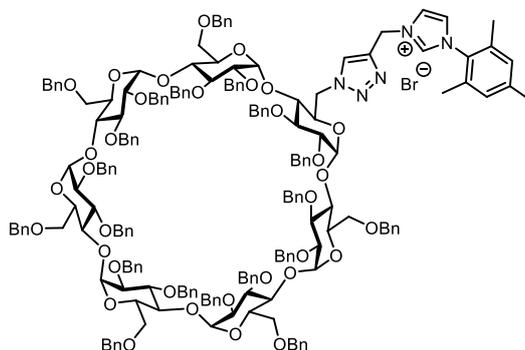
HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{170}\text{H}_{178}\text{N}_5\text{O}_{29}^+$ 2753.2602, gefunden: 2753.2606.

IR (Film): ν = 3061, 3029, 2921, 2866, 1674, 1496, 1453, 1354, 1206 cm^{-1} .

(IV-268)

Zum Alkin-funktionalisierten Imidazoliumsalz **2.34** (29.0 mg, 95 μmol , 1.2 eq.) mit α -Cyclodextrin-Azid **2.26** (0.20 g, 79 μmol , 1.0 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch MeCH/EA (3:1, 2 mL) wurde Kupfer(I)-Iodid (11.0 mg, 55 μmol , 0.7 eq.), DIPEA (12 μL , 9.0 mg, 71 μmol , 0.9 eq.) und Natriumascorbat (8.0 mg, 40 μmol , 0.5 eq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer EDTA-Lösung (0.1 M) wurde mehrmals mit EA (2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 100:1 → 50:1 → 30:1) aufgereinigt. Das Produkt **2.35** (51.0 mg, 18 μmol , 23%) konnte als brauner, kristalliner Feststoff erhalten werden.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-N-(3-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1-mesitylimidazol-3-ium)-2^A-G,3^A-G,6^B-G-eicosa- O-benzyl-β-cyclodextrinbromid (2.36)



(IV-378, 436)

Das Alkin-funktionalisierte Imidazoliumsals **2.34** (0.72 g, 2.36 mmol, 5.0 eq.) in DMF (25 mL) wurde mit Cp*RuCl(PPh₃)₂ (30 mg, 37.8 μmol, 8 mol%) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des azid-funktionalisierten Cyclodextrins **2.27** (1.40 g, 0.47 mmol, 1.0 eq.) wurde die Reaktion bei 140 °C für zwei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, DCM/MeOH = 100:1 → 50:1 → 30:1) aufgereinigt. Das Produkt **2.36** (1.40 g, 0.43 mmol, 91%) konnte als brauner Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 9.07 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.07-7.35 (m, 101 H), 6.99 (m, 2 H), 5.52-5.61 (m, 2 H), 5.35 (m, 1 H), 5.12-5.24 (m, 6 H), 4.87-5.04 (m, 7 H), 4.33-4.61 (m, 34 H), 4.25 (m, 1 H), 4.14 (m, 2 H), 3.79-4.05 (m, 24 H), 3.33-3.62 (m, 14 H), 2.30 (s, 3 H), 2.19 (s, 6 H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 142.6, 141.1, 140.5-140.8, 139.9-140.1, 138.3, 136.0, 132.2, 130.8, 128.1-129.8, 125.2, 124.5, 99.4-99.6, 82.2, 80.5-80.7, 76.1-76.8, 73.7-74.4, 72.7-73.0, 70.7, 46.0, 21.5, 18.0.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₁₈₇H₂₀₆N₅O₃₄⁺ 3185.4539, gefunden: 3185.4539.

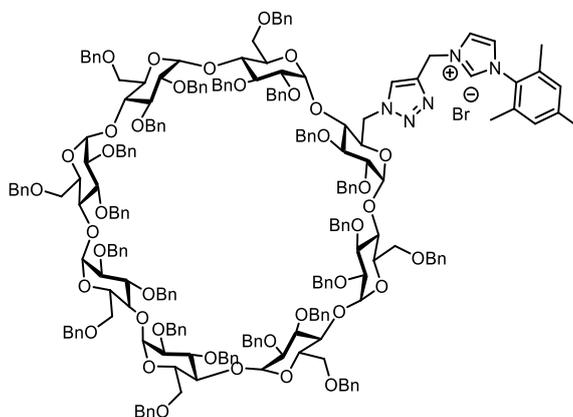
IR (Film): ν = 3031, 2969, 2923, 2861, 1738, 1495, 1453, 1365, 1229, 1206 cm⁻¹.

(IV-265)

Zum Alkin-funktionalisierten Imidazoliumsals **2.34** (25.0 mg, 81 μmol, 1.2 eq.) mit Azid-funktionalisiertem β-Cyclodextrin **2.27** (0.20 g, 68 μmol, 1.0 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch CH₃CN/EtOAc (3:1, 2 mL) wurde Kupfer(I)-Iodid (12.0 mg, 61 μmol, 0.7 eq.), DIPEA

(11 μL , 8.0 mg, 62 μmol , 0.9 eq.) und Natriumascorbat (7.0 mg, 34 μmol , 0.5 eq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer EDTA-Lösung (0.1 M) wurde mehrmals mit EA (2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM/MeOH} = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1$) aufgereinigt. Das Produkt **2.36** (59.0 mg, 18 μmol , 27%) konnte als brauner, kristalliner Feststoff erhalten werden.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-N-(3-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1-mesitylimidazol-3-ium)-2^A-H,3^A-H,6^B-H-eicosa- O-benzyl- γ -cyclodextrinbromid (2.36)



(IV-354, 385)

Das Alkin-funktionalisierte Imidazoliumsalz **2.34** (0.45 g, 1.48 mmol, 5.0 eq.) und $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (23 mg, 0.15 mmol, 10 mol%) wurden in DMF (15 mL) gelöst und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das azid-funktionalisierte γ -Cyclodextrin **2.28** (1.00 g, 0.03 mmol, 1.0 eq.) hinzugegeben und die Reaktion bei 140 $^\circ\text{C}$ für zwei Tage gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM/MeOH} = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1$) aufgereinigt. Das Produkt **2.36** (1.02 g, 0.27 mmol, 93%) konnte als brauner Feststoff isoliert werden.

¹H-NMR (500 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 9.16 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.07-7.30 (115 H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 5.58 (m, 2 H), 4.90-5.30 (m, 16 H), 4.25-4.70 (m, 40 H), 3.72-4.03 (m, 28 H), 3.36-3.56 (m, 16 H), 2.30 (s, 3 H), 1.92 (s, 6 H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 163.6, 142.5, 140.5-141.0, 139.8-140.0, 138.4, 135.9, 132.2, 130.8, 128.5-129.8, 125.1, 124.4, 99.9-100.0, 80.0-82.3, 76.2-76.8, 73.7-74.1, 72.6-73.2, 70.6, 45.9, 21.5, 18.0.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{224}\text{H}_{234}\text{N}_5\text{O}_{39}^+$ 3617.6475, gefunden: 3617.6263 und berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$: 3618.6548, gefunden: 1809.3266.

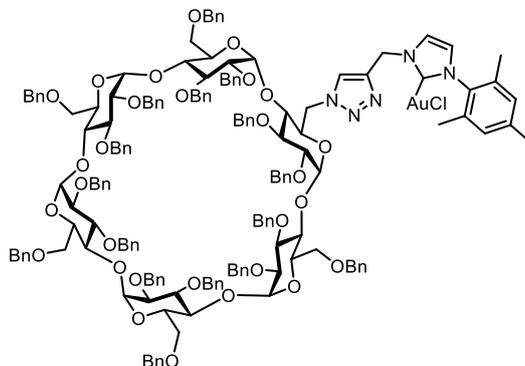
IR (Film): ν = 3028, 2925, 1738, 1496, 1453, 1365, 1260, 1229, 1216 cm^{-1} .

(IV-267)

Zum Alkin-funktionalisierten Imidazoliumsalz **2.34** (22.0 mg, 71 μmol , 1.2 eq.) mit Azid-funktionalisiertem γ -Cyclodextrin (0.20 g, 59 μmol , 1.0 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch MeCH/EA (3:1, 2 mL) wurde Kupfer(I)-Iodid (8.0 mg, 41 μmol , 0.7 eq.), DIPEA (9 μL , 7.0 mg, 53 μmol , 0.9 eq.) und Natriumascorbat (6.0 mg, 30 μmol , 0.5 eq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer EDTA-Lösung (0.1 M) wurde mehrmals mit EA (2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1) aufgereinigt. Das Produkt **2.36** (38.0 mg, 10 μmol , 17%) konnte als brauner, kristalliner Feststoff erhalten werden.

Synthese der benzylierten Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe

Darstellung von **6^A-Deoxy-6^A-N-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-eicosa-*O*-benzyl- α -cyclodextringold(I)chlorid (**2.38**)**



(IV-426)

Gemäß AAV 6 wurde das benzylierte α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.35** (0.21 g, 74 μ mol, 1.7 eq.) mit Silber(I)oxid (14.0 mg, 44 μ mol, 1.0 eq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (21.0 mg, 70.0 μ mol, 1.6 eq.) in trockenem DCM (17 mL) umgesetzt. Die Fällung unter Eiskühlung mit *n*-Pentan lieferte den α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.38** (0.21 g, 71 μ mol, 96%) als weißen Feststoff.

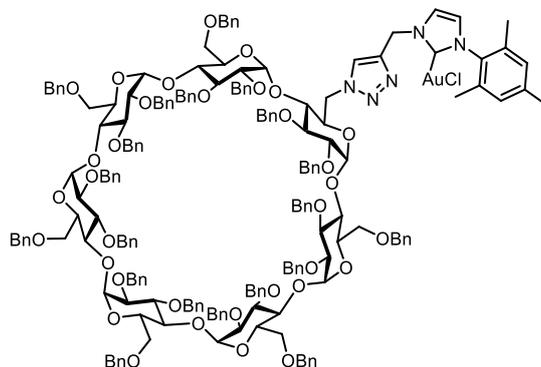
¹H-NMR (700 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 7.75 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.07-7.31 (m, 85 H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 5.29-5.50 (m, 4 H), 4.91-5.13 (m, 9 H), 4.60-4.74 (m, 8 H), 4.38-4.53 (m, 18 H), 4.13-4.34 (m, 8 H), 3.92-4.10 (m, 16 H), 3.73-3.81 (m, 2 H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.54 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.49 (m, 2 H), 3.40 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H), 2.14 (s, 6 H).

¹³C-NMR (176 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 172.9, 140.5-141.0, 139.8-140.1, 136.6, 136.5, 136.3, 130.3, 128.4-129.8, 127.1, 123.9, 123.1, 99.0-99.4, 98.4, 80.2-82.2, 76.6-76.9, 75.8, 74.3-74.6, 73.3, 73.0, 72.7, 72.5, 71.5, 70.7, 70.5, 21.6, 18.5, 18.4.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₁₇₀H₁₇₇AuN₅O₂₉⁺ 2949.2189, gefunden: 2949.2071; berechnet für [M+H]⁺: C₁₇₀H₁₇₈AuN₅O₂₉⁺ 2985.1954, gefunden: 2985.1892; berechnet für [M+Na]⁺: C₁₇₀H₁₇₇AuClN₅NaO₂₉⁺ 3007.1776, gefunden: 3007.1644.

IR (Film): ν = 3030, 2970, 2926, 2866, 1738, 1496, 1453, 1365, 1229, 1217 cm⁻¹.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-N-(1-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^A-G,3^A-G,6^B-G-eicosa-O-benzyl-β-cyclodextringold(I)chlorid (2.39)



(IV-427)

Analog zu AAV 6 wurde das benzylierte β-Cyclodextrin-Imidazoliumsals **2.36** (0.28 g, 86 μmol, 1.7 eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (21 mL) gelöst und nacheinander mit Silber(I)oxid (12.0 mg, 50 μmol, 1.0 eq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (24.0 mg, 81 μmol, 1.7 eq.) umgesetzt. Das Produkt wurde mit kaltem *n*-Pentan aus Ethylacetat ausgefällt. Der β-Cyclodextrin-NHC-Gold(I)komplex **2.39** (0.31 g, 86 μmol, quant.) konnte als weißer Feststoff isoliert werden.

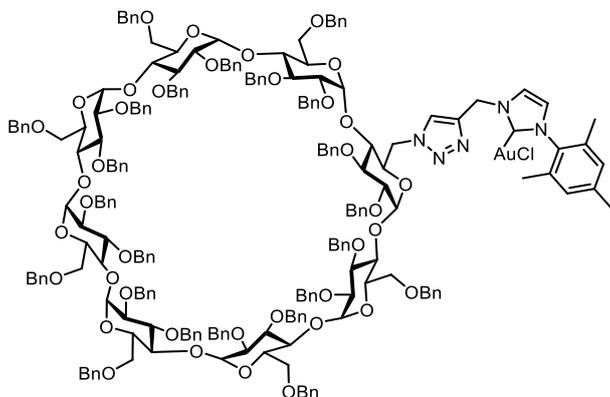
¹H-NMR (700 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 7.78 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.09-7.32 (m, 100 H), 6.95 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.34-5.45 (m, 4 H), 5.27 (s, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 5.15-5.13 (m, 3 H), 4.88-5.05 (m, 8 H), 4.34-4.61 (m, 36 H), 4.23 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.77-4.03 (m, 25 H), 3.48-3.66 (m, 6 H), 3.41 (m, 6 H), 2.27 (s, 3 H), 2.15 (s, 6 H).

¹³C-NMR (176 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 172.7, 143.7, 141.0, 140.6-140.8, 139.9-140.0, 136.3-136.6, 130.4, 128.4-129.9, 127.1, 123.9, 123.0, 99.3-99.7, 82.1-82.3, 81.5, 80.3-80.7, 79.9, 79.2, 76.1-76.8, 73.3-74.4, 72.8-73.0, 71.7, 70.5-70.8, 21.6, 18.5, 18.4.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₁₉₇H₂₀₅AuN₅O₃₄⁺ 3381,4126, gefunden: 3381,4031 und berechnet für [M+Na]⁺: C₁₉₇H₂₀₅AuClN₅NaO₃₄⁺ 3439.3712, gefunden: 3439.3663.

IR (Film): ν = 3028, 2966, 2922, 1738, 1496, 1453, 1355, 1261, 1207 cm⁻¹.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-N-(1-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^A-H,3^A-H,6^B-H-eicosa-O-benzyl- γ -cyclodextringold(I)chlorid (2.40)



(IV-231, 441)

Entsprechend der AAV 6 wurde das γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.37** (0.15 g, 41 μ mol, 1.7 eq.) mit Silber(I)oxid (6.0 mg, 24 μ mol, 1.0 eq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (11.0 mg, 38 μ mol, 1.6 eq.) in trockenem CH_2Cl_2 (10 mL) umgesetzt. Das γ -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)komplex **2.40** (0.16 g, 41 μ mol, quant.) konnte als weißer Feststoff isoliert werden.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 7.77 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.06-7.33 (115 H), 6.95 (s, 1 H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.42 (m, 2 H), 4.81-5.26 (m, 16 H), 4.58-4.64 (m, 8 H), 4.24-4.54 (m, 32 H), 4.07 (m, 2 H), 3.69-3.97 (m, 26 H), 3.30-3.60 (m, 16 H), 2.27 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H).

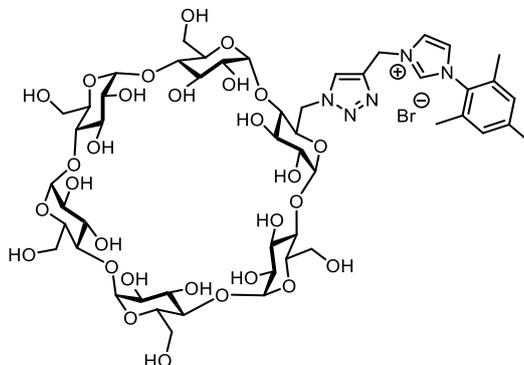
¹³C-NMR (126 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 172.6, 143.3, 141.0-139.9, 136.4, 135.9, 130.4, 128.4-129.8, 126.9, 123.9, 123.0, 98.8-100.0, 80.4-82.9, 76.6, 73.7-74.1, 72.5-73.0, 70.6, 47.3, 21.5, 18.4.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{224}\text{H}_{233}\text{AuClN}_5\text{NaO}_{39}^+$ 3871.5649, gefunden 3871.5486; berechnet für $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$: 3894.5541, gefunden: 1947,2758.

IR (Film): ν = 2864, 1605, 1496, 1452, 1357, 1357, 1263, 1210 cm^{-1} .

Debenzylierung der Cyclodextrin-Imidazoliumsalze

Darstellung von von 6^A-Deoxy-6^A-N-(3-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1-mesitylimidazol-3-ium)- α -cyclodextrinbromid (**2.43**)



(IV-424)

Gemäß AAV 7 wurde das benzylierte Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.35** (1.53 g, 0.54 mmol, 1.0 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch THF/MeOH/H₂O (4:2:1, 140 mL) mit Pd(OH)₂/C (20%, 1.61 g, 2.29 mmol, 4.25 eq.) und TFA (0.1 mL, 0.92 mmol, 1.7 eq.) unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Nach zwei Tagen wurde das debenzylierte α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.43** (0.70 g, 0.54 mmol, quant.) als hellgelber Feststoff erhalten.

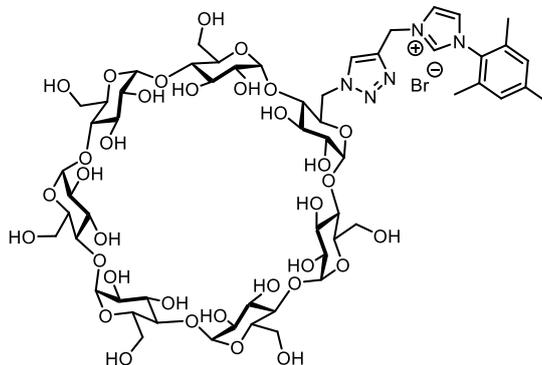
¹H-NMR (600 MHz, D₂O): δ (ppm) = 9.10 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.18 (s, 2 H), 5.68 (s, 2 H), 5.14 (s, 1 H), 5.03 (m, 3 H), 4.96 (m, 2 H), 3.73-3.99 (m, 20 H), 3.50-3.65 (m, 16 H), 2.37 (s, 3 H), 2.04 (s, 6 H).

¹³C-NMR (151 MHz, D₂O): δ (ppm) = 140.9, 140.2, 136.7, 134.8, 131.0, 129.1, 127.2, 124.7, 123.1, 115.4, 101.3-101.6, 83.0, 80.9-81.4, 70.6-73.5, 69.2, 61.5, 51.3, 20.6, 16.5.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₅₁H₇₆N₅O₂₉⁺ 1222.4620, gefunden 1222.4620.

IR (Film): ν = 3317, 2927, 1673, 1416, 1261, 1200, 1148 cm⁻¹.

Darstellung von von 6^A-Deoxy-6^A-N-(3-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1-mesitylimidazol-3-ium)- β -cyclodextrinbromid (2.44)



(IV-437)

Entsprechend der AAV 7 wurde das benzylierte β -CD-Imidazoliumsalz **2.36** (1.46 g, 0.447 mmol, 1.0 eq.) in THF/MeOH/H₂O-Gemisch (150 mL) mit Pd(OH)₂/C (20%, 1.57 g, 2.23 mmol, 5.0 eq.) und TFA (68 μ L, 0.10 g, 0.894 mmol, 2.0 eq.) unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Nach drei Tagen konnte das β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.44** (0.62 g, 0.446 mol, quant.) als hellgrün-gelber Feststoff erhalten werden.

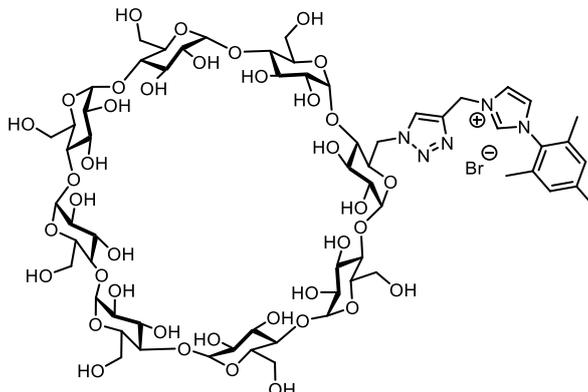
¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ (ppm) = 9.07 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.05 (s, 2 H), 5.63 (s, 2 H), 4.91-5.09 (m, 7 H), 3.43-3.80 (m, 42 H), 2.27 (s, 3 H), 1.98 (s, 6 H).

¹³C-NMR (126 MHz D₂O): δ (ppm) = 141.2, 140.1, 136.7, 134.5, 130.7, 129.0, 124.5, 123.0, 117.4, 115.1, 101.8, 81.2, 70.4-73.0, 60.0, 58.5, 48.7, 33.6, 27.8, 21.4, 20.3, 16.5.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₅₇H₈₆N₅O₃₄⁺ 1384.5149, gefunden 1384.5154.

IR (Film): ν = 3318, 2928, 1738, 1673, 1434, 1366, 1202, 1137 cm⁻¹.

Darstellung von von 6^A-Deoxy-6^A-N-(3-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1-mesitylimidazol-3-ium)- γ -cyclodextrinbromid (2.42)



(IV-443)

Analog zu AAV 7 wurde das benzylierte γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.37** (0.62 g, 0.168 mmol, 1 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch THF/MeOH/H₂O (50 mL) gelöst und nach Zugabe von Pd(OH)₂/C (0.68 g, 0.963 mmol, 5.75 eq.) und TFA (30 μ L, 44 mg, 0.386 mmol, 2.3 eq.) unter Wasserstoffatmosphäre zwei Tage bei 50 °C gerührt. Nach Filtrieren und Fällern wurde das γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.42** (0.27 g, 0.168 mmol, quant.) als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, D₂O): δ (ppm) = 9.06 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.06 (s, 2 H), 5.67 (s, 2 H), 5.14 (m, 1 H), 5.04 (m, 5 H), 4.97 (m, 2 H), 3.45-3.87 (m, 57 H), 2.28 (s, 3 H), 1.98 (s, 6 H).

¹³C-NMR (151 MHz, D₂O): δ (ppm) = 143.4, 142.2, 138.7, 132.6, 131.2, 128.8, 126.3, 125.2, 119.2, 117.3, 103.4-104.0, 84.6, 82.3-82.7, 73.5-74.9, 60.5, 22.3, 18.5.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₆₃H₉₆N₅O₃₉⁺ 1546.5677, gefunden 1546.5689.

IR (Film): ν = 3280, 2905, 1673, 1409, 1328, 1153 cm⁻¹.

(IV-183)

Das benzylierte γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.37** (0.20 g, 54.1 μ mol, 1.0 eq.) wurde in einem Lösungsmittelgemisch THF/AcOH/H₂O (5:1:1, 12 mL) gelöst und nach Zugabe von Pd(OH)₂/C (0.21 g, 0.30 mmol, 5.75 eq.) unter Wasserstoffatmosphäre fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das

Lösungsmittel beim verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde im Feinvakuum getrocknet. Das debenzilierte Produkt konnte nicht erhalten werden.

(IV-362)

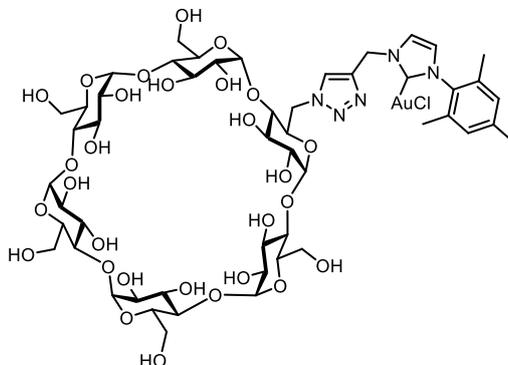
Das benzylierte γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.37** (0.58 g, 0.16 mmol, 1.0 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch EtOAc/CH₃OH (1:1, 50 mL) gelöst und nach Zugabe von Pd(OH)₂/C (20%, 0.39 g, 0.55 mmol, 3.5 eq.), Pd/C (10%, 0.59 g, 0.55 mmol, 3.5 eq.) und TFA (14 μ L, 21.0 mg, 0.19 mmol, 1.2 eq.) unter Wasserstoffatmosphäre zwei Tage bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel beim verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde in wenig MeOH gelöst und in kaltem Aceton gefällt. Das debenzilierte γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.42** (0.19 g, 0.12 mmol, 74%) konnte als hellgelber Feststoff erhalten werden.

(IV-366)

Das benzylierte γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.37** (0.38 g, 0.10 mmol, 1.0 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch EtOAc/CH₃OH (1:1, 30 mL) gelöst und nach Zugabe von Pd(OH)₂/C (20%, 0.25 g, 0.36 mmol, 3.5 eq.) und TFA (10 μ L, 16 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) unter Wasserstoffatmosphäre drei Tage bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel beim verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde in wenig MeOH gelöst und in kaltem Aceton gefällt. Das debenzilierte γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.42** (0.15 g, 0.09 mmol, 88%) konnte als hellgelber Feststoff erhalten werden.

Synthese der wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-N-(1-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)- α -cyclodextringold(I)chlorid (**2.45**)



(IV-430)

Entsprechend der AAV 8 wurde das α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.43** (0.10 g, 77 μ mol, 1.0 eq.) in trockenem Methanol (3.5 mL) mit KO^tBu (9.0 mg, 77 μ mol, 1.0 eq.) und Me₂SAuCl (23.0 mg, 77 μ mol, 1.0 eq.) umgesetzt. Nach 18 Stunden konnte der wasserlösliche α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.45** (0.11 g, 76 μ mol, 99%) als weißer Feststoff erhalten werden.

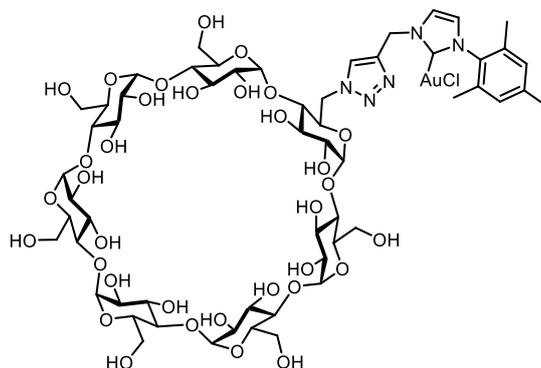
¹H-NMR (600 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 8.18 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.07 (s, 2 H), 5.65 (s, 1 H), 5.36-5.56 (m, 6 H), 4.75-4.83 (m, 3 H), 4.49-4.59 (m, 3 H), 3.77-3.81 (m, 8 H), 3.56-3.66 (m, 12 H), 3.38-3.41 (m, 8 H), 3.27-3.29 (m, 4 H), 2.54 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H).

¹³C-NMR (151 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) = 141.9, 138.9, 135.1, 129.0, 125.6, 123.3, 122.0, 118.4, 116.4, 102.0, 82.5, 71.9-73.3, 68.5, 60.0, 51.2, 20.6, 17.3, 170.0.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₅₁H₇₆AuN₅O₂₉⁺ 1418.4208, gefunden 1418.4223.

IR (Film): ν = 3316, 2923, 1674, 1416, 1329, 1200, 1148 cm⁻¹.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-N-(1-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-β-cyclodextringold(I)chlorid (2.46)



(IV-445)

Entsprechend der AAV 8 wurde das Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.44** (0.20 g, 0.14 mmol, 1.0 eq.) in trockenem Methanol (7 mL) mit KO^tBu (17 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (43 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.) umgesetzt. Nach 18 Stunden wurde der wasserlösliche β-Cyclodextrin-NHC-Gold-Komplex **2.46** (0.18 g, 0.14 mmol, quant.) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ (ppm) = 8.23 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.08 (s, 2 H), 5.64 (s, 2 H), 4.93-5.11 (m, 7 H), 3.33-3.93 (m, 42 H), 2.65 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H).

¹³C-NMR: Auf Grund einer geringen Probenkonzentration konnten keine Kohlenstoffsignale detektiert werden.

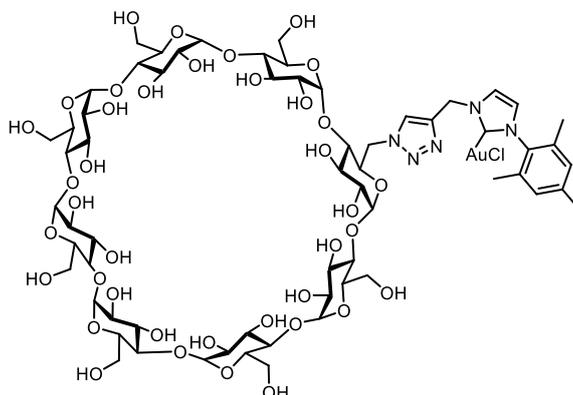
HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₅₇H₈₅AuN₅O₃₄⁺ 1580.4736, gefunden: 1580.4758; berechnet für [M+Na]⁺: C₅₇H₈₅AuClN₅NaO₃₄⁺ 1638.4322, gefunden: 1638.4345.

IR (Film): ν = 3315, 2923, 1674, 1410, 1329, 1212, 1148 cm⁻¹.

(IV-GS-80)

Gemäß der AAV 6 wurde das debenzilyerte β-CD-Imidazoliumsalz **2.44** (83.0 mg, 59.9 μmol, 1.7 eq.) mit Silber(I)oxid (6 mg, 24 μmol, 1.0 eq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (11 mg, 38 μmol, 1.6 eq.) in trockenem Methanol (15 mL) umgesetzt. Nach Filtrieren wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in wenig Methanol wieder aufgenommen. Nach der Fällung in kaltem Aceton konnte der gewünschte Goldkomplex **2.46** nicht erhalten werden.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-N-(1-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)- γ -cyclodextringold(I)chlorid (2.41**)**



(IV-377)

Der benzylierte γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.40** (176 mg, 46 μ mol, 1.0 eq.) wurde in einem Lösungsmittelgemisch EA/MeOH (1:1, 10 mL, 200 mL/mmol) gelöst, mit Pd(OH)₂/C (20%, 112 mg, 160 μ mol, 15 mol% pro Bn-Gruppe, 3.5 eq.) versetzt und unter Wasserstoffzufuhr bei Raumtemperatur fünf Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in dest. Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit Aceton gefällt. Der γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.41** konnte nicht erhalten werden.

(IV-447)

Gemäß AAV 8 wurde das γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.42** (0.15 mg, 92 μ mol, 1.0 eq.) mit Kalium-*tert*-Butanolat (11.0 mg, 0.10 mmol, 1.1 eq.) und Me₂SAuCl (27.0 mg, 92 μ mol, 1.0 eq.) in trockenem Methanol (4.5 mL) umgesetzt. Nach 24 Stunden wurde der γ -Cyclodextrin-NHC-Komplex **2.41** (152 mg, 85 μ mol, 93%) als weißes Pulver erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, D₂O): δ (ppm) = 8.26 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.11 (s, 2 H), 5.70 (s, 2 H), 4.99-5.06 (m, 8 H), 3.40-3.90 (m, 57 H), 2.32 (s, 3 H), 2.01 (s, 6 H).

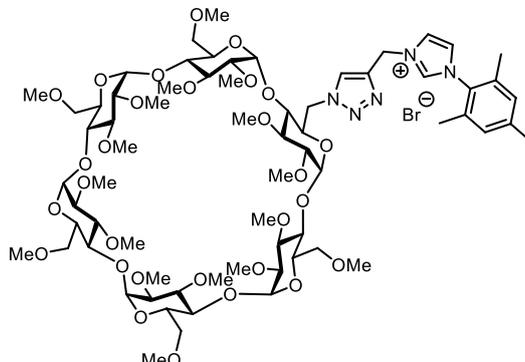
¹³C-NMR (151 MHz, D₂O): δ (ppm) = 141.5, 134.4, 130.7, 129.3, 124.4, 123.2, 119.2, 117.3, 115.4, 102.0, 100.2, 80.7, 70.5-73.0, 67.0, 60.2, 48.9, 21.5, 16.5.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₆₃H₉₅AuN₅O₃₉⁺ 1742.5264, gefunden 1742.5283.

IR (Film): ν = 3316, 2923, 1674, 1416, 1329, 1200, 1148 cm⁻¹.

Synthese der methylierten Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe

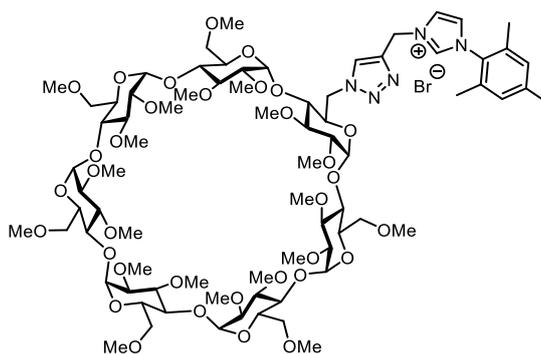
Darstellungsversuch von **6^A-Deoxy-6^A-N-(1-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-mesityl-2,3-dihydro-imidazol-2-yl)-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-eicosa-O-methyl- α -cyclodextrinbromid (2.47)**



(IV-435)

Entsprechend der AAV 9 wurde das debenzylierte α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.43** (0.30 g, 0.23 mmol, 1 eq.) in trockenem DMF (25 mL) gelöst und mit NaH (60% in Mineralöl, 0.24 g, 5.98 mmol, 26 eq.) und Methyljodid (0.49 mL, 7.82 mmol, 34 eq.) versetzt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (SiO₂, DCM/MeOH = 50:1 → 30:1 → 20:1) konnte kein gewünschtes Produkt identifiziert werden.

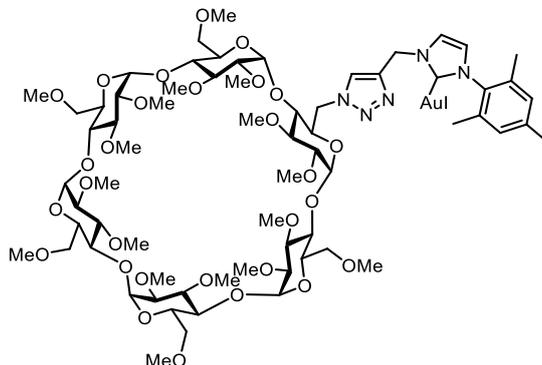
Darstellungsversuch von **6^A-Deoxy-6^A-N-(3-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1-mesityl-imidazol-3-ium)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-methyl- β -cyclodextrinbromid (2.48)**



(IV-382, 419)

Gemäß der AAV 9 wurde das β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz (0.48 g, 0.35 mmol, 1.0 eq.) mit NaH (60% in Mineralöl, 0.56 g, 14.0 mmol, 40 eq.) und Methyljodid (1.3 mL, 2.98 g, 21.0 mmol, 60 eq.) in trockenem DMF (35 mL) umgesetzt. Das methylierte β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz konnte nicht erhalten werden.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-N-(1-((1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-eicosa-O-methyl- α -cyclodextringold(I)iodid (2.53)



(IV-442)

Gemäß der AAV 9 wurde der α -Cyclodextrin-NHC-Gold-Komplex **2.45** (0.10 g, 68.7 μ mol, 1 eq.) mit NaH (60% in Mineralöl, 71 mg, 1.79 mmol, 26 eq.) und Methyljodid (0.15 mL, 2.34 mmol, 34 eq.) in trockenem DMF (7 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (SiO₂, EA+1 Vol% MeOH) konnte der methylierte α -Cyclodextrin-NHC-Gold-Komplex **2.53** (33.6 mg, 19.8 μ mol, 29%) als gelber kristalliner Feststoff erhalten werden.

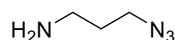
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 7.93 (s, 1 H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 5.50 (m, 2 H), 5.19 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 4.97-5.01 (m, 5 H), 4.67 (dd, J = 14.7, 2.7 Hz, 1 H), 3.68-3.80 (m, 10 H), 3.53-3.59 (m, 4 H), 3.51-3.53 (m, 18 H), 3.43-3.48 (m, 6 H), 3.40 (m, 12 H), 3.37-3.39 (m, 5 H), 3.36 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.33 (m, 1 H), 3.29 (s, 6 H), 3.25 (s, 6 H), 3.21 (s, 3 H), 3.19 (d, J = 3 Hz, 1 H), 3.12 (dd, J = 9.5, 3.4 Hz, 1 H), 3.01-3.05 (m, 5 H), 2.87 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 172.1, 143.7, 141.1, 136.4, 130.4, 126.9, 123.9, 123.0, 99.8-100.5, 82.6-83.5, 71.4-72.9, 62.2, 61.4, 50.5-60.0, 52.2, 47.1, 21.5, 18.3.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+H]⁺: C₆₈H₁₁₀AuIN₅O₂₉⁺ 1784.5991, gefunden 1784.6028.

RuAAC von Alkin-CD mit Azid-NHC-Vorläufer I

Darstellung von 3-Azido-Propylamin (2.55)



(IV-LB-5)

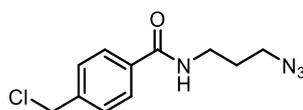
3-Bromopropylamin Hydrochlorid (**2.54**) (3.20 g, 15 mmol, 1.0 eq.) wurde in dest. H₂O (10 mL) gelöst und Natriumazid (3.20 g, 50 mmol, 3.3 eq.) in dest. H₂O (5 mL) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 Stunden bei 110 °C gerührt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Et₂O (50 mL) versetzt. Anschließend wurde bei 0 °C langsam KOH (4 g, 71.3 mmol, 4.8 eq.) hinzugegeben, wobei die Temperatur nicht über 10 °C ansteigen durfte. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte die Azid-Verbindung als leicht-flüchtige farblose Flüssigkeit (1.21 g, 12.1 mmol, 81%) isoliert werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.38 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, CH₂), 2.80 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, CH₂), 1.70-1.75 (quin, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 48.9 (CH₂), 39.1 (CH₂), 32.2 (CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁴⁹

Darstellung von *N*-(3-Azidopropyl)-4-(chlormethyl)benzamid (2.56)



(IV-LB-7)

4-(Chlormethyl)benzylchlorid (2.08 g, 11.0 mmol, 1.0 eq.) wurde in trockenem CH₂Cl₂ (20 mL, 2 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden DMAP (0.27 g, 2.20 mmol, 0.2 eq.) und Pyridin (1.74 g, 22.0 mmol, 2.0 eq.) hinzugegeben. 3-Azidpropan-amin (**2.55**) (1.21 g, 12.1 mmol, 1.1 eq.) wurde langsam zur Reaktionslösung zugetropft und die Reaktion wurde für drei Tage bei Raumtemperatur rühren gelassen. Nach der Zugabe von ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (40 mL, 4 mL/mmol) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit

¹⁴⁹ K. Zeitler, I. Mager, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1851–1857.

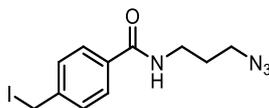
DCM (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, DCM/MeOH = 120:1) am Feinvakuum getrocknet. Das Produkt *N*-(3-azidpropyl)-4-(chlormethyl)benzamid **2.56** (0.82 g, 3.26 mmol, 30%) konnte als kristalliner, bräunlicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)=7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, CH), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, CH), 6.37 (br, 1 H, NH), 4.62 (s, 2 H, CH₂), 3.58 (q, J = 6.48 Hz, 2 H, CH₂), 3.47 (t, J = 6.48 Hz, 2 H, CH₂), 1.93 (quin, J = 6.56 Hz, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167.3 (CO), 141.1 (C), 134.7 (C), 129.1 (C), 127.6 (C), 50.0 (CH₂), 45.7 (CH₂), 38.2 (CH₂), 29.1 (CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹³⁶

Darstellung von *N*-(3-Azidpropyl)-4-(iodmethyl)benzamid (**2.57**)



(IV-AK-8, 17)

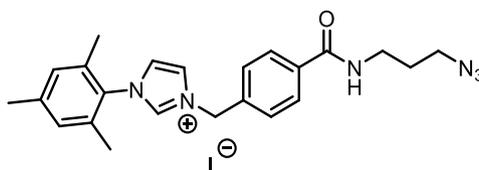
Natriumiodid (0.83 g, 5.54 mmol, 1.7 eq.) und *N*-(3-azidpropyl)-4-(chlormethyl)benzamid (**2.56**) (0.82g, 3.26 mmol, 1.0 eq.) wurden in trockenem Aceton (30 mL, 10 mL/mmol) gelöst und bei 60 °C über Nacht gerührt. Anschließend wurde Et₂O (70 mL, 2 mL/mmol) hinzugegeben und mit dest. H₂O (2 x 20 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Et₂O (2 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt *N*-(3-azidpropyl)-4-(iodmethyl)benzamid (**2.57**) (1.03 g, 3.00 mmol, 92%) konnte als kristalliner, gelb-orangener Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, CH), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, CH), 6.41 (br, 1 H, NH), 4.47 (s, 2 H, CH₂), 3.56 (q, J = 6.4 Hz, 2 H, CH₂), 3.46 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, CH₂), 1.92 (quin, J = 6.6 Hz, 2 H, CH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166.9 (CO), 143.0 (C), 133.7 (C), 129.0 (CH), 127.4 (CH), 49.6 (CH_2), 37.9 (CH_2), 28.7 (CH_2), 4.0 (CH_2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹³⁶

Darstellung von 3-(4-((3-azidpropyl)carbamyl)benzyl)-1-mesitylimidazoliumiodid (**2.58**)



(IV-AK-39, IV-LB-11)

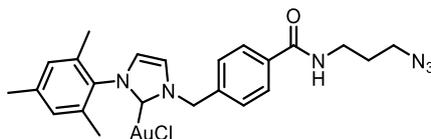
N-(3-Azidopropyl)-4-(iodmethyl)benzamid (**2.57**) (0.70 g, 2.04 mmol, 1.0 eq.) in trockenem Aceton (20 mL, 10 mL/mmol) vorgelegt und *N*-Mesitylimidazol (**2.33**) (0.42 g, 2.24 mmol, 1.1 eq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 60 °C über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM/MeOH} = 30:1 \rightarrow 15:1$) aufgereinigt. Das azid-funktionalisierte Imidazoliumiodid **2.58** (0.83 g, 1.57 mmol, 77%) konnte als kristalliner, gelber Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.94 (t, $J = 1.49$ Hz, 1 H, CH), 7.85 (m, 2 H, CH), 7.65 (t, $J = 5.87$ Hz, 1 H, CH), 7.59 (d, $J = 8.32$ Hz, 2 H, CH), 7.15 (t, $J = 1.79$ Hz, 1 H, CH), 6.99 (d, $J = 0.5$ Hz, 2 H, CH), 6.01 (s, 2 H, CH), 3.52 (q, $J = 6.6$ Hz, 2 H, CH_2), 3.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, CH_2), 2.34 (s, 3 H, CH_3), 2.04 (s, 6 H, CH_3), 1.95 (quin, $J = 6.8$ Hz, 2 H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 167.1 (CO), 141.5 (C), 136.8 (C), 136.2 (CH), 134.1 (C), 130.4 (C), 130.0 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 123.4 (CH), 123.2 (CH), 52.5 (CH_2), 49.4 (CH_2), 37.4 (CH_2), 28.8 (CH_2), 21.1 (CH_3), 17.8 (CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹³⁶

Darstellung von (1-(4-((3-Azidpropyl)carbonyl)benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)gold(I)chlorid (2.64)



(IV-LB-18, IV-370)

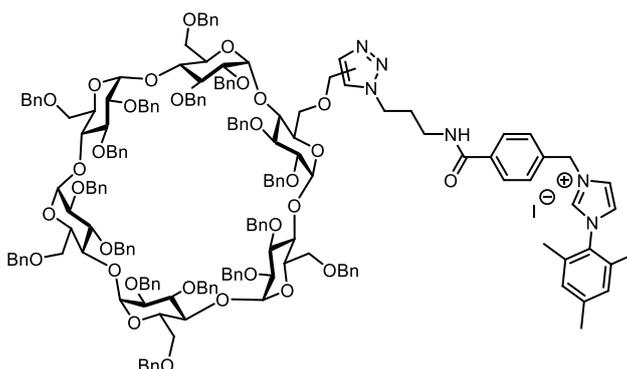
Gemäß AAV 6 wurde 3-(4-((3-azidpropyl)carbonyl)benzyl)-1-mesityl-imidazoliumiodid (100 mg, 189 μmol , 2.6 eq.) in trockenem DCM (10 mL) unter Lichtausschluss mit Ag_2O (17.2 mg, 74 μmol , 1.0 eq.) und Me_2SAuCl (34.8 mg, 118 μmol , 1.6 eq.) umgesetzt. Der Gold-Komplex (101 mg, 160 μmol , 85%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.80 (m, 2 H, CH), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, CH), 7.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H; CH), 6.97 (s, 2 H, CH), 6.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, CH). 6.70 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H, NH), 5.50 (s, 2 H, CH_2), 3.54 (q, $J = 6.5$ Hz, 2 H, CH_2), 3.45 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, CH_2), 2.33 (s, 3 H, CH_3), 2.02 (s, 6 H, CH_3), 1.92 (quin, $J = 6.6$ Hz, 2 H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 172.4, 166.9, 139.9, 134.8, 134.6, 134.5, 129.4, 127.8, 122.9, 120.6, 65.8, 54.5, 49.5, 37.8, 28.7, 21.1, 17.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹³⁶

Darstellung des Triazol-verknüpften PBn- α -Cyclodextrin-Imidazoliumiodids (2.59)



(IV-LB-17, IV-460)

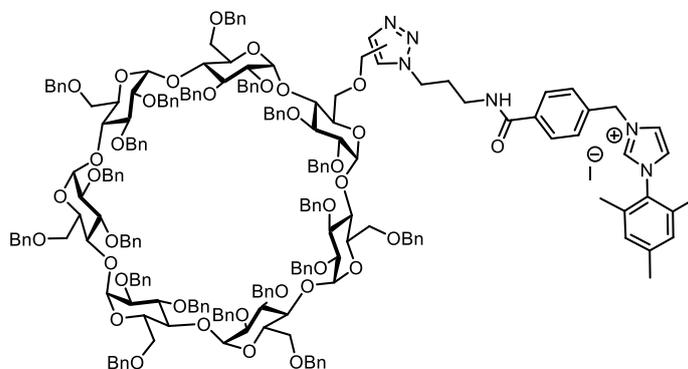
Das Alkin-funktionalisierte α -Cyclodextrin **2.29** (0.10 g, 0.04 mmol, 1.0 eq.) wurde in trockenem DMF (2 mL/50 mL/mmol) gelöst, mit $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (3.2 mg, 4 μmol , 10 mol%) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des azid-funktionalisierten Imidazoliumsalzes **2.58** (0.11 g, 0.20 mmol, 5.0 eq.) wurde die Reaktion zwei Tage bei 100 $^\circ\text{C}$

gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1$) aufgereinigt. Das α -Cyclodextrin-Imidazoliumbromid **2.59** (0.10 g, 0.16 mmol, 85%) konnte als gelber Feststoff isoliert werden. Die NMR-Analyse ergab, dass es sich bei dem Produkt um ein Gemisch aus zwei Regioisomeren handelt.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{181}\text{H}_{191}\text{N}_6\text{O}_{36}^+$ 2944.3548, gefunden: 2944.3459.

IR (Film): $\nu = 3028, 2922, 2866, 1725, 1496, 1453, 1355, 1207 \text{ cm}^{-1}$.

Darstellung des Triazol-verknüpften P_{Bn}- β -Cyclodextrin-Imidazoliumiodids (**2.60**)



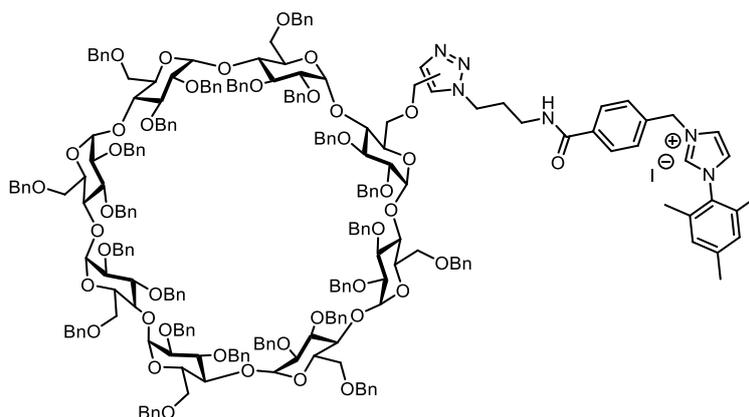
(IV-458)

Zum Alkin-funktionalisierten β -Cyclodextrin **2.30** (0.20 g, 68 μmol , 1.0 eq.) in trockenem DMF (3.5 mL/50 mL/mmol) wurde $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (2.7 mg, 3.4 μmol , 5 mol%) hinzugegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des azid-funktionalisierten Imidazoliumsalzes **2.58** (0.18 g, 0.34 mmol, 2.0 eq.) wurde die Reaktion zwei Tage bei 100 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1$) aufgereinigt. Das β -Cyclodextrin-Imidazoliumbromid **2.60** (0.18 g, 51 μmol , 76%) konnte als gelber Feststoff erhalten werden. Die NMR-Analyse ergab, dass es sich bei dem Produkt um ein Gemisch aus zwei Regioisomeren handelt.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{208}\text{H}_{219}\text{N}_6\text{O}_{36}^+$ 3376.5485, gefunden: 3376.5321.

IR (Film): $\nu = 3028, 2923, 2866, 1664, 1542, 1496, 1453, 1355, 1310, 1207 \text{ cm}^{-1}$.

Darstellung des Triazol-verknüpften PBn- γ -Cyclodextrin-Imidazoliumiodids (**2.61**)



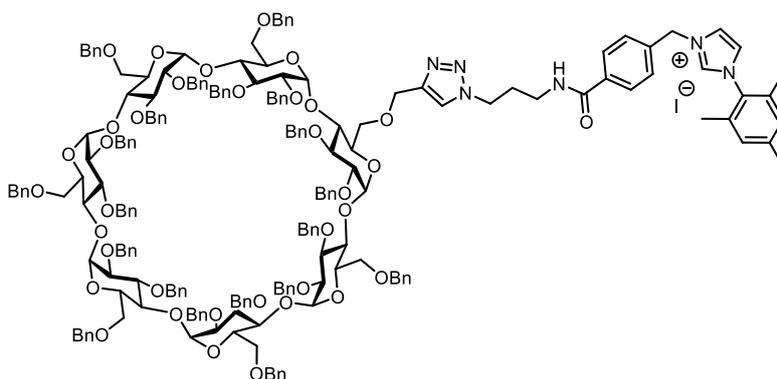
(IV-130, 459)

Das Alkin-funktionalisierte γ -Cyclodextrin **2.31** (0.12 g, 35 μmol , 1.0 eq.) wurde in trockenem DMF (2 mL/50 mL/mmol) gelöst, mit $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (3.0 mg, 3.5 μmol , 10 mol%) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des azid-funktionalisierten Imidazoliumsalzes **2.58** (37 mg, 70 μmol , 2.0 eq.) wurde die Reaktion zwei Tage bei 100 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 50:1 \rightarrow 30:1$) gereinigt. Das γ -Cyclodextrin-Imidazoliumbromid **2.61** (88 mg, 22 μmol , 71%) konnte als gelber Feststoff isoliert werden. Die NMR-Analyse ergab, dass es sich bei dem Produkt um ein Gemisch aus zwei Regioisomeren handelt.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{235}\text{H}_{247}\text{N}_6\text{O}_{36}^+$ 3808.7422, gefunden: 3808.7199.

IR (Film): $\nu = 3028, 2923, 2866, 1655, 1538, 1496, 1453, 1357, 1310, 1207 \text{ cm}^{-1}$.

Darstellungsversuch des 1,4-Triazol-verknüpften PBn- β -CD-Imidazoliumiodids (2.62)



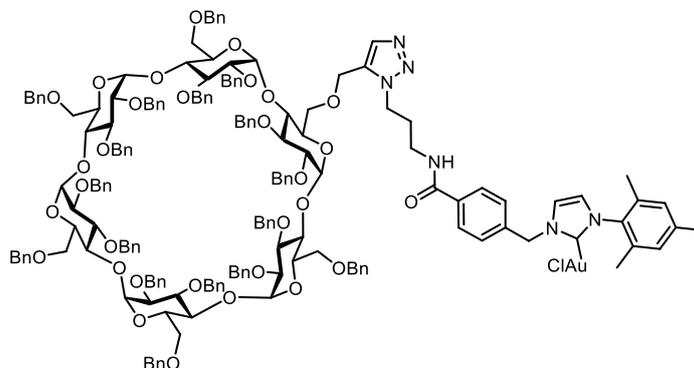
(IV-467A)

PBn- β -CD-Alkin **2.30** (0.20 g, 78.8 μ mol, 1.1 eq.) und Imidazoliumsalz **2.58** (38.0 mg, 71.6 μ mol, 1.0 eq.) wurden in einem Gemisch CH₃CN/EtOAc (3:1, 5 mL) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander DIPEA (12.1 μ L, 71.0 μ mol, 0.9 eq.) und Kupfer(I)iodid (11.0 mg, 50.4 μ mol, 0.7 Äq.) gegeben und die Reaktion zwei Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in 0.1 M EDTA-Lösung aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde mit EA (3 x 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lösung und dest. Wasser gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, DCM/MeOH = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1 \rightarrow 20:1) aufgereinigt. Das 1,4-Triazol-verknüpfte β -CD-Imidazoliumbromid **2.62** wurde nicht erhalten.

(IV-467A)

PBn- β -CD-Alkin **2.30** (0.25 g, 84.0 μ mol, 1.0 eq.) und Imidazoliumsalz **2.58** (53.5 mg, 0.10 mmol, 1.2 eq.) wurden in einem Gemisch DMF/H₂O (1:1, 5 mL) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander DIPEA (14.6 μ L, 84.0 μ mol, 1.0 eq.), Natriumascorbat (8.32 mg, 42.0 μ mol, 0.5 eq.) und Kupfer(I)iodid (8.0 mg, 42.0 μ mol, 0.7 Äq.) gegeben und die Reaktion vier Tage bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in 0.1 M EDTA-Lösung aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde mit EA (3 x 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lösung und dest. Wasser gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, DCM/MeOH = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1 \rightarrow 20:1) aufgereinigt. Das 1,4-Triazol-verknüpfte β -CD-Imidazoliumbromid **2.62** wurde nicht erhalten.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-(1-(4-((3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamoyl)-benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^A-F,3^A-F,6^B-F-eicosa-O-methyl- α -cyclodextringold(I)chlorid (2.65**)**



(IV-LB-20)

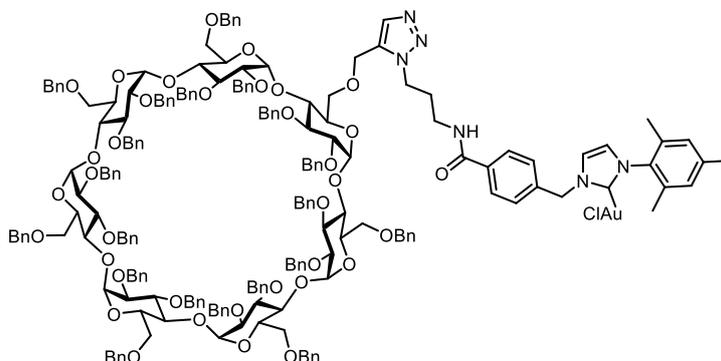
α -Cyclodextrin-Alkin **2.29** (68.0 mg, 0.027 mmol, 1.0 eq.) und Cp**Ru*Cl(PPh₃)₂ (2.2 mg, 0.003 mmol, 10 mol%) wurden in trockenes DMF (2 mL/50 mL/mmol) gegeben, 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann das Azid-funktionalisierte NHC-Gold(I)komplex **2.64** (86.0 mg, 0.135 mmol, 5.0 eq.) hinzugefügt. Nach zwei Tagen bei 100 °C wurde die Reaktion abgebrochen und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO₂, DCM/MeOH = 100:1 → 50:1 → 30:1) aufgereinigt, wobei das α -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)komplex **2.65** (58.1 mg, 0.018 mmol, 67%) als kristalliner, gelber Feststoff erhalten werden konnte.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.95 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 6.95-7.46 (m, 91 H), 6.60 (s, 2 H), 5.73 (s, 1 H), 5.38-5.42 (m, 6 H), 5.24-5.32 (m, 6 H), 4.76-4.99 (m, 6 H), 4.55-4.71 (m, 12 H), 4.32-4.50 (m, 24 H), 4.25-4.30 (m, 8 H), 4.13-4.21 (m, 8 H), 3.96-4.01 (m, 4 H), 3.90 (q, J = 7 Hz, 4 H), 3.52-3.56 (m, 6 H), 2.04 (s, 3 H), 1.65 (s, 6 H).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 174.0, 166.9, 139.2-140.8, 134.8-135.7, 133.8, 132.1-132.8, 130.0, 127.3-129.2, 122.5, 121.0, 99.6-100.3, 79.9-81.9, 75.8-76.4, 72.6-74.1, 70.6, 61.7, 54.4, 46.6, 38.0, 32.7, 30.2-30.5, 27.6, 23.5, 21.4, 18.1.

IR (Film): ν = 3022, 2924, 2864, 1660, 1496, 1452, 1355, 1310, 1206 cm⁻¹.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-(1-(4-((3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamoyl)-benzyl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-eicosa-O-benzyl-β-cyclodextringold(I)chlorid (2.66**)**



(IV-464)

Zum Alkin-funktionalisierten β-Cyclodextrin **2.30** (0.10 g, 34 μmol, 1.0 eq.) in trockenem DMF (2 mL, 50 mL/mmol) wurde Cp*RuCl(PPh₃)₂ (2.7 mg, 3.4 μmol, 10 mol%) hinzugegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des Gold(I)-Komplexes **2.64** (43 mg, 67 μmol, 2.0 eq.) wurde die Reaktion 24 Stunden bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, DCM/MeOH = 100:1 → 50:1 → 30:1) aufgereinigt, wobei das β-Cyclodextrin-NHC-Gold(I)komplex **2.65** (0.10 mg, 0.026 mmol, 76%) als kristalliner, gelber Feststoff erhalten werden konnte.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 7.93 (s, 1 H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.58-7.66 (m, 6 H), 7.49-7.53 (m, 4 H), 7.47 (s, 1 H), 7.40-7.44 (m, 3 H), 7.06-7.31 (m, 105 H), 7.03 (s, 2 H), 6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 5.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 2 H), 5.10-5.17 (m, 6 H), 4.87-5.02 (m, 8 H), 4.26-4.66 (m, 40 H), 3.75-4.05 (m, 24 H), 3.27-3.63 (m, 12 H), 2.02 (s, 3 H), 1.96 (s, 6 H).

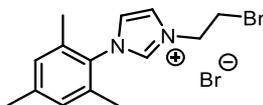
¹³C-NMR (126 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 172.9, 167.7, 139.8-141.2, 134.8-136.5, 134.0, 133.0-133.4, 128.4-130.4, 124.3, 123.2, 82.1, 80.5, 76.5, 72.8-74.2, 70.6, 55.2, 21.6, 18.3.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₂₀₈H₂₁₈AuN₆O₃₆⁺ 3572.5072, gefunden: 3572.5072

IR (Film): ν = 3026, 2922, 2864, 1662, 1496, 1452, 1355, 1310, 1205 cm⁻¹.

2.3.4 RuAAC von Alkin-CD mit Azid-NHC-Vorläufer II

Darstellung von 3-(2-Bromoethyl)-1-mesityl-1*H*-imidazol-3-iumbromid (**2.68**)



(IV-AK- 47, 55)

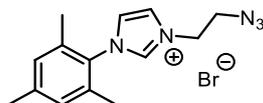
Mesitylimidazol **2.33** (1.00 g, 5.36 mmol, 1.0 eq.) wurde in trockenem Aceton gelöst und mit Dibromethan (10.0 g, 53.6 mmol, 10.0 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde zwei Tage bei 60 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit wenig Acetonitril (3 x 5 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (DCM/MeOH = 50:1 → 30:1 → 10:1) aufgereinigt. Das Imidazoliumsalz **2.68** (1.70 g, 4.55 mmol, 85%) als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.10 (t, J = 1.5 Hz, 1 H, CH), 8.31 (t, J = 1.7 Hz, 1 H, CH), 7.19 (t, J = 1.8 Hz, 1 H, CH), 7.01 (s, 2 H, CH), 5.24 (t, J = 5.5 Hz, 2 H, CH₂), 4.04 (t, J = 5.5 Hz, 2 H, CH₂), 2.34 (s, 3 H, CH₃), 2.08 (s, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.4 (C), 138.0 (2 x CH), 134.4 (C), 130.5 (C), 129.8 (C), 124.1 (CH), 122.7 (CH), 51.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 21.1 (CH₃), 17.6 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹²⁶

Darstellung von 3-(2-Azidethyl)-1-mesityl-1*H*-imidazol-3-iumbromid (**2.69**)



(IV-119, IV-AK-60)

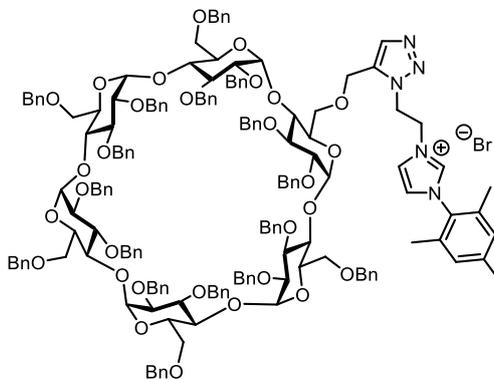
Das Brom-substituierte Imidazoliumbromid **2.68** (1.48 g, 3.94 mmol, 1.0 eq.) wurde mit Natriumazid (0.38 g, 5.91 mmol, 1.5 eq.) in einem Aceton/H₂O-Gemisch (1:4, 20 mL, 5 mL/mmol) gelöst und bei 60 °C über Nacht gerührt. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit dest. H₂O (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH = 30:1 → 10:1) aufgereinigt. Das Azid-funktionalisierte Imidazoliumsalz **2.69** (1.24 g, 3.70 mmol, 94%) wurde als hellgelber Feststoff isoliert.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.25 (s, 1 H, CH), 8.06 (m, 1 H, CH), 7.18 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H, CH), 7.01 (s, 2 H, 2 x CH), 4.98 (m, 2 H, CH₂), 4.07 (m, 2 H, CH₂), 2.35 (s, 3 H, CH₃), 2.08 (s, 6 H, 2 x CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.2 (C), 137.9 (CH), 133.9 (C), 130.2 (C), 129.6 (C), 123.7 (CH), 122.5 (CH), 50.9 (CH₂), 49.3 (CH₂), 20.8 (CH₃), 17.3 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹²⁶

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-(3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1-mesitylimidazol-3-ium)-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-eicosa-O-benzyl- α -cyclodextrinbromid (2.70)



(IV-312, 398, 449)

Das Alkin-funktionalisierte α -Cyclodextrin **2.29** (0.50 g, 0.20 mmol, 1.0 eq.) wurde in trockenem DMF (20 mL, 100 mL/mmol) gelöst, mit Cp*RuCl(PPh₃)₂ (16.0 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des Azid-funktionalisierten Imidazoliumsalzes **2.69** (0.33 g, 0.98 mmol, 5.0 eq.) wurde die Reaktion zwei Tage bei 140 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, DCM/MeOH = 100:1 → 50:1 → 30:1) aufgereinigt. Das α -Cyclodextrin-Imidazoliumbromid **2.70** (0.46 g, 0.16 mmol, 80%) konnte als brauner Feststoff isoliert werden.

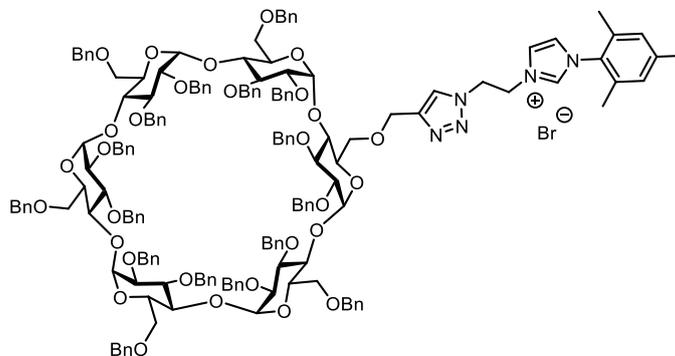
¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 8.81 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.01-7.32 (m, 86 H), 6.89 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 5.27 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H), 5.16-5.18 (m, 3 H), 5.04-5.07 (m, 4 H), 4.97-4.99 (m, 2 H), 4.84-4.94 (m, 4 H), 4.28-4.78 (m, 32 H), 4.12-4.15 (m, 2 H), 3.90-4.09 (m, 20 H), 3.73-3.76 (m, 1 H), 3.62-3.65 (m, 2 H), 3.38-3.56 (m, 10 H), 3.33-3.36 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 142.5, 140.6-140.8, 139.7-140.0, 138.5, 135.9-135.8, 135.6, 135.2, 132.0, 130.8, 128.3-129.8, 125.4, 124.6, 99.7, 99.3, 82.3-82.5, 82.0, 81.8, 80.6-80.9, 80.1, 79.9, 79.1, 78.6, 76.7, 76.6, 75.9, 74.1-74.3, 73.8-73.9, 73.5, 72.9, 72.5, 70.6-70.8, 61.8, 50.2, 48.9, 21.5, 18.0, 17.9.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{172}\text{H}_{182}\text{N}_5\text{O}_{30}^+$ 2797.2864, gefunden 2797.2864.

IR (Film): IR (Film): ν = 3033, 2922, 2866, 1738, 1496, 1455, 1364, 1207 cm^{-1} .

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-(3-(4-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1-mesitylimidazol-3-ium)-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-eicosa-O-benzyl- α -cyclodextrinbromid (2.70)



(IV-466)

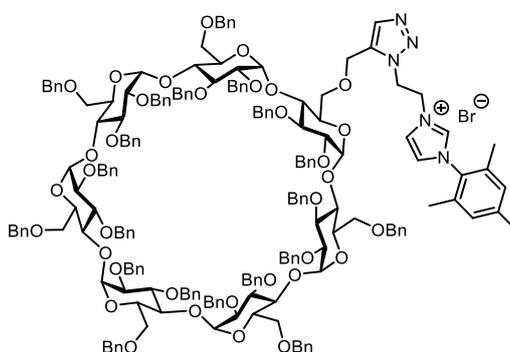
PBn- α -CD-Alkin **2.29** (0.15 g, 59.0 μmol , 1.0 eq.) und das Imidazoliumsals **2.69** (24.0 mg, 70.8 μmol , 1.2 eq.) wurden in einem Gemisch aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOAc}$ (3:1, 1 mL) gelöst. Zu der Lösung wurde nacheinander DIPEA (10 μL , 59.0 μmol , 1.0 eq.), Kupfer(I)-Iodid (15.7 mg, 82.6 μmol , 1.4 Äq.) und Natriumascorbat (5.85 mg, 29.5 μmol , 0.5 Äq.) gegeben und zwei Tage bei 50 $^\circ\text{C}$ gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in 0.1 M EDTA-Lösung aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde mit EA (3 x 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lösung und dest. Wasser gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1 \rightarrow 20:1) aufgereinigt. Das 1,4-Triazol-verknüpfte α -CD-Imidazoliumbromid **2.70** konnte als gelber Feststoff isoliert werden.

^1H -NMR (600 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 10.0 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.05-7.34 (m, 85 H), 6.99 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 5.14-5.20 (m, 4 H), 5.02-5.06 (m, 4 H),

4.88 (m, 2 H), 4.73-4.80 (m, 4 H), 4.34-4.59 (m, 32 H), 3.93-4.11 (m, 22 H), 3.52-3.61 (m, 7 H), 3.38-3.45 (m, 7 H), 2.26 (s, 3 H), 1.92 (s, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 142.6, 140.8, 139.8-140.1, 138.8, 135.9, 130.8, 128.4-129.8, 125.4, 124.6, 99.2, 82.2-82.4, 80.8, 80.4, 76.5, 76.2, 73.7-74.3, 72.6-72.9, 70.7, 65.5, 55.6, 50.7, 50.3, 21.5, 17.9.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-(3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1-mesitylimidazol-3-ium)-2^A-G,3^A-G,6^B-G- eicosa-O-benzyl- β -cyclodextrinbromid (2.71)



(IV-404)

Das Alkin-funktionalisierte β -Cyclodextrin **2.30** (1.00 g, 0.34 mmol, 1.0 eq.) wurde in trockenem DMF (34 mL) vorgelegt, mit $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (27 mg, 33.6 μmol , 10 mol%) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Azid-funktionalisierte Imidazoliumsalz **2.69** (0.57 g, 1.68 mmol, 5.0 eq.) hinzugegeben und die Reaktion zwei Tage bei 140 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1 \rightarrow 20:1$) aufgereinigt. Das β -Cyclodextrin-Imidazoliumbromid **2.71** (0.73 g, 0.22 mmol, 66%) konnte als brauner Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 8.69 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.10-7.33 (m, 100 H), 7.08 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 5.24 (m, 1 H), 5.18 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 5.11-5.13 (m, 3 H), 5.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 5.04 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H), 4.83-5.01 (m, 8 H), 4.75 (m, 1 H), 4.36-4.65 (m, 38 H), 4.09 (m, 1 H), 4.01-4.05 (m, 2 H), 3.78-3.99 (m, 23 H), 3.70-3.72 (m, 1 H), 3.51-3.60 (m, 6 H), 3.40-3.45 (m, 7 H), 3.34-3.36 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H).

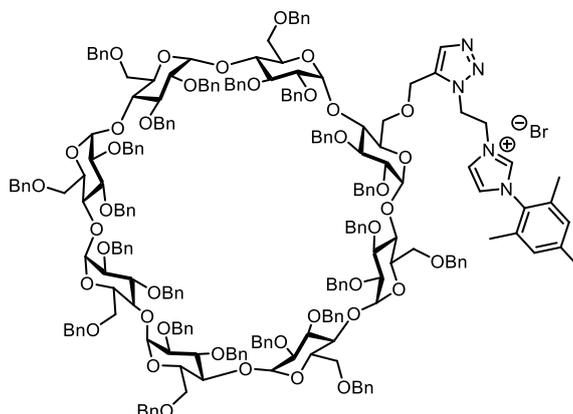
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 142.6, 140.5-140.8, 139.8-140.1, 138.6, 135.8, 135.6, 135.3, 132.0, 130.8, 128.4-129.8, 125.3, 124.6, 99.7, 100.6, 100.0, 99.6, 99.5, 99.3, 82.1-

82.2, 80.4-80.6, 76.2-76.7, 74.2-74.3, 73.8-74.0, 73.5, 72.9-73.0, 72.7, 70.5-70.9, 61.8, 50.1, 21.5, 18.0, 17.9.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M]^+$: $C_{199}H_{210}N_5O_{35}^+$ 3229.4801, gefunden 3229.4674.

IR (Film): $\nu = 3031, 2922, 2864, 1738, 1496, 1453, 1364, 1206 \text{ cm}^{-1}$.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-(3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1-mesitylimidazol-3-ium)-2^{A-H},3^{A-H},6^{B-H}-eicosa-O-benzyl- γ -cyclodextrinbromid (2.72)



(IV-162, 452)

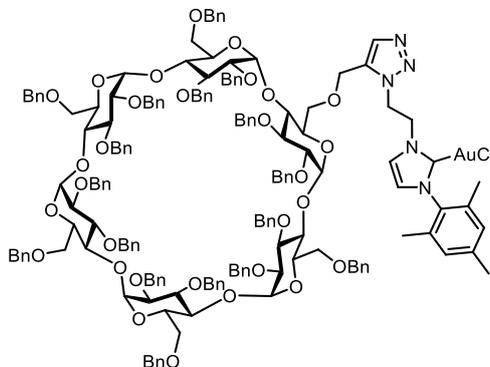
Zum Alkin-funktionalisierten γ -Cyclodextrin **2.31** (0.16 g, 47 μmol , 1.0 eq.) in trockenem DMF (2 mL, 40 mL/mmol) wurde $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (3.7 mg, 4.7 μmol , 10 mol%) hinzugegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des Azid-funktionalisierten Imidazoliumsalzes **2.69** (79 mg, 0.235 mmol, 5.0 eq.) wurde die Reaktion zwei Tage bei 140 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1$) aufgereinigt. Das γ -Cyclodextrin-Imidazoliumbromid **2.72** (97 mg, 26 μmol , 55%) wurde als brauner Feststoff isoliert.

¹H-NMR (600 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 8.62 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.09-7.33 (m, 116 H), 6.92 (s, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 5.10 (m, 6 H), 4.90-5.04 (m, 7 H), 4.76-4.84 (m, 3 H), 4.33-4.63 (m, 41 H), 3.76-4.06 (m, 32 H), 3.40-3.65 (m, 17 H), 2.23 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 142.6, 140.7, 139.8-140.0, 138.5, 135.8, 132.0, 130.8, 128.5-129.8, 125.4, 124.4, 81.4, 76.4, 73.6-74.1, 70.5, 55.7, 21.5, 18.0, 17.9.

Synthese der benzylierten Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe

Darstellung von **6^A-Deoxy-6^A-O-(1-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^A-G,3^A-G,6^B-G-eicosa-O-benzyl- β -cyclodextringold(I)chlorid (**2.74**)**



(IV-428)

Gemäß AAV 6 wurde das benzylierte α -Cyclodextrin-Imidazoliumsals **2.70** (0.22 g, 77 μ mol, 1.7 eq.) mit Silber(I)oxid (10.0 mg, 45 μ mol, 1.0 eq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (21.0 mg, 72 μ mol, 1.6 eq.) in trockenem CH_2Cl_2 (18 mL) umgesetzt. Die Fällung unter Eiskühlung mit *n*-Pentan lieferte den α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.74** (0.20 g, 66 μ mol, 87%) als weißen Feststoff.

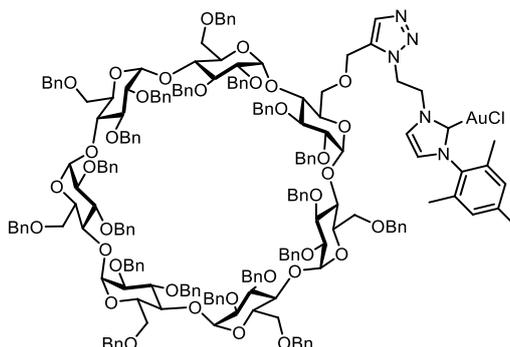
¹H-NMR (600 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 7.45 (s, 1 H), 7.05-7.31 (m, 86 H), 6.98 (s, 2 H), 6.88 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 5.18-5.20 (m, 2 H), 5.10-5.14 (m, 4 H), 4.97-5.04 (m, 6 H), 4.70-4.74 (m, 7 H), 4.32-4.63 (m, 26 H), 4.17 (m, 1 H), 3.92-4.09 (m, 22 H), 3.60-3.62 (m, 1 H), 3.50-3.56 (m, 6 H), 3.38-3.45 (m, 7 H), 2.30 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 172.8, 140.8-141.1, 139.8-140.1, 136.4-136.5, 135.3, 130.3, 128.4-129.8, 124.2, 122.8, 99.2-99.7, 81.9-82.4, 80.2-81.1, 79.4, 76.2-76.6, 73.9-74.4, 72.6-72.9, 70.7-71.0, 62.8, 51.4, 49.9, 21.6, 18.5, 18.4.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{172}\text{H}_{181}\text{AuClNaN}_5\text{O}_{30}^+$ 3051.2038, gefunden 3051.2038.

IR (Film): ν = 2864, 1812, 1606, 1496, 1453, 1353, 1207 cm^{-1} .

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-(1-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^A-G,3^A-G,6^B-G-eicosa-O-benzyl-β-cyclodextringold(I)chlorid (2.75)



(IV-450)

Analog zu AAV 6 wurde das benzylierte β-Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.71** (0.10 g, 30 μmol, 1.7 eq.) mit Silber(I)oxid (4.0 mg, 18 μmol, 1.0 eq.) und Dimethylsulfidgold(I)-chlorid (8.0 mg, 28 μmol, 1.6 eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (8 mL) umgesetzt. Die Fällung unter Eiskühlung mit *n*-Pentan lieferte den β-Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.74** (85.5 mg, 25 μmol, 88%) als weißen Feststoff.

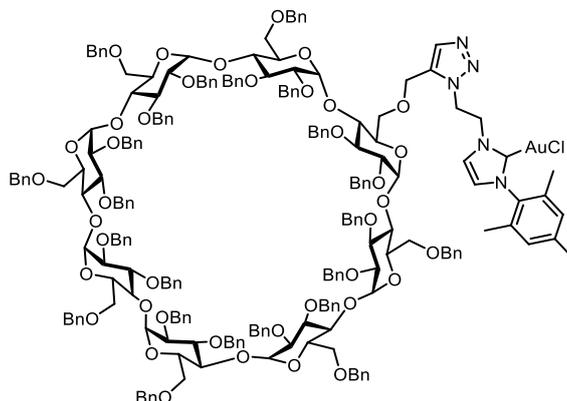
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 7.44 (s, 1 H), 7.08-7.32 (m, 101 H), 6.97 (s, 2 H), 6.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 5.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H), 5.16-5.19 (m, 3 H), 5.13 (m, 2 H), 4.93-5.04 (m, 7 H), 4.89 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 4.69 (t, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 4.35-4.64 (m, 37 H), 4.15 (m, 1 H), 3.84-4.04 (m, 27 H), 3.66 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 3.54-3.59 (m, 5 H), 3.50 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 3.40-3.46 (m, 7 H), 2.29 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 172.8, 141.0, 140.6-140.8, 139.9-140.1, 136.4-136.5, 135.3, 130.4, 128.4-129.8, 124.1, 122.8, 100.3, 99.2-99.7, 81.7-82.3, 79.1-80.9, 76.2-76.6, 73.9-74.4, 72.8-73.0, 70.7-70.9, 62.6, 51.3, 49.9, 21.6, 18.5, 18.4.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₁₉₉H₂₀₉AuN₅O₃₀⁺ 3425.4388, gefunden: 3425.4236; berechnet für [M+H]⁺: C₁₉₉H₂₁₀AuClN₅O₃₀⁺ 3461.4155, gefunden: 3461.3965; berechnet für [M+Na]⁺: C₁₉₉H₂₀₉AuClN₅NaO₃₀⁺ 3483.3974, gefunden: 3483.3861.

IR (Film): ν = 3028, 2864, 1605, 1496, 1453, 1355, 1208 cm⁻¹.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-(1-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-3-mesityl-2,3-dihydroimidazol-2-yl)-2^A-G,3^A-G,6^B-G-eicosa-O-benzyl-β-cyclodextringold(I)chlorid (2.76**)**



(IV-164)

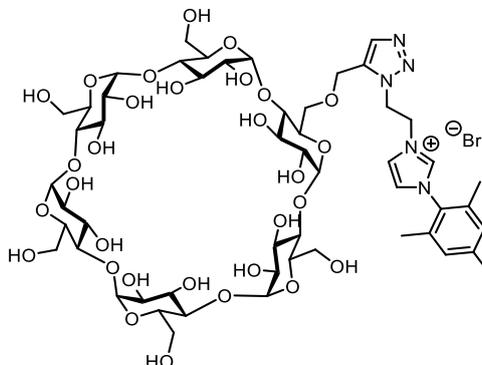
Analog zu AAV 6 wurde das benzylierte γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.72** (0.13 g, 35 μmol , 1.7 eq.) mit Silber(I)oxid (5 mg, 21 μmol , 1.0 eq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (10 mg, 34 μmol , 1.6 eq.) in trockenem CH_2Cl_2 (8 mL) umgesetzt. Die Fällung unter Eiskühlung mit *n*-Pentan lieferte den γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.76** (0.10 mg, 27 μmol , 76%) als gräulichen Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 7.47 (s, 1 H), 7.16-7.35 (m, 115 H), 6.99 (s, 2 H), 6.78 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.14-5.30 (m, 10 H), 4.76-4.89 (m, 6 H), 4.42-4.66 (m, 41 H), 3.91-4.13 (m, 32 H), 3.45-3.66 (m, 17 H), 2.39 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 172.4, 139.8, 139.2-139.5, 138.2-138.6, 134.9, 134.6, 133.6, 129.5, 127.1-128.6, 122.6, 120.8, 100.0, 98.2-99.1, 80.7-81.3, 78.7-79.5, 75.3-75.8, 72.9-73.5, 71.4-71.9, 69.2-69.5, 61.7, 49.8, 48.5, 21.2, 18.0.

Debenzylierung der Cyclodextrin-Imidazoliumsalze

Darstellung von **6^A-Deoxy-6^A-O-(3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1-mesitylimidazol-3-ium)- α -cyclodextrinbromid (2.77)**



(IV-453)

Gemäß der AAV 7 wurde das benzylierte Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.70** (0.50 g, 0.17 mmol, 1.0 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch THF/MeOH/H₂O (4:2:1, 60 mL) mit Pd(OH)₂/C (20%, 0.52 g, 0.74 mmol, 4.25 eq.) und TFA (0.03 mL, 0.30 mmol, 1.7 eq.) unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Nach zwei Tagen wurde die Reaktion abgebrochen, wobei das debenzylierte α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.77** (0.25 g, 0.17 mmol, quant.) als gelber, kristalliner Feststoff isoliert werden konnte.

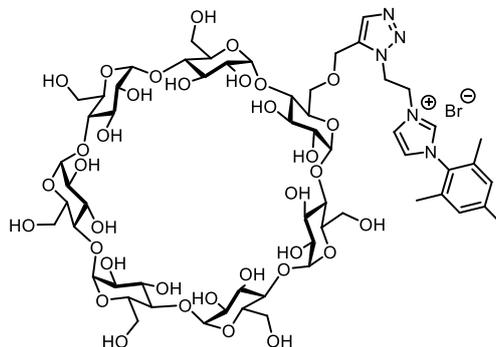
¹H-NMR (600 MHz, D₂O): δ (ppm) = 8.54 (s, 1 H), 7.87 (s, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.13 (s, 2 H), 4.84-5.08 (m, 12 H), 3.70-3.92 (m, 24 H), 3.47-3.63 (m, 12 H), 2.32 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H).

¹³C-NMR (151 MHz, D₂O): δ (ppm) = 141.2, 136.9, 135.0, 134.7, 134.4, 130.7, 129.3, 125.0, 122.8, 101.3-101.6, 80.9-81.8, 73.4, 71.9, 71.6, 70.4, 68.6, 60.2, 59.8, 48.7, 47.8, 20.5, 16.3.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₅₃H₈₀N₅O₃₀⁺ 1266.4883, gefunden 1266.4884.

IR (Film): ν = 3313, 2971, 2928, 1738, 1675, 1365, 1203, 1148 cm⁻¹.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-(3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1-mesitylimidazol-3-ium)- β -cyclodextrinbromid (2.78)



(IV-451)

Gemäß der AAV 7 wurde das benzylierte β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.71** (0.55 g, 0.17 mmol, 1.0 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch THF/MeOH/H₂O (4:2:1, 60 mL) mit Pd(OH)₂/C (20%, 0.58 g, 0.83 mmol, 5.0 eq.) und TFA (0.03 mL, 0.33 mmol, 2.0 eq.) unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Nach zwei Tagen wurde die Reaktion beendet und das debenzylierte β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.78** (0.29 g, 0.17 mmol, quant.) als gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

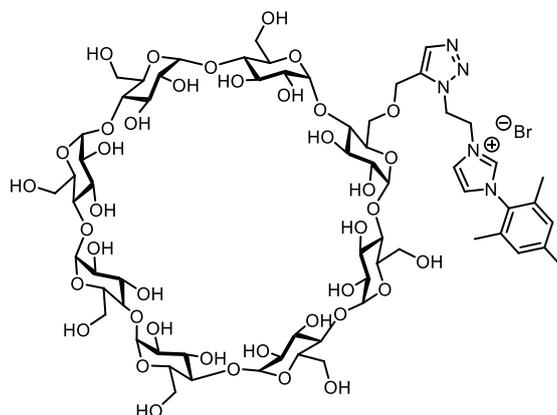
¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ (ppm) = 8.49 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.03 (s, 2 H), 4.82-5.04 (m, 13 H), 3.60-3.90 (m, 26 H), 3.40-3.62 (m, 16 H), 2.24 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H).

¹³C-NMR (126 MHz, D₂O): δ (ppm) = 141.6, 136.8, 134.4, 130.4, 129.3, 124.9, 122.8, 117.4, 101.6-101.8, 80.7-81.6, 73.0, 71.9, 71.6, 70.4, 70.4, 60.0-60.6, 58.5, 47.7, 20.3, 16.3.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₅₉H₉₀N₅O₃₅⁺ 1428.5411, gefunden 1428.5421.

IR (Film): ν = 3295, 2928, 1672, 1426, 1201 cm⁻¹.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-(3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1-mesitylimidazol-3-ium)- γ -cyclodextrinbromid (2.79)

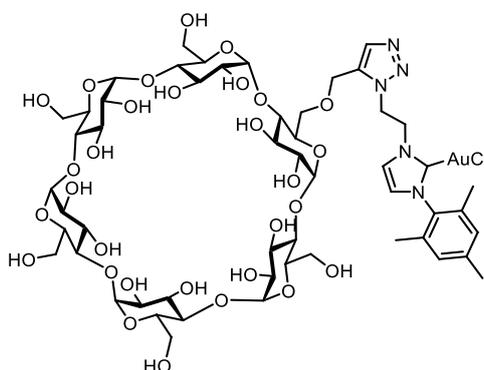


(IV-462)

Entsprechend der AAV 7 wurde das benzylierte Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.72** (0.25 g, 0.07 mmol, 1.0 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch THF/MeOH/H₂O (4:2:1, 30 mL) mit Pd(OH)₂/C (20%, 0.28 g, 0.40 mmol, 5.75 eq.) und TFA (0.01 mL, 0.16 mmol, 2.3 eq.) unter Wasserstoffatmosphäre umgesetzt. Das debenzylierte γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz konnte nicht erhalten werden.

Synthese der wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-(3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1-mesitylimidazol-3-ium)- α -cyclodextringold(I)chlorid (2.80)



(IV-456)

Entsprechend der AAV 8 wurde das Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.77** (0.15 g, 0.11 mmol, 1.0 eq.) in trockenem Methanol (5 mL) mit KO^tBu (14 mg, 0.12 mmol, 1.1 eq.) und Me₂SAuCl

(36 mg, 0.12 μmol , 1.1 eq.) umgesetzt. Nach 21 Stunden wurde der wasserlösliche α -Cyclodextrin-NHC-Gold-Komplex **2.80** (0.17 g, 0.11 mmol, quant.) als weißer Feststoff isoliert.

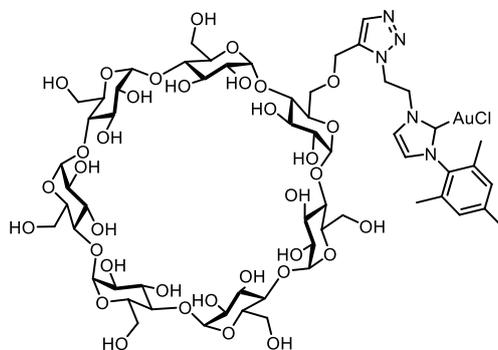
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7.80 (s, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.07 (s, 2 H), 4.92-5.04 (m, 10 H), 4.66 (m, 1 H), 4.19-4.27 (m, 1 H), 3.78-4.05 (m, 18 H), 3.46-3.69 (m, 18 H), 2.31 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, D_2O): δ (ppm) = 173.3, 140.0, 136.6-135.0, 129.1, 128.8, 124.2, 120.7, 117.3, 115.4, 101.5-101.8, 80.5-82.2, 73.6, 73.3, 71.9, 71.7, 69.9-70.7, 61.9, 59.5-60.3, 54.6, 48.0, 20.6, 17.0, 16.7.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M-Cl}]^+$: $\text{C}_{53}\text{H}_{79}\text{AuN}_5\text{O}_{30}^+$ 1462.4470, gefunden: 1462.4488; berechnet für $[\text{M+Na}]^+$: $\text{C}_{53}\text{H}_{79}\text{AuClN}_5\text{NaO}_{30}^+$ 1520.4056, gefunden: 1520.4071.

IR (Film): ν = 3317, 2928, 1677, 1365, 1203 cm^{-1} .

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-(3-(5-methyl-1,2,3-triazol-1-yl)-1-mesitylimidazol-3-ium)- β -cyclodextringold(I)chlorid (**2.81**)



(IV-455)

Entsprechend der AAV 8 wurde das Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.78** (0.20 g, 0.13 mmol, 1.0 eq.) in trockenem Methanol (7 mL) mit KO^tBu (16 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq.) und Me_2SAuCl (43 mg, 0.15 μmol , 1.1 eq.) umgesetzt. Nach 20 Stunden wurde der wasserlösliche β -Cyclodextrin-NHC-Gold-Komplex **2.81** (0.22 g, 0.13 mmol, quant.) als weißer Feststoff isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7.83 (s, 1 H), 7.61-7.70 (m, 2 H), 7.01 (s, 2 H), 4.72-5.08 (m, 13 H), 3.50-3.87 (m, 42 H), 2.25 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: Auf Grund einer geringen Probenkonzentration konnten keine Kohlenstoffsignale detektiert werden.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M-Cl}]^+$: $\text{C}_{59}\text{H}_{89}\text{AuN}_5\text{O}_{35}^+$ 1624.4998, gefunden: 1624.5003.

IR (Film): 3318, 2928, 1676, 1365, 1203 cm^{-1} .

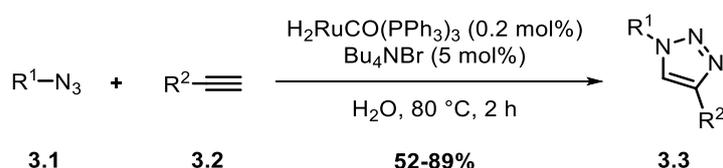
Kapitel III

Ruthenium-katalysierte Cycloadditionen in Wasser zur Darstellung von Cyclodextrin-Imidazoliumsalzen

3.1 Wasser als Reaktionsmedium

Wasser als Lösungsmittel stellt einen wichtigen Punkt der „Grünen Chemie“ dar, denn es beinhaltet die Vermeidung von organischen Lösungsmitteln und leistet einen wesentlichen Beitrag zur Nachhaltigkeit, Umweltfreundlichkeit sowie Sicherheit von chemischen Reaktionen.¹⁵⁰

Eine effiziente Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition in Wasser publizierte 2015 die Arbeitsgruppe um LIU. Durch die Verwendung des $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ -Komplexes mit einem Phasentransferkatalysator konnten, bei geringer Katalysatorbeladung, diverse 1,4-substituierte 1,2,3-Triazole **3.3** mit einer hohen Regioselektivität und in guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 3.1).¹⁵¹



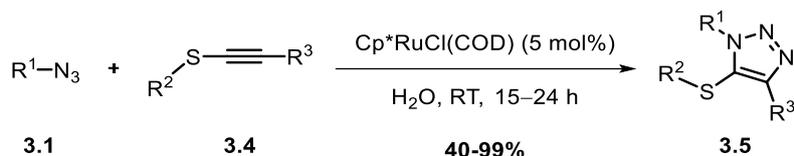
Schema 3.1: $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ -katalysierte Cycloaddition in Wasser nach LIU.

Des Weiteren stellte 2017 die Arbeitsgruppe um MASCAREÑAS eine biokompatible und bioorthogonale Ruthenium-katalysierte Azid-Thioalkin-Cycloaddition in Wasser vor. Dabei verwendeten sie 5 mol% des $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$ -Komplexes und konnten bei Raumtemperatur regioselektiv, neben einer Vielzahl an Aziden **3.1** mit internen Thioalkinen **3.4**, auch funktionalisierte Biomoleküle in hohen Ausbeuten umsetzen.¹⁵²

¹⁵⁰ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.

¹⁵¹ H. X. Siyang, H. L. Liu, X. Y. Wu, P. N. Liu, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 4693–4697.

¹⁵² P. Destito, J. R. Couceiro, H. Faustino, F. López, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10766–10770.



Schema 3.2: Ruthenium-katalysierte Azid-Thioalkin-Cycloaddition in Wasser nach MASCAREÑAS.

Während Wasser den Vorteil bietet, dass es leicht zugänglich, nicht brennbar und umweltfreundlich ist, besteht jedoch die Problematik in der begrenzten Löslichkeit von organischen Verbindungen und der hohen Empfindlichkeit vieler Substanzen und Übergangsmetalle gegenüber Wasser.¹⁵³

Ein vielversprechendes und hochinteressantes Gebiet der modernen Chemie ist die mizellare Katalyse, bei der etablierte Reaktionen in Wasser durchgeführt werden können.^{154,155} Unter Verwendung von Amphiphilen können Mizellen oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (*cmc*) als Supramoleküle gebildet werden, welche im Inneren einen hydrophoben Raum aufweisen, in dem Reaktionen mit unpolaren Substraten und Katalysatoren stattfinden können (Abbildung 3.1). Bei einer Mizelle handelt es sich um ein dynamisches System, in dem alle Komponenten der Reaktion in ständigem Austausch zwischen dem Inneren der Mizelle und der wässrigen Umgebung sind.¹⁵⁶

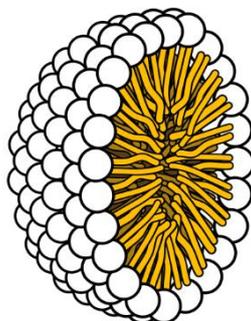


Abbildung 3.1: Schematischer Aufbau einer Mizelle.¹⁵⁷

Amphiphile bestehen aus einer hydrophilen Kopfgruppe und einer hydrophoben Kette, wodurch sie in der Lage sind, mit polaren sowie unpolaren Verbindungen zu interagieren.¹⁵⁸ Neben den klassischen kationischen, anionischen, zwitterionischen und nicht-ionischen

¹⁵³ S. Minkler, *Gold-Katalyse in mizellaren Systemen*, Dissertation, TU Dortmund, **2014**.

¹⁵⁴ G. La Sorella, G. Strukul, A. Scarso, *Green Chem.* **2015**, *17*, 644–683.

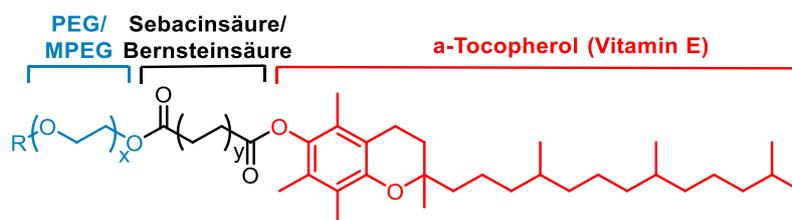
¹⁵⁵ B. H. Lipshutz, F. Gallou, S. Handa, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 5838–5849.

¹⁵⁶ D. Myers (Ed.) *Surfactant Science and Technology*, Wiley-Interscience, New Jersey, **2006**.

¹⁵⁷ *gemeinfrei*, commons.wikimedia.org.

¹⁵⁸ T. Dwars, E. Paetzold, G. Oehme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7174–7199.

Tensiden werden auch sogenannte *Designer Surfactants*, wie zum Beispiel PTS oder TPGS-750-M, sowie Blockpolymere bei einer Vielzahl diverser Reaktionen eingesetzt.^{159,160}

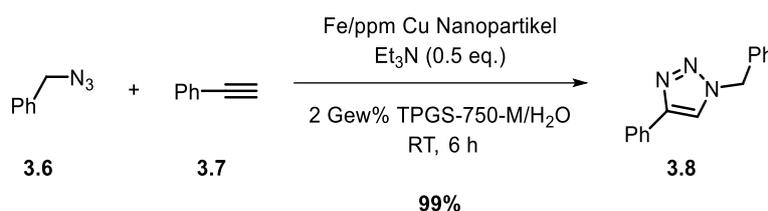


PTS: $x \approx 13$, $y = 4$, $R = H$ 3.09

TPGS-750-M: $x \approx 17$, $y = 1$, $R = Me$ 3.10

Abbildung 3.2: *Designer Surfactants* PTS und TPGS-750-M.

Die Arbeitsgruppe um LIPSHUTZ publizierte eine Eisen/Kupfer-Nanopartikel-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition in einem TPGS-750-M/H₂O-Medium zur Bildung von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen. Sie waren hierbei in der Lage, sehr gute Ausbeuten bis zu 99% zu erreichen.¹⁶¹



Schema 3.3: Azid-Alkin-Cycloaddition in einem TPGS-750-M/H₂O-Medium nach LIPSHUTZ.

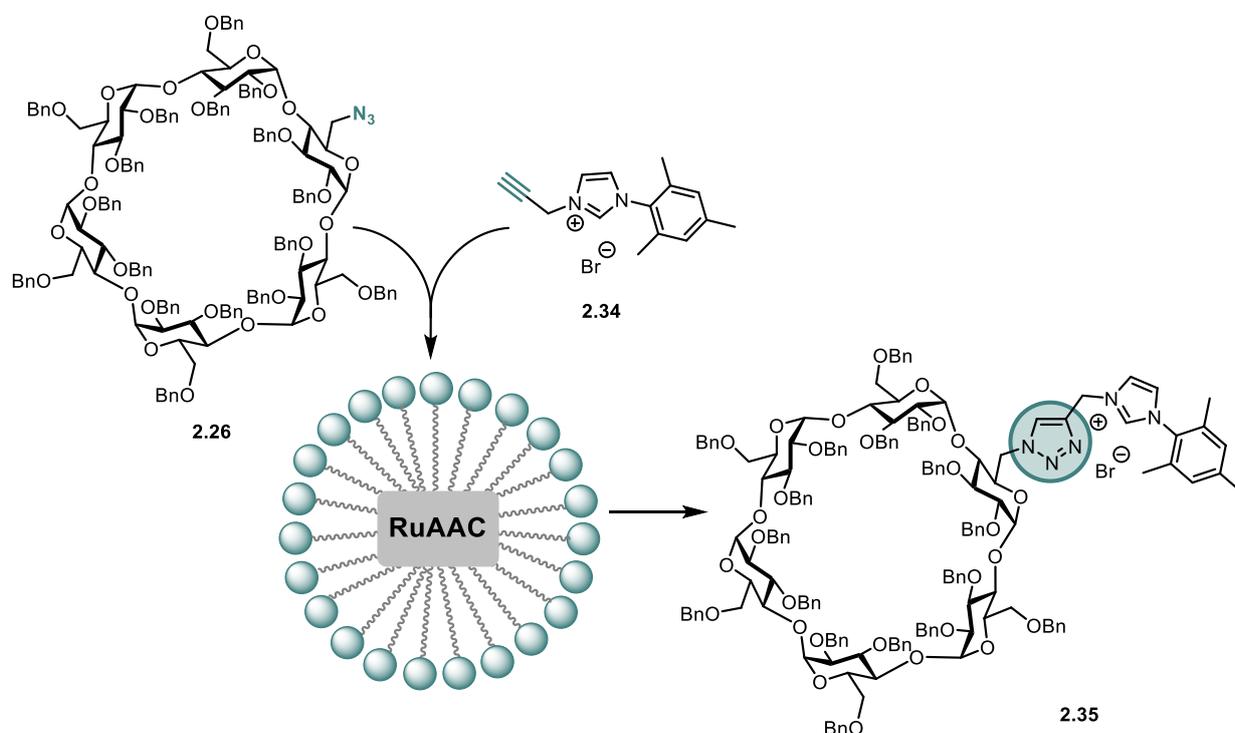
¹⁵⁹ (a) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, W. W. Y. Leong, B. R. Taft, D. V. Krogstad, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5061–5073; (b) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, A. R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, R. D. Gaston, R. C. Gadwood, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379–4391.

¹⁶⁰ L. Lempke, A. Ernst, F. Kahl, R. Weberskirch, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1491–1499.

¹⁶¹ A. Adenot, E. B. Landstrom, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Green Chem.* **2017**, *19*, 2506–2509.

3.2 Zielsetzung

Die Ruthenium-katalysierte Cycloaddition erwies sich als eine effektive und effiziente Methode zur Verknüpfung von funktionalisierten Cyclodextrinen mit den entsprechenden NHC-Vorläufern, wodurch diverse Cyclodextrin-basierte Gold(I)-Komplexe erhalten werden konnten. Um die Nachhaltigkeit der Syntheseroute zur Darstellung der Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe zu steigern, soll das organische Lösungsmittel Dimethylformamid in der Ruthenium-katalysierten Reaktion durch ein wässriges Reaktionsmedium ersetzt werden. Basierend auf der vorgestellten Literatur soll der Ansatz von LIU und LIPSHUTZ aufgegriffen werden und die Ruthenium-katalysierte Cycloaddition in Wasser bzw. in einem mizellaren Reaktionssystem untersucht werden.



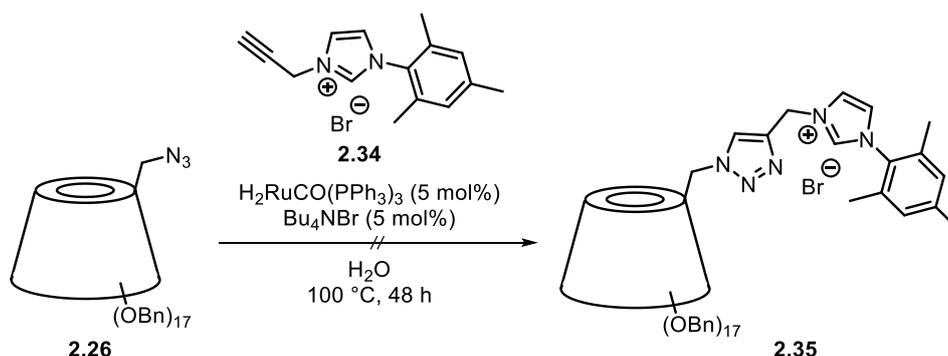
Schema 3.4: Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition in einem Mizellaren Reaktionsmedium.

Die Herausforderung dieses Projektes liegt in der Verknüpfung von unterschiedlichen unpolaren Verbindungen in Wasser. Da die eingesetzten Substanzen schwerlöslich in Wasser sind, sollen für die Reaktionen verschiedene Tensid-Lösungen als Reaktionsmedium untersucht werden. Zudem sollen die Reaktionsbedingungen optimiert und die Regioselektivität der Reaktion ermittelt werden.

3.3 Ergebnisse und Diskussion

Im Hinblick auf die nachhaltige Chemie ist der Einsatz von Wasser als Lösungsmittel von großem Interesse und soll auch in dieser Arbeit Anwendung finden. Dabei sollte das Dimethylformamid bei der Ruthenium-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition durch ein wässriges Reaktionsmedium ersetzt und die Reaktion in Wasser optimiert werden.

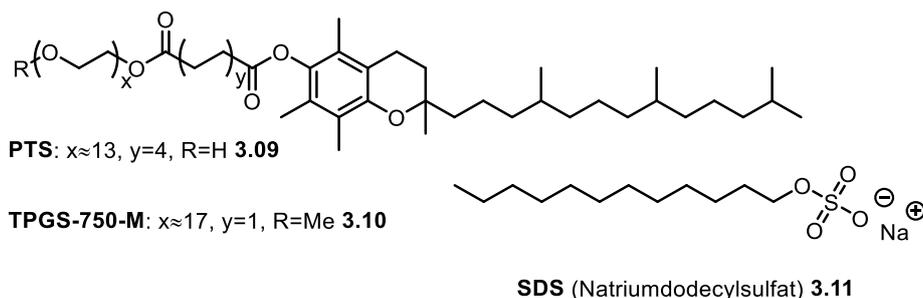
Zunächst wurde die RuAAC mit dem α -Cyclodextrin-Azid **2.26** und dem Alkin-Imidazoliumsalz **2.34** unter den Reaktionsbedingungen von LIU durchgeführt. Als Rutheniumkatalysator wurde ebenfalls $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ eingesetzt, da dieser sich als robust gegenüber Wasser und hohen Temperaturen erwies. Jedoch wurde die Katalysatorbeladung von $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ auf 5 mol% gesteigert und die Reaktionstemperatur auf 100 °C erhöht (Schema 3.5).



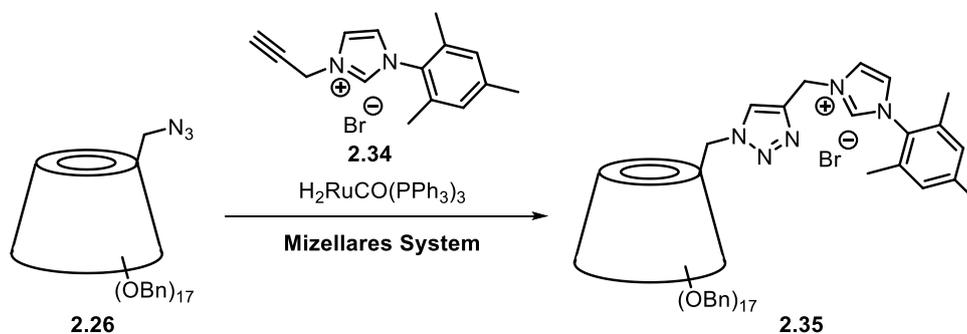
Schema 3.5: $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ -katalysierte Cycloaddition in Wasser.

Wie im Schema 3.5 zu entnehmen ist, wurde die Reaktion nach zwei Tagen abgebrochen, da keine Triazolbildung festgestellt werden konnte. Auch der Einsatz von weiteren Phasentransferkatalysatoren wie Bu_4NI oder CTAB und die Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 10 mol% führten zu keinem Umsatz. Hier zeigte sich schon die Problematik, dass die Komponenten hydrophobe Feststoffe sind und nur schwerlöslich in Wasser sind. Auch bei 100 °C wurde keine homogene Reaktionslösung erhalten, viel mehr bildete sich ein klebriger Bodensatz.

Als Nächstes wurde die Idee der Mizellaren Katalyse aufgegriffen, denn die Anwendung von Tensiden und *Designer Surfactants* und deren *in situ* gebildeten Mizellen bieten eine hervorragende Alternative zu den organischen Lösungsmitteln. Dabei sollte die Ruthenium-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition in einem mizellaren Reaktionsmedium durchgeführt werden und die Reaktionsbedingungen optimiert werden. Die verwendeten Amphiphile sind in Abbildung 3.3 gezeigt.


Abbildung 3.3: Strukturen der Mizell-bildenden Tensiden PTS, TPGS-750-M und SDS.

Als Modelreaktion wurde die Cycloaddition des α -Cyclodextrin-Azids **2.26** und des Alkin-Imidazoliumsalzes **2.34** mit dem $H_2RuCO(PPh_3)_3$ -Katalysator verwendet. Die durchgeführten Syntheseversuche mit TPGS-750-M und PTS in Wasser sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

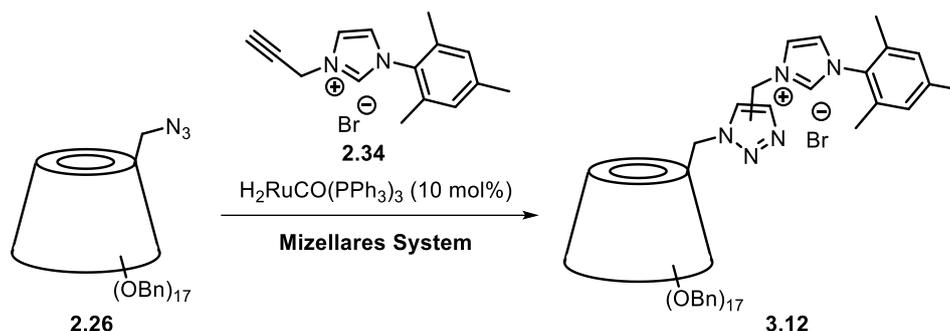

Tabelle 3.1: RuAAC von 2.26 mit 2.34 in einer Tensid-haltigen Reaktionslösung.

Eintrag	Alkin-NHC	Katalysator-beladung	Reaktionsbedingungen des Mizellaren Systems	Ausbeute
1	2.0 eq	5 mol%	H_2O , 100 °C, 48 h	-
2	2.0 eq.	5 mol%	TPGS (2 Gew%), 100 °C, 48 h	-
3	2.0 eq.	5 mol%	TPGS (5 Gew%), 100 °C, 48 h	-
4	4.0 eq.	10 mol%	TPGS (5 Gew%) + THF (10 Vol%) 100 °C, 48 h	-
5	4.0 eq.	10 mol%	TPGS (5 Gew%) + Toluol (10 Vol%) 100 °C, 48 h	-
6	2.0 eq.	5 mol%	PTS (2 Gew%), 100 °C, 48 h	-
7	4.0 eq.	10 mol%	PTS (2 Gew%) + Toluol (10 Vol%) 100 °C, 48 h	-
8	4.0 eq.	10 mol%	PTS (5 Gew%) + Toluol (10 Vol%) 100 °C, 48 h	-

Vorab wurde ein Kontrollversuch in reinem Wasser bei 100 °C durchgeführt. Nach zwei Tagen wurde die Reaktion abgebrochen, da keine Produktbildung festgestellt werden konnte (Eintrag 1). Die weiteren Reaktionen wurden bei 100 °C mit einem Überschuss des Alkin-Imidazoliumsalzes **2.34** durchgeführt, da dies sich schon bei der RuAAC in DMF als nützlich erwies. Zunächst wurden die Ansätze mit 5 mol% des $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ -Katalysators und 2.0 eq. des Imidazoliumsalzes **2.34** in einer 2 Gew% und 5 Gew% TPGS-Lösung durchgeführt (Eintrag 2 und 3). Nach zwei Tagen wurden aufgrund von fehlender Produktbildung die Reaktionen abgebrochen. Da aus vielen Publikationen bekannt ist, dass die Zugabe eines organischen Lösungsmittels, als Additiv zu den wässrigen Tensid-Lösungen die Reaktionsgeschwindigkeit, die Ausbeute sowie die Löslichkeit der Substrate steigern kann,¹⁶² wurden zu 5 Gew% TPGS-Lösung jeweils 10 Vol% THF bzw. Toluol hinzugegeben (Eintrag 4 und 5). Jedoch konnte auch hier nach 48 h kein Umsatz festgestellt und die Reaktionen wurden abgebrochen. Anschließend wurde das Amphiphil PTS getestet. Zunächst wurde eine 2 Gew% PTS-Lösung verwendet und die Reaktion bei 100 °C mit 5 mol% des $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ -Katalysators und 2.0 eq. des Alkin-NHC-Vorläufers **2.34** durchgeführt (Eintrag 6). Nach zwei Tagen konnte auch hierbei keine Triazolbildung festgestellt werden und die Reaktion wurde vorzeitig beendet. Auch die Zusage von 10 Vol% Toluol als Lösungsmitteladditiv und die Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 mol% führten zu keinem Umsatz (Eintrag 6 und 7), weshalb weitere Optimierungsversuche der Ruthenium-katalysierten Reaktion in TPGS bzw. PTS-Lösungen nicht mehr vorgenommen wurden.

Abschließend wurde das anionische Tensid SDS verwendet. Hierbei wurde zunächst 10, 20 und 50 mM SDS-Lösungen untersucht. Es zeigte sich ein geringer Umsatz bei der Verwendung einer 20 mM SDS-Lösung, wodurch diese dann für weitere Optimierungen zum Einsatz kam. Zudem wurde eine Katalysatorbeladung von 10 mol% gewählt und weiterhin ein Überschuss des Alkin-Imidazoliumsalzes **2.26** mit 2.0-4.0 eq. eingesetzt. Die durchgeführten Reaktionen und entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 3.2 gezeigt.

¹⁶² C. M. Gabriel, N. R. Lee, F. Bigorne, P. Klumphu, M. Parmentier, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 194–197.


 Tabelle 3.2: RuAAC von **2.26** mit **2.35** in einem SDS/H₂O-Gemisch.

Eintrag	Alkin-NHC	Reaktionsbedingungen des Mizellaren Systems	Ausbeute
1	2.0 eq.	SDS (20 mM), 100 °C, 48 h	13%
2	4.0 eq.	SDS (20 mM), 100 °C, 48 h	22%
3	4.0 eq.	SDS (20 mM) + Toluol (10 Vol%) 100 °C, 48 h	11%
4	4.0 eq.	SDS (20 mM) + Aceton (10 Vol%) 100 °C, 48 h	11%
5	4.0 eq.	SDS (20 mM) + DMF (10 Vol%) 100 °C, 48 h	15%
6	4.0 eq.	SDS (20 mM), 120 °C, 24 h	77%

Zunächst wurde die Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition mit 2.0 eq. des Alkin-Imidazoliumsalzes **2.26** in einer 20 mM SDS-Lösung bei 100 °C durchgeführt (Eintrag 1). Nach zwei Tagen wurde eine geringe Ausbeute von 13% erzielt. Durch die Erhöhung der eingesetzten Menge des Substrats **2.26** auf 4.0 eq. konnte die Ausbeute auf 22% gesteigert werden (Eintrag 2). Die Zugabe der Lösungsmitteladditive Toluol, Aceton und DMF, zur Erhöhung der Löslichkeit der eingesetzten Komponenten führte zu einer Verringerung der Ausbeuten (Eintrag 3-5). Bei der Reaktion mit Toluol als Additiv konnte ein Zweiphasensystem beobachtet werden, wodurch die Reaktion wahrscheinlich nur in der organischen Phase stattfand. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden auf die Zugabe von Additiven verzichtet und stattdessen die Reaktionstemperatur auf 120 °C erhöht. Nach 24 h wurde ein vollständiger Umsatz festgestellt und die Triazolverbindung **3.12** konnte mit einer guten Ausbeute von 77% isoliert werden. Des Weiteren konnte eine gute Löslichkeit der Substrate in dem Reaktionsgemisch festgestellt werden, wodurch die Reaktion optimal ablaufen konnte. Die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition von **2.26** und **2.34** konnte erfolgreich in einem wässrigen Reaktionsmedium mittels Mizellarer Katalyse durchgeführt werden und somit eine Darstellung des

Cyclodextrin-basierten NHC-Vorläufers nachhaltig, unter Vermeidung von organischen Lösungsmitteln, entwickelt werden. Allerdings sollten zukünftig weitere Untersuchungen unternommen werden, um den Einfluss der Mizellaren Katalyse bei der Ru-katalysierten Reaktion genauer zu ermitteln. Wichtige Analysemethoden sind hierbei die DLS- und Kryo-TEM-Messungen, welche zur Bestimmung der Größe und Form der Mizellen herangezogen werden können.

Zusätzlich zu den bereits vorgestellten Ergebnissen wurde die Regioselektivität der RuAAC in Wasser untersucht. Literaturbekannt ist, dass bei der Cycloaddition mit dem $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ -Komplex 1,4-disubstituierten Triazole erhalten werden können. Zudem wurde auch schon in Kapitel 2 bei der in Lösungsmittel DMF durchgeführten Ruthenium-katalysierten Reaktion der beiden Substrate **2.26** und **2.34** die Bildung des 1,4-Regioisomers gezeigt. Anhand der NMR-Spektroskopie konnte jedoch bei der RuAAC in wässrigem Reaktionsmedium ermittelt werden, dass bei dem gebildeten Triazol **2.35** nicht nur das 1,4-Regioisomer entstanden ist, sondern auch eventuell ein weiteres Regioisomer bzw. Nebenprodukt gebildet wurde. Im ^1H -NMR-Spektrum konnten zwei Signale bei $\delta \approx 9.2$ für das Carbenproton des Imidazoliumsalzes festgestellt werden, wodurch es sich bei dem Produkt um zwei verschiedene Imidazolium-Verbindungen handeln muss. Um zu überprüfen, ob ein Edukt/Produkt-Gemisch vorliegt, wurde zunächst der Bereich im Hochfeld bei $\delta \approx 3.0$ genauer betrachtet, in dem das Triplett-Signal des terminalen Alkin-Protons zu finden ist. Dabei konnte kein charakteristisches Signal für das Substrat **2.35** beobachtet werden. Somit bestand die Annahme, dass beide möglichen Regioisomere bei der Reaktion in Wasser entstanden sind. Zur Überprüfung wurden die ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektren der Verbindung **3.13** und des 1,4-Regioisomers miteinander verglichen. Die beiden möglichen Regioisomere sind in Abbildung 3.4 sowie die beiden ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektren der Verbindungen **2.35** und **3.13** in Abbildung 3.5 dargestellt.

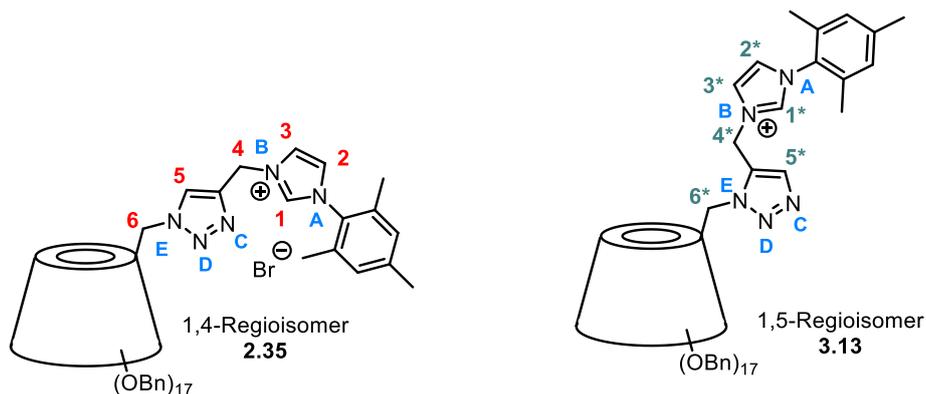
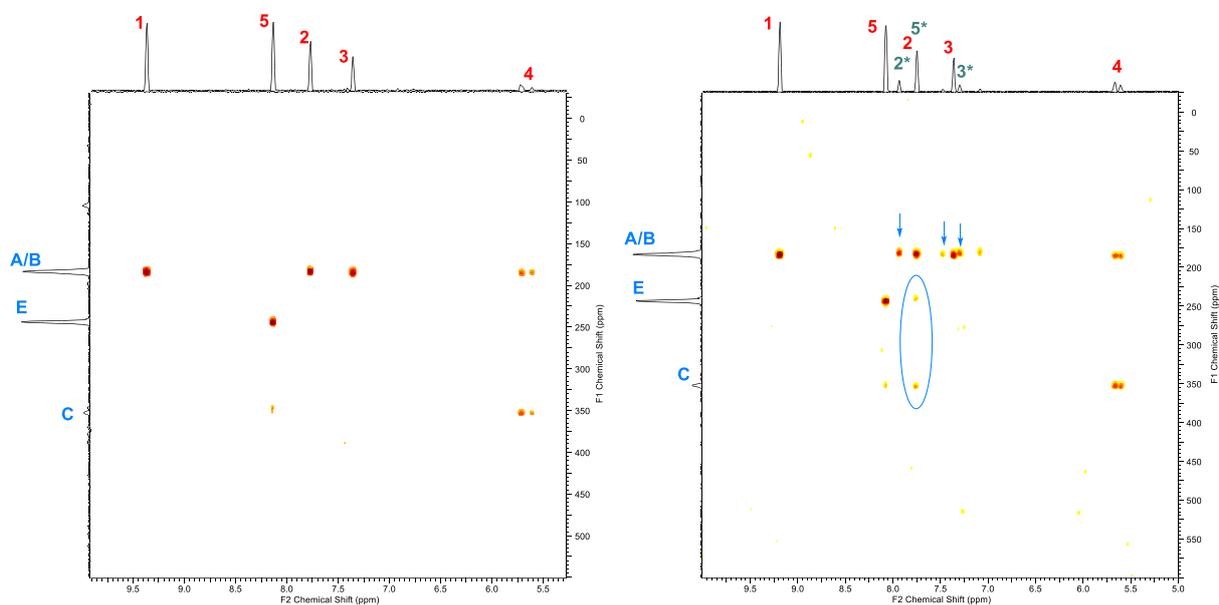


Abbildung 3.4: 1,4- und 1,5-Regioisomere der Verbindung 3.9.


 Abbildung 3.5: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektren der dargestellten Verbindung 2.35 in DMF (links) und Regioisomerengemisch 3.9 in wässrigem Medium (rechts).

Aus den 2D-NMR-Spektren wird ersichtlich, dass bei der Ruthenium-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition im wässrigen Medium neben dem 1,4-Regioisomer als Hauptprodukt auch eine weitere Verbindung entstanden ist. Dabei wurden zusätzliche Kopplungen im ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum festgestellt (Abbildung 3.5, rechts). Da keine Möglichkeit bekannt war, nur das 1,5-Regioisomer mit Hilfe der Ruthenium-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition darzustellen, wurde für eine bessere Vergleichbarkeit auf die Literatur zurückgegriffen. Die Arbeitsgruppe um ALFONSO publizierte 2013 die Ergebnisse eines durchgeführten ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Experimentes, wodurch die ^1H - ^{15}N -Korrelationsmuster der 1,4-, 1,5- und 2,4-Regioisomere gezeigt werden konnten. Alle drei Isomere des disubstituierten 1,2,3-Triazols zeigten unterschiedliche Kopplungen, welche mit Hilfe der berechneten chemischen Verschiebungen der ^{15}N -NMR-Spektren übereinstimmten. Damit

sollte die zukünftige Charakterisierung der verschiedenen Regioisomere ermöglicht bzw. die Interpretation der Spektren erleichtert werden (Abbildung 3.6).¹⁶³

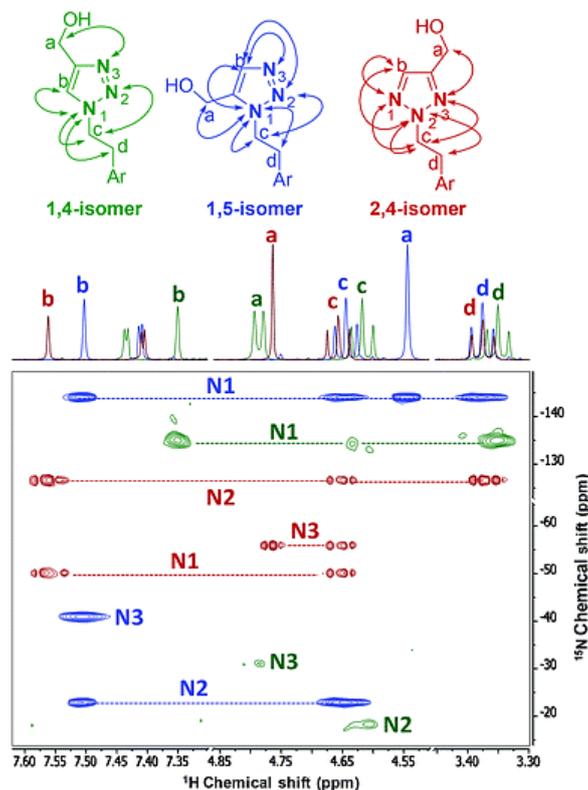


Abbildung 3.6: Schematische Darstellung der Korrelation der chemischen Verschiebung von $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ in einem HMBC-Experiment.¹⁶³

Die Abbildung 3.6 verdeutlicht, dass die beiden Regioisomere spezifische Kopplungsmuster aufweisen, die auch schon in dieser Arbeit in Kapitel 2 diskutiert wurden. Beim 1,4-Regioisomer sind die Kopplungen weniger ausgeprägt und teilweise können nur schwache Korrelationen erhalten werden. Das substituierte Stickstoffatom 1 weist eine starke Kopplung mit dem Triazolproton b und eine schwache zur benachbarten CH_2 -Gruppe c sowie eine Kopplung zwischen dem Stickstoffatom 3 und der CH_2 -Gruppe a auf (Abbildung 3.6). Dies ist auch bei dem 2D-NMR-Spektrum der Triazol-Verbindung **2.35** zu sehen, wobei hier die Interaktion zur CH_2 -Gruppe 6 nicht detektiert werden konnte, dafür aber ebenfalls die Korrelation zwischen dem unsubstituiertem Stickstoffatom C und den Protonen der CH_2 -Gruppe 4 zu sehen ist (Abbildung 3.5). Somit kann die Bildung der 1,4-disubstituierten Triazols bestätigt werden. Für das 1,5-Isomer ist es auffällig, dass das Triazolproton b mit allen drei Stickstoffatomen 1, 2 und 3 des Triazols korreliert. Zudem koppelt das substituierte Stickstoffatom 1 stark mit den vorhandenen CH_2 -Gruppen a, c und d und das Stickstoffatom 2 mit der CH_2 -Gruppe c (Abbildung 3.6). Dies kann bei dem ^1H - ^{15}N -2D-NMR-Spektrum in

¹⁶³ M. Corredor, J. Bujons, À. Messeguera, I. Alfonso, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7318–7325.

Abbildung 3.5 bei der RuAAC in Wasser nicht beobachtet werden. Hierbei fehlt die Kopplung des Triazolprotons 5* mit dem Stickstoffatom D. Des Weiteren sind auch die starken Korrelationen mit den Protonen der CH₂-Gruppen 4* und 5* nicht erkennbar. Eine Erklärung könnte eine niedrige Konzentration des 1,5-Regioisomers sein, wodurch nicht alle Kopplungen detektiert werden können. Trotzdem ist die Bildung des 1,5-Regioisomers als Nebenprodukt sehr wahrscheinlich. Es konnte gezeigt werden, dass der Zugang zu Triazol-verknüpften Cyclodextrin-Imidazoliumsalzen mittels der Ruthenium-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition unter Verwendung der Mizellaren Katalyse realisierbar ist. Allerdings kam es dabei zu einem Verlust der Regioselektivität und neben dem 1,4-Triazol ist ebenfalls das entsprechende 1,5-Regioisomer entstanden.

Parallel dazu wurde die Ruthenium-katalysierte Darstellung des Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.70** im mizellaren System mit verschiedenen Tensid-Lösungen wie TPGS-750-M, PTS, SPGS-550-M und SDS untersucht. Die Optimierungsreaktionen und die entsprechenden Ergebnisse sind in der Tabelle 3.3 zusammengefasst.

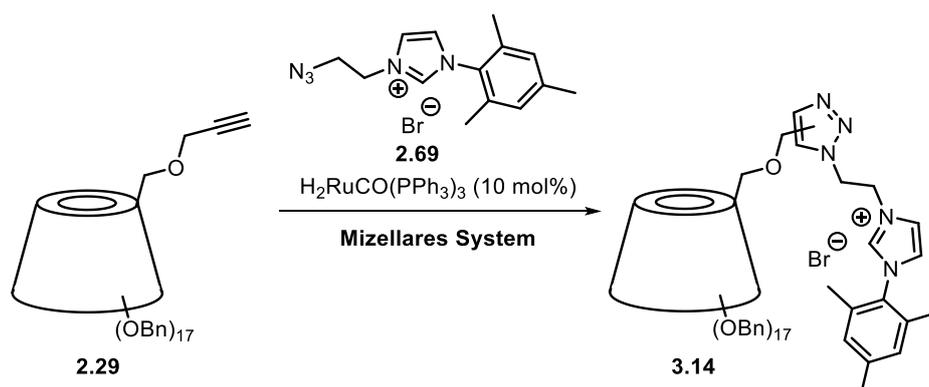


Tabelle 3.3: RuAAC von 2.29 mit 2.69 in verschiedenen Mizellaren Systemen.

Eintrag	Alkin-NHC	Reaktionsbedingungen des Mizellaren Systems	Ausbeute
1	4.0 eq.	H ₂ O, 100 °C, 72 h	-
2	4.0 eq.	PTS (5 Gew%), 100 °C, 48 h	Spuren
3	4.0 eq.	PTS (5 Gew%) + THF (10 Vol%) 100 °C, 48 h	36% ^[a]
4^[b]	4.0 eq.	SDS (10 mM) + Toluol (10 Vol%) ^[c] 100 °C, 72 h	20%
5^[b]	4.0 eq.	SDS (20 mM) + Toluol (10 Vol%) ^[c] 100 °C, 72 h	60%

[a] verunreinigt mit PTS; [b] insgesamt 12 mol% an Rutheniumkatalysator verwendet; [c] nach 24 h hinzugegeben.

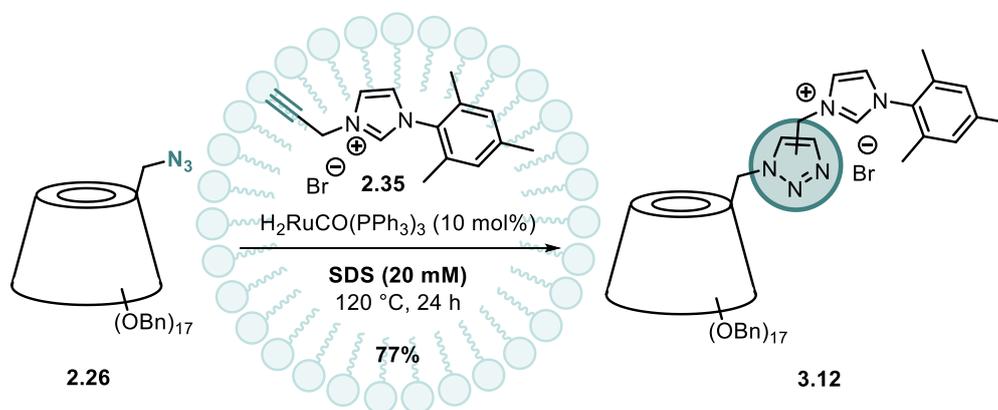
Als Katalysator wurde der Rutheniumkomplex $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ mit 10 mol% Katalysatorbeladung gewählt. Erste Voruntersuchungen haben gezeigt, dass eine Triazolbildung in einer PTS-Lösung und SDS-Lösungen möglich ist, weshalb in diesen beiden mizellaren Systemen die Ruthenium-katalysierte Cycloaddition von **2.29** und **2.69** optimiert wurde. Die Reaktionen wurden mit einem Überschuss des Azid-Imidazoliumsalzes **2.69** von 4.0 eq. und bei 100 °C durchgeführt. Zunächst wurde ein Kontrollversuch in Wasser ohne Verwendung eines Tensids bei 100 °C angesetzt. Nach drei Tagen wurde die Reaktion abgebrochen. Es konnte keine Triazolbildung beobachtet werden (Eintrag 1). Anschließend wurde die Ruthenium-katalysierte Reaktion in einer 5 Gew% PTS-Lösung untersucht. Bei 100 °C löste sich zwar kurz der Bodensatz, allerdings kam es nach kurzer Zeit wieder zur Absetzung eines Niederschlags. Nach zwei Tagen wurde aufgrund von fehlendem Umsatz die Reaktion abgebrochen. Mittels Massenspektrometrie konnten Spuren des Produktes **2.70** detektiert werden (Eintrag 2). Um die Löslichkeit der Reaktionskomponenten zu steigern, wurde ein Lösungsmitteladditiv zu der 5 Gew% PTS-Lösung hinzugegeben und die Reaktion bei 100 °C zwei Tage lang gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte die Triazolverbindung **2.70** mit einer PTS-Verunreinigung mit einer Ausbeute von 36% erhalten werden (Eintrag 3). Die nächsten Ruthenium-katalysierten Umsetzungsversuche erfolgten in SDS-Lösungen. Die Durchführung der Reaktion in 10 mM SDS-Lösung lieferte über Nacht keinen Umsatz, wodurch 10 Vol% Toluol nach 24 h sowie 2 mol% des Rutheniumkatalysators nach 48 h hinzugegeben wurden, um den Umsatz zu steigern. Die Reaktion wurde dann für einen weiteren Tag gerührt (Eintrag 4). Nach insgesamt drei Tagen konnte eine Ausbeute von 20% festgestellt werden. Da es auch bei der Reaktion in der 20 mM SDS-Lösung zu keiner Triazolbildung kam, wurden auch hier nach 24 h 10 Vol% Toluol und nach 48 h 2 mol% des Rutheniumkomplexes $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ nachgegeben (Eintrag 5). Das Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **3.14** konnte mit einer Ausbeute von 60% isoliert werden. Nach Zugabe des Toluols kam es zur Bildung eines Zweiphasensystems, wodurch sich die Frage stellt, ob die Reaktion überhaupt in einer Mizelle oder doch nur in dem zugefügten Toluol stattfand. Den Untersuchungen von LIPSHUTZ *et al.* zufolge sollte dies keinen Einfluss auf die Reaktion haben.¹⁶² Die Annahme müsste in diesem Fall durch weitere Untersuchungen erforscht werden. Weitere Optimierungsreaktionen ohne Lösungsmitteladditive wurden nicht durchgeführt, sollten aber zukünftig getestet werden.

Abschließend wurde die Regioselektivität bei der Reaktion betrachtet. Im ^1H -Spektrum konnte das Signal für das Triazolproton bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 7.8$ detektiert werden. Insgesamt zeigte das Spektrum nur eine gebildete Triazol-Verbindung, folglich wurde nur ein Regioisomer gebildet. Auf Grund der niedrigen Proben-Konzentration bei der NMR-

Analyse konnte kein eindeutiges ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum erhalten werden, wodurch eine genaue Charakterisierung des Isomers erschwert wurde. Es wurde daraufhin versucht, durch den Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der zuvor bereits in Kapitel 1 hergestellten 1,4- und 1,5-Regioisomere die Regioselektivität zu ermitteln. Dabei wurde festgestellt, dass die Triazol-Verbindung **3.14** eine gleiche chemische Verschiebung wie das 1,4-Regioisomer aufweist, welches über die Kupfer-katalysierten Cycloaddition erhalten wurde. Somit konnte unter Verwendung des $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ -Komplexes die Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition in einem wässrigen Reaktionsmedium durchgeführt und dabei das 1,4-Triazol-verknüpfte Cyclodextrin-Imidazoliumsalz erfolgreich synthetisiert werden.

3.4 Zusammenfassung

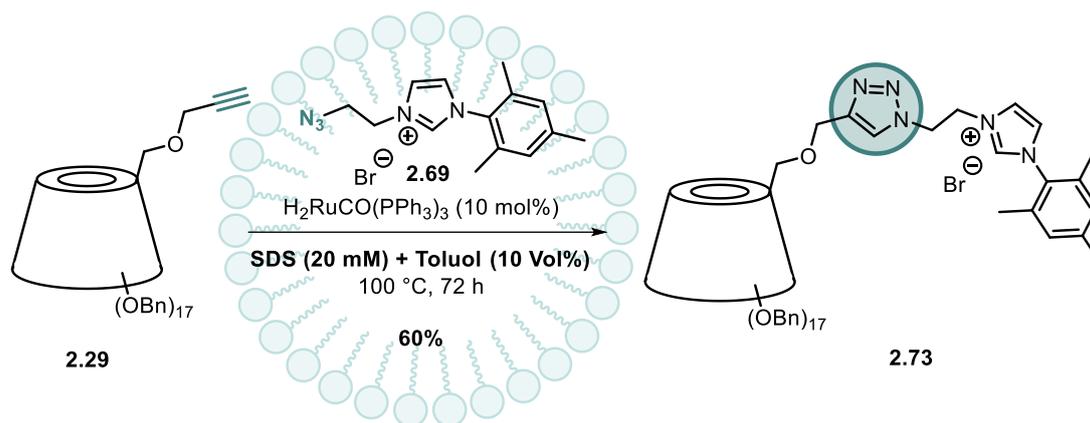
In diesem Kapitel wurde die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition in einem wässrigen Reaktionsmedium untersucht, um die Umsetzung der Cyclodextrin-Einheit mit einem entsprechenden Imidazoliumsalz unter Vermeidung von organischem Lösungsmittel nachhaltig durchzuführen. Dabei wurden verschiedene Tensid-Lösungen betrachtet und die Reaktionsbedingungen optimiert. Die Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition des Azid-Cyclodextrins **2.26** und des Alkin-funktionalisiertem NHC-Vorläufers **2.35** konnte mit 10 mol% des Rutheniumkomplexes $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ in einer 20 mM SDS-Lösung realisiert werden. Hierbei konnte die Darstellung des Triazol-verknüpften Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **3.12** erfolgreich in der Mizellaren Katalyse gezeigt werden (Schema 3.6).



Schema 3.6: Ruthenium-katalysierte Cycloaddition von **2.26** und **2.35** in einem wässrigen Medium.

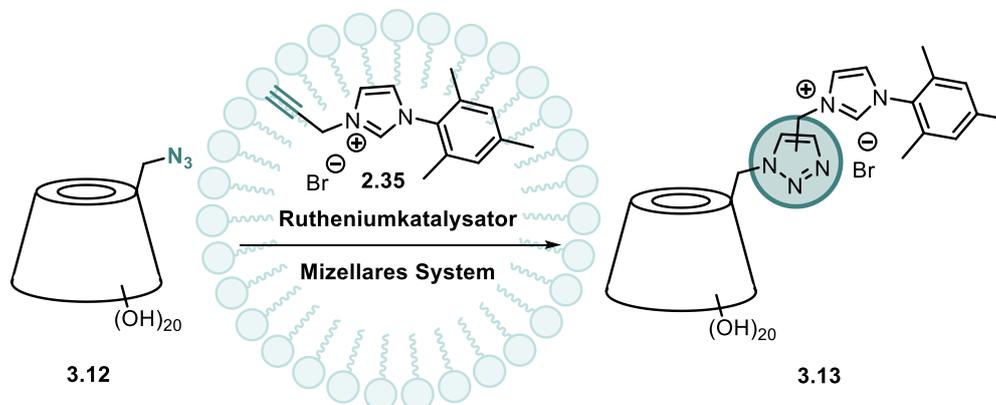
Allerdings kam es bei der Cycloaddition zum Verlust der Regioselektivität, da neben dem 1,4-disubstituierten Triazol als Hauptisomer auch das entsprechende 1,5-Regioisomer in geringen Mengen entstanden ist.

Die Ruthenium-katalysierte Cycloadditionsreaktion des α -Cyclodextrin-Alkins **2.29** mit dem Azid-Imidazoliumsalz **2.69** erfolgte mit 12 mol% des $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ -Katalysators in einer 20 mM SDS-Lösung und 10 Vol% an Toluol als Lösungsmitteladditiv. Bei dieser Reaktion wurde ausschließlich der 1,4-Triazol-verknüpfte Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **2.73** gebildet (Schema 3.7). Hierbei konnte eine hohe Regioselektivität erhalten werden, wodurch neben der Kupfer-katalysierten Methode zur Erzeugung der 1,4-disubstituierten Triazol-Verbindung eine Umsetzung auch in einem wässrigen Reaktionssystem mit einem Rutheniumkomplex ermöglicht wurde.



Schema 3.7: Ruthenium-katalysierte Cycloaddition von 2.29 und 2.69 in einem wässrigen Medium.

Die beiden mizellaren Reaktionssysteme sollten zukünftig weiter optimiert werden, um die Ausbeuten der Produkte zu steigern und die Katalysatorbeladungen bei den Umsetzungen zu reduzieren. Zudem könnten weitere katalytisch aktive Rutheniumkatalysatoren, wie $\text{Cp}^*\text{Cl(PPh}_3)_2$ und $\text{Cp}^*\text{RuCl(COD)}$, sowie Tenside getestet werden. Interessant wäre auch die Umsetzung von monofunktionalisierten Cyclodextrinen wie z.B. von Mono-6^A-Deoxy-6^A-Azido- β -Cyclodextrin (**3.12**), welches kommerziell erhältlich ist. Dadurch würden Modifizierungsschritte wegfallen und so die Syntheseroute im Hinblick auf die „Grüne Chemie“ optimiert werden könnte (Schema 3.8).



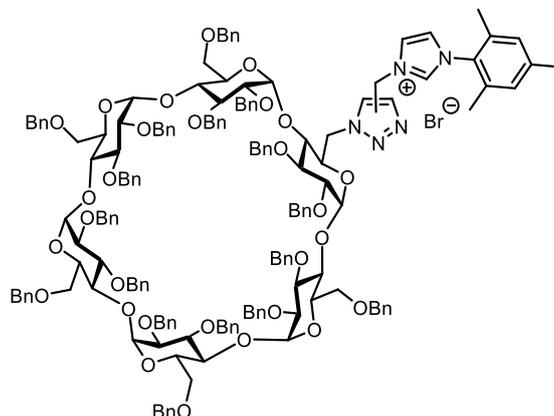
Schema 3.8: Mögliche RuAAC-Reaktion in einem mizellaren Reaktionssystem.

Des Weiteren sollte der Einfluss der Mizellaren Katalyse bei der Ruthenium-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition durch DLS- und Kryo-TEM-Messverfahren genauer erforscht werden.

3.5 Experimenteller Teil

3.5.1 Synthesevorschriften und analytische Daten

Ruthenium-katalysierte Darstellung im wässrigen Medium (3.11)



Allgemeine Synthesevorschrift:

Das α -Cyclodextrin-Azid **2.26** (1.0 eq.) wurde mit dem Alkin-Imidazoliumsalz **2.34** (2.0-4.0 eq.) und dem Rutheniumkatalysator $\text{H}_2\text{CO}(\text{PPh}_3)_3$ (5-10 mol%) vorgelegt und anschließend dest. Wasser bzw. die tensidhaltige Lösung (25 mL/mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst für 5 min ins Ultraschallbad gehalten und dann bei 100 °C bis 120 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde diese abgekühlt und die wässrige Reaktionslösung mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1$) aufgereinigt. Die detaillierten Reaktionsversuche und daraus resultierenden Ergebnisse sind in der Tabelle 3.4 und Tabelle 3.5 aufgeführt.

Die NMR-spektroskopischen Daten können aus dem Experimentellen Teil 2.5.2 entnommen werden.

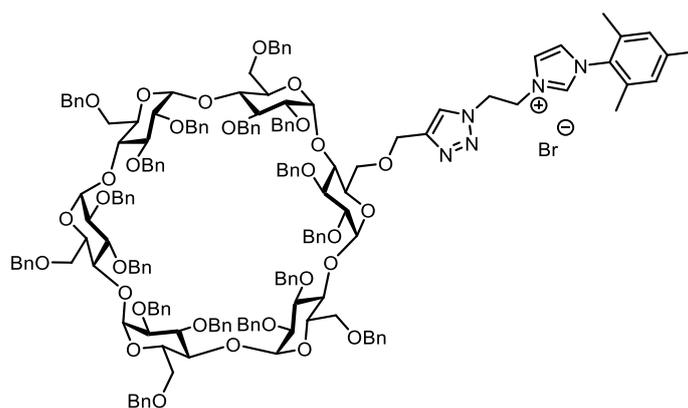
Tabelle 3.4: RuAAC von 2.26 und 2.34 in Wasser mit PTC und in TPGS- bzw. PTS-Lösungen.

	Azid	Alkin	[Ru]	Bedingungen	Produkt
IV-310	100 mg,	24 mg,	1.8 mg,	H ₂ O, 100°C, 48 h	-
	40 µmol,	80 µmol,	2 µmol,		
	1.0 eq.	2.0 eq.	5 mol%		
IV-307	100 mg	24 mg,	1.8 mg,	Bu ₄ NBr (0.6 mg, 2 µmol, 5 mol%) H ₂ O, 100°C, 48 h	-
	40 µmol,	80 µmol,	2 µmol,		
	1.0 eq.	2.0 eq.	5 mol%		
IV-307	100 mg	24 mg,	1.8 mg,	Bu ₄ NI (0.7 mg, 2 µmol, 5 mol%) H ₂ O, 100°C, 48 h	-
	40 µmol,	80 µmol,	2 µmol,		
	1.0 eq	2.0 eq	5 mol%		
IV-307	100 mg	24 mg,	1.8 mg,	CTAB (0.6 mg, 2 µmol, 5 mol%) H ₂ O, 100°C, 48 h	-
	40 µmol,	80 µmol,	2 µmol,		
	1.0 eq	2.0 eq	5 mol%		
IV-315	100 mg	24 mg,	3.6 mg,	Bu ₄ NBr (1.2 mg, 2 µmol, 10 mol%) H ₂ O, 100°C, 48 h	-
	40 µmol,	80 µmol,	4 µmol,		
	1.0 eq.	2.0 eq.	10 mol%		
IV-348	100 mg	24 mg,	1.8 mg,	TPGS-750-M (2 Gew%) 100 °C, 48 h	-
	40 µmol,	80 µmol,	2 µmol,		
	1.0 eq.	2.0 eq.	5 mol%		
IV-348	100 mg	24 mg,	1.8 mg,	TPGS-750-M (5 Gew%) 100 °C, 48 h	-
	40 µmol,	80 µmol,	2 µmol,		
	1.0 eq.	2.0 eq.	5 mol%		
IV-369	100 mg	48 mg,	3.6 mg,	TPGS-750-M (5 Gew%) THF (10 Vol%) 100 °C, 48 h	-
	40 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		
IV-318	100 mg	48 mg,	3.6 mg,	TPGS-750-M (5 Gew%) Toluol (10 Vol%) 100 °C, 48 h	-
	40 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		
IV-316	100 mg	24 mg,	1.8 mg,	PTS (2 Gew%) 100 °C, 48 h	-
	40 µmol,	80 µmol,	2 µmol,		
	1.0 eq.	2.0 eq.	5 mol%		
IV-375	100 mg	48 mg,	3.6 mg,	PTS (2 Gew%) Toluol (10 Vol%) 100 °C, 48 h	-
	40 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		
IV-375	100 mg	48 mg,	3.6 mg,	PTS (5 Gew%) Toluol (10 Vol%) 100 °C, 48 h	-
	40 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		

Tabelle 3.5: RuAAC von 2.26 und 2.34 in SDS-Lösungen.

	Azid	Alkin	[Ru]	Bedingungen	Produkt 3.09
IV-465	100 mg,	24 mg,	3.6 mg,	SDS (20mM) 100°C, 48 h	14.5 mg,
	40 µmol,	80 µmol,	4 µmol,		5.1 µmol,
	1.0 eq.	2.0 eq.	10 mol%		13%
IV-434	100 mg	48 mg,	3.6 mg,	SDS (20mM) 100°C, 48 h	25.0 mg,
	40 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		8.8 µmol,
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		22%
IV-433	100 mg	48 mg,	3.6 mg,	Toluol (10 Vol%) 100°C, 48 h	12.6 mg,
	40 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		4.4 µmol 11%
	1.0 eq	4.0 eq.	10 mol%		
IV-434	100 mg	48 mg,	3.6 mg,	SDS (20mM) Aceton (10 Vol%) 100°C, 48 h	13.0 mg, 4.6
	40 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		µmol, 11%
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		
IV-434	100 mg	48 mg,	3.6 mg,	SDS (20mM) DMF (10 Vol%) 100°C, 48 h	17 mg,
	40 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		6.0 µmol,
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		15%
IV-475	100 mg	48 mg,	3.6 mg,	SDS (20mM) 120°C, 24 h	88.3 mg, 30.7
	40 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		µmol,
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		77%

Ruthenium-katalysierte Darstellung im wässrigen Medium



Allgemeine Synthesevorschrift:

Das α -Cyclodextrin-Alkin **2.29** (1.0 eq.) wurde mit dem Azid-Imidazoliumsalz **2.69** (2.0-4.0 eq.) und dem Rutheniumkomplex $\text{H}_2\text{CO}(\text{PPh}_3)_3$ (10-12 mol%) vorgelegt und anschließend dest. Wasser bzw. die tensidhaltige Lösung (25 mL/mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst für 5 min ins Ultraschallbad gehalten und dann bei 100 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde diese abgekühlt und die wässrige Reaktionslösung mehrmals

mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO₂, DCM/MeOH = 100:1 → 50:1 → 20:1) aufgereinigt. Die detaillierten Reaktionsversuche und daraus resultierenden Ergebnisse sind in der Tabelle 3.6 aufgeführt.

Die NMR-Daten können aus dem Experimentellen Teil 2.5.2 entnommen werden.

Tabelle 3.6: RuAAC von 2.29 und 2.69 in tensidhaltigen Lösungen.

	Alkin	Azid	[Ru]	Bedingungen	Produkt
IV-356A	100 mg,	52 mg,	3.6 mg,	H ₂ O, 100 °C, 72 h	-
	39 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		
IV-VS-8	100 mg,	52 mg,	3.6 mg,	TPGS-750-M (5 Gew%) 100 °C, 48 h	-
	39 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		
IV-VS-8	100 mg,	52 mg,	3.6 mg,	SPGS-550-M (2 Gew%) 100 °C, 48 h	-
	39 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		
IV-VS-8	100 mg,	52 mg,	3.6 mg,	PTS (5 Gew%) 100 °C, 48 h	Spuren
	39 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		
IV-VS-14	100 mg,	52 mg,	3.6 mg,	PTS (2 Gew%) THF (10 Vol%) 100 °C, 48 h	31.0 mg, 11 µmol, 28% ^[a]
	39 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		
IV-VS-14	100 mg,	52 mg,	3.6 mg,	PTS (5 Gew%) THF (10 Vol%) 100 °C, 48 h	40.0 mg, 14 µmol, 36% ^[a]
	39 µmol,	0.16 mmol,	4 µmol,		
	1.0 eq.	4.0 eq.	10 mol%		
IV-VS-13	100 mg,	52 mg,	4.3 mg,	SDS (10 mM), Toluol (10 Vol%) 100 °C, 72 h	22 mg, 8 µmol, 20%
	39 µmol,	0.16 mmol,	5 µmol,		
	1.0 eq.	4.0 eq.	12 mol%		
IV-VS-13	100 mg,	52 mg,	4.3 mg,	SDS (20 mM), Toluol (10 Vol%) 100 °C, 72 h	67 mg, 23 µmol, 60%
	39 µmol,	0.16 mmol,	5 µmol,		
	1.0 eq.	4.0 eq.	12 mol%		

Kapitel IV

Anwendung der Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe in der Cycloisomerisierung von prochiralen Hydroxyallen

4.1 Allene und ihre Chemie

Allene besitzen ein kummuliertes Doppelbindungssystem, welches eine hohe Reaktivität und eine axiale Chiralität aufweisen kann.¹⁶⁴ Die allenische Struktur wurde bereits 1875 von VAN'T HOFF prognostiziert,¹⁶⁵ doch die Existenz wurde erst 1950 durch Raman- und IR-Spektroskopie nachgewiesen. Dabei wurde die charakteristische allenische C-C-Valenzschwingung bei rund 1950 cm^{-1} festgestellt.¹⁶⁶

Das zentrale Kohlenstoffatom eines Allens ist sp -hybridisiert, wohingegen die benachbarten Kohlenstoffatome eine sp^2 -Hybridisierung aufweisen. Dadurch ergibt sich eine lineare Geometrie des Allens. Sind mindestens zwei Substituenten an den randständigen Kohlenstoffatomen ($R^1 \neq R^2$ sowie $R^3 \neq R^4$) unterschiedlich, so handelt es sich bei der Verbindung um ein axial-chirales Allen (Abbildung 4.1).¹⁶⁴

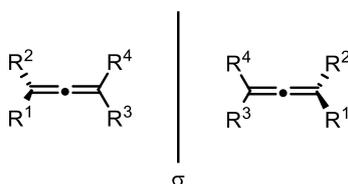


Abbildung 4.1: Axiale Chiralität der Allene.

Wenn sich lediglich die organischen Reste R^1 und R^2 oder R^3 und R^4 unterscheiden, wird das Allen prochiral genannt. Prochirale Allene können in der stereoselektiven Gold-katalysierten Reaktion als geeignete Substrate eingesetzt werden, da diese dann zu chiralen Verbindungen

¹⁶⁴ N. Krause, A. S. K. Hashmi, *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

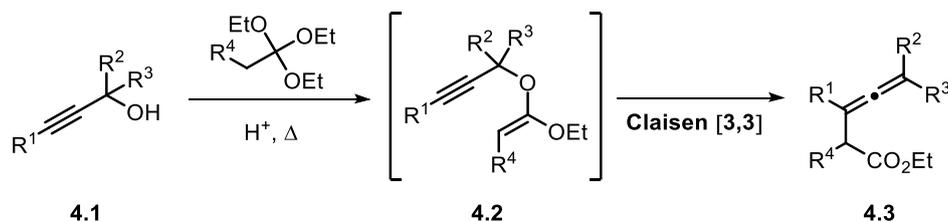
¹⁶⁵ J. H. Van't Hoff, *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, 1875.

¹⁶⁶ E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. L. H. Whiting, *J. Chem. Soc.* 1954, 3208–3212.

unter Verwendung von chiralen Goldkatalysatoren umgesetzt werden können. Zudem sind sie meist leichter zugänglich als die axial-chiralen Analoga.¹⁶⁷

4.1.1 Darstellung von Allenen

Auf Grund der interessanten Struktur und dem Auftreten der Allene in der Natur wurde eine Vielzahl an Synthesestrategien entwickelt. Neben der Metall-vermittelten und der Metall-katalysierten Darstellungsmethode können Allene auch durch Umlagerungsreaktionen und Additionen von Allenyl-/Propargylmetallverbindungen an Carbonylgruppen synthetisiert werden.¹⁶⁸ Im Laufe dieser Arbeit wurde die JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung zur Synthese eines β -Allenesters **4.3** ausgehend von einem Propargylalkohol **4.1** mit einem Überschuss an Triethylorthoacetat und unter Einsatz einer schwachen Säure angewandt (Schema 4.1).¹⁶⁹



Schema 4.1: JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung zur Darstellung eines Allenes.

Die Darstellung über eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung ist eine robuste Methode mit einer hohen Toleranz gegenüber einer Vielzahl an funktionellen Gruppen, welche die Synthese funktionalisierter Allene mit einer Chiralitätsübertragung ermöglicht.¹⁷⁰

Besonders beliebt sind jedoch die Metall-vermittelten Darstellungen mittels Organocupraten, da diese eine sehr hohe Regio- und Stereoselektivität aufweisen. Neben Kupfer können auch Metalle wie Aluminium, Titan, Samarium und Indium verwendet werden.¹⁷¹ In Schema 4.2 sind drei verschiedene Reaktionstypen wie die S_N2'-Substitution von Propargylverbindungen, die 1,4-Addition an nicht funktionalisierte Eninen und die 1,6-Addition an Akzeptor-substituierte Enine aufgezeigt.

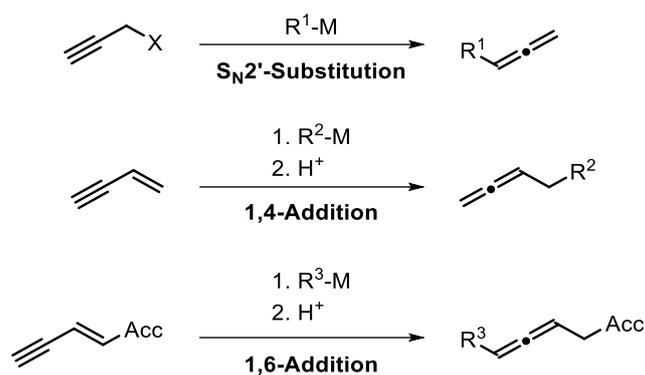
¹⁶⁷ N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2178–2181.

¹⁶⁸ S. Yu, S. Ma, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384–5418.

¹⁶⁹ J. K. Crandall, G. L. Tindell, *J. Chem. Soc.* **1970**, 1411–1412.

¹⁷⁰ D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 458–471.

¹⁷¹ N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11671–11694.



Schema 4.2: Verschiedene Darstellungsmöglichkeiten von Allenen (M = Metall, X = Abgangsgruppe, Acc = Akzeptorsubstituent).

Allene weisen eine interessante Folgechemie auf, denn sie können in Additionsreaktionen¹⁷², Cyclisierungen¹⁷³ sowie Cycloadditionen¹⁷⁴ z.B. in DIELS-ALDER-Reaktionen¹⁷⁵ eingesetzt werden, wobei sich die axiale Chiralität des Allens auf ein neues stereogenes Zentrum in der Zielverbindung übertragen lässt.

4.1.2 Allene in der Goldkatalyse

Die Goldkatalyse entwickelte sich zu einer geschätzten Methode in der Synthesechemie, die auf dem Weg zur Nachhaltigkeit einen enormen Fortschritt macht.¹⁷⁶ Die enantioselektive Umsetzung von prochiralen Allenen mit chiralen Goldkatalysatoren bietet eine hervorragende Möglichkeit zur Übertragung der stereochemischen Information auf das Zielmolekül.¹⁶⁷ So gelang ZHANG und WIDENHOEFER die enantioselektive *exo*-Hydroalkoxylierung von γ - und δ -Hydroxyallen 4.4 unter Verwendung eines Gold(I)-Phosphinkomplexes 4.5 und Silbertosylat (Schema 4.3).¹⁷⁷

¹⁷² S. Ma, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1679–1688.

¹⁷³ a) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994–2009; b) M. Paz Muñoz, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3164–3183. c) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3106–3135.

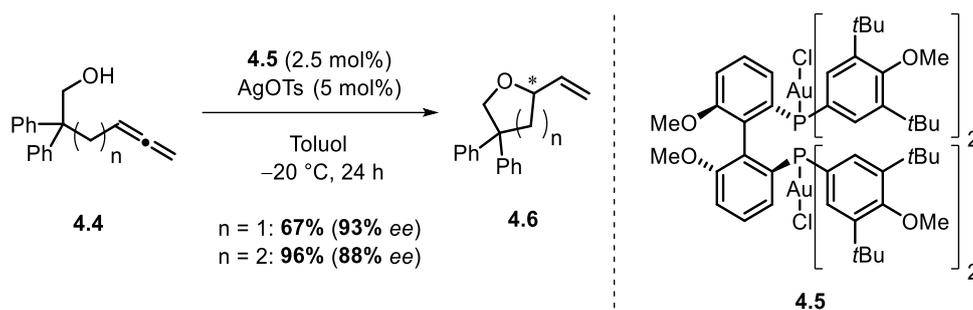
¹⁷⁴ (a) S. Kitagaki, F. Inagaki, C. Mukai, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2956–2978; (b) F. López, J. L. Mascareñas, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2904–2915.

¹⁷⁵ K. C. Nicolaou, X. Jiang, P. J. Lindsay-Scott, A. Corbu, S. Yamashiro, A. Bacconi, V. M. Fowler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1139–1144.

¹⁷⁶ (a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; (b) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462; (c) C. Winter, N. Krause, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1309–1312;

(d) S. R. K. Minkler, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7820–7823.

¹⁷⁷ Z. Zhang, R. A. Widenhofer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 283–285.



Schema 4.3: Enantioselektive intramolekulare Cycloisomerisierung von Hydroxyallenen unter Verwendung von chiralem Gold(I)-Phosphinkomplex.

Dabei wurden verschiedene Reaktionsparameter wie Lösungsmittel, Temperatur und Silberadditive getestet und der Einfluss auf die Enantioselektivität untersucht, wodurch sich neue Erkenntnisse bei der stereoselektiven Goldkatalyse ergaben und sich ein hohes Potenzial der Methode zeigte.

Auch der von SAK synthetisierte permethylierte β -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)komplex **4.7** wurde in einer Cycloisomerisierungsreaktion von prochiralen Allenen auf seine Reaktivität und Selektivität untersucht.⁵⁴

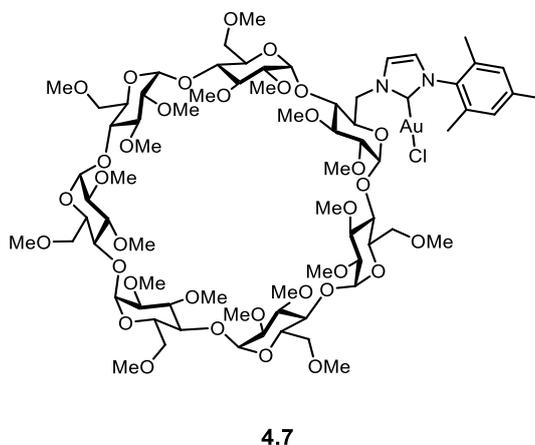
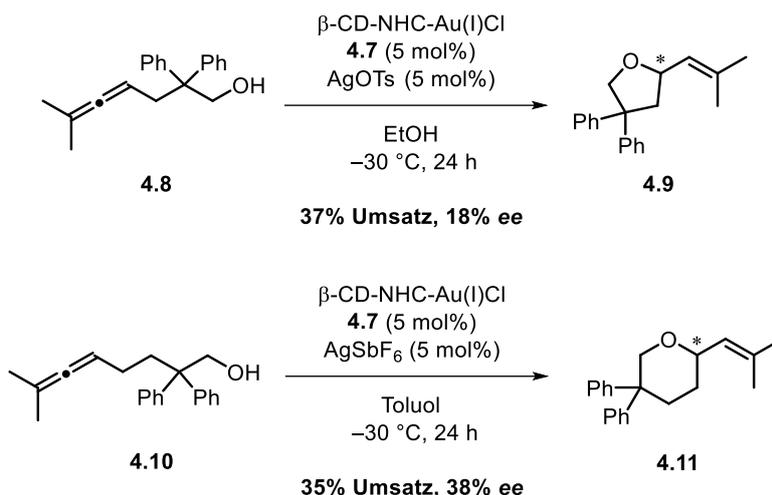


Abbildung 4.2: Permethyliertes β -Cyclodextrin-NHC-Au(I)Cl.

Unter Verwendung des chiralen β -CD-NHC-Gold(I)komplexes **4.7** konnten enantioselektive Cycloisomerisierungen der prochiralen Hydroxyallene **4.8** und **4.10** zum Tetrahydrofuran **4.9** und Tetrahydropyran **4.11** durchgeführt werden (Schema 4.4).⁵⁴



Schema 4.4: Enantioselektive Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von γ - und δ -Hydroxyallenen mit β -Cyclodextrin-NHC-Au(I)Cl **4.7**.

Die Cyclisierung des Allens **4.8** mit 5 mol% **4.7** und 5 mol% Silbertosylat in Ethanol bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ lieferte das Produkt **4.9** mit 18% *ee*. Die entsprechende Hydroalkoxylierung des δ -Hydroxyallens **4.10** verlief unter Einsatz von 5 mol% des Goldkomplexes **4.7** und 5 mol% des Silberhexafluoroantimonats in Toluol ebenfalls bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ und ergab das Cyclisierungsprodukt **4.11** mit 38% *ee*. In einem wässrigen Medium wurden nur die racemischen Produkte **4.9** und **4.11** erhalten.

4.2 Zielsetzung

Anhand der Hydroalkoxylierung von prochiralen Allenen sollen die katalytischen Aktivitäten und Enantioselektivitäten der in Kapitel 2 dargestellten chiralen Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexe untersucht werden (Abbildung 4.3).

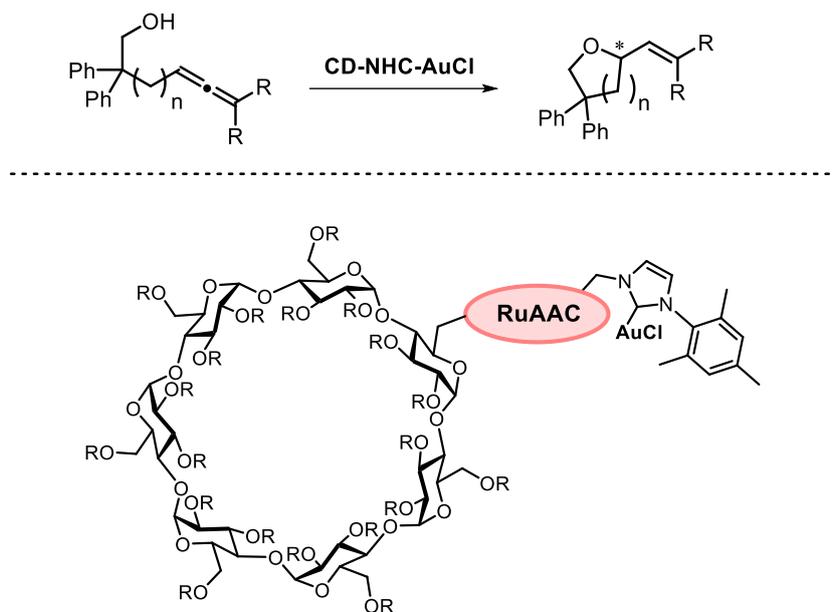


Abbildung 4.3: Hydroalkoxylierung von prochiralen Allenen und allgemeines Strukturmotiv eines Cyclodextrin-NHC-Gold(I)-Komplexes.

Zunächst sollen die Synthesen von γ - und δ -Hydroxyallenen vorgestellt werden, die anschließend mit diversen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen cyclisiert werden sollen. Dabei sollen die optimalen Reaktionsbedingungen durch Lösungsmittelvariation, Einsatz von verschiedenen Silbersalzen und durch die Durchführung der Cyclisierung bei unterschiedlichen Temperaturen ermittelt werden. Da die Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe chirale und enantiomerenreine Katalysatoren sind, soll überprüft werden, ob eine katalytische asymmetrische Induktion stattfindet.

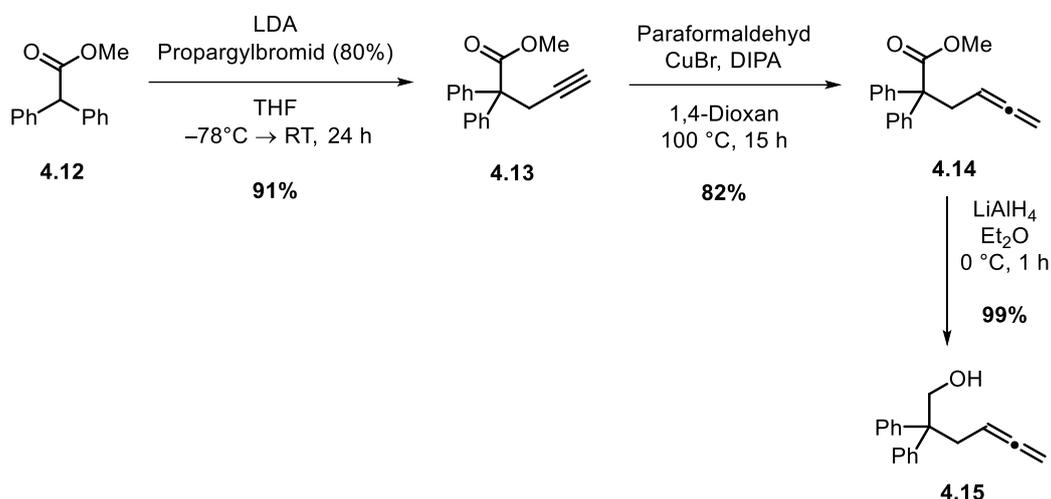
Unter dem Gesichtspunkt der Nachhaltigkeit sollen die wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe bei der Hydroalkoxylierung in Wasser untersucht werden und die optimalen Reaktionsbedingungen ermittelt werden.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

Im folgenden Kapitel wird die Anwendung der Cyclodextrin-basierten *N*-Heterocyclischen Carben-Goldkomplexe in der enantioselektiven Synthese vorgestellt. Zur Untersuchung der katalytischen Aktivität und Selektivität der zuvor dargestellten Goldkatalysatoren wurden literaturbekannte prochirale Hydroxyallene **4.15** und **4.22** synthetisiert und dann cyclisiert.

4.3.1 Synthese und Cyclisierung eines prochiralen γ -Hydroxyallens

Das γ -Hydroxyallen **4.15** wurde ausgehend von 2,2-Diphenylacessäuremethylester (**4.12**) in einer dreistufigen Synthese nach Schema 4.5 hergestellt.¹⁷⁷



Schema 4.5: Syntheseweg des γ -Hydroxyallens.

Im ersten Schritt wurde das Methyl-diphenylacetat **4.12** mit *in situ* gebildetem Lithium-diisopropylamid deprotoniert und anschließend mit Propargylbromid alkyliert, wobei das Methyl-2,2-diphenylpent-4-ynoat (**4.13**) nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 91% isoliert wurde. Anschließend wurde durch Zugabe von Paraformaldehyd, Diisopropylamin und Kupfer(I)-bromid die C-C-Dreifachbindung zum Allen **4.14** umgesetzt. Das Cu(I)-Bromid wurde ausgehend von Cu(II)-Bromid und Kupferspänen unter Verwendung einer 48%-wässrigen Bromwasserstofflösung in entgastem dest. Wasser frisch hergestellt. Bei der Umsetzung zum Allen **4.14** erfolgte zunächst eine MANNICH-Reaktion, wodurch eine MANNICH-Base gebildet wurde. Anschließend wurde die Dreifachbindung des Zwischenproduktes durch das koordinierende Kupfersalz für einen intramolekularen nucleophilen Angriff eines Hydrids der Isopropyl-Gruppe aktiviert, wodurch das Allen **4.14** und ein Imin gebildet werden konnten. Nach säulenchromatographischer

Trennung wurde der Allenester **4.14** in einer Ausbeute von 82% isoliert. Abschließend wurde mit Lithiumaluminiumhydrid die Esterfunktionalität zum Alkohol reduziert, sodass das 2,2-Diphenylhexa-4,5-dien-1-ol (**4.15**) in einer Ausbeute von 99% erhalten werden konnte. Das γ -Hydroxyallen **4.15** konnte über drei Synthesestufen in einer guten Gesamtausbeute von 74% erhalten werden.

Für die ersten Cyclisierungsversuche des γ -Hydroxyallens **4.15** wurde der α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.38** ausgewählt (Abbildung 4.4).

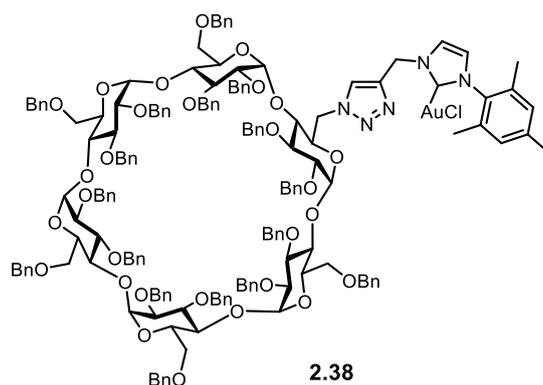


Abbildung 4.4: Struktur des verwendeten α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes.

Zunächst wurde zur Optimierung der Cycloisomerisierungsreaktion das Lösungsmittel variiert. Als Katalysatorsystem wurde 2 mol% des Goldkatalysators **2.38** und 2 mol% des Silber(I)-Additivs AgOTs gewählt. Die Ausbeute wurde über die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie mit einem internen Standard bestimmt. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC ermittelt. Alle Reaktionen wurden nach vollständigem Umsatz oder spätestens nach 24 Stunden beendet, sodass die Reaktivität und Selektivität verglichen werden konnte. Die Ergebnisse der Optimierungsversuche durch Lösungsmittelvariation bei Raumtemperatur sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Bei allen gewählten Lösungsmitteln wurde das Tetrahydrofuran **4.16** erhalten, wodurch eine gute katalytische Aktivität des Goldkomplexes erkennbar ist (Eintrag 1-10).

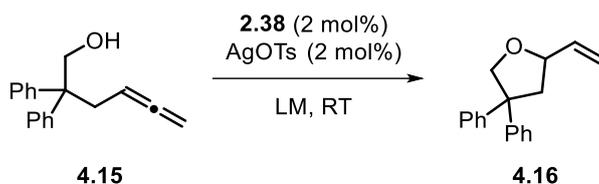


Tabelle 4.1: Optimierung der Cycloisomerisierung von 4.15 durch Lösungsmittelvariation.

Eintrag	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	CH ₂ Cl ₂	1.5 h	99%	0%
2	1,4-Dioxan	24 h	54%	6%
3	THF	24 h	87%	6%
4	Toluol	8 h	77%	9%
5	EtOAc	24 h	96%	3%
6	MeOH	24 h	22%	0%
7	Et ₂ O	24 h	88%	0%
8	MeCN	24 h	77%	1%
9	Aceton	20 h	96%	0%
10	H ₂ O	24 h	13%	0%
11 ^[c]	Toluol	24 h	0%	0%

[a] bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit CHCl₃ als interner Standard; [b] bestimmt durch chirale HPLC;

[c] nur 2 mol% AgOTs, ohne 2.38.

Die Reaktion in Dichlormethan zeigte schon nach 1.5 Stunden einen vollständigen Umsatz, wobei eine NMR-Ausbeute von 99% ermittelt wurde. Jedoch wurde das Tetrahydrofuran **4.16** nur als Racemat erhalten (Eintrag 1). Die Umsetzung in 1,4-Dioxan und THF verlief nicht vollständig, wodurch die Reaktionsansätze nach 24 Stunden abgebrochen wurden. Das Cyclisierungsprodukt **4.16** wurde in 1,4-Dioxan in einer NMR-Ausbeute von 54% mit 6% *ee* erhalten (Eintrag 2). Die Bildung des Heterocyclus **4.16** in THF wurde mit einer NMR-Ausbeute von 87% und einem Enantiomerenüberschuss von 6% festgestellt (Eintrag 3). Eine gute Reaktivität und eine bessere Selektivität zeigte die Reaktion in Toluol mit den Standardbedingungen nach WIDENHOEFER,¹⁷⁷ wobei eine NMR-Ausbeute von 77% nach 8 Stunden mit einem geringen Enantiomerenüberschuss von 9% erhalten werden konnte (Eintrag 4). Während nach 24 Stunden in Ethylacetat eine Ausbeute von 96% mit 3% *ee* erreicht wurde, lieferte die Reaktion in Methanol lediglich eine Ausbeute von 22% mit 0% *ee* (Eintrag 5-6). Eine gute Aktivität des Katalysatorsystems zeigte sich auch in den Lösungsmitteln Diethylether, Acetonitril und Aceton, wobei Ausbeuten von 77-96% erhalten werden konnten. Allerdings konnte keine verbesserte Enantioselektivität beobachtet werden (Eintrag 7-9). Eine Umsetzung des Allens **4.15** erfolgte auch in Wasser. Dabei wurde eine

geringe Ausbeute von 13% ohne Enantioselektivität nach 24 Stunden beobachtet (Eintrag 10). Zuletzt wurde ein Kontrollversuch durchgeführt, wobei bei der Cyclisierung nur das Silbersalz AgOTs getestet wurde. Nach 24 Stunden konnte keine Produktbildung detektiert werden.

Da die Reaktion in Toluol eine gute katalytische Aktivität und die beste Selektivität lieferte, wurden die Reaktionsbedingungen für die Untersuchungen der weiteren synthetisierten Gold(I)komplexe verwendet. Die eingesetzten Cyclodextrin-NHC-Au(I)-Komplexe **2.38**, **2.39**, **2.40**, **2.74** und **2.75** sind in der Abbildung 4.5 dargestellt.

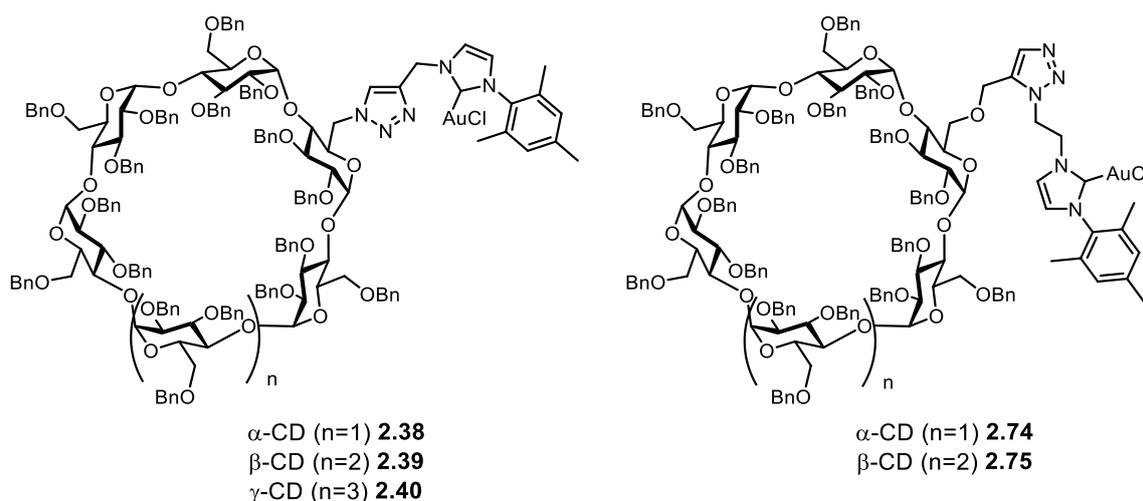


Abbildung 4.5: Verwendete Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplexe.

Als Reaktionsbedingungen wurden 2 mol% des zu untersuchenden Goldkomplexes mit 2 mol% des Silberadditivs AgOTs gewählt und die Reaktionen in Toluol bei RT bis zum vollständigen Umsatz durchgeführt (Tabelle 4.2).

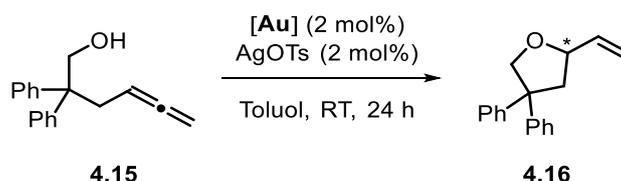


Tabelle 4.2: Cycloisomerisierung von **4.15** mit verschiedenen CD-NHC-Au(I)-Komplexen.

Eintrag	Goldkatalysator	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	2.38	77% ^[c]	9%
2	2.39	73%	11%
3	2.40	86%	13%
4	2.74	83%	4%
5	2.75	75%	2%

[a] bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit CHCl₃ als interner Standard;

[b] bestimmt durch chirale HPLC; [c] Reaktionszeit 8 h.

Wie schon in der Tabelle 4.1 gezeigt, lieferte der α -CD-NHC-Gold(I)-Komplex **2.38** nach acht Stunden das Produkt **4.16** in einer Ausbeute von 77% mit einem geringen Enantiomerenüberschuss von 9% (Tabelle 4.2, Eintrag 1). Hingegen wurde bei den weiteren Goldkomplexen eine geringere katalytische Aktivität festgestellt, da ein vollständiger Umsatz erst nach 24 Stunden erhalten werden konnte (Eintrag 2-5). Das Katalysatorsystem mit dem β -CD-NHC-Goldkomplex **2.39** lieferte eine NMR-Ausbeute von 73% mit 11% *ee* (Eintrag 2). Eine Reaktivitäts- und Selektivitätssteigerung konnte mit dem γ -CD-NHC-Goldkomplex **2.40** erreicht werden, wobei das Tetrahydrofuran **4.16** mit einer Ausbeute von 86% und einem Enantiomerenüberschuss von 13% erhalten werden konnte. Bei einem Vergleich der drei Goldkomplexe zeichnet sich ein Trend ab, dass durch die Größe der Cyclodextrin-Einheit die Enantioselektivität gesteigert werden kann. Die Goldkomplexe **2.74** und **2.75** zeigten gleichermaßen gute katalytische Aktivität mit Ausbeuten von 75% bis 83%, jedoch nur sehr geringe Enantiomerenüberschüsse (Eintrag 4-5). Dies könnte auf Grund der längeren Linker erklärt werden, wodurch die katalytisch aktiven Goldzentren viel weiter von den chiralen Cyclodextrin-Substituenten entfernt sind.

Da mit dem γ -CD-NHC-Goldkomplex **2.40** der beste Enantiomerenüberschuss erhalten werden konnte, wurde versucht, diesen in dem weiteren Optimierungsverlauf durch Herabsetzen der Reaktionstemperatur zu steigern. Zusätzlich wurde das Silbersalz variiert, um den Einfluss des Silberadditivs auf die Reaktivität und Selektivität zu erforschen. Da die Cyclisierung bei niedrigeren Temperaturen verlangsamt abläuft, wurden die Katalysatorbeladungen und die Reaktionszeit angepasst. Die Reaktionen wurden unter Einsatz von 5 mol% des Goldkomplexes **2.40** und 5 mol% der verwendeten Silbersalze bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Toluol durchgeführt (Tabelle 4.3).

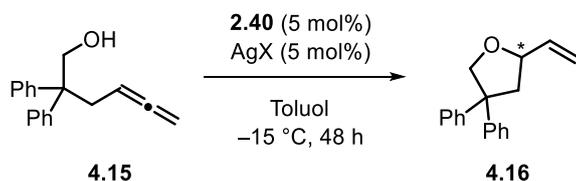


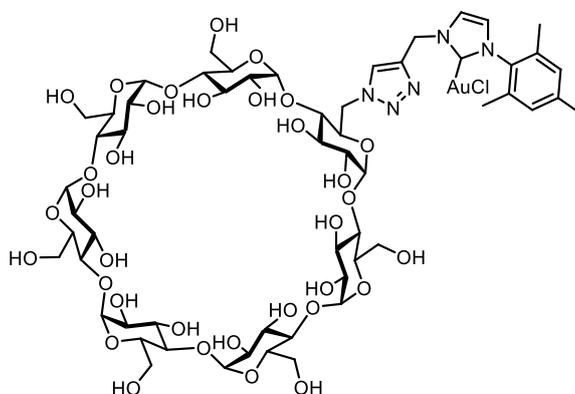
Tabelle 4.3: Optimierung der Cycloisomerisierung von 4.15 mit diversen Silbersalzen.

Eintrag	Silbersalz	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	AgOTs	53%	2%
2	AgSbF ₆	72%	0%
3	AgOTf	16%	– ^[c]
4	AgBF ₄	5%	– ^[c]

[a] bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit CHCl₃ als interner Standard;
 [b] bestimmt durch chirale HPLC; [c] kein *ee* mittels HPLC erhalten.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Reaktionen nach 48 h beendet. Da die Reaktionen bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt wurden, war eine längere Reaktionszeit bei den Optimierungsversuchen zu erwarten. Der Goldkatalysator **2.40** mit dem Silbersalz AgOTs lieferte das Produkt **4.16** in einer Ausbeute von 53% und einen Enantiomerenüberschuss von 2% (Eintrag 1). Somit führte die Temperaturniedrigung zu keiner Steigerung der Enantioselektivität. Die Reaktion mit dem Silberadditiv AgSbF₆ ergab eine Ausbeute von 72% und das Produkt als Racemat (Eintrag 2), während die beiden Silbersalze AgOTf und AgBF₄ nur geringe Ausbeuten von 16% bzw. 5% erzielten (Eintrag 3 und 4).

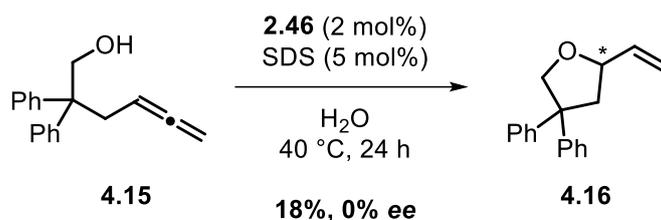
Weiterhin wurde auch die Cycloisomerisierung des Allens **4.15** in Wasser durchgeführt. Dabei wurde der wasserlösliche β -Cyclodextrin-Goldkatalysator **2.45** eingesetzt.



2.46

Abbildung 4.6: Wasserlöslicher β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex 2.46.

Zunächst wurde die Cyclisierung von **4.15** mit 2 mol% des Katalysators **2.46** ohne Silberadditiv in Wasser bei Raumtemperatur durchgeführt. Jedoch wurde nach 24 Stunden keine Cyclisierung zum Produkt **4.16** festgestellt. Um die Löslichkeit des Substrats zu steigern, wurden 5 mol% von SDS zu der Reaktion hinzugefügt, wodurch nach 24 Stunden Spuren des Produktes **4.16** identifiziert werden konnten. Eine Temperaturerhöhung auf $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte schließlich zur Cyclisierung des Hydroxyallens **4.15**, wobei eine NMR-Ausbeute von lediglich 18% erhalten werden konnte. Anhand der Analyse mittels HPLC konnte das Tetrahydrofuran **4.16** nur als Racemat erhalten werden (Schema 4.6).

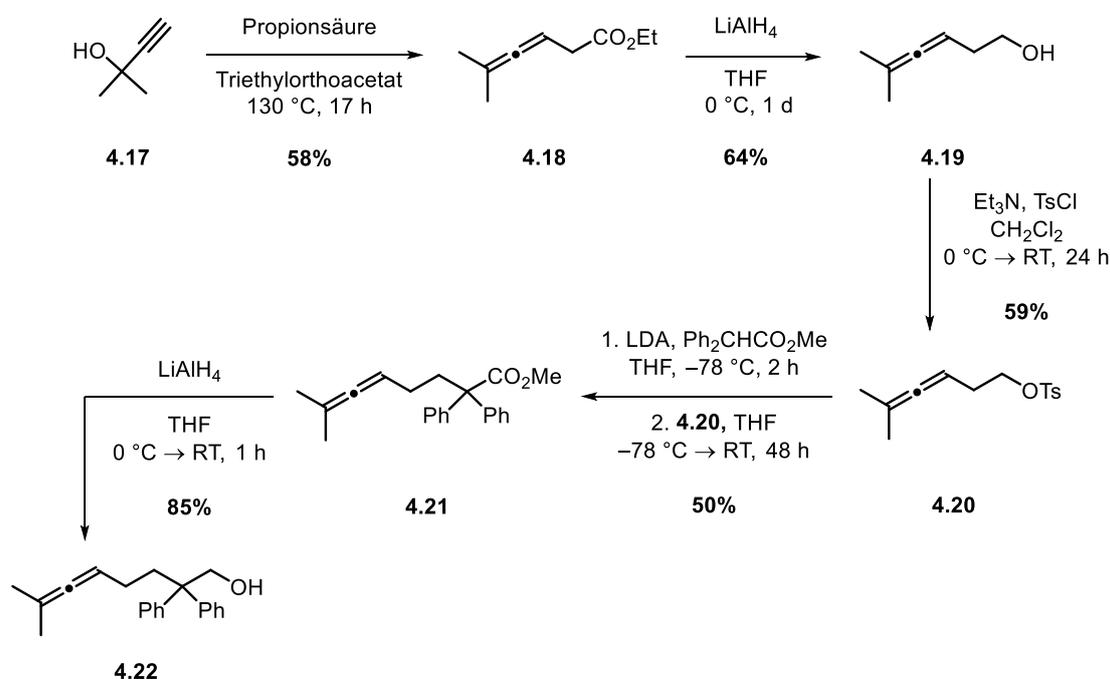


Schema 4.6: Cyclisierung des Allens **3.15** in Wasser mit Goldkatalysator **2.46**.

Hiermit konnte gezeigt werden, dass eine Hydroalkoxylierung des prochiralen Allens unter Verwendung eines wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten Goldkomplexes in Wasser möglich ist. Allerdings sollten die Reaktionsbedingungen im Hinblick auf die Ausbeute und den Enantiomerenüberschuss weiter optimiert werden. Dabei könnte der Einsatz von chiralen Additiven von Vorteil sein. Zudem besteht die Option, die Reaktion mit Hilfe der mizellaren Katalyse durchzuführen, wobei dies die Reaktion unter milden Bedingungen beschleunigen könnte.

4.3.2 Synthese und Cyclisierung eines prochiralen δ -Hydroxyallens

Des Weiteren wurde das δ -Hydroxyallen **4.22** ausgehend von 2-Methyl-3-buten-2-ol (**4.17**) über fünf Stufen dargestellt. Die verwendete Syntheseroute ist in Schema 4.7 abgebildet.



Schema 4.7: Syntheseroute zur Darstellung des δ -Hydroxyallens **4.22**.

Zunächst wurde das 2-Methyl-3-buten-2-ol (**4.17**) mit Propionsäure in Triethylorthoacetat in einer CLAISEN-Orthoester-Umlagerung zum Allenester **4.18** in einer moderaten Ausbeute von

58% umgesetzt. Im nächsten Schritt wurde der Ester **4.18** mittels Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **4.19** reduziert, sodass das Hydroxyallen **4.19** in einer Ausbeute von 64% erhalten werden konnte. Die Alkoholfunktionalität wurde tosyliert, wodurch eine gute Abgangsgruppe für die anschließende Reaktion erzeugt wurde. Die Umsetzung mit Tosylchlorid und Triethylamin lieferte das Produkt **4.20** in einer moderaten Ausbeute von 59%. Anschließend wurde das Methylphenylacetat mit *in situ* gebildetem Lithiumdiisopropylamid deprotoniert, sodass eine nucleophile Substitution dann durchgeführt werden konnte, wobei der Allenester **4.21** nach säulenchromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 50% isoliert werden konnte. Die abschließende Reduktion des Esters **4.21** mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte das gewünschte prochirale Allen **4.22** in einer Ausbeute von 85%. Über die fünfstufige Syntheseroute konnte das δ -Hydroxyallen **4.22** in einer Gesamtausbeute von 9% hergestellt werden.

Das dargestellte δ -Hydroxyallen **4.22** wurde ebenfalls unter Verwendung des benzylierten α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.38** cyclisiert, wobei die Reaktivität sowie Selektivität des Goldkatalysators untersucht wurden. Zuerst wurde die Cycloisomerisierung durch ein Lösungsmittelscreening optimiert. Es wurde ein Katalysatorsystem mit 2 mol% des Goldkatalysators **2.38** und 2 mol% des Silber(I)-salzes AgOTs sowie die Durchführung bei Raumtemperatur gewählt. Die Ausbeute wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie mit einem internen Standard bestimmt und der Enantiomerenüberschuss mittels chiraler HPLC ermittelt. Die Ergebnisse der Optimierungsversuche unter Einsatz von verschiedenen Lösungsmitteln sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst.

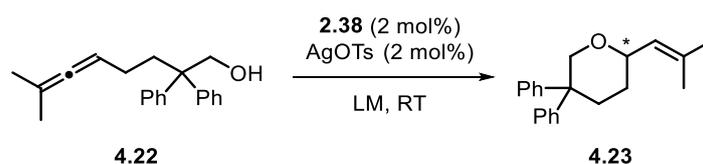


Tabelle 4.4: Optimierung der Cycloisomerisierung von **4.22** durch Lösungsmittelvariation.

Eintrag	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	CH ₂ Cl ₂	2 h	93%	4%
2	EtOAc	8 h	94%	8%
3	THF	8 h	99%	4%
4	Toluol	12 h	85%	0%
5	Et ₂ O	24 h	75%	0%

[a] bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie mit CHCl₃ als interner Standard; [b] bestimmt durch chirale HPLC.

Alle Reaktionen wurden nach einem vollständigen Umsatz beendet. Die Reaktion in Dichlormethan lieferte nach zwei Stunden das Produkt **4.23** in einer Ausbeute von 93% mit einem niedrigen Enantiomerenüberschuss von 4% (Eintrag 1). Nach acht Stunden konnte der vollständige Umsatz in Ethylacetat und Tetrahydrofuran festgestellt werden und das Cyclisierungsprodukt **4.23** in hohen Ausbeuten von 94% bzw. 99% erhalten werden (Eintrag 2 und 3). Die Reaktion in THF lieferte einen Enantiomerenüberschuss von 8%. Keine Enantioselektivität konnte in Toluol und Diethylether erreicht werden. Das Tetrahydropyran **4.23** wurde in einer Ausbeute von 85% (12 h) sowie 75% (24 h) als Racemat erhalten (Eintrag 4 und 5).

Da die Reaktion in Ethylacetat die beste katalytische Aktivität und Enantioselektivität lieferte, wurden diese Reaktionsbedingungen für die Untersuchungen der weiteren Gold(I)-Komplexe **2.38**, **2.39**, **2.40**, **2.74** und **2.75** beibehalten (Abbildung 4.5). Es wurde jeweils 2 mol% des Katalysatorsystems eingesetzt und die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 4.5 zusammengefasst.

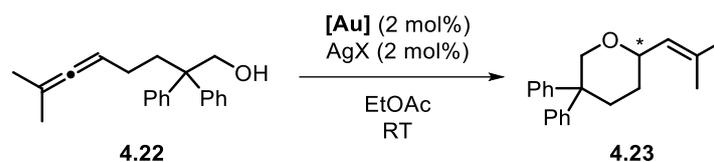


Tabelle 4.5: Optimierung mit verschiedenen CD-NHC-Au(I)-Komplexen und diversen Silbersalzen.

Eintrag	Goldkatalysator	Silberadditiv	Zeit	Ausbeute ^[a]	ee ^[b]
1	2.38	AgOTs	8 h	94%	8%
2	2.39	AgOTs	24 h	57%	4%
3	2.40	AgOTs	24 h	7%	8%
4	2.74	AgOTs	24 h	49%	3%
5	2.75	AgOTs	24 h	23%	0%
6	2.38	AgSbF ₆	24 h	70%	4%
7	2.38	AgOTf	4 h	91%	2%
8	2.38	AgBF ₄	12 h	96%	7%

[a] bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit CHCl₃ als interner Standard; [b] bestimmt durch chirale HPLC.

Alle Reaktionen wurden nach vollständigem Umsatz bzw. nach 24 Stunden aufgearbeitet. Bei der Betrachtung der Reaktionen mit verschiedenen Goldkomplexen wird deutlich, dass die beste katalytische Aktivität und Enantioselektivität der α-CD-NHC-Goldkomplex **2.38** in Ethylacetat zeigt, wobei das Cyclisierungsprodukt **4.23** nach acht Stunden in einer ausgezeichneten Ausbeute von 94% und einem Enantiomerenüberschuss von 8% erhalten

werden konnte (Eintrag 1). Die gleiche Enantioselektivität wies auch das γ -CD-NHC-AuCl **2.40** auf, jedoch konnte nach 24 Stunden eine geringe Ausbeute von 7% des Produkts **4.23** mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrometrie bestimmt werden (Eintrag 3). Bei den restlichen Cyclodextrin-basierten Gold(I)-Komplexen **2.39**, **2.74** und **2.75** konnte eine geringere Reaktivität und Enantioselektivität festgestellt werden (Eintrag 2, 4 und 5). Da eine Temperaturminderung bei der Cycloisomerisierung des prochiralen Allens **4.15** zum Verlust der Enantioselektivität führte, wurde darauf bei der Optimierung der Cyclisierung des Hydroxyallens **4.22** verzichtet. Hingegen wurden weitere Silberadditive unter Verwendung des α -Cyclodextrin-Gold(I)-Komplexes **2.38** (2 mol%) bei Raumtemperatur in Ethylacetat untersucht (Eintrag 6-8). Nach 24 Stunden lieferte die Reaktion mit 2 mol% des Silbersalzes AgSbF_6 eine Ausbeute von 70% mit einem *ee* von 4% (Eintrag 6). Die Cyclisierungsreaktion mit 2 mol% AgOTf erfolgte nach vier Stunden vollständig und wies eine sehr gute NMR-Ausbeute von 91% mit einem Enantiomerenüberschuss von 2% auf (Eintrag 7), während die Reaktion mit 2 mol% des Silberadditivs AgBF_4 nach 12 Stunden eine Ausbeute von 96% und ein *ee* von 7% zeigte. Insgesamt wurde die beste Enantioselektivität mit 8% bei der Cycloisomerisierung von **4.22** in Ethylacetat mit dem α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.38** und dem Silbersalz AgOTs erhalten. Somit ist der Einfluss des chiralen Goldkatalysators sehr gering, wodurch zukünftig weitere Optimierungen vorgenommen werden sollten. Dabei können neben weiteren Silbersalzen auch chirale Additive wie BINOL **4.24**, BINAP **4.25** oder SEGPHOS **4.26** untersucht werden (Abbildung 4.7).

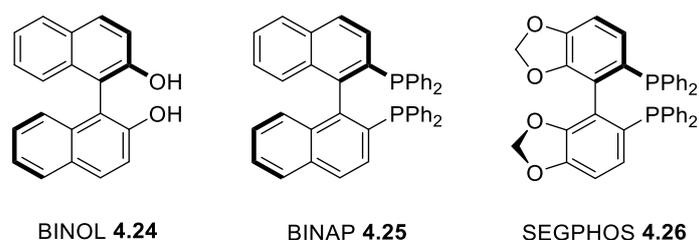
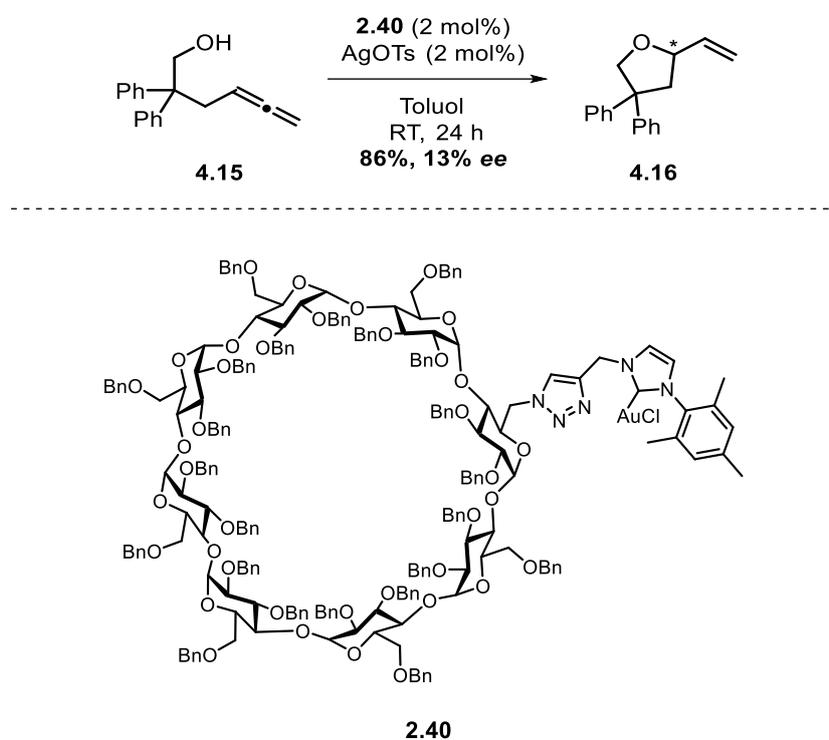


Abbildung 4.7: Chirale Additive.

Weiterhin sollten die wasserlöslichen, chiralen Cyclodextrin-basierten Gold(I)-Komplexe hinsichtlich der Umsetzung der prochiralen Hydroxyallene und ihrer Wiederverwendbarkeit in Wasser untersucht werden. Zur Verbesserung der Löslichkeit in wässrigem Reaktionsmedium und zur Beschleunigung der Cycloisomerisierung bietet die mizellare Katalyse unter Verwendung von Tensiden, wie *Designer Surfactants* eine hervorragende Lösung.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

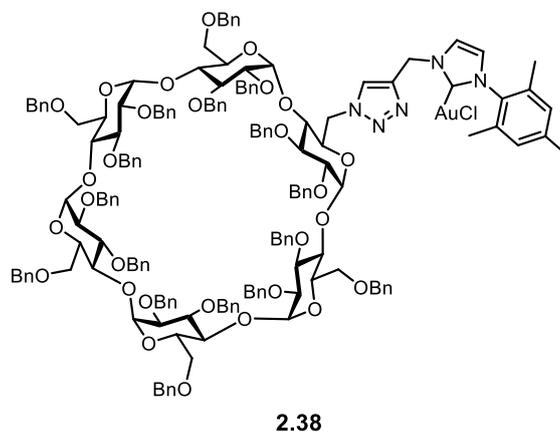
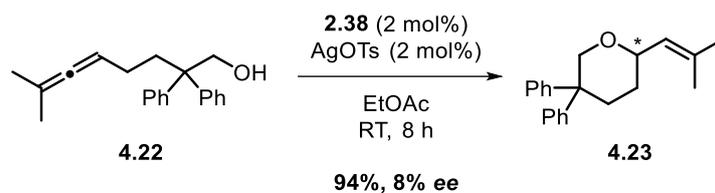
In diesem Projekt lag der Fokus bei der Untersuchung der in Kapitel 2 dargestellten Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe im Hinblick auf ihre katalytische Aktivität sowie Enantioselektivität in der Hydroalkoxylierung von prochiralen Hydroxyallenen. Die Cycloisomerisierung von **4.15** erfolgte mit 2 mol% des γ -CD-NHC-Au(I)Cl **2.40** und 2 mol% des Silbersalzes AgOTs in Toluol bei Raumtemperatur und lieferte das Tetrahydrofuran **4.16** in einer sehr guten Ausbeute von 86% und einem geringen Enantiomerenüberschuss von 13% (Schema 4.8).



Schema 4.8: Hydroalkoxylierung des prochiralen Allens 4.15 mit dem Goldkomplex 2.40.

Die Cyclisierungsreaktion in Wasser erzielte mit dem wasserlöslichen β -Cyclodextrin-NHC-Goldkatalysator **2.46** und 5 mol% SDS bei 40 °C nur eine geringe Ausbeute von 18% und lieferte das Produkt nur als Racemat.

Die Gold-katalysierte Umsetzung des Hydroxyallens **3.22** konnte erfolgreich mit 2 mol% der α -CD-NHC-Goldverbindung **3.38** und mit 2 mol% des Silberadditivs AgOTs in Ethylacetat bei Raumtemperatur durchgeführt werden (Schema 4.9).



Schema 4.9: Hydroalkoxylierung des prochiralen Allens 4.22 mit dem Goldkomplex 2.38.

Das Tetrahydropyran **3.23** konnte in einer Ausbeute von 94% mit einer Enantioselektivität von 8% erhalten werden.

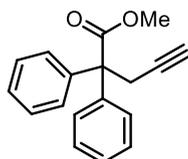
Insgesamt zeigten die dargestellten Cyclodextrin-Goldkatalysatoren eine hervorragende katalytische Aktivität, jedoch hatten sie nur einen geringen Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktionen. Im Hinblick auf die Weiterführung des Projektes sind weitere Optimierungen durch alternative Silbersalze und Variation der Temperatur sowie weitere Lösungsmittel erforderlich. Der Einsatz von zusätzlichen chiralen Additiven könnte zur Verbesserung der Selektivität führen. Insbesondere sollte die Anwendung der wasserlöslichen Goldkomplexe auf ihre Reaktivität und Wiederverwendbarkeit erforscht werden.

4.5 Experimenteller Teil

4.5.1 Synthesevorschriften und analytische Daten

Synthese und Cyclisierung des γ -Hydroxyallens

Darstellung von Methyl-2,2-diphenylpent-4-inoat (**4.13**)



(IV-GS-42)

Diisopropylamin (4.1 mL, 28.7 mmol, 1.3 eq.) wurde in THF (45 mL, 2 mL/mmol) vorgelegt. Zu der Reaktionslösung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über eine Stunde *n*-BuLi (11.5 mL, 28.7 mmol, 1.3 eq.) hinzugegeben. Das Methyl-diphenylacetat **4.12** (5.00 g, 22.1 mmol, 1 eq.) wurde in THF (45 mL, 2 mL/mmol) gelöst, innerhalb einer Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hinzugegeben und die Reaktion eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Zu der gelben Reaktionsmischung wurde bei $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ Propargylbromid (80% in Toluol, 3.1 mL, 33.2 mmol, 1.5 eq.) zugegeben und 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion mit ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (100 mL, 4.5 mL/mmol) wurde die wässrige Phase mit Diethylether (2 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , CH/EA = 50:1 \rightarrow 40:1 \rightarrow 30:1 \rightarrow 20:1) aufgereinigt. Das Produkt **4.13** (5.29 g, 20.0 mmol, 91%) konnte als hellgelbes Öl erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.29-7.35 (m, 10 H, CH), 3.75 (s, 3 H, CH_3), 3.30 (d, $J = 2.57\text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 1.93 (t, $J = 2.57\text{ Hz}$, 1 H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 173.8 (CO), 141.4 (C), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 80.9 (C), 71.8 (CH), 59.8 (C), 52.7 (CH_3), 29.3 (CH_2).

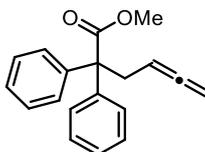
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁷⁸

Inerte Darstellung von Kupfer(I)-Bromid (CuBr)

(IV-JK-2)

Zunächst wurde dest. Wasser (300 mL) nach der *freeze-pump-thaw*-Methode entgast. Kupfer(II)-Bromid (5.00 g, 22.4 mmol, 1.0 eq.) wurde in entgastem Wasser (50 mL, 2 mL/mmol) gelöst und mit wässr. HBr-Lösung (48% in H₂O, 24 mL, 95.4 mmol, 4.3 eq.) versetzt. Zu der Reaktionslösung wurden Kupferspäne (3.27 g, 51.4 mmol, 2.3 eq.) hinzugegeben und für zwei Stunden bis zur Entfärbung der Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde inert filtriert und in das zuvor entgaste Wasser (250 mL, 10 mL/mmol) überführt. Der entstandene Feststoff wurde unter Argonatmosphäre abfiltriert und mit konz. H₂SO₄ (3 x 10 mL), trockenem Et₂O (3 x 10 mL) und abs. EtOH (3 x 10 mL) gewaschen. Das Kupfer(I)-Bromid wurde als weißer Feststoff erhalten und anschließend im Feinvakuum getrocknet.

Darstellung Methyl-2,2-diphenylhexa-4,5-dienoat (4.14)



(IV-GS-72)

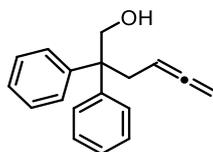
Paraformaldehyd (0.23 g, 7.57 mmol, 2.0 eq.) und Kupfer(I)-Bromid (0.22 g, 1.51 mmol, 0.4 eq.) wurden in trockenem 1,4-Dioxan (30 mL, 8 mL/mmol) vorgelegt und mit Methyl-2,2-diphenylpent-4-inoat (**4.13**) (1.00 g, 3.78 mmol, 1.0 eq.) und DIPA (1.1 mL, 7.67 mmol, 2.0 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde über Nacht bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Nach Filtrieren über Silica wurde erneut das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, CH/EA = 100:1) aufgereinigt. Das gewünschte Allen **4.14** (0.92 g, 3.13 mmol, 82 %) konnte als hellgelbes Öl isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.23-7.32 (m, 10 H, CH), 4.83-4.90 (m, 1 H, CH), 4.45 (m, 2 H, CH₂), 3.70 (s, 3 H, CH₃), 3.12 (dt, $J = 7.7, 2.5$ Hz, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 210.4 (C), 174.7 (CO), 142.5 (C), 129.32 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 86.1 (CH), 74.1 (CH₂), 60.9 (C), 52.7 (CH₃), 38.4 (CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁷⁸

Darstellung von 2,2-Diphenylhexa-4,5-dien-1-ol (4.15)



(IV-241)

Lithiumaluminiumhydrid (0.18 g, 4.65 mmol, 2.0 eq.) wurde in trockenem Diethylether (30 mL, 15 mL/mmol) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Das Methyl-2,2-diphenylhexa-4,5-dienoat (**3.14**) (0.68 g, 2.33 mmol, 1.0 eq.) wurde mit Diethylether (10 mL, 5 mL/mmol) verdünnt und langsam zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung erst bei 0 °C für 30 Minuten und dann eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach langsamer Zugabe von wässr. NaOH-Lösung wurde die Reaktion beendet und das Reaktionsgemisch über Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das gewünschte γ -Hydroxyallen **4.15** (0.58 g, 2.31 mmol, 99 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

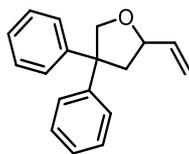
¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.02-7.08 (m, 10 H, CH), 4.82 (m, 1 H, CH), 4.48 (dt, J = 6.6, 2.6 Hz, 2 H, CH₂), 4.01 (d, J = 6.6 Hz, 2 H, CH₂), 2.88 (dt, J = 7.7, 2.6 Hz, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (151 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 210.5 (C), 146.1 (C), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 126.9 (CH), 86.6 (CH), 74.3 (CH₂), 68.6 (CH₂), 52.7 (C), 36.9 (CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁷⁸

¹⁷⁸ Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066–9073.

Darstellung von 4,4-Diphenyl-2-vinyltetrahydrofuran (4.16)



(IV-AII-3, 15, 16, 17)

Allgemeine Vorschrift:

Goldkatalysator (2 mol%) und Silbersalz (2 mol%) wurden im Lösungsmittel (10 mL/mmol) bei Raumtemperatur 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Allen **4.15** (1.0 eq.) hinzugegeben und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Die Reaktion wurde über Silica filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Ausbeuten wurden mittels NMR-Spektroskopie mit CHCl_3 als internen Standard ermittelt. Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels chiraler HPLC (Chiralpak IA, *n*-Heptan/EtOH 92:8, Fluss: 1 mL/min, 10 μL Injektion) bestimmt. Die Ergebnisse können aus den Tabellen 4.1, 4.2 und 4.3 entnommen werden.

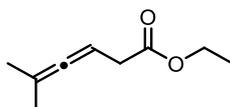
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 7.00-7.11 (m, 10 H, CH), 5.83 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.4$ Hz, 1 H, CH), 5.15 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H, CH), 4.96 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, CH), 4.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, CH), 4.43 (td, $J = 10.4, 6.4$ Hz, 1 H, CH), 4.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, CH), 2.35 (dd, $J = 9.7, 0.9$ Hz, 1 H, CH), 2.22 (dd, $J = 12.1, 9.7$ Hz, 1 H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 147.1, 146.5, 140.1, 129.0, 128.9, 128.0, 127.9, 126.9, 126.8, 115.2, 80.0, 77.6, 56.7, 45.9.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁷⁸

Synthese und Cyclisierung des δ -Hydroxyallens

Darstellung von Ethyl-5-methyl-hexa-3,4-dienoat (**4.18**)



(IV-LS-3)

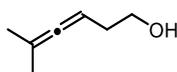
Unter Argonatmosphäre wurde 2-Methyl-1-butin-3-ol (**4.17**) (6.00 g, 71.3 mmol, 1.0 eq.) mit Triethylorthoacetat (40 mL, 34.7 g, 2.10 mol, 30 eq.) und Propionsäure (0.26 g, 3.51 mmol, 5 mol%) bei 130 °C für 17 h refluxiert. Nach Verdünnung mit Et₂O (70 mL, 1 mL/mmol) wurde das Gemisch mit wässr. HCl (0.1 M, 30 mL), ges. wässr. NaHCO₃-Lösung (30 mL) und ges. wässr. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Allen **4.18** (6.34 g, 43.1 mmol, 58%) konnte ohne weitere Aufarbeitung als gelbe Flüssigkeit erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.09 (m, 1 H, CH), 4.13-4.18 (m, 2 H, CH₂), 2.98 (d, $J = 7.1$, 2 H, CH₂), 1.70 (s, 3 H, CH₃), 1.69 (s, 3 H, CH₃), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 203.2 (C), 172.2 (CO), 96.6 (C), 82.2 (CH), 60.8 (CH₂), 35.6 (CH₂), 20.7 (CH₃), 14.4 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁷⁹

Darstellung von 5-Methyl-hexa-3,4-dien-1-ol (**4.19**)



(IV-LS-4, 11)

Zu einer Suspension aus LiAlH₄ (1.97 g, 51.9 mmol, 2.0 eq.) in trockenem Et₂O (50 mL, 2 mL/mmol) wurde bei 0 °C der Allenester **4.18** (4.00 g, 25.9 mmol, 1.0 eq.) in trockenem Et₂O (25 mL, 1 mL/mmol) langsam zugetropft und anschließend erst 30 Minuten bei 0 °C und dann eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion durch Zugabe von ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (25 mL, 1 mL/mmol) wurde das Reaktionsgemisch mit Et₂O (50 mL, 2 mL/mmol) verdünnt und über Celite filtriert. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 x

¹⁷⁹ C. Jonasson, A. Horváth, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9600–9609.

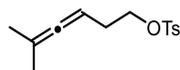
25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit dest. H₂O (50 mL) und ges. wässr. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Nachdem über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, konnte das Hydroxyallen **4.19** (1.86 g, 16.5 mmol, 64%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.96 (dt, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 1 H, CH), 3.9 (q, *J* = 5.8 Hz, 2 H, CH₂), 2.22 (q, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH₂), 1.70 (s, 3 H, CH₃), 1.69 (s, 3 H, CH₃), 1.59 (br, 1 H, OH).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 202.6 (C), 95.7 (C), 85.0 (CH), 62.1 (CH₂), 32.5 (CH₂), 20.7 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁷⁹

Darstellung von 5-Methyl-hexa-3,4-dien-1-*p*-toluensulfonat (**4.20**)



(IV-LS-12)

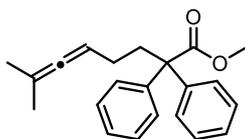
Das Hydroxyallen **4.19** (1.86 g, 16.5 mmol, 1.0 eq.) wurde mit Triethylamin (2.00 g, 19.5 mmol, 1.2 eq.) in trockenem Dichlormethan (33 mL, 2 mL/mmol) vorgelegt und bei 0 °C *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (3.30 g, 17.3 mmol, 1.05 eq.) zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat mit dest. H₂O (15 mL) und ges. wässr. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, CH/EA = 50:1 → 10:1) aufgereinigt. Das Allen **4.20** (2.59 g, 9.73 mmol, 59%) wurde als gelbes Öl isoliert.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, CH), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, CH), 4.85 (dt, *J* = 6.1 Hz, 1 H, CH), 4.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CH₂), 2.46 (s, 3 H, CH₃), 2.29 (q, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH₂), 1.65 (s, 3 H, CH₃), 1.64 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 202.7 (C), 144.6 (C), 133.3 (C), 129.8 (CH), 127.9 (CH), 96.5 (C), 83.3 (CH), 69.8 (CH₂), 28.8 (CH₂), 21.6 (CH₃), 20.4 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁷⁹

Darstellung von Methyl-7-methyl-2,2-diphenylocta-5,6-dienoat (4.21)



(IV-LS-14)

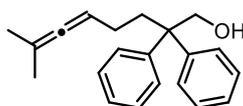
Durch Zugabe von *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 5.32 mL, 13.3 mmol, 1.15 eq.) zu Diisopropylamin (1.40 g, 13.9 mmol, 1.2 eq.) in trockenem THF (35 mL, 3 mL/mmol) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde eine LDA-Lösung hergestellt, welche zunächst für 30 min gerührt wurde. Anschließend wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Methyl-2,2-diphenylacetat (2.62 g, 11.6 mmol, 1.0 eq.) in trockenem THF (24 mL, 2 mL/mmol) zugetropft und zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach langsamem Zutropfen des Allens **4.20** (4.10 g, 15.4 mmol, 1.33 eq.) im trockenem THF (24 mL, 2 mL/mmol) wurde die Reaktion weitere 30 Minuten bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bis diese langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere zwei Tage gerührt wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (24 mL, 2 mL/mmol) beendet und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 24 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Trennung (SiO_2 , Pentan/ Et_2O = 80:1 \rightarrow 40:1 \rightarrow 10:1) wurde das Allen **4.21** (1.86 g, 5.81 mmol, 50%) als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.21-7.26 (m, 10 H), 4.86 (tt, J = 6.1, 3.1 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 2.40-2.44 (m, 2 H), 1.64-1.69 (m, 2 H), 1.63 (d, J = 2.9 Hz, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 201.4 (CO), 174.8 (C), 142.8 (CH), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 95.6 (C), 88.5 (CH), 60.17 (C), 52.3 (CH_3), 37.5 (CH_2), 25.3 (CH_2), 20.8 (CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁷⁸

Darstellung von 7-methyl-2,2-diphenylocta-5,6-dien-1-ol (**4.22**)



(IV-LS-10)

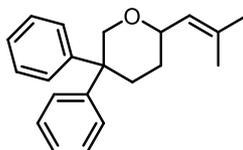
Zu einer Suspension aus LiAlH_4 (0.21 g, 5.56 mmol, 2.0 eq) in trockenem Diethylether (10 mL, 3 mL/mmol) wurde der Allenester **4.21** (0.81 g, 2.78 mmol, 1.0 eq), mit trockenem Diethylether (5 mL, 2 mL/mmol) verdünnt, langsam bei 0 °C hinzugegeben und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (5 mL, 2 mL/mmol) unter Eiskühlung beendet, über Celite filtriert und mit Et_2O verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit dest. Wasser (10 mL) und ges. wässr. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck konnte das prochirale Hydroxyallen **4.22** (0.69 g, 2.36 mmol, 85%) als farbloses Öl isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.30-7.33 (m, 4 H, CH), 7.20-7.25 (m, 6 H, CH), 4.91 (dt, $J = 6.1, 3.0$ Hz, 1 H, CH), 4.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H, CH_2), 2.24-2.27 (m, 2 H, CH_2), 1.70-1.75 (m, 2 H, CH_2), 1.68 (s, 6 H, CH_3), 1.12 (br, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 201.4 (C), 145.4 (C), 128.2 (CH), 126.3 (CH), 95.5 (C), 88.9 (CH), 68.3 (CH_2), 52.0 (C), 35.9 (CH_2), 24.3 (CH_2), 20.8 (CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.

Darstellung von 2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-5,5-diphenyltetrahydro-2H-pyran (**4.22**)



(IV-AII-9, 14, 18)

Allgemeine Vorschrift:

Goldkatalysator (2 mol%) und Silbersalz (2 mol%) wurden im Lösungsmittel (10 mL/mmol) bei Raumtemperatur 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Hydroxyallen **4.22** (1.0 eq.) hinzugegeben und die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Reaktionsgemisch

wurde über Silica filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Ausbeuten wurden mittels NMR-Spektroskopie mit CHCl_3 als internen Standard ermittelt. Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels chiraler HPLC (Chiralpak IA, *n*-Heptan/EtOH 99:1, Fluss: 0.7 mL/min, 10 μL Injektion) bestimmt. Die Ergebnisse können aus den Tabellen 4.4 und 4.5 entnommen werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 7.51-7.55 (m, 2 H, CH), 7.21-7.12 (m, 8 H, CH), 5.30 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1 H, CH), 4.67 (dd, $J = 12.0, 2.8$ Hz, 1 H, CH), 4.05-4.10 (m, 1 H, CH), 3.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, CH), 2.15-2.31 (m, 2 H, CH_2), 1.56 (dd, $J = 3.2, 1.3$ Hz, 6 H, CH_3), 1.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, CH), 1.33-1.40 (m, 1 H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 147.7, 146.9, 134.6, 129.1, 128.8, 127.8, 127.6, 127.1, 126.8, 126.3, 75.4, 46.3, 35.3, 29.0, 26.0, 18.7.

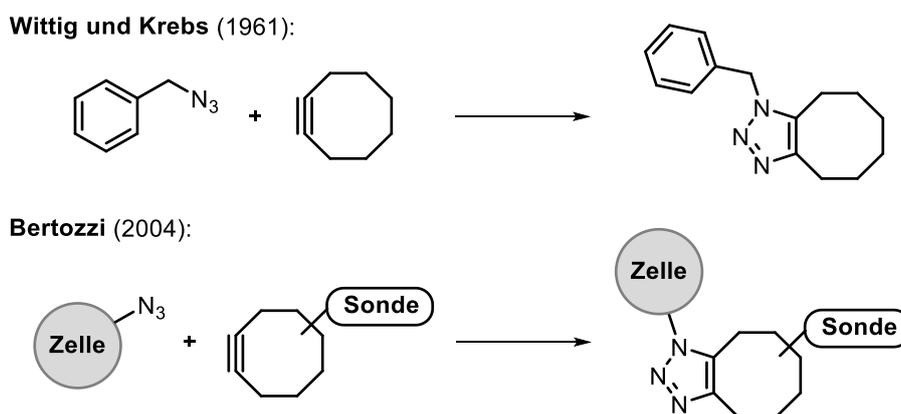
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁷⁸

Kapitel V

„Strain-promoted“ Azid-Alkin-Cycloaddition zur Darstellung von Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen

5.1 „Strain-promoted“ Azid-Alkin-Cycloaddition

Die „strain-promoted“ Azid-Alkin-Cycloaddition (SpAAC) ist eine Metall-freie Variante zur Darstellung von Triazolen, welche sich als sehr nützliche Bausteine in der Bio- und Synthesechemie erwiesen haben. 2004 publizierte BERTOZZI eine Katalysator-freie 1,3-Cycloaddition von Aziden mit Cyclooctin-Derivaten, die zur selektiven chemischen Modifikation von Biomolekülen in einem lebenden System verwendet wurde.¹⁸⁰ Die spontane Reaktion wurde schon im Jahre 1961 von WITTIG und KREBS beobachtet, dabei wurde ein stabiles Triazolprodukt nach einer explosionsartigen Reaktion zwischen dem „kleinsten“ stabilen endo-cyclischen Alkin, dem Cyclooctin und Phenylazid erhalten.¹⁸¹



Schema 5.1: „Strain-promoted“-[3+2]-Cycloaddition von WITTIG und KREBS und BERTOZZI.

Die Stabilität von cyclischen Alkinen nimmt mit der Ringgröße ab, wodurch dann die Reaktivität ansteigt.¹⁸² Auf Grund der cyclischen Struktur kann der ideale Bindungswinkel einer C-C-Dreifachbindung mit sp-hybridisierten Kohlenstoffatomen von 180° nicht gegeben

¹⁸⁰ N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046–15047.

¹⁸¹ G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3260–3275.

¹⁸² J. Dommerholt, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 1–20.

sein, wodurch eine hohe Bindungswinkelverzerrung eine Cycloaddition begünstigt. Aus der Reaktion von einem gespannten Ring zu einem Ringsystem mit einem vorteilhaften Bindungswinkel für die sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome resultiert dann das Triazolprodukt.¹⁸³ Die Arbeitsgruppe um HOUK berichtete 2008 über die Berechnungen mit der Dichtefunktionaltheorie (B3LYP) zu den Übergangszuständen für die 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Phenylazid mit Acetylen, Cyclooctin und Difluorcyclooctin.^{184,185} Die Reaktivitäten der Reaktionen wurden allgemein durch die Verzerrung und die Deformation des 1,3-Dipols und des Dipolarophils erklärt, wobei sie auf den Zusammenhang zwischen Aktivierungsenergie ($\Delta E_{Akt.}$), Deformationsenergie ($\Delta E_{Deform.}$) und Wechselwirkungsenergie (ΔE_{Ww}) der verzerrten Komponente eingegangen sind. (Abbildung 5.1).

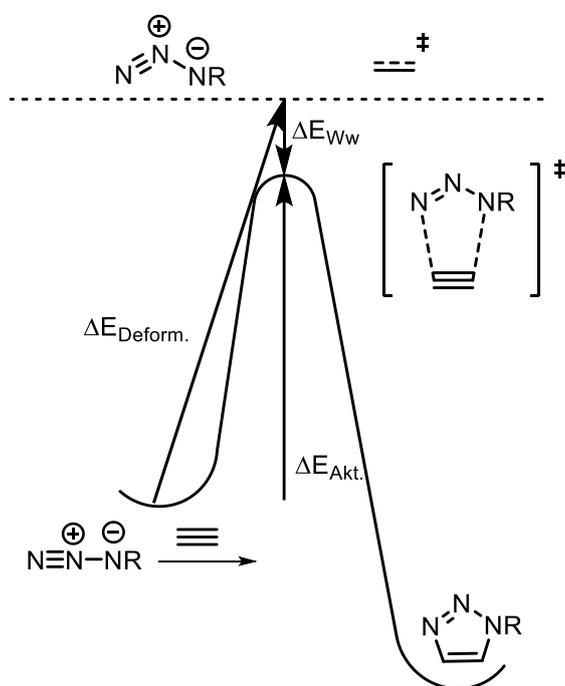


Abbildung 5.1: Zusammenhang zwischen Aktivierungsenergie ($E_{Akt.}$), Deformationsenergie ($E_{Deform.}$) und Wechselwirkungsenergie (E_{Ww}) von einem Azid mit einem Alkin.¹⁸⁴

Die Aktivierungsenergie ($\Delta E_{Akt.}$) ist die Summe aus der aufgebrauchten Deformationsenergie zur Bindungswinkeländerung von Alkin und Azid und der Differenz zwischen Deformationsenergie und Wechselwirkungsenergie. Somit steigt die Aktivierungsenergie der Cycloaddition an, wenn sich die benötigte Deformationsenergie der Reaktionskomponenten erhöht. Die Aktivierungsenergie ($E_{Akt.}$) beträgt für die 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen Phenylazid und Acetylen 16.2 kcal/mol und die Deformationsenergie liegt bei 6.0 kcal/mmol.

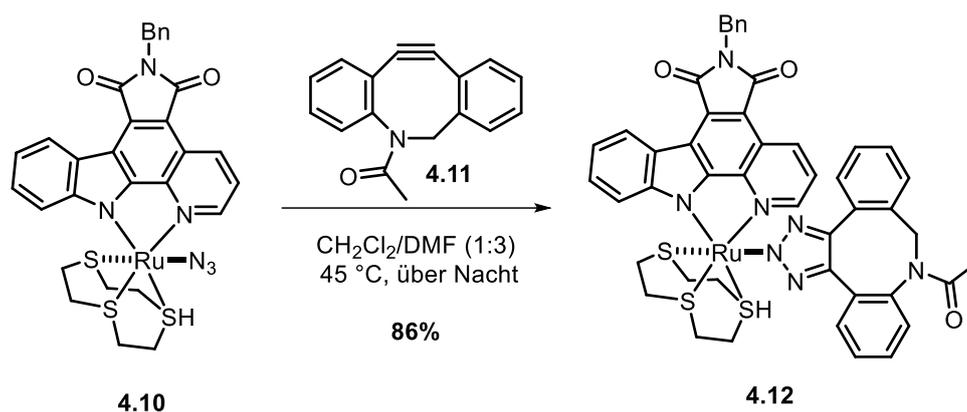
¹⁸³ R. D. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5233–5243.

¹⁸⁴ D. H. Ess, G. O. Jones, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1633–1636.

¹⁸⁵ (a) D. H. Ess, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10646–10647; (b) D. H. Ess, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10187–10198.

aliphatischen Cyclooctine verändert, um die Reaktivität zu erhöhen, indem Substituenten mit einer hohen Elektronegativität eingeführt wurden. So entstanden die fluorierten Cyclooctin-Reagenzien der zweiten Generation **4.4**, **4.5** und **4.6** (Abbildung 5.2).¹⁸⁷ Eine zusätzliche Reaktivitätssteigerung der Cyclooctin-Einheit wurde durch die Erhöhung der Ringspannung erreicht, wobei diverse Dibenzooctin-Derivate wie **4.7**, **4.8** und **4.9** synthetisiert und untersucht wurden (Abbildung 5.2).^{182,188}

Die „strain-promoted“ Azid-Alkin-Cycloaddition wurde zunächst für die bioorthogonale Anwendung in der Biochemie entwickelt. Doch auf Grund der vorteilhaften Reaktionseigenschaften findet die Metall-freie Cycloaddition auch Verwendung in der Synthese von Metallkomplexen. 2013 publizierte die Arbeitsgruppe um MEGGERS die Darstellung eines Ruthenium-Komplexes **4.12** mittels SpAAC, wobei ein Ruthenium(II)-Azido-Komplex **4.10** mit einem Dibenzocyclooctin-Derivat **4.11** umgesetzt werden konnte (Schema 5.2).¹⁸⁹



Schema 5.2: Darstellung eines Ruthenium-Komplexes mittels SpAAC nach MEGGERS.

¹⁸⁷ J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1272–1279.

¹⁸⁸ (a) X. Ning, J. Guo, M. A. Wolfert, G. Boons, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2253–2255; (b) J. C. Jewett, E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3688–3680; (c) M. F. Debets, S. S. van Berkel, S. Schoffelen, F. P. J. T. Rutjes, J. C. M. van Hest, F. L. van Delft, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 97–99; (d) C. Gröst, T. Berg, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3866–3870; (e) H. Stöckmann, A. A. Neves, S. Stairs, H. Ireland-Zecchini, K. M. Brindle, F. J. Leeper, *Chem. Sci.* **2010**, 2, 932–936.

¹⁸⁹ T. Cruchter, K. Harms, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 16682–16689.

5.2 Zielsetzung

Neben der im Kapitel 2 untersuchten Ruthenium-katalysierten Cycloaddition soll die „strain-promoted“-Alkin-Azid-Cycloaddition (SpAAC) innerhalb dieser Arbeit erforscht und mittels dieser Synthesemethode weitere Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe dargestellt werden. Die Vorteile dieser Methode sind milde Reaktionsbedingungen, eine hohe Atomökonomie und eine katalysatorfreie Umsetzung der Komponenten. Durch die Verwendung verschiedener Strukturfragmente ermöglicht die Synthesemethode einen leichten Zugang zu einer Vielfalt von Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen. Eine vereinfachte Struktur eines Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexes ist in Abbildung 5.3 dargestellt.

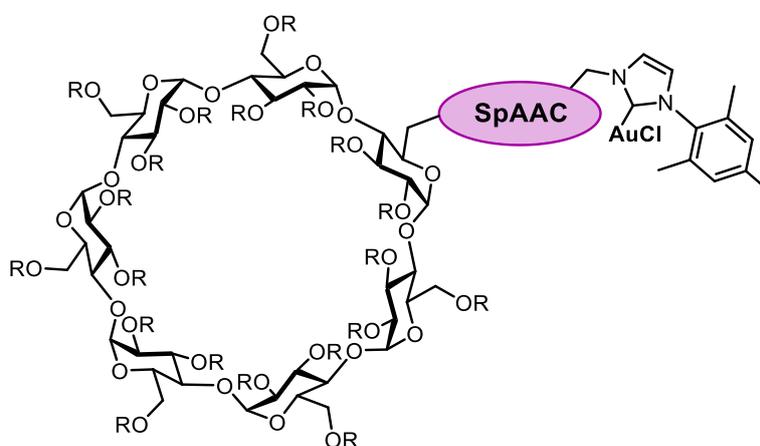


Abbildung 5.3: Vereinfachte Struktur des Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes.

Für die SpAAC-Reaktion wurde die Cyclooctinglycolsäure **4.2** als Verknüpfungselement zwischen dem Cyclodextrin und dem NHC-Vorläufer gewählt. Auf Grund der Vielzahl an Funktionalitäten der verwendeten Bausteine sind mehrere Synthesestrategien möglich, wobei die Ringspannungs-induzierte Cycloaddition den Schüsselschritt der Syntheseroute darstellen sollte. Im Rahmen dieser Arbeit sollten zwei Syntheserouten untersucht werden. Bevor die Verknüpfung durch die SpAAC-Reaktion erfolgte, sollten die eingesetzten Komponenten entsprechend funktionalisiert werden. Dabei sollte der Cyclooctin-Baustein einmal an einen NHC-Vorläufer mittels Amidkupplung und einmal an das Cyclodextrin mittels Veresterung gebunden werden (Abbildung 5.4).

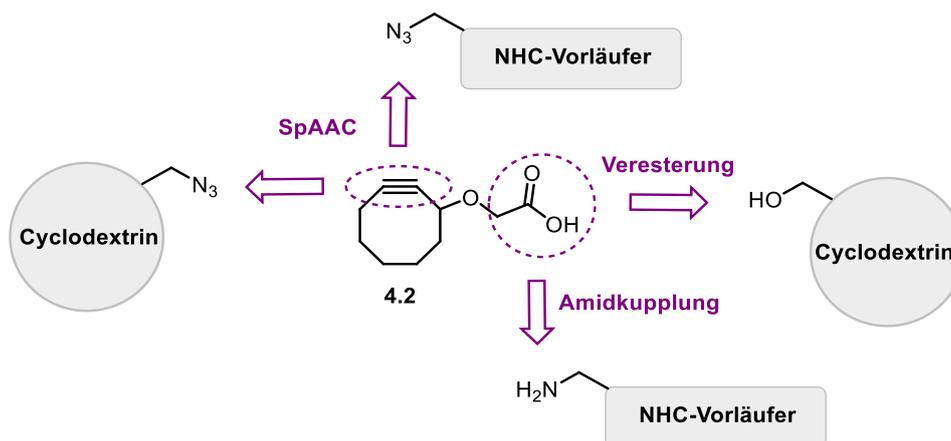


Abbildung 5.4: Übersicht über mögliche Funktionalisierungen der Bausteine für die SpAAC.

Die „strain-promoted“ Azid-Alkin-Cycloaddition soll anschließend optimiert und die entsprechenden Verbindungen zu Goldkomplexen umgesetzt werden. Das Ziel ist es, einen leichten und effizienten Syntheseweg zu entwickeln, um Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe über die Ringspannungs-induzierte 1,3-dipolare Cycloaddition darstellen zu können.

5.3 Ergebnisse und Diskussion

In diesem Abschnitt werden zwei mögliche Syntheserouten zur Darstellung der Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe mittels „strain-promoted“-Azid-Alkin-Cycloaddition vorgestellt. Um die Synthesewege besser zu veranschaulichen, wurde der Cyclodextrin-Baustein in diesem Kapitel wie in Abbildung 5.5 dargestellt.

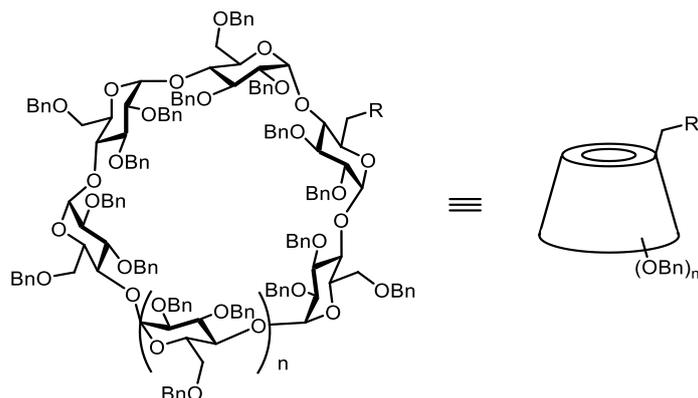
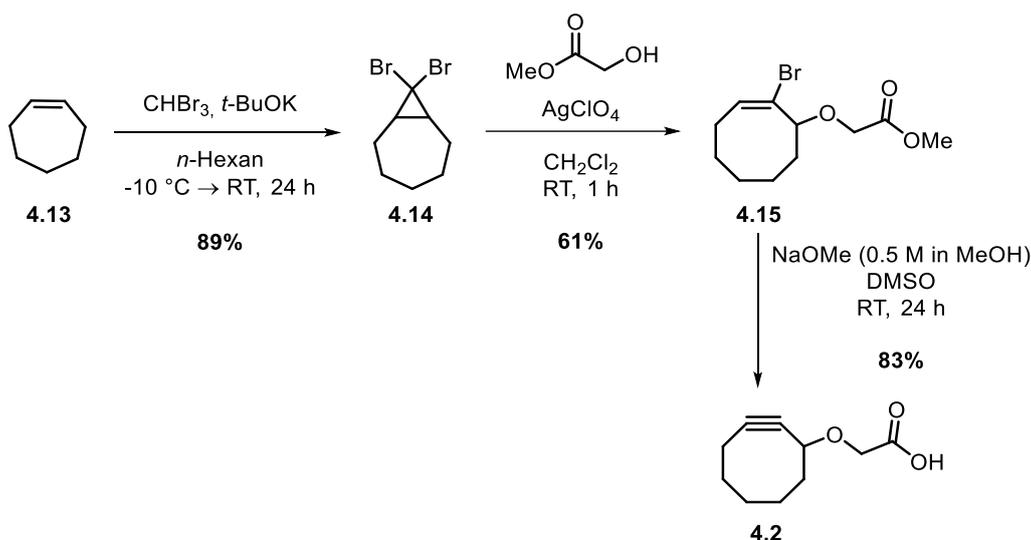


Abbildung 5.5: Verwendete Darstellung der Cyclodextrin-Moleküle.

Als Cyclooctin-Baustein wurde die Cyclooct-1-in-3-glycolsäure (**4.2**) gewählt, da die dreistufige Syntheseroute in der Arbeitsgruppe KRAUSE etabliert ist und die Umsetzung mit einem Azid-funktionalisiertem Imidazoliumsalz vielversprechende Ergebnisse lieferte.^{190,191} Ausgehend vom kommerziell erhältlichen Cyclohepten (**4.13**) wurde zunächst mittels Kalium-*tert*-butoxid (*t*BuOK) eine Carbenaddition von Bromoform durchgeführt, die zur Bildung des Bicyclus **4.14** führte. Das 8,8-Dibrombicyclo[5.0.1]octan (**4.14**) wurde mit einer guten Ausbeute von 89% synthetisiert. Die anschließende nucleophile Ringöffnung erfolgte mit Silberperchlorat und Methylglycolat in Dichlormethan. Da das Silberperchlorat licht- und feuchtigkeitsempfindlich ist, sollte stets unter Schutzgas gearbeitet werden. Des Weiteren wird ein Überschuss an Silberperchlorat verwendet, was eine zügige Aufreinigung der Verbindung erfordert. Dementsprechend lieferte die Umsetzung zum Methyl-2-bromocyclooct-1-en-3-glycolat (**4.15**) eine moderate Ausbeute von 61%. Abschließend wurde eine Eliminierung mit einer stark basischen Natriummethanolat-Lösung in DMSO und eine saure Aufarbeitung durchgeführt, um das gewünschte Cyclooctin **4.2** zu erhalten. Die Cyclooct-1-in-3-glycolsäure (**4.2**) konnte mit einer Ausbeute von 83% isoliert werden.

¹⁹⁰ (a) A. Bernardin, A. Cazet, L. Guyon, P. Delannoy, F. Vinet, D. Bonnaffe, I. Texier, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 583–588.

¹⁹¹ V. Breker, *Funktionalisierte NHC-Gold-Komplexe in der Übergangsmetallkatalyse*, Dissertation, TU Dortmund, **2014**.

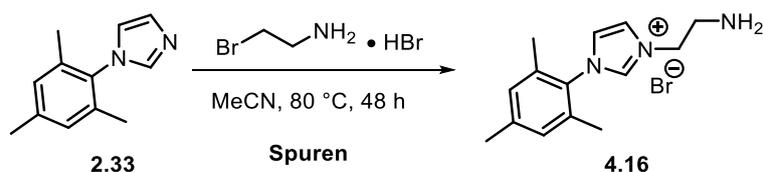


Schema 5.3: Dreistufige Syntheseroute der Cyclooct-1-in-3-glycolsäure.

4.3.1 Syntheseroute I: SpAAC mit Cyclooctin- Imidazoliumsalz

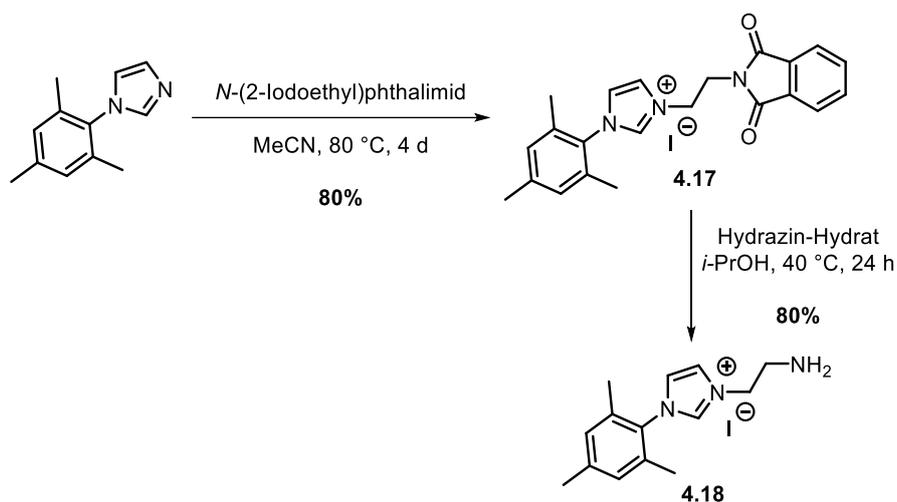
Für die Cycloaddition sollte zunächst ein Cyclooctin-funktionalisiertes Imidazoliumsalz hergestellt werden, wobei die Cyclooctinsäure mittels Amidkupplung mit einem Amin-funktionalisiertem Imidazoliumsalz verknüpft werden soll. Dementsprechend wurde zuerst ein NHC-Vorläufer mit einer Amin-Funktionalität synthetisiert.

Zunächst wurde versucht, das *N*-Mesitylimidazol **2.33** mit 2-Bromethylamin-Hydrobromid umzusetzen. Mittels ¹H-NMR-Analyse konnten leider nur Spuren des Imidazoliumsalzes **4.16** identifiziert werden (Schema 5.4).



Schema 5.4: Versuch zur Synthese von Imidazoliumsalz **4.16**.

Eine Änderung des Lösungsmittels, der Stöchiometrie der Reaktanten wie auch der Temperatur zeigten keine Umsetzung zum gewünschten Imidazoliumsalz **4.16**, wodurch eine alternative Syntheseroute getestet wurde. Zuerst wurde eine Substitution von *N*-Mesitylimidazol **2.33** mit *N*-(2-Iodoethyl)phthalimid durchgeführt. Nach vier Tagen bei 80 °C wurde das Substitutionsprodukt **4.17** in einer Ausbeute von 80% erhalten. Die anschließende Hydrazinolyse des Phthalimids zum Amin lieferte das Amin-funktionalisierte Imidazoliumsalz **4.16** in einer Ausbeute von 80%.



Schema 5.5: Syntheschema zur Darstellung des Amin-funktionalisierten Imidazoliumsalzes **4.16**.

Im nächsten Schritt wurde versucht, die beiden Komponenten mittels Amidkupplung zu verknüpfen. Hierbei wurden Reaktionsbedingungen mit verschiedenen Kupplungsreagenzien untersucht (Tabelle 5.1)

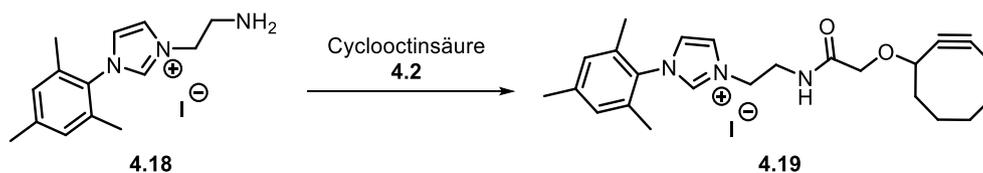


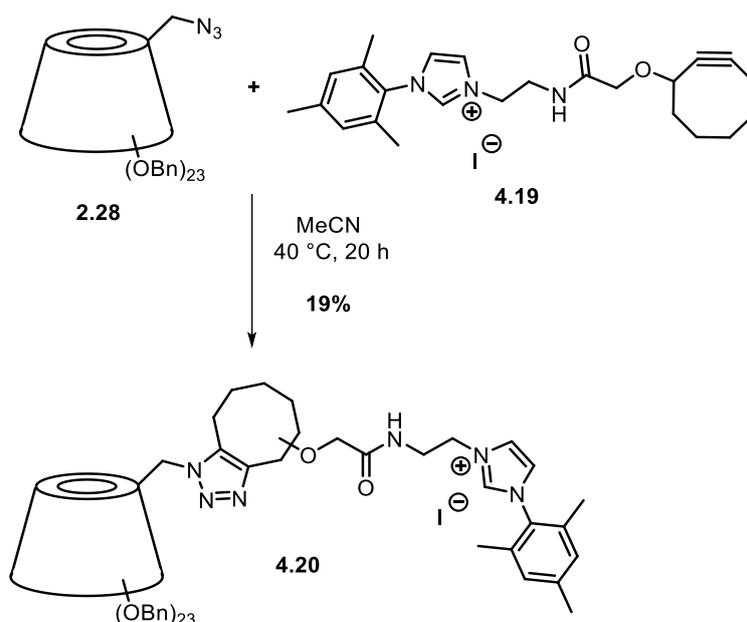
Tabelle 5.1: Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Verbindung **4.19**.

Eintrag	4.18	4.2	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1.0 eq.	1.1 eq.	HATU (1.2 eq.), DIPEA (1.3 eq.) DMF, RT, 48 h	-
2	1.1 eq.	1.0 eq.	DCC (1.7 eq.), DMAP (0.6 eq.) DMF, RT, 48 h	-
3	1.2 eq.	1.0 eq.	HBTU (2.0 eq.), DIPEA (2.0 eq.) DMF, RT, 24 h	34%

Eintrag 1 stellt die Reaktion mit 1.2 eq. HATU als Kupplungsreagenz und 1.3 eq. DIPEA in trockenem Dimethylformamid dar. Nach zwei Tagen wurde die Reaktion abgebrochen, da kein Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie erkennbar war. Anschließend wurden 1.7 eq. DCC als Reagenz mit 0.6 eq. DMAP eingesetzt, wobei die Reaktion ebenfalls nach zwei Tagen abgebrochen wurde, da sich keine Produktbildung gezeigt hat (Eintrag 2). In einem weiteren Versuch wurden 2.0 eq. HBTU als Kupplungsreagenz gewählt und die Reaktion mit 2.0 eq. DIPEA in trockenem Dimethylformamid durchgeführt. Die Amin-Komponente **4.18** wurde in

einem leichten Überschuss eingesetzt. Das Kupplungsprodukt **4.19** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 34% isoliert werden. Die Verbindung konnte mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert werden.

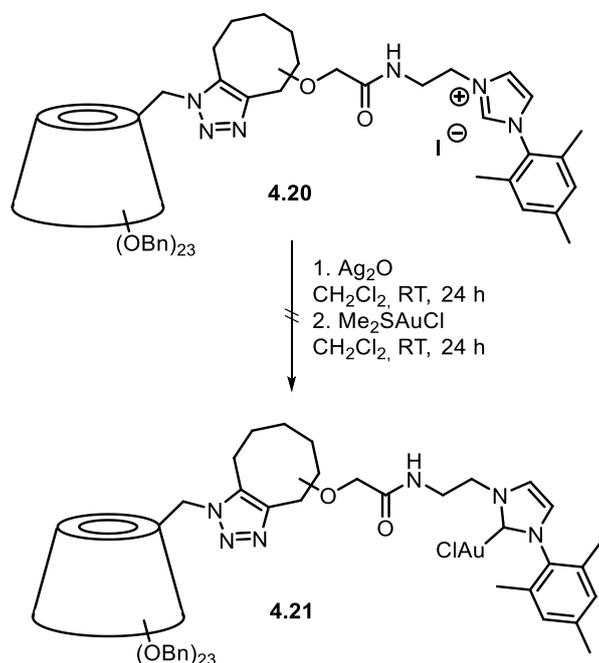
Die Verknüpfung des Imidazoliumsalzes **4.19** mit dem γ -Cyclodextrin-Azid **2.28** erfolgte anschließend mittels der Ringspannungs-induzierten Cycloaddition. Dabei wurde als Lösungsmittel Acetonitril gewählt und die Reaktion bei 40 °C durchgeführt (Schema 5.6).



Schema 5.6: SpAAC zur Synthese von γ -CD-Imidazoliumsalz **4.20**.

Als problematisch erwies sich die säulenchromatographische Trennung des Produktes von dem im Überschuss (1.1 eq.) eingesetzten Imidazoliumsalz **4.19**. Auf Grund der ähnlichen Polarität wurde das Produkt mehrmals aufgereinigt, wobei das γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **4.20** nur in einer Ausbeute von 19% als Gemisch der beiden Regioisomeren (Verhältnis 1:1.3) isoliert werden konnte. Die Verbindung **4.20** konnte mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Um diese Problematik zu umgehen, müssten die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, dass das verwendete Imidazoliumsalz **4.19** vollständig umgesetzt wird. Somit sollten die Komponenten im Verhältnis 1:1 oder der Cyclodextrin-Baustein in einem Überschuss eingesetzt werden. Des Weiteren könnte das Lösungsmittel variiert werden, wodurch die Reaktivität gesteigert werden könnte. Ebenfalls besteht die Möglichkeit, die Temperatur wie auch die Reaktionsdauer zu erhöhen. Aus zeitlichen Gründen wurde keine Optimierung der SpAAC durchgeführt. Trotzdem wurde gezeigt, dass die untersuchte Synthesestrategie zu einem Cyclodextrin-Imidazoliumsalz führt, welches durch eine Ringspannungs-induzierte Cycloaddition erhalten werden kann.

Abschließend wurde versucht, den entsprechenden γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **4.21** zu synthetisieren. Dabei wurden die Reaktionsbedingungen nach NOLAN gewählt, wobei der Goldkomplex mittels einer Transmetallierung erhalten werden sollte (Schema 5.7).



Schema 5.7: Syntheseversuch des Goldkomplexes **4.21** nach NOLAN.

Die verwendete Darstellungsmethode führte nicht zu dem gewünschten γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **4.21**. Eine alternative Herstellung von Goldkomplexen bietet die Synthese über ein *in situ* erzeugtes Carben mit Kalium-*tert*-butanolat als Base und die Umsetzung mit Dimethylsulfidgold(I)-Chlorid. Diese Methode konnte leider aus zeitlichen Gründen nicht mehr überprüft werden.

4.3.2 Syntheseroute II: SpAAC mit Cyclooctin-Cyclodextrinen

Da die erste Synthesestrategie (Abschnitt 4.3.1) nur geringe Ausbeuten lieferte und die säulenchromatographische Aufreinigung bei der SpAAC-Reaktion durch die ähnlichen Polaritäten von Edukt und Produkt erschwert wurde, wurde eine weitere Syntheseroute untersucht. Hierbei sollte das bereits synthetisierte Azid-funktionalisierte Imidazoliumsalz **2.69** verwendet werden, wodurch dann das Cyclodextrin-Fragment dementsprechend modifiziert werden sollte. Mittels Veresterung sollte die Cyclooctinsäure mit den monodebenzylierten Cyclodextrinen verknüpft werden. Die verwendeten Reaktionsbedingungen für α -, β - und γ -Cyclodextrin sind in Tabelle 5.2 zusammengefasst.

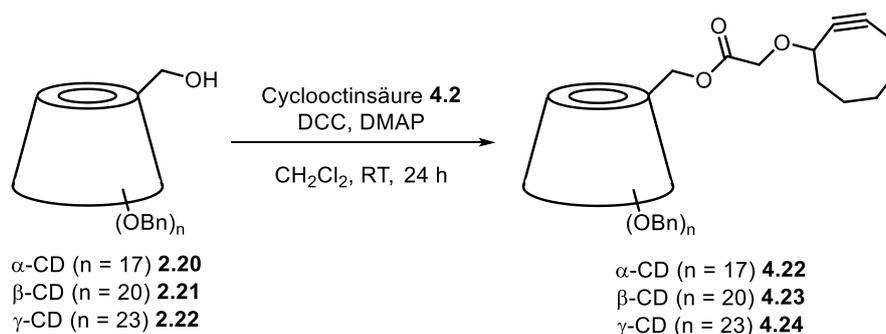


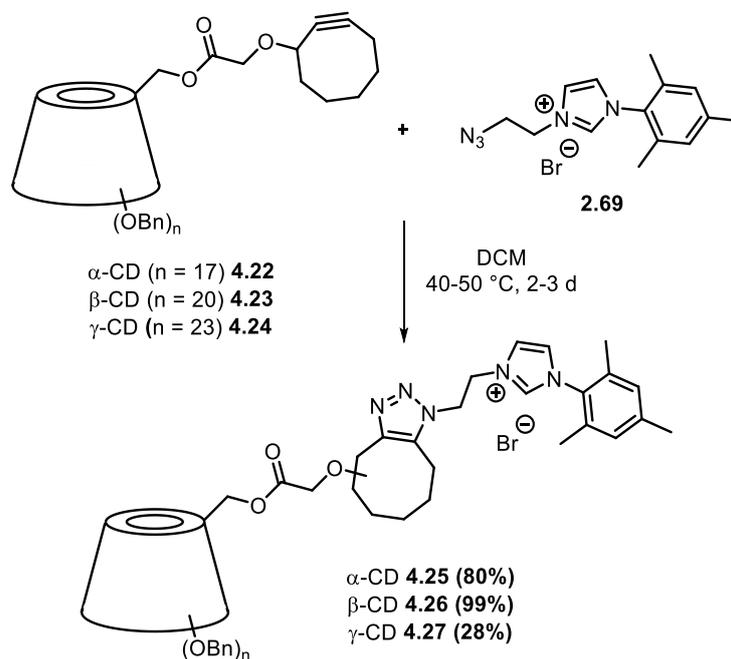
Tabelle 5.2: Bedingungen der Veresterung der Cyclooctinsäure mit Cyclodextrinen.

Eintrag	Cyclodextrin	Reaktionsbedingungen	Produkt
1	2.20 (1.0 eq.)	4.2 (2.0 eq.), DCC (4.0 eq.), DMAP (1.5 eq.) CH ₂ Cl ₂ , RT 48 h	4.22 (73%)
2	2.21 (1.0 eq.)	4.2 (1.5 eq.), DCC (3.0 eq.), DMAP (1.0 eq.) CH ₂ Cl ₂ , RT, 24 h	4.23 (85%)
3	2.22 (1.0 eq.)	4.2 (1.5 eq.), DCC (3.0 eq.), DMAP (1.0 eq.) CH ₂ Cl ₂ , RT, 24 h	4.24 (85%)

Alle drei monodebenzylierten Cyclodextrine **2.20**, **2.21** und **2.22** konnten problemlos mit der Cyclooctinglycolsäure **4.2** unter Verwendung von DCC mit DMAP in Dichlormethan verknüpft werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten die beiden Cyclodextrin-Derivate **4.23** und **4.24** mit jeweils einer Ausbeute von 85% isoliert werden (Eintrag 2 und 3). Abweichende Bedingungen wurden bei α -Cyclodextrin **2.20** verwendet. Dabei wurden 2.0 eq. der Cyclooctin-Komponente, 4.0 eq. DCC und 1.5 eq. DMAP eingesetzt. Der vollständige Umsatz wurde nach zwei Tagen erreicht, wobei das funktionalisierte α -Cyclodextrin **4.22** in einer Ausbeute von 73% erhalten werden konnte. Die Cyclodextrin-Verbindungen **4.22**, **4.23** und **4.24** wurden mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie vollständig charakterisiert.

Die hergestellten Bausteine galt es dann in einer „strain-promoted“ Azid-Alkin-Cycloaddition zusammenzuführen und dabei geeignete Synthesebedingungen zu finden, um Vorläufer für die Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplexe darzustellen. Erste Voruntersuchungen haben gezeigt, dass eine Ausbeutensteigerung durch eine Temperaturerhöhung erzielt werden kann. Des Weiteren lieferte die Reaktion in Dichlormethan die kürzeste Reaktionszeit und die höchste Ausbeute. Die SpAAC-Reaktion der Cyclodextrin-Derivate **4.23** und **4.24** mit dem Azid-funktionalisiertem Imidazoliumsalz **2.69** wurde in Dichlormethan bei 40 °C mit einer

Reaktionszeit von zwei Tagen durchgeführt, wohingegen die Umsetzung des Cyclodextrin-Derivats **4.22** bei 50 °C drei Tage lang gedauert hat. (Schema 5.8).



Schema 5.8: SpAAC zur Synthese von Verbindungen **4.25**, **4.26** und **4.27**.

Der α -Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **4.25** konnte als Gemisch der beiden Regioisomere im Verhältnis 1:1.2 in einer Ausbeute von 80% isoliert werden. Das β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **4.26** konnte ebenfalls als Regioisomerengemisch (1:1.1) mit einer Ausbeute von 99% erhalten werden. Bei der Umsetzung des γ -Cyclodextrins **4.24** kam es zur Zersetzung, wodurch das γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz in einem Verhältnis 1:1.3 der beiden Regioisomere nur in einer Ausbeute von 28% erhalten werden konnte. Die Verhinderung der Zersetzung des γ -Cyclodextrin-Derivats **4.24** könnte eventuell durch eine Temperaturerniedrigung erreicht werden. Des Weiteren könnte das Lösungsmittel erneut variiert und die Stöchiometrie der Reaktionspartner verändert werden, um die Umsetzung zum Produkt **4.27** zu fördern.

Die Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **4.25**, **4.26** und **4.27** konnten mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Als Beispiel ist der Vergleich der ^1H -Spektren des eingesetzten Imidazoliumsalzes **2.69** (A) mit den SpAAC-Produkt **4.25** (B) in Abbildung 5.6 gezeigt, wodurch die Produktbildung belegt wird.

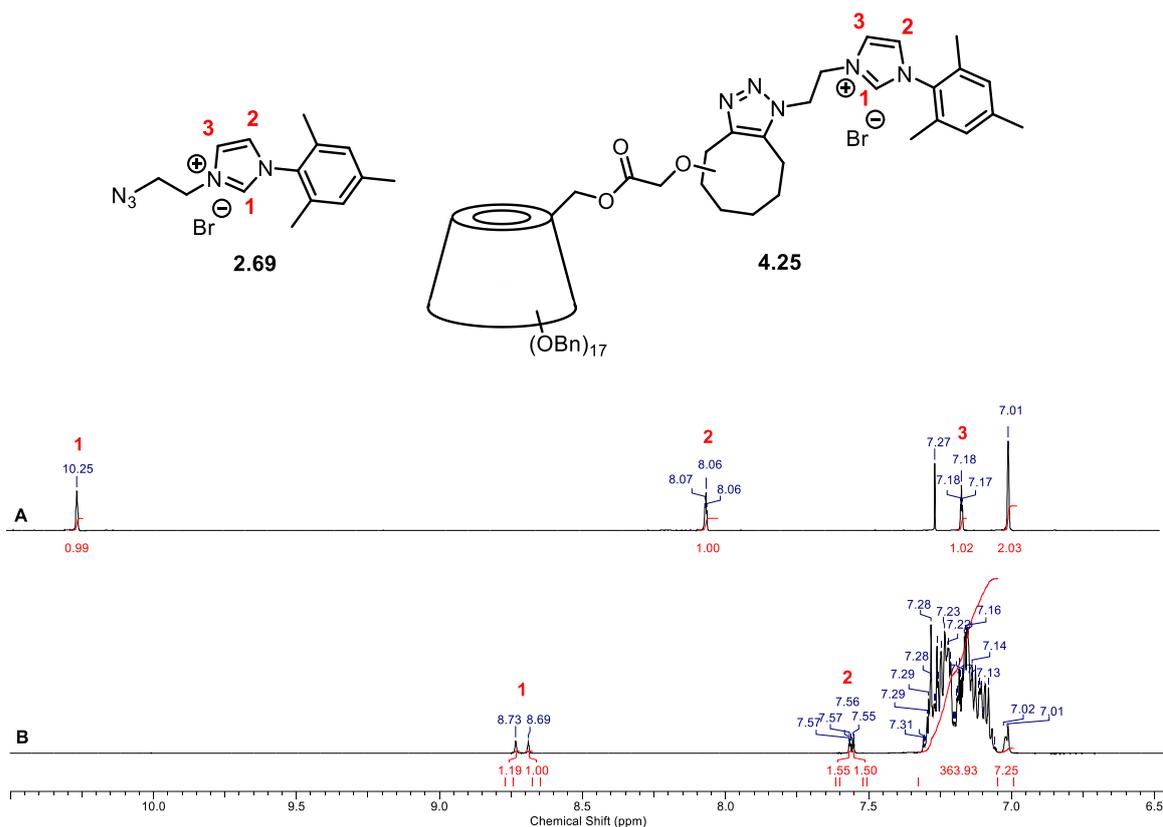
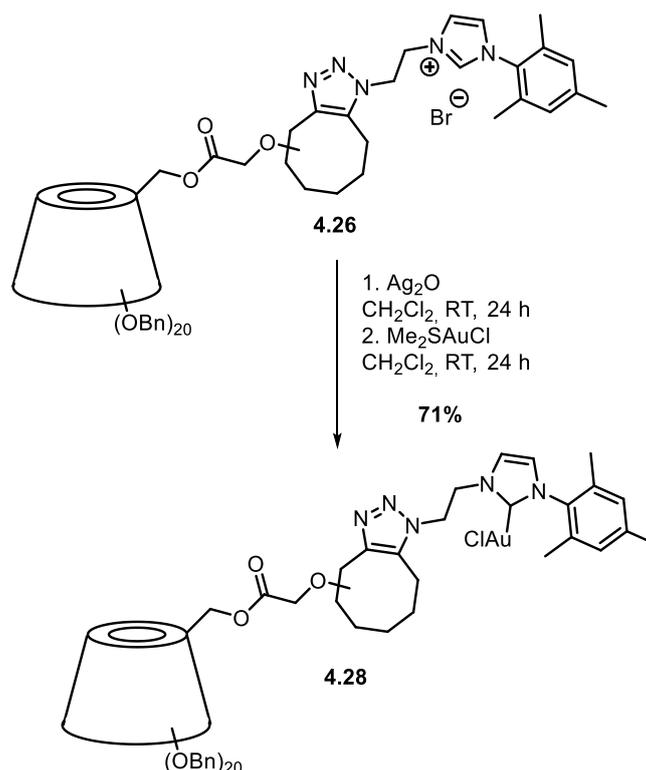


Abbildung 5.6: ¹H-NMR-Spektrum des Imidazoliumsalzes **2.69** (A) und der SpAAC-Verbindung **4.25** (B). Zunächst wird deutlich, dass es sich bei dem SpAAC-Produkt, um ein Gemisch handelt. Da die Ringspannungs-induzierte Cycloaddition nicht regioselektiv abläuft, sind bei der Reaktion beide Regioisomere entstanden. Beim Vergleich der Spektren wird deutlich, dass die Protonen 1 am Carbenvorläufer von $\delta = 10.25$ ppm nach $\delta \approx 8.7$ ppm weiter ins Hochfeld verschoben sind. Die Protonen des Imidazolium-Rückgrats 2-H und 3-H zeigen ebenfalls signifikante Verschiebungen ins Hochfeld. Durch eine Vielzahl an Signalen im aromatischen Bereich durch die Benzyl-Gruppen sind genaue weitere Zuordnung nicht möglich. Das Gelingen der SpAAC wurde mittels NMR-Spektroskopie für alle drei Cyclodextrine festgestellt.

Die Darstellung des β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **4.28** erfolgte anschließend über eine Transmetallierung nach NOLAN, die schon gute Ergebnisse bei der Synthese der Cyclodextrin-basierten Goldkomplexe in Kapitel 2 lieferte. Das β -CD-Imidazoliumsalz **4.26** wurde unter Lichtausschluss mit der Base Silber(I)-Oxid versetzt, wobei der *in situ* entstandene NHC-Silberkomplex unter Schutzgasatmosphäre filtriert und abschließend mit Dimethylsulfidgold(I)-Chlorid umgesetzt wurde (Schema 5.9).



Schema 5.9: Synthese des Goldkomplexes 4.28 nach NOLAN.

Der gewünschte β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **4.28** konnte in einer Ausbeute von 71% isoliert und mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert werden. Die erfolgreiche Synthese konnte anhand des ¹H-NMR-Spektrums durch das Fehlen des Protons am Carbenkohlenstoff festgestellt werden. Zusätzlich bestätigt dies auch ein ¹H-¹⁵N-HMBC-Spektrum, wobei da keine Kopplungen der Stickstoffatome des Imidazolium-Rings zum Imidazolproton mehr vorhanden sind.

4.3.3 SpAAC in wässrigem Medium

Im Hinblick auf die „Grüne Chemie“ wurde versucht, das verwendete organische Lösungsmittel Dichlormethan bei der „strain-promoted“ Cycloaddition auszutauschen und die Reaktion in Wasser oder in einem wässrigen Medium durchzuführen. Hierbei wurde als Testreaktion die SpAAC zwischen der β -Cyclodextrin-Komponente **4.23** und dem Imidazoliumsalz **2.69** gewählt. Die durchgeführten Optimierungsversuche sind in Tabelle 5.3 zusammengefasst.

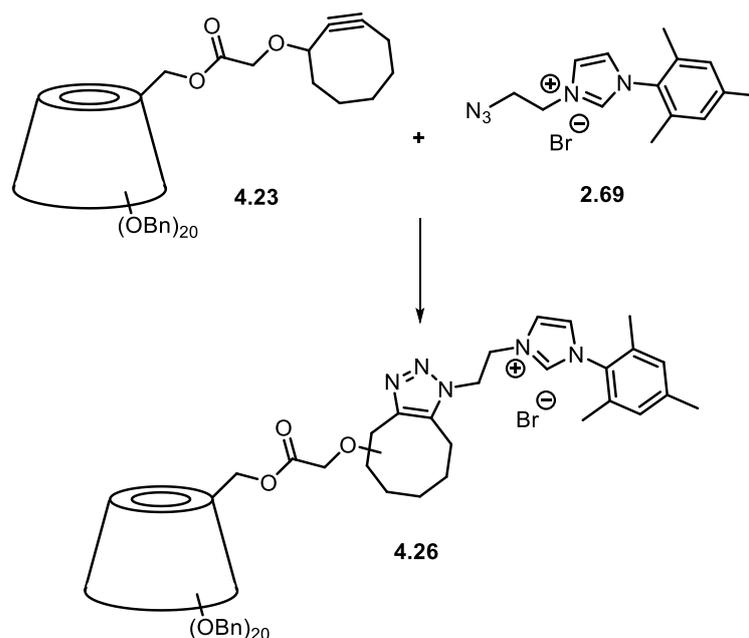


Tabelle 5.3: Optimierungsversuche der SpAAC im wässrigen Medium.

Eintrag	4.23	2.69	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1.0 eq.	1.5 eq.	H ₂ O, 40 °C, 3 d	-
2	1.0 eq.	1.5 eq.	H ₂ O + CH ₃ CN (10 Vol%), 40 °C, 3 d	Spuren
3	1.0 eq.	1.5 eq.	H ₂ O + CH ₃ CN (20 Vol%), 40 °C, 3 d	6%

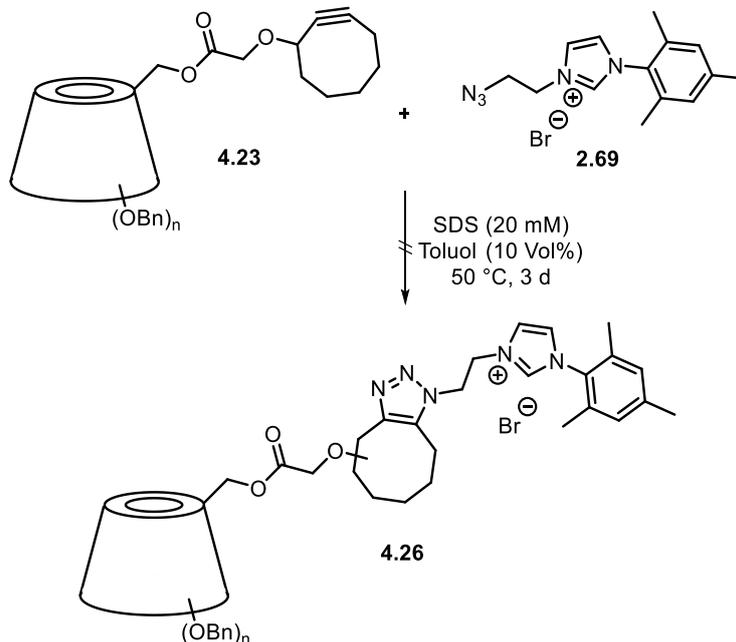
Die Reaktion in reinem Wasser bei 40 °C führte zu keinem Umsatz, weshalb sie nach drei Tagen beendet wurde (Eintrag 1). Um eine Löslichkeit der Verbindungen **4.23** und **2.69** zu gewährleisten, wurde ein Lösungsmitteladditiv zu den weiteren Reaktionen hinzugegeben. Als Lösungsmittel wurde Acetonitril ausgewählt, da schon Studien hinsichtlich der Reaktivitätssteigerung durch Zusätze von Acetonitril in wässrigen Lösungen bekannt sind.^{192,193} Eintrag 2 zeigt die Verwendung von 10 Vol% Acetonitril in Wasser, wobei die Reaktion bei 40 °C drei Tage gerührt wurde. Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie konnte das Produkts **4.26** nur in Spuren festgestellt werden. Eine Erhöhung des Anteils an Acetonitril auf 20 Vol% konnte nur eine geringe Ausbeutensteigerung auf 6% vorweisen (Eintrag 3). Die eingesetzte Verbindung **4.23** konnten reisoliert werden.

Da im Kapitel 3 die Ruthenium-katalysierten Azid-Alkin-Cycloadditionen in SDS-Lösungen vielversprechende Ergebnisse lieferten, wurde die Darstellungsmethode auch bei der SpAAC

¹⁹² J. M. Heemstra *et. al.*, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6816–6819.

¹⁹³ J. Steflava, G. Storch, S. Wiesner, S. Stockinger, R. Berg, O. Trapp, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2, 604–613.

untersucht. Dabei wurde versucht, die beiden Komponenten **4.23** und **2.69** in einer 20 mM SDS-Lösung bei 50 °C umzusetzen (Schema 5.10).



Schema 5.10: Syntheseversuch zur Darstellung von 4.26 in wässriger SDS-Lösung.

Da nach 24 h kein Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie detektiert wurde, wurde zu der Reaktion 10 Vol% Toluol hinzugegeben und die Reaktion für weitere 48 Stunden gerührt. Nach insgesamt drei Reaktionstagen konnten nur die Startmaterial **4.23** reisoliert werden. Die Verbindung **4.26** konnte mit den gewählten Reaktionsbedingungen nicht erhalten werden. Da die eingesetzten Komponenten hydrophobe Feststoffe sind, ist die Löslichkeit in Wasser nicht gegeben, wodurch die Reaktion nicht abläuft kann. Somit müsste zunächst ein wässriges System gefunden werden, bei dem die Komponenten teilweise oder vollständig in Lösung gehen. Dabei könnten die Amphiphile wie auch Lösungsmitteladditive oder Lösungsmittelgemische variiert und getestet werden. Auch Temperaturerhöhungen könnten die Löslichkeit der Komponenten im wässrigen Medium steigern.

5.4 Zusammenfassung und Ausblick

Die „strain-promoted“ Azid-Alkin-Cycloaddition erwies sich als eine geeignete Methode zur Verknüpfung von Cyclodextrinen mit entsprechend funktionalisierten Imidazoliumsalzen, um dann Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplexe darzustellen. Im Rahmen dieses Projektes wurden zwei Syntheserouten untersucht. Die erste Synthesestrategie beinhaltet die Knüpfung der Cyclooctinsäure an ein Imidazoliumsalz und eine anschließende SpAAC-Reaktion mit einem Azid-funktionalisierten Cyclodextrin. Ausgehend vom Amin-funktionalisierten Imidazoliumsalz konnte über zwei Reaktionsstufen ein γ -Cyclodextrin-basierter NHC-Vorläufer synthetisiert werden (Abbildung 5.7).

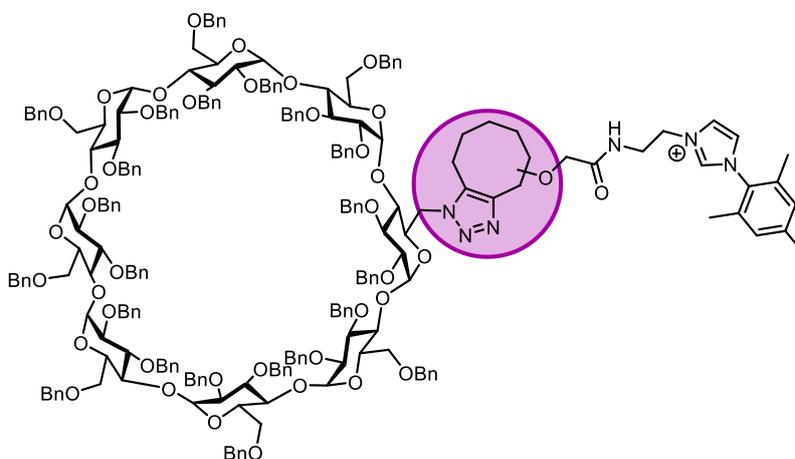


Abbildung 5.7: β -Cyclodextrin-basierter NHC-Vorläufer nach Syntheseroute I.

Bei dem vorgestellten Syntheseweg I wurden nur geringe Ausbeuten bei der Synthese des funktionalisierten Imidazoliumsalzes *via* Amidkupplung und folgenden Ring-induzierten Cycloaddition erzielt. Dabei musste eine mehrfache Aufreinigung des γ -Cyclodextrin-NHC-Vorläufers vorgenommen werden, wodurch die Verbindung nur in einer Ausbeute von 19% erhalten wurde. Die anschließende Umsetzung zum Goldkomplex verlief erfolglos.

Die zweite untersuchte Synthesestrategie beinhaltete die Veresterung der Cyclooctinsäure mit monodebenzylierten Cyclodextrinen, sowie als Schlüsselschritt die Ringspannungs-induzierte 1,3-dipolare Cycloaddition mit einem Azid-funktionalisierten Imidazoliumsalz. Erfolgreich wurden alle drei Cyclodextrine mit der Cyclooctinsäure verknüpft und zu Cyclodextrin-basierten NHC-Vorläufern umgesetzt. Dabei zeigte sich das Cyclooctin-funktionalisierte β -Cyclodextrin als am reaktivsten, wohingegen sich das γ -Cyclodextrin-Derivat bei der SpAAC-Reaktion teilweise zersetzte. Hierbei sollten die Reaktionsbedingungen weiter optimiert werden.

Weiterhin ist es gelungen einen β -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)komplex *via* Transmetallierung nach NOLAN darzustellen (Abbildung 5.8).

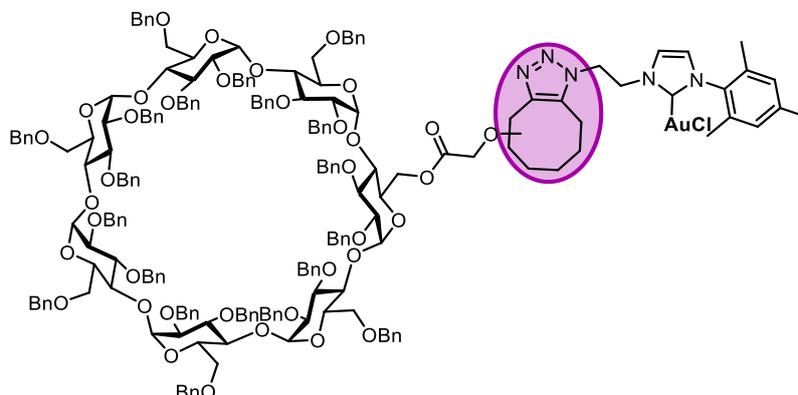


Abbildung 5.8: β -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)komplex nach Syntheseroute II.

Im Hinblick auf die Weiterführung des Projektes sollten weitere Optimierungen der Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Insbesondere sollte die SpAAC-Reaktion im wässrigen Medium weiter untersucht werden. Hier gilt es weitere verschiedene Tenside und Lösungsmittelgemische zu testen, sowie die Reaktionstemperatur und die eingesetzten Verhältnisse der Komponenten zu variieren.

Des Weiteren sollten neben dem β -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)komplex auch weitere Goldkomplexe mit α - und γ -Cyclodextrinen, sowie ihre katalytische Aktivität in einer Cycloisomerisierungsreaktion von Allenen untersucht werden. Um eine Wasserlöslichkeit der Gold(I)-Komplexe zu ermöglichen, ist eine vollständige Abspaltung der Benzyl-Gruppen der Cyclodextrin-Derivate von großem Interesse. Die Reaktivität und Wiederverwendbarkeit der wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexe sollte abschließend in einer geeigneten Gold-katalysierten Reaktion in Wasser getestet werden.

5.5 Experimenteller Teil

4.5.1 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

AAV 4.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Veresterung der Cyclooctinglycolsäure mit Cyclodextrinen

Zu Cyclooctinsäure (1.5 eq.) in trockenem Dichlormethan (50 mL/mmol) wird DCC (3.0 eq.) und DMAP (1.0 eq.) hinzugegeben und 10 min gerührt. Nach Zugabe des Cyclodextrins (1.0 eq.) wird die Reaktion bei RT bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Lösungsmittel wird beim verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV 4.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur SpAAC

Cyclodextrin (1.0 eq.) wird mit einem Azid-funktionalisierten Imidazoliumsalz (1.5 eq.) in trockenem DCM (50 mL/mmol) bei 40 °C bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

AAV 4.3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur SpAAC in wässrigem Medium

Cyclodextrin (1.0 eq.) wird mit einem Azid-funktionalisierten Imidazoliumsalz (1.5 eq.) in dest. Wasser oder wässriger Lösung (50 mL/mmol) bei 40 °C gerührt. Die wässrige Reaktionslösung wird mehrmals mit EA extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

Synthese der Cyclooct-1-in-3-glycolsäure

Darstellung von 8,8-Dibromobicyclo[5.1.0]octan (4.14)



(IV-126, 314)

Kalium-*tert*-Butoxid (14.6 g, 130 mmol, 2.5 eq.) wurde in trockenem *n*-Hexan (20 mL/0.4 mL/mmol) vorgelegt und nach Zugabe von Cyclohepten (6.1 mL, 5.00 g, 52 mmol, 1.0 eq.) wurde die Reaktionslösung auf -10 °C abgekühlt. Unter starkes Rühren wurde Bromoform (6.8 mL, 19.7 g, 78 mmol, 1.5 eq.) in trockenem *n*-Hexan (20 mL, 0.4 mL/mmol) langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit dest. H₂O (50 mL, 1 mL/mmol) beendet und mit HCl (1 M, 10 mL) angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit *n*-Hexan (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. H₂O (50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde beim verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, CH/EA = 100:1) aufgereinigt. Das Produkt **4.14** wurde als eine klare, farblose Flüssigkeit (12.3 g, 46 mmol, 89%) erhalten.

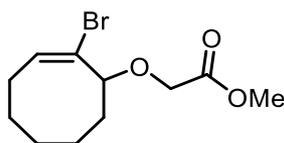
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.22-2.31 (m, 2 H, CH₂), 1.79-1.94 (m, 3 H, CH₂, CH), 1.67-1.77 (m, 2 H, CH₂), 1.32-1.43 (m, 2 H, CH₂), 1.14-1.24 (m, 3 H, CH₂, CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 40.7 (C), 34.6 (CH₂), 32.2 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.0 (CH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁴

¹⁹⁴ L. Carroll, H. L. Evans, R. L. Slade, G. Smith, Q.-D. Nguyen, L. Iddon, N. Kamaly, H. Stöckmann, F. J. Leeper, E. O. Aboagye, A. C. Spivey, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 991–993.

Darstellung von Methyl-2-bromocyclooct-1-en-3-glycolat (**4.15**)



(IV-331, 337, 343)

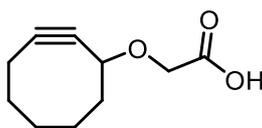
8,8-Dibromobicyclo[5.1.0]octan (1 g, 3.73 mmol, 1.0 eq.) wurde mit Methylglycolat (2.6 mL, 3 g, 33.6 mmol, 9.0 eq.) in trockenem Dichlormethan (4 mL, 1 mL/mmol) vorgelegt und die Reaktionslösung mit Alufolie vor Licht geschützt. Langsam und portionsweise wurde Silberperchlorat (1.68 g, 7.46 mmol, 2.0 eq.) hinzugegeben und die Reaktionslösung bei RT für eine Stunde gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. wässr. NaHCO₃-Lösung (2 mL/mmol) beendet und mit ges. aq. NaCl-Lösung versetzt, wobei anschließend das ausgefallene Ag-Salz abfiltriert und mit Et₂O nachgewaschen wurde. Die organische Phase wurde mit dest. H₂O (2x10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel beim verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, CH/EA = 70:1 → 50:1 → 20:1) wurde das Produkt **4.15** (0.63 g, 2.27 mmol, 61%) als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.23 (dd, *J* = 11.6, 4.3 Hz, 1 H, CH), 4.25 (d, *J* = 16.5 Hz, 1 H, CH), 4.13 (dd, *J* = 10.4, 4.9 Hz, 1 H, CH), 3.99 (d, *J* = 16 Hz, 1 H, CH), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 2.74 (m, 1 H, CH), 2.30 (m, 1 H, CH), 2.02-2.12 (m, 2 H, CH₂), 1.89-1.98 (m, 2 H, CH₂), 1.70-1.75 (m, 1 H, CH), 1.45-1.54 (m, 1 H, CH), 1.26-1.33 (m, 1 H, CH), 0.78-0.85 (m, 1 H, CH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.7 (CO), 132.0 (CH), 131.4 (C), 84.8 (CH), 65.4 (CH₂), 51.8 (CH₃), 39.3 (CH₂), 36.5 (CH₂), 28.0 (CH₂), 26.3 (CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁴

Darstellung von Cyclooct-1-in-3-glycolsäure (4.2)



(IV-306, 332, 338)

Zu Natriummethanolat-Lösung (0.5 M in MeOH, 24.5 mL, 12.3 mmol, 6.8 eq.) wurde bei Raumtemperatur trockenes Dimethylsulfoxid (2 mL, 1 mL/mmol) und (Methyl-2-bromocyclooct-1-en-3-glycolat (0.5 g, 1.8 mmol, 1.0 eq.) hinzugegeben und über Nacht gerührt. Nachdem das Lösungsmittel beim verminderten Druck entfernt wurde, wurde der Rückstand in DCM (1 mL/mmol) aufgenommen und mit HCl (1 M) angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde beim verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, DCM/MeOH = 100:1 → 70:1 → 50:1) aufgereinigt. Die Cyclooctinsäure **4.2** (0.27 g, 1.50 mmol, 83%) wurde als gelbes Öl isoliert.

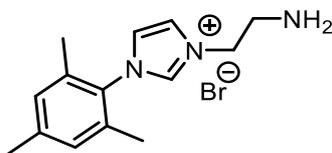
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.40 (m, 1 H), 4.19 (m, 2 H), 2.14-2.32 (m, 3 H), 2.02-2.09 (m, 1 H), 1.71-1.99 (m, 4 H), 1.64-1.69 (m, 2 H), 1.45-1.55 (m, 1 H), 1.25-1.41 (m, 1 H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.5 (CO), 102.5 (C), 91.2 (C), 73.5 (CH), 66.0 (CH₂), 42.5 (CH₂), 34.5 (CH₂), 29.9 (CH₂), 26.5 (CH₂), 21.0 (CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁴

Syntheseroute I

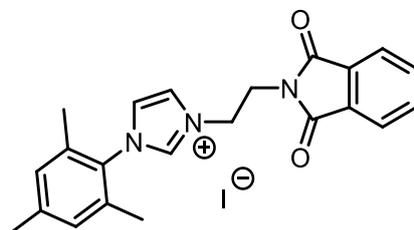
Darstellung von 3-(2-Aminoethyl)-1-mesityl-1*H*-imidazol-3-iumbromid (4.16)



(IV-128)

N-Mesitylimidazol **2.33** (0.10 g, 0.54 mmol, 1.0 eq.) wurde mit 2-Bromethylamin-Hydrobromid (0.11 g, 0.54 mmol, 1.0 eq.) in trockenem Acetonitril gelöst und 48 h bei 75 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in etwas Dichlormethan aufgenommen und in kaltem Diethylether ausgefällt. Das gewünschte Imidazoliumsalz **4.16** konnte nicht isoliert werden. Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie konnten Spuren des Produktes identifiziert werden.

Darstellung von 3-(2-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)ethyl)-1-mesityl-1*H*-imidazol-3-iumiodid (4.17)



(IV-320)

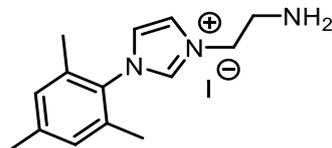
N-Mesitylimidazol (1.10 g, 5.91 mmol, 1.5 eq.) wurde mit *N*-(2-Iodoethyl)phthalimid (1.18 g, 3.94 mmol, 1.0 eq) in trockenem Acetonitril (40 mL, 10 mL/mmol) gelöst und die Reaktionslösung bei 80 °C vier Tage gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, DCM/MeOH = 100:1→50:1→30:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **4.17** (1.53 g, 3.15 mmol, 80%) als gelber Feststoff erhalten werden konnte.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 8.83 (s, 1 H), 7.81 (m, 5 H), 7.44 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.06 (s, 2 H), 4.58 (m, 2 H), 4.16 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.96 (s, 6 H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 169.4 (CO), 142.6 (C), 138.4 (CH), 136.3 (C), 136.0 (CH), 133.2 (C), 132.2, 130.8 (CH), 125.5 (CH), 125.1 (CH), 124.6 (CH), 50.4 (CH₂), 39.3 (CH₂), 21.5 (CH₃), 17.9 (CH₃).

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M]^+$: $C_{22}H_{22}N_3O_2^+$ 360.1707, gefunden 360.1708.

Darstellung von 3-(2-Aminoethyl)-1-mesityl-1H-imidazol-3-iumiodid (4.18)



(IV-296, 324)

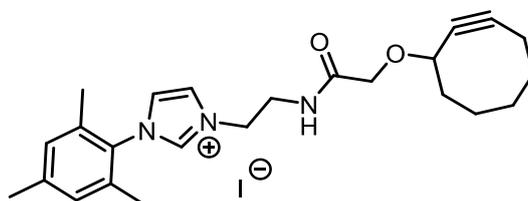
4.17 (0.50 g, 1.03 mmol, 1.0 eq.) wurde mit Hydrazin-Hydrat (0.51 g, 10.3 mmol, 10.0 eq.) in *i*-PrOH (10 mL, 10 mL/mmol) gelöst und über Nacht bei 40 °C gerührt. Nach Filtration wurde das Filtrat bei vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand mehrmals mit *n*-Hexan gewaschen. Das gewünschte Amin-funktionalisierte Imidazoliumsalz **4.18** (0.33 g, 0.93 mmol, 90%) konnte als gelber Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.82 (s, 1 H, CH), 7.92 (s, 1 H, CH), 7.30 (s, 1 H, CH), 7.02 (s, 2 H, CH), 5.19 (m, 2 H, CH₂), 3.56 (m, 2 H, CH₂), 2.18 (s, 3 H, CH₃), 1.98 (s, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): 141.6 (C), 138.4 (CH), 136.8 (C), 133.2 (C), 130.8 (CH), 125.1 (CH), 123.6 (CH), 53.4 (CH₂), 38.3 (CH₂), 21.9 (CH₃), 17.5 (CH₃).

LRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M]^+$: $C_{14}H_{20}N_3^+$ 230.17, gefunden: 230.08.

Darstellung von 3-(2-(2-(Cyclooct-2-yn-1-yloxy)acetamid)ethyl)-1-mesityl-1H-imidazol-3-iumiodid (4.19)



(IV-293)

Cyclooctinsäure **4.2** (72 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) wurde in trockenem Dimethylformamid (6 mL, 15 mL/mmol) vorgelegt und nach Zugabe von DIPEA (0.13 mL, 0.10 g, 0.79 mmol, 2.0 eq.) und HBTU (0.30 g, 0.79 mmol, 2.0 eq.) wurde die Reaktionslösung für 30 Minuten bei RT gerührt. Das Amin-funktionalisierte Imidazoliumsalz **4.18** (0.17 g, 0.48 mmol, 1.2 eq.) wurde hinzugegeben und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde

im Vakuum eingengt und in CH₂Cl₂ aufgenommen. Nach anschließendem Waschen mit einer ges. wässr. NaCl-Lösung und dest. Wasser wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **4.19** (0.07 g, 0.14 mmol, 34%) konnte nach säulenchromatographischer Trennung (SiO₂, DCM/MeOH = 100:1) erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.81 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.50 (br., 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.03 (s, 2 H), 4.61 (m, 2 H), 4.25 (m, 1 H), 3.78-4.01 (m, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.06-2.26 (m, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.01-2.04 (m, 1 H), 1.89-1.96 (m, 1 H), 1.78-1.85 (m, 2 H), 1.57-1.71 (m, 2 H), 1.26-1.32 (m, 2 H), 0.84-0.90 (m, 1 H).

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): 168.6 (CO), 141.4 (C), 136.4 (CH), 134.4 (C), 129.8 (CH), 123.9 (C), 123.6 (C), 91.2 (C), 73.5, (C), 49.7 (CH₂), 43.2 (CH₂), 42.3 (CH), 42.0 (CH₂), 39.4 (CH₂), 38.4 (CH₂), 34.2 (CH₂), 26.2 (CH₂), 21.2 (CH₃), 20.6 (CH₂), 12.5 (CH₃).

LRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₂₄H₃₂N₃O⁺ 394.25, gefunden: 394.30.

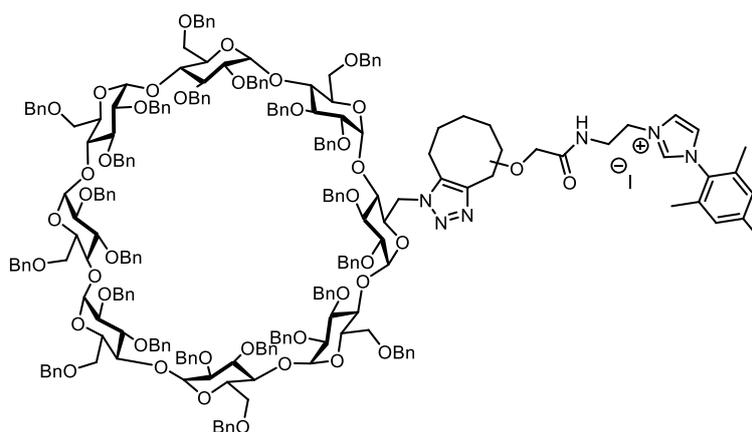
(IV-323)

Cyclooctinglycolsäure **4.2** (56 mg, 0.31 mmol, 1.1 eq) wurde in trockenem DMF (2 mL, 6 mL/mmol) vorgelegt. Nach Zugabe von HATU (0.13 g, 0.34 mmol, 1.2 eq.) und DIPEA (47 mg, 0.37 mmol, 1.3 eq.) wurde die Reaktion 30 min bei RT gerührt und dann das Amin-funktionalisierte Imidazoliumsalz **4.18** (0.10 g, 0.28 mmol, 1.0 eq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur drei Tage gerührt. Da sich kein Umsatz zeigte, wurde die Reaktion abgebrochen. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

(IV-328)

Zu Cyclooctinsäure **4.2** (0.14 g, 0.76 mmol, 1.0 eq.) in trockenem DMF (5 mL, 6 mL/mmol) wurde DCC (0.27 g, 1.29 mmol, 1.7 eq.) und DMAP (56 mg, 0.46 mmol, 0.6 eq.) hinzugegeben und 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe des Amin-funktionalisierten Imidazoliumsalzes **4.18** (0.3 g, 0.84 mmol, 1.1 eq.) in DMF (5 mL, 6 mL/mmol) wurde die Reaktion bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Tagen wurde die Reaktion abgerochen, da keine Produktbildung beobachten werden konnte. Das gewünschte Produkt konnte so nicht erhalten werden.

Darstellung des Triazol-verknüpften γ -Cyclodextrin-Imidazoliumiodids (4.20)



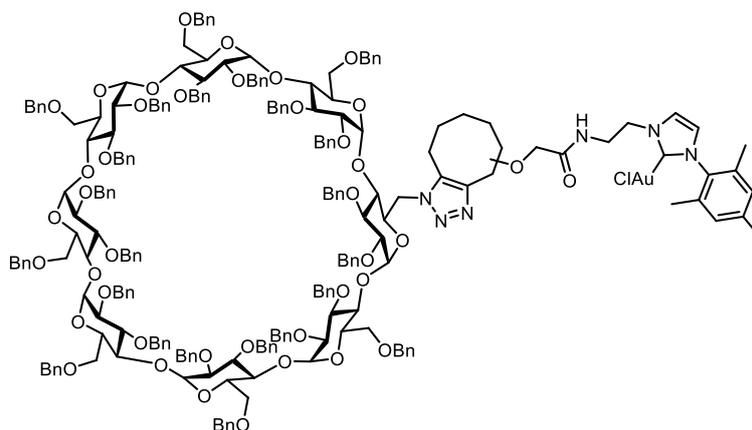
(IV-303)

Das Imidazoliumsalz **4.19** (50.0 mg, 95.9 μmol , 1.1 eq.) wurde mit Azid-funktionalisiertem γ -Cyclodextrin **2.28** (0.30 g, 87.2 μmol , 1.0 eq.) in trockenem Acetonitril (2 mL, 20 mL/mmol) gelöst und die Reaktion bei 40 °C für 20 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 100:1) aufgereinigt. Das Produkt **4.20** (65 mg, 16.7 μmol , 19%) konnte als blassgelber Feststoff als Gemisch aus den beiden Regioisomeren im Verhältnis 1:1.3 isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.63 (s br., 1 H), 8.53 (s br., 1 H), 7.66 (s br., 1 H), 7.57 (s br., 1 H), 7.12-7.42 (m, 231 H), 7.03 (s, 4 H), 6.98 (s br., 1 H), 5.49 (s br., 3 H), 5.09-5.34 (m, 24 H), 4.79-4.92 (m, 19 H), 4.40-4.70 (m, 72 H), 3.81-4.19 (m, 73 H), 3.37-3.66 (m, 31 H), 2.38 (s, 6 H), 2.06 (s, 12 H), 1.98-2.03 (m, 2 H), 1.54-1.66 (m, 6 H), 1.40-1.47 (m, 5 H), 0.95-1.01 (m, 5 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 138.9-139.3, 137.8-138.3, 130.4, 129.7, 128.5, 127.9-128.3, 127.3-127.8, 127.2, 126.8-126.9, 81.0, 78.9, 75.7, 72.8-73.2, 71.5, 69.0, 43.2, 29.7, 22.7, 21.0, 17.2, 17.0, 14.1.

Darstellungsversuch des γ -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)-Komplexes (**4.21**)

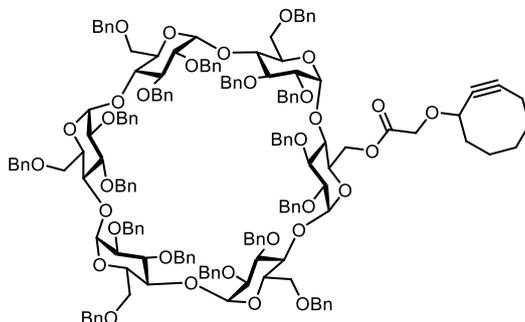


(IV-303B)

Entsprechend AAV 2.6 wurde das γ -CD-Imidazoliumsalz **4.20** (50.0 mg, 12.8 μmol , 1.7 eq.) in trockenem Dichlormethan (3 mL) mit Silber(I)oxid (1.7 mg, 7.5 μmol , 1.0 eq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (3.5 mg, 12.0 μmol , 1.6 eq.) versetzt. Nach 24 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in etwas Ethylacetat aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Der gewünschte Goldkomplex **4.21** konnte nicht erhalten werden.

Syntheseroute II

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-(cyclooct-2-yn-1-yloxy)acetate-2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-eicosa-*O*-benzyl- α -cyclodextrin (4.22)



(IV-339, 422)

Gemäß AAV 4.1 wurde die Cyclooct-1-in-3-glycolsäure (0.29 g, 1.59 mmol, 2.0 eq.) mit DCC (0.66 g, 3.21 mmol, 4.0 eq.), DMAP (0.15 mg, 1.21 mmol, 1.5 eq.) und dem α -Cyclodextrin **2.20** (2.00 g, 0.80 mmol, 1.0 eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (6 mL) bei RT 48 h umgesetzt. Das gewünschte Produkt **4.22** (1.55 g, 0.58 mmol, 73%) wurde nach der säulenchromatographischen Aufreinigung (Si₂O, CH/EA = 20:1 → 10:1) als hellgelber Feststoff isoliert.

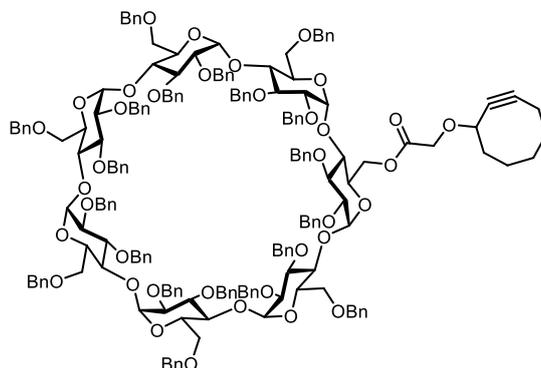
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.14-7.32 (m, 85 H), 5.19-5.27 (m, 4 H), 5.09-5.17 (m, 4 H), 5.04 (dd, J = 9.4 Hz, 1 H), 4.88-4.92 (m, 6 H), 4.33-4.60 (m, 24 H), 4.12-4.20 (m, 6 H), 3.86-4.12 (m, 16 H), 3.58-3.62 (m, 1 H), 3.46-3.55 (m, 6 H), 2.24 (m, 1 H), 2.17 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 1.81-1.87 (m, 3 H), 1.62-1.69 (m, 4 H), 1.25-1.40 (m, 8 H), 0.93 (m, 1 H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 169.8, 153.6, 139.4-139.6, 138.5-138.6, 138.3, 138.2, 127.1-128.5, 101.8, 101.7, 99.3, 98.7-98.9, 91.8, 81.0-81.3, 79.0-79.6, 75.6-78.0, 73.8, 73.6, 73.3, 72.7-73.0, 72.1, 71.6-71.9, 69.2, 66.1, 42.4, 34.4, 32.9, 30.9, 29.8, 27.1, 26.6, 26.5, 25.7, 25.5, 24.9, 20.9, 14.3.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+NH₄]⁺: C₁₆₅H₁₇₅O₃₂⁺ 2685.2326, gefunden: 2685.2285.

IR (Film): ν = 3313, 3031, 2924, 2866, 1721, 1496, 1452, 1358, 1271, 1207 cm⁻¹.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-(cyclooct-2-yn-1-yloxy)acetate-2^A-G,3^A-G,6^B-G-eicosa-O-benzyl-β-cyclodextrin (4.23)



(IV-429)

Analog zu AAV 4.1 wurde die Cyclooct-1-in-3-glycolsäure (0.19 g, 1.02 mmol, 1.5 eq.) mit DCC (0.42 g, 2.04 mmol, 3.0 eq.), DMAP (83 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.) und dem β-Cyclodextrin **2.21** (2.0 g, 0.68 mmol, 1.0 eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (40 mL) umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, CH/EA = 20:1 → 10:1) aufgereinigt. Das Cyclooctin-funktionalisierte β-Cyclodextrin **4.23** (1.80 g, 0.58 mmol, 85%) konnte als hellgelber kristalliner Feststoff isoliert werden.

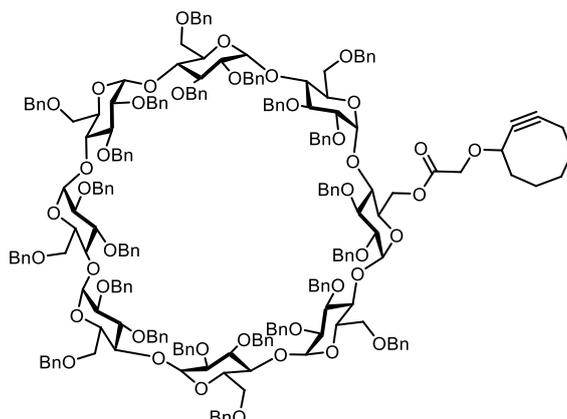
¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 7.12-7.30 (m, 100 H), 5.19-5.27 (m, 6 H), 5.09-5.17 (m, 6 H), 4.25-4.65 (m, 33 H), 4.04-4.12 (m, 3 H), 3.85-4.01 (m, 25 H), 3.64 (m, 1 H), 3.51-3.59 (m, 5 H), 3.45 (m, 1 H), 3.41 (m, 5 H), 2.14 (m, 2 H), 2.02-2.07 (m, 2 H), 1.89 (m, 1 H), 1.52-1.81 (m, 8 H), 1.27-1.38 (m, 4 H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 155.0, 140.7, 140.0, 136.0, 133.8, 128.4-129.7, 101.3, 99.3, 80.5-82.1, 76.5, 72.8-74.2, 70.7, 34.4, 30.8, 27.4, 27.1, 21.5.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+NH₄]⁺: C₁₉₂H₂₀₆N₅O₃₇⁺ 3117.4269, gefunden: 3117.4263.

IR (Film): ν = 3313, 3028, 2925, 2866, 1737, 1496, 1453, 1364, 1206 cm⁻¹.

Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-(cyclooct-2-yn-1-yloxy)acetate-2^{A-H},3^{A-H},6^{B-H}-eicosa-O-benzyl- γ -cyclodextrin (4.24)



(IV-355, 423)

Entsprechend der AAV 4.1 wurde die Cyclooct-1-in-3-glycolsäure (24 mg, 0.13 mmol, 1.5 eq.) mit DCC (55 mg, 0.27 mmol, 3.0 eq.), DMAP (11 mg, 0.089 mmol, 1.0 eq.) und dem γ -Cyclodextrin **2.22** (0.3 g, 0.089 mmol, 1.0 eq.) in trockenem CH₂Cl₂ (2 mL) umgesetzt. Das Produkt **4.24** (0.27 g, 0.076 mmol, 85%) wurde nach der säulenchromatographischen Aufarbeitung (Si₂O, CH/EA = 20:1 → 10:1) als gelber Feststoff isoliert.

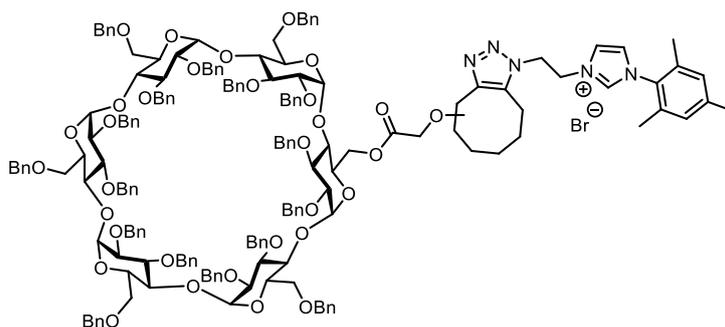
¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 7.09-7.32 (m, 115 H), 5.10-5.23 (m, 6 H), 4.93-5.08 (m, 8 H), 4.29-4.67 (m, 42 H), 3.80-3.98 (m, 33 H), 3.70-3.74 (m, 2 H), 3.45-3.59 (m, 8 H), 3.40-3.44 (m, 6 H), 2.01-2.05 (m, 2 H), 1.78-1.87 (m, 2 H), 1.67-1.71 (m, 2 H), 1.27-1.35 (m, 3 H), 0.86-0.89 (m, 1 H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 171.0, 139.9-140.7, 128.9-129.8, 102.6, 99.2, 82.1, 80.8, 76.5, 74.1, 73.9, 72.8, 70.5, 67.3, 43.4, 35.4, 30.8, 27.4, 21.5.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für C₂₁₉H₂₃₁O₄₂⁺ 3532.5935, gefunden:

IR (Film): ν = 3313, 3031, 2924, 2866, 1721, 1496, 1452, 1358, 1271, 1207 cm⁻¹.

Darstellung von α -Cyclodextrin-Imidazoliumbromid (4.25)



(IV-446, 480)

Gemäß AAV 4.2 wurde das α -Cyclodextrin **4.22** (0.20 g, 74.9 μmol , 1.0 eq.) mit dem Azid-funktionalisiertem Imidazoliumsalz **2.69** (50.4 mg, 0.15 mmol, 2.0 eq.) in trockenem CH_2Cl_2 (4 mL) umgesetzt und bei 50 °C drei Tage gerührt. Nach säulenchromatographischer Trennung (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1$) konnte das Produkt (0.18 g, 59.9 μmol , 80%) als Regioisomerenmisch im Verhältnis 1:1.2 als weißer, kristalliner Feststoff isoliert werden.

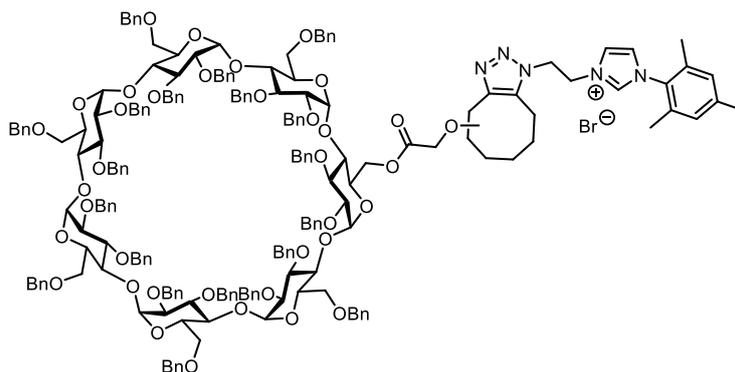
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CH_3CN): δ (ppm) = 8.73 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.57 (t, $J = 1.7$ Hz, 2 H), 7.55 (t, $J = 1.7$ Hz, 2 H), 7.05-7.31 (m, 170 H), 7.01 (s, 4 H), 5.17 (m, 4 H), 5.07-5.12 (m, 10 H), 4.97-5.05 (m, 16 H), 4.94 (dd, $J = 9.4$ Hz, 2 H), 4.70-4.83 (m, 17 H), 4.27-4.62 (m, 53 H), 3.87-4.14 (m, 50 H), 3.62 (m, 2 H), 3.51-3.55 (m, 8 H), 3.39-3.46 (m, 12 H), 2.95 (m, 1 H), 2.74 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.05-2.14 (m, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.90 (s, 6 H), 1.40-1.61 (m, 8 H), 1.21-1.34 (m, 3 H), 0.84-0.91 (m, 7 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 171.2, 145.2, 142.1, 140.2-140.3, 139.4-139.6, 138.2, 135.5, 134.4, 131.7, 130.3, 127.9-129.3, 124.8, 124.3, 98.7-99.1, 81.3-81.9, 79.7-80.3, 79.0, 75.7-76.3, 73.5-74.0, 72.3-72.6, 70.2, 65.9, 50.2, 48.8, 29.3, 28.3, 25.3, 24.7, 23.6, 21.1, 17.5.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{179}\text{H}_{192}\text{N}_5\text{O}_{32}^+$ 2923.3545, gefunden: 2923.3532.

IR (Film): $\nu = 3030, 2923, 2865, 1716, 1496, 1453, 1358, 1271, 1204 \text{ cm}^{-1}$.

Darstellung von β -Cyclodextrin-Imidazoliumbromid (4.26)



(IV-JH-15, IV-342)

Analog zu AAV 4.2 wurde das β -Cyclodextrin-Derivat **4.23** (0.10 g, 32.2 μmol , 1.0 eq.) in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und mit dem Imidazoliumsalz **2.69** (16.1 mg, 48.4 μmol , 1.5 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei 40 °C 48 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1) aufgereinigt. Das β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **4.26** (0.11 g, 32.0 μmol , 99%) konnte als Regioisomerengemisch im Verhältnis (1:1.1) als hellgelber, kristalliner Feststoff erhalten werden.

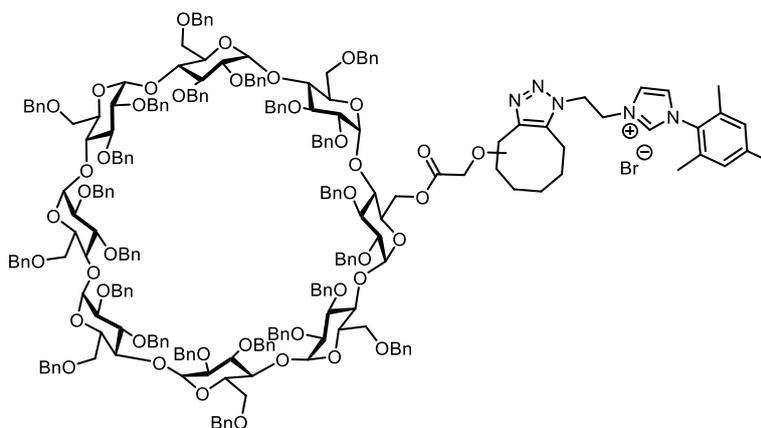
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.86 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 7.08-7.26 (m, 200 H), 6.96 (s br., 2 H), 6.95 (s br., 2 H), 6.77 (s br., 2 H), 6.74 (s br., 2 H), 5.35-5.44 (m, 4 H), 4.86-5.23 (m, 28 H), 4.70-4.77 (m, 12 H), 4.16-4.60 (m 56 H), 3.90-4.07 (m, 54 H), 3.79 (m, 4 H), 3.44-3.67 (m, 22 H), 3.37 (m, 2 H), 3.01 (m, 1 H), 2.76 (m, 1 H), 2.32 (s, 6 H), 2.05-2.12 (m, 2 H), 2.01 (s, 12 H), 1.43-1.75 (m, 8 H), 1.07-1.17 (m, 3 H), 0.83-0.90 (m, 7 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 168.7, 143.4, 140.3, 138.0-138.2, 137.7, 137.5, 137.1-137.3, 134.2, 133.5, 132.5, 129.6, 128.7, 125.9-127.4, 124.0, 122.3, 121.3, 98.5, 97.9, 97.5, 97.2, 79.9, 77.8, 74.4, 72.3, 71.6, 70.5, 68.3, 31.2, 30.9, 28.7, 28.4, 25.4, 23.8, 22.4, 21.9, 21.7, 20.0, 16.5, 14.4 13.1.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{206}\text{H}_{220}\text{N}_5\text{O}_{37}^+$ 3355.5482, gefunden: 3355.5482.

IR (Film): ν = 3031, 2922, 2865, 1716, 1496, 1454, 1358, 1271, 1204 cm^{-1} .

Darstellung von γ -Cyclodextrin-Imidazoliumbromid (4.27)



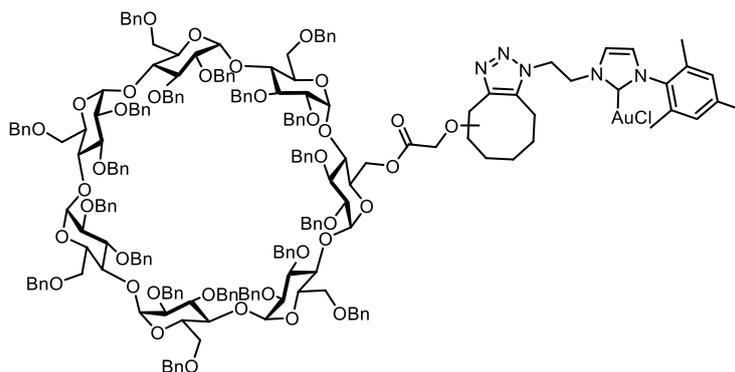
(IV-454)

Entsprechend der AAV 4.2 wurde das γ -CD-Derivat **4.24** (0.34 g, 0.10 mmol, 1.0 eq.) mit dem Imidazoliumsalz **2.69** (48.4 mg, 0.144 mmol, 1.5 eq.) in trockenem CH_2Cl_2 (5 mL) bei 40 °C zwei Tage umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Aufreinigung (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1$) wurde das γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **4.27** (0.10 g, 26.9 μmol , 28%) als Gemisch der beiden Regioisomere im Verhältnis 1:1.3 als hellgelber, kristalliner Feststoff isoliert.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{206}\text{H}_{220}\text{N}_5\text{O}_{37}^+$ 3355.5482, gefunden: 3355.5482.

IR (Film): $\nu = 3286, 3028, 1722, 1496, 1453, 1355, 1207 \text{ cm}^{-1}$.

Darstellung von β -Cyclodextrin-NHC-Gold(I)chlorid (**4.28**)



(IV-378)

Gemäß AAV 2.6 wurde das β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **4.26** (88.0 mg, 25.6 μmol , 1.7 eq.) in trockenem Dichlormethan (6 mL) mit Silber(I)oxid (3.5 mg, 15.1 μmol , 1.0 eq.) und Dimethylsulfidgold(I)chlorid (7.0 mg, 24.2 μmol , 1.6 eq.) versetzt. Nach 24 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in etwas Ethylacetat aufgenommen und in kaltem Pentan ausgefällt. Der gewünschte Goldkomplex **4.28** (62.0 mg, 17.3 μmol , 71%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.00-7.17 (m, 200 H), 6.58-6.84 (m, 8 H), 4.77-5.13 (m, 28 H), 4.61-4.69 (m, 16 H), 4.21-4.56 (m, 56 H), 3.80-3.93 (m, 50 H), 3.69 (m, 4 H), 3.34-3.52 (m, 24 H), 3.13 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.20 (s, 6 H), 2.05-2.12 (m, 2 H), 1.80-1.87 (m, 12 H), 1.30-1.55 (m, 8 H), 1.07-1.17 (m, 3 H), 0.83-0.90 (m, 7 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.6, 139.1, 138.0-138.2, 134.3, 129.5, 126.9-128.3, 98.2, 80.8, 78.6, 75.6, 72.6-73.2, 71.4, 69.2, 60.4, 56.4, 21.0, 17.7, 14.2.

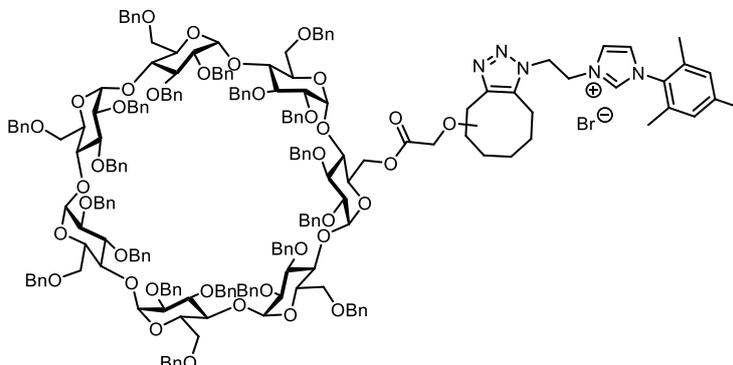
Es konnten nur wenige Kohlenstoffsignale im $^{13}\text{C-NMR}$ detektiert werden, da die Probenkonzentration zu gering war.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M-Cl}]^+$ $\text{C}_{206}\text{H}_{220}\text{O}_{37}\text{N}_5\text{Au}$ berechnet: 3551.5069, berechnet: 3551.5100.

IR (Film): ν = 3028, 2922, 2865, 1755, 1605 1496, 1453, 1356, 1260, 1206 cm^{-1} .

SpAAC in wässrigem Medium

Darstellung von β -Cyclodextrin-Imidazoliumbromid (**4.26**)



(IV-468)

Gemäß AAV 4.3 wurde das β -Cyclodextrin **4.23** (0.20 g, 64.5 μmol , 1.0 eq.) mit dem Azid-funktionalisiertem Imidazoliumsalz **2.69** (32.5 mg, 96.7 μmol , 1.5 eq.) in dest. H_2O (2 mL) gegeben und die Reaktion bei 40 °C drei Tage gerührt. Die Reaktion zeigte keinen Umsatz und die entsprechenden eingesetzten Komponenten wurden zurückerhalten. Die Verbindung **4.26** konnte nicht erhalten werden.

(IV-469)

Entsprechend der AAV 4.3 wurde das β -Cyclodextrin **4.23** (0.20 g, 64.5 μmol , 1.0 eq.) mit dem Azid-funktionalisiertem Imidazoliumsalz **2.69** (32.5 mg, 96.7 μmol , 1.5 eq.) in dest. H_2O (2 mL) mit Acetonitril (10 Vol%, 0.2 ml) gegeben und bei 40 °C gerührt. Nach drei Tagen wurde die Reaktion beendet und es wurden nur Spuren des Produktes **4.26** erhalten.

(IV-470)

Gemäß AAV 4.3 wurde das β -Cyclodextrin **4.23** (0.20 g, 64.5 μmol , 1.0 eq.) mit dem Azid-funktionalisiertem Imidazoliumsalz **2.69** (32.5 mg, 96.7 μmol , 1.5 eq.) in dest. H_2O (2 mL) mit Acetonitril (20 Vol%, 0.4 mL) gelöst und bei 40 °C drei Tage gerührt. Nach säulenchromatographischer Trennung (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 30:1$) konnte die Verbindung **4.26** (13 mg, 3.78 μmol , 6%) isoliert werden.

(IV-473)

Das β -Cyclodextrin-Derivat **4.23** (0.20 g, 64.5 μ mol, 1.0 eq.) wurde mit dem Azid-Imidazoliumsalz **2.69** (43.4 mg, 0.13 mmol, 2.0 eq.) in eine wässrige SDS-Lösung (20 mM, 2 mL) hinzugegeben und bei 50 °C 24 h gerührt. Da kein Umsatz zu sehen war, wurde Toluol (10 Vol%, 0.2 mL) hinzugegeben und für weitere zwei Tage gerührt. Die Reaktion wurde mit EtOAc (3 x 1 mL) extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Verbindung **4.26** konnte nicht erhalten werden.

Kapitel VI

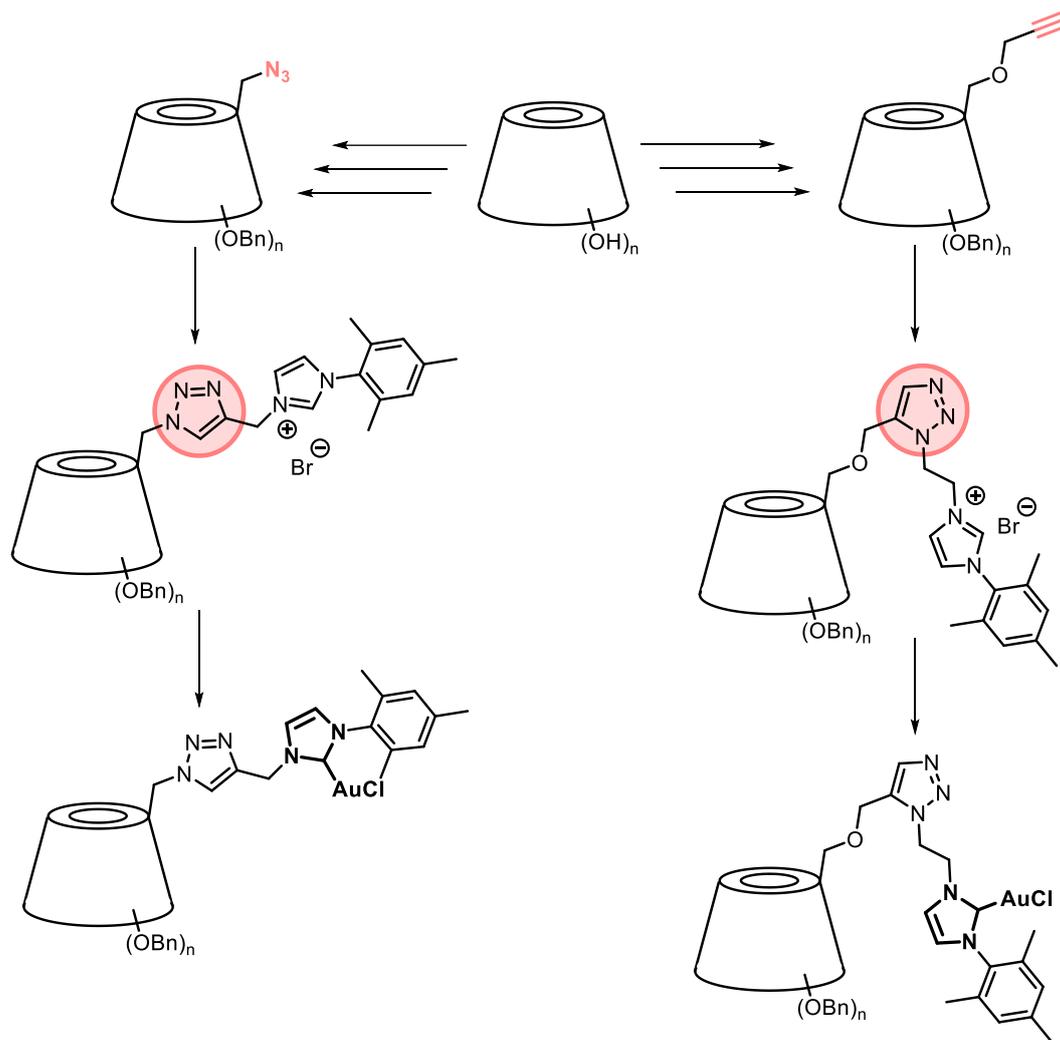
Zusammenfassung

Katalyse ist ein zentrales Forschungsgebiet der heutigen Chemie, da ein Großteil der chemischen Verbindungen in der chemischen Industrie durch katalytische Verfahren hergestellt werden. Daher ist die Entwicklung von neuartigen, reaktiven, selektiven sowie wiederverwendbare Katalysatorsystemen von großem Interesse. Vor allem die Verwendung von Goldkatalysatoren mit hydrophilen Liganden sowie die Anwendung der Mizellaren Katalyse in wässrigen Reaktionsmedium konnten in letzten Jahren erfolgreich in der Cycloisomerisierung von Allenen und Alkinen demonstriert werden.

Ziel dieser Doktorarbeit war daher die Synthese von Cyclodextrin-basierten NHC-Gold(I)-Komplexen. Ihre Reaktivität, Selektivität wie auch die Wiederverwendbarkeit konnten in diversen Gold-katalysierten Cyclisierungsreaktionen in organischen Lösungsmitteln sowie in wässrigen Reaktionsmilieu gezeigt werden.

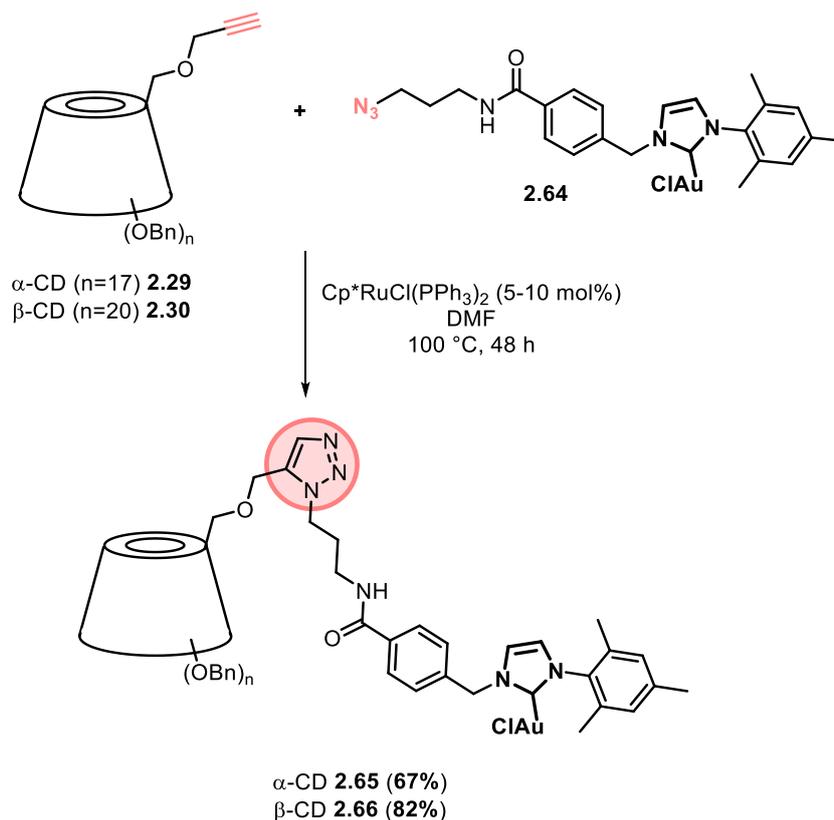
Kapitel II

In diesem Kapitel wurde die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition zur Synthese von Triazol-verknüpften Cyclodextrin-Imidazoliumsalzen untersucht. Dabei konnten ausgehend von nativen Cyclodextrinen erfolgreich zwei Synthesestrategien zur Verknüpfung von benzylierten Cyclodextrin-Derivaten mit funktionalisierten NHC-Vorläufern unter Verwendung des $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ -Katalysators präsentiert und die entsprechenden Darstellungen von zunächst benzylierten Cyclodextrin-basierten *N*-Heterocyclischen Carben-Gold(I)-Komplexen über die Transmetallierung vorgestellt werden (Schema 6.1).



Schema 6.1: Syntheserouten zur Darstellung diverser Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe.

Dabei konnte festgestellt werden, dass unter Einsatz des $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ -Katalysators nicht nur 1,5-Triazol-verknüpfte Verbindungen erhalten werden, sondern abhängig von den eingesetzten Komponenten auch reine 1,4-Triazol-verknüpfte Isomere sowie auch Regioisomerengemische gebildet werden können. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass auch *N*-Heterocyclische Carben-Goldkomplexe **2.64** mittels RuAAC auch bei höheren Temperaturen an die Cyclodextrin-Einheiten geknüpft werden können (Schema 6.2). Obwohl die Ruthenium-katalysierte Reaktion mit dem NHC-Vorläufer **2.58** nicht regioselektiv ablief und neben der 1,5-Triazol-verknüpften Cyclodextrin-Imidazoliumverbindung als Hauptisomer, auch das 1,4-Isomer gebildet wurde, konnte dies bei der Umsetzung der entsprechenden Goldkomplexes **2.64** nicht beobachtet werden. Hierbei wurden ausschließlich 1,5-Triazol-verknüpfte Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe **2.65** und **2.66** erhalten.



Schema 6.2: Ruthenium-katalysierte Darstellung der Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe **2.65** und **2.66**.

Die Hydrophilie der Goldkatalysatoren wurden anschließend durch die Debenzylierung der Cyclodextrin-Einheit erreicht. Die Abspaltung der Benzyl-Gruppen erfolgte in Gegenwart des Palladiumkatalysators Pd(OH)₂ unter Wasserstoffatmosphäre, wodurch wasserlösliche Cyclodextrin-Imidazoliumsalze erhalten werden konnten. Die Aurierung der Verbindungen konnte abschließend durch die *in-situ*-Erzeugung der Carbene mittels einer starken Base und Umsetzung mit Me₂SAuCl realisiert werden

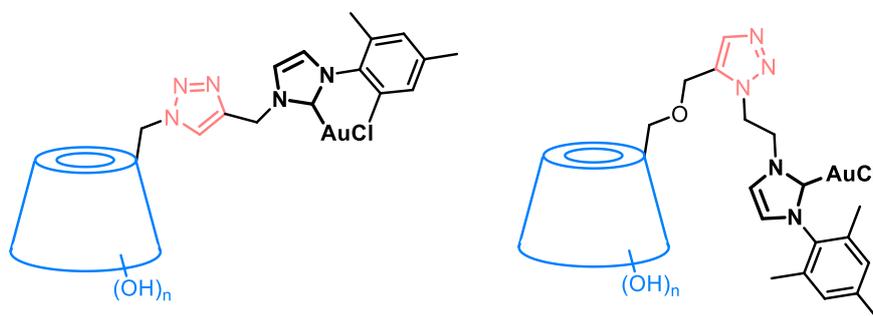
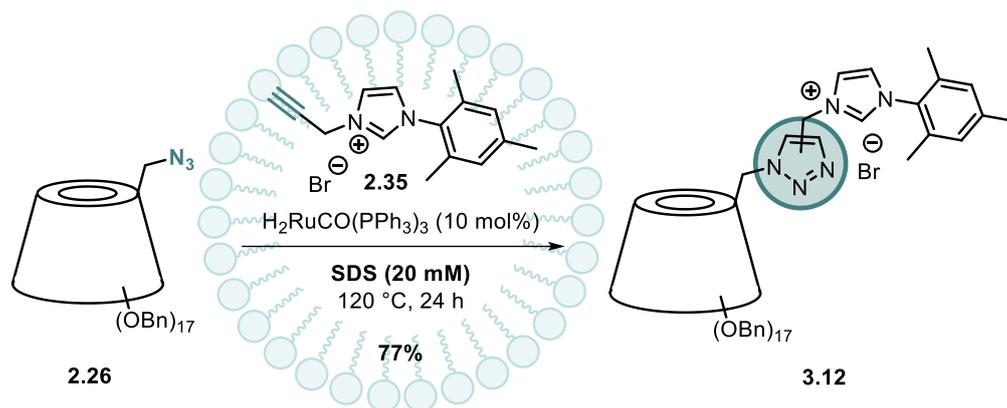


Abbildung 6.1: Wasserlösliche Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe.

Die katalytische Aktivität und Wiederverwendbarkeit der wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe konnte in der Cycloisomerisierung von Pent-4-insäure gezeigt werden, wobei die wasserlöslichen Goldkatalysatoren ohne Aktivierung durch ein Silberadditiv über drei Cyclen gute bis moderate Ausbeuten erzielt haben.

Kapitel III

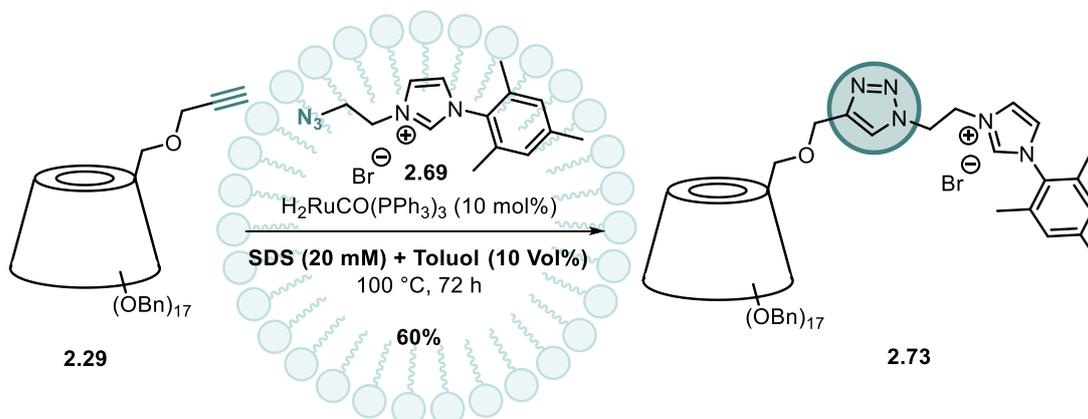
Unter Vermeidung von organischem Lösungsmittel konnte die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition in einem wässrigen Reaktionsmilieu erforscht werden. Dabei gelang die Synthese des Triazol-verknüpften Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **3.12** erfolgreich in der Mizellaren Katalyse unter Verwendung des Rutheniumkomplexes $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ in einer 20 mM SDS-Lösung.



Schema 6.3: Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition in einem wässrigen Medium.

Jedoch verlief die Reaktion nicht regioselektiv und das α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **3.12** konnte als Regioisomerenmisch erhalten werden.

Des Weiteren konnte ebenfalls die Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition des α -Cyclodextrin-Alkins **2.29** mit dem Azid-funktionalisierten Imidazoliumsalz **2.69** unter Einsatz des $\text{H}_2\text{RuCO}(\text{PPh}_3)_3$ -Katalysators in einer 20 mM SDS-Lösung mit 10 Vol% an Toluol als Lösungsmitteladditiv realisiert werden, wodurch ausschließlich der 1,4-Triazol-verknüpfte Cyclodextrin-NHC-Vorläufers **2.73** isoliert werden konnte.

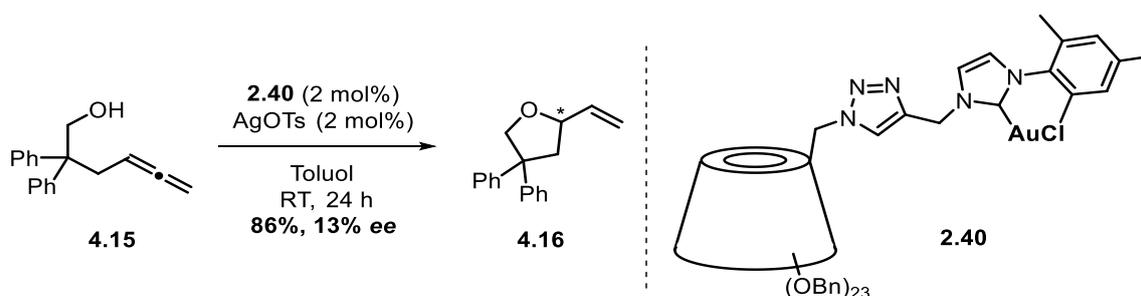


Schema 6.4: Ruthenium-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition in einem wässrigen Milieu.

Die Reaktion verlief unter hoher Regioselektivität. Daher wurde neben der Kupfer-katalysierten Methode zur Erzeugung der 1,4-disubstituierten Triazol-Verbindung eine Umsetzung auch in einem wässrigen Reaktionssystem mit einem Rutheniumkatalysator ermöglicht.

Kapitel IV

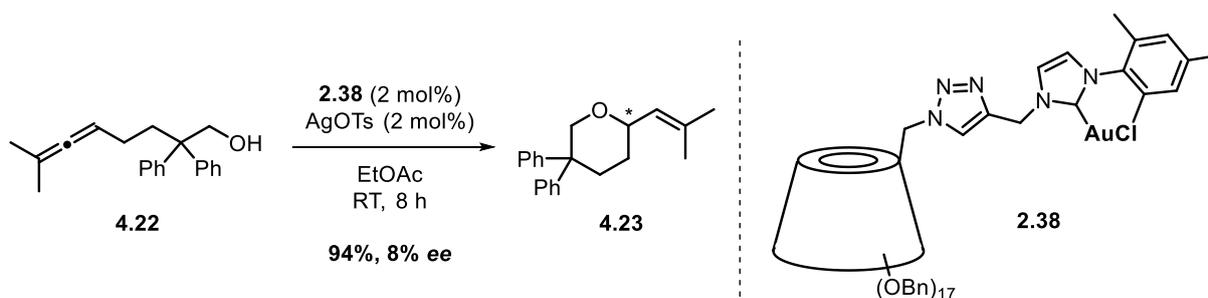
Ein wichtiger Teil der Arbeit war die Untersuchung der dargestellten Cyclodextrin-basierten Goldkomplexe auf ihre katalytische Aktivität sowie der Fähigkeit zur Übertragung der Stereoinformation. Zunächst wurden die benzylierten Cyclodextrin-Au(I)-Komplexe untersucht. In der enantioselektiven Hydroalkoxylierung des prochiralen γ -Hydroxyallens **4.15** konnte der γ -CD-NHC-Au(I)Cl **2.40** mit dem Silbersalz AgOTs in Toluol bei Raumtemperatur das Tetrahydrofuran **4.16** in einer Ausbeute von 86% und einem geringen Enantiomerenüberschuss von 13% liefern.



Schema 6.5: Hydroalkoxylierung des prochiralen Allens **4.15** mit dem Goldkomplex **2.40**.

Allerdings erzielte der wasserlösliche β -Cyclodextrin-NHC-Goldkatalysator **2.46** bei der Cycloisomerisierung in Wasser mit 5 mol% SDS bei 40 °C nur eine geringe Ausbeute von 18% und lieferte das Produkt nur als Racemat.

Die Gold-katalysierte Umsetzung des Hydroxyallens **3.22** verlief ebenfalls erfolgreich mit dem α -CD-NHC-Goldkomplex **3.38** sowie mit dem Silberadditiv AgOTs in Ethylacetat bei Raumtemperatur.



Schema 6.6: Hydroalkoxylierung des prochiralen Allens **4.22** mit dem Goldkomplex **2.38**.

Obwohl eine ausgezeichnete Ausbeute von 94% erzielt werden konnte, wurde nur ein geringer Enantiomerenüberschuss von 8% erreicht werden.

Insgesamt wurde mit den verwendeten Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen eine hervorragende Reaktivität festgestellt. Dagegen zeigte sich aber nur ein geringer Einfluss auf die Stereoselektivität, wodurch nur geringe Enantiomerenüberschüsse erhalten werden konnten.

Kapitel V

Der letzte Teil dieser Arbeit befasste sich mit der „strain-promoted“ Azid-Alkin-Cycloaddition. Diese erwies sich als eine geeignete Methode zur Verknüpfung von modifizierten Cyclodextrinen mit entsprechend funktionalisierten Imidazoliumsalzen, um dann Cyclodextrin-basierte NHC-Goldkomplexe darzustellen. Dabei konnte eine effiziente Synthesestrategie vorgestellt werden, bei der zunächst die Veresterung der Cyclooctinsäure mit monodebenzylierten Cyclodextrinen erfolgt und anschließend die Rindspannungs-induzierte 1,3-dipolare Cycloaddition mit einem Azid-funktionalisierten Imidazoliumsalz durchgeführt wird. Erfolgreich konnten so alle drei Cyclodextrine mit der Cyclooctinsäure verknüpft und zu Cyclodextrin-basierten NHC-Vorläufern umgesetzt werden. Abschließend konnte gezeigt werden, dass die Darstellung der entsprechenden Goldkomplexe problemlos über die Transmetallierung erfolgen kann. Hierbei wurde der β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **4.28** synthetisiert.

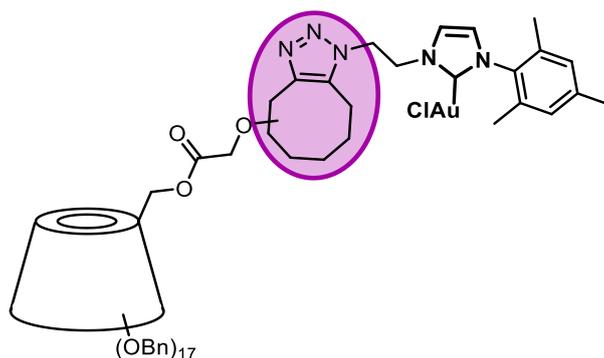


Abbildung 6.2: Struktur des β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **4.28**.

Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Name, Vorname
(Surname, first name)

Matrikel-Nr.
(Enrolment number)

Belehrung:

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.

Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.

Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.

Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

Official notification:

Any person who intentionally breaches any regulation of university examination regulations relating to deception in examination performance is acting improperly. This offence can be punished with a fine of up to EUR 50,000.00. The competent administrative authority for the pursuit and prosecution of offences of this type is the chancellor of the TU Dortmund University. In the case of multiple or other serious attempts at deception, the candidate can also be unenrolled, Section 63, paragraph 5 of the Universities Act of North Rhine-Westphalia.

The submission of a false affidavit is punishable.

Any person who intentionally submits a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to three years or a fine, Section 156 of the Criminal Code. The negligent submission of a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to one year or a fine, Section 161 of the Criminal Code.

I have taken note of the above official notification.

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)

Titel der Dissertation:
(Title of the thesis):

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.

I hereby swear that I have completed the present dissertation independently and without inadmissible external support. I have not used any sources or tools other than those indicated and have identified literal and analogous quotations.

The thesis in its current version or another version has not been presented to the TU Dortmund University or another university in connection with a state or academic examination.*

*Please be aware that solely the German version of the affidavit ("Eidesstattliche Versicherung") for the PhD thesis is the official and legally binding version.

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)