

**Entwicklung und Anwendung von
Cyclodextrin-modifizierten
NHC-Münzmetallkomplexen in organischen
Solventien und Wasser**

DISSERTATION

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

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

Katharina Terhorst, geb. Müller

aus Oberhausen

Dortmund, 2021

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2016 bis September 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. Klaus Jurkschat

Eingereicht am: 16.07.2021

FÜR MEINE ELTERN

“All our dreams can come true - if we have the courage to pursue them!”

WALT DISNEY

Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich bei meinem Doktorvater PROF. DR. NORBERT KRAUSE für die Möglichkeit bedanken, meine Promotion in seinem Arbeitskreis anzufertigen. Sein stetiges Interesse, seine Hilfsbereitschaft und seine guten Ratschläge haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke Herrn PROF. DR. KLAUS JURKSCHAT vielmals für die bereitwillige Übernahme des Koreferats für diese Dissertation.

Der NMR-Abteilung unter der Leitung von Herrn PROF. DR. WOLF HILLER danke ich für die NMR-spektroskopischen Messungen, ganz besonders hervorheben möchte ich dabei BENJAMIN KISSEL und JAN SCHONERT, die gerade zum Ende hin unzählige Messungen durchgeführt haben und es geschafft haben meine Moleküle im NMR schön aussehen zu lassen. Zudem danke ich SILVIA MARZIAN, EVA WIECZOREK und CHRISTIANE HEITBRINK für die massenspektroskopischen Analysen, auch wenn die Messungen nicht immer einfach waren. Mein großer Dank gilt außerdem STEPHANIE SCHULZ für die Hilfe bei der Durchführung der HPLC-Messungen und ihren unermüdlichen Einsatz gerade am Ende meiner Laborzeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei DR. LJUBA IOVKOVA, DR. ALEXANDRA BEHLER, ANDREAS HAMMER, SILVIA LESSING, HEIDI AUER und KATJA WEBER für die stetige Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei den verschiedensten Fragen. Ganz besonders hervorheben möchte ich KIM ALEXANDER VOGT und KERSTIN HAMMERSCHMIDT-ASSMANN (meine Arbeitskreis-Mutti). Sie waren immer zur Stelle, haben mich motiviert und hatten immer ein „offenes Ohr“ für die großen und kleinen Probleme.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen gegenwärtigen und ehemaligen Arbeitskollegen: NICOLAS JANKOWSKI, JOHANNES RATH, MAXIMILIAN DÜSER, ANJA WIEGAND, MATTHIAS MAWICK, MARTIN KÖRNER, VJOSA SHABANI, YANG ZHANG, MONIKA BALLMANN, LAURA SASSENSCHIEDT, JUSTIN SCHIEVEN und HÜLYA SAK. Vielen Dank für die schöne Zusammenarbeit und das tolle Arbeitsklima.

Vor allem möchte ich mich bei meiner Lieblingsarbeitskollegin und Freundin INDRE VERSINSKAITE bedanken. Du hast mich immer motiviert, mich aufgemuntert (wenn die Synthese oder Analytik mal wieder nicht so wollte wie ich) und mich bei fachlichen Fragen immer unterstützt. Außerdem warst du für jeden Spaß zu haben. Vielen Dank, dass du diese Promotion mit mir durchgestanden hast. Ich hätte mir niemanden Besseren dafür vorstellen können.

Ein weiterer Dank gilt meinen Bachelorstudenten NISRINE JAHMIDI-AZIZI und SEHER ALTUNTAS ebenso wie meiner Auszubildenden MAIKE WOLTERS. Außerdem möchte ich mich noch bei allen meinen

Praktikanten MAREN ELLINGHAUS, TIMO FORSBACH, DAVID OCKLENBURG, LAURA SASSENSCHEIDT, GEORG GOEBEL, PAUL KOSSMANN und NISRINE JAHMIDI-AZIZI für ihre Unterstützung bedanken.

Zudem möchte ich mich noch bei meinen Korrekturlesern bedanken, die mir beim Anfertigen dieser Arbeit eine große Hilfe waren.

Bei meinen FREUNDEN aus dem Studium, ganz besonders bei HANNE BRAUN STREB, CARINA CUPIAL und VANESSA GEBHARD, möchte ich mich für die schönen Jahre in Dortmund bedanken. Für die vielen gemeinsamen Stunden im Praktikum (ob als Studenten oder Betreuer), für die Glühweinabende auf dem Weihnachtsmarkt und vor allem für die chemiefreien Ablenkungen am Wochenende.

Ein riesiger Dank gebührt meinen ELTERN, die mir während meines gesamten Studiums und meiner Promotion immer mit genügend Motivation und Unterstützung beigestanden haben. Ihr habt an mich geglaubt, selbst wenn ich es mal nicht gemacht habe. Ich weiß nicht wie oft ihr die Daumen gedrückt habt oder mich in stressigen Zeiten aufgebaut habt. Ich konnte euch jederzeit mit all meinen Problemen anrufen und mich immer auf euch verlassen. Danke, dass ihr mir auf diesem Weg so bedingungslos geholfen habt. Danke für ALLES.

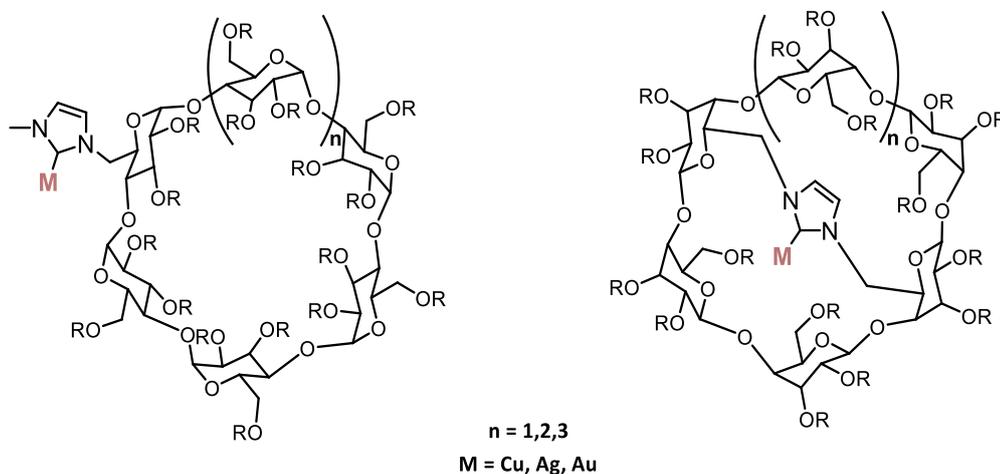
Auch meinen GROßELTERN möchte ich mich für ihre uneingeschränkte Unterstützung bedanken. Ihr habt mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden, sei es mit aufmunternden Worten, Motivation oder Essenspaketen. Ebenso möchte ich mich bei meinen SCHWIEGERELTERN bedanken, die mich immer tatkräftig unterstützt und mir den Rücken gestärkt haben.

Der größte Dank gilt meinem Ehemann MICHA. Danke, dass du immer für mich da warst. Du hast mich motiviert, mich in schlechten Zeiten wieder aufgebaut und mich jederzeit unterstützt, selbst wenn ich mal wieder zickig war. Ohne dich hätte ich es nicht geschafft.

VIELEN DANK!

Kurzfassung

Bei der Entwicklung von neuen Syntheseverfahren spielt die Nachhaltigkeit eine bedeutende Rolle in der organischen Chemie. Es wird vermehrt auf die Verbesserung der Energieeffizienz, die Reduzierung der Abfallproduktion sowie den Einsatz von nachwachsenden Rohstoffen geachtet. Eine gute Möglichkeit diese Punkte zu vereinen stellen Cyclodextrin-basierte NHC-Metallkatalysatoren dar. Chemische Reaktionen können durch den Einsatz von Katalysatoren sowohl beschleunigt als auch selektiv gesteuert werden. Aus diesem Grund sollten im Rahmen dieser Doktorarbeit verschiedene Katalysatorsysteme entwickelt werden. Die synthetisierten Katalysatoren setzen sich aus einer Cyclodextrin-Einheit und einem NHC-Metallkomplex zusammen. Als Basis wurden dafür drei verschiedene Cyclodextrine - α -, β - und γ -Cyclodextrin – eingesetzt. Die NHC-Liganden wurden über zwei verschiedene Struktur motive an das Cyclodextrin gekoppelt. Als Metalle wurden die Münzmetalle – Kupfer, Silber und Gold – verwendet. Auf diesem Wege konnte eine Vielzahl unterschiedlicher Katalysatoren auf der Basis von Cyclodextrinen erhalten werden. Die Katalysatoren wurden anschließend bei der Cycloisomerisierung eines prochiralen δ -Hydroxyallens auf ihre katalytische Aktivität und Enantioselektivität hin überprüft.

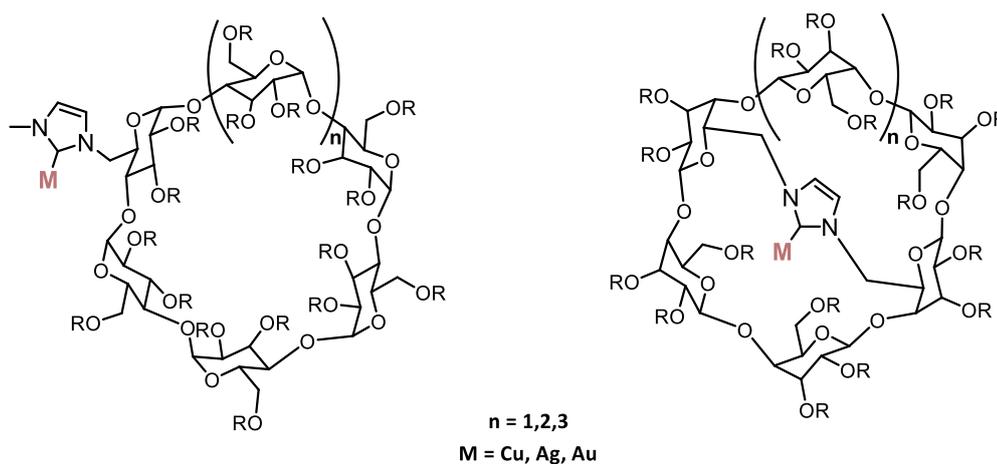


Ein weiterer Fokus wurde auf die Wiederverwendbarkeit der Katalysatoren gelegt, wodurch die Nachhaltigkeit der Katalyse weiter gesteigert werden kann. Hierbei wird versucht, Katalysatoren so zu entwickeln, dass sie nach der Reaktion vom Produkt abgetrennt und erneut eingesetzt werden können. Dies ist durch die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel möglich. So kann das hydrophobe Produkt durch Extraktion aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden, während der hydrophile Katalysator im wässrigen Reaktionsmedium zurückbleibt. Die Kombination von Cyclodextrinen mit NHC-Metallkomplexen stellt hierfür eine sehr vielversprechende Möglichkeit

dar. Somit sollten in dieser Arbeit wasserlösliche Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe entwickelt und synthetisiert werden. Ferner wurden erste Untersuchungen zu der katalytischen Aktivität, der Enantioselektivität und der Wiederverwendbarkeit dieser Katalysatoren durchgeführt. Hierfür wurde die Lactonisierung einer allenischen Carbonsäure unter Verwendung von Wasser als Lösungsmittel betrachtet.

Abstract

Sustainability plays a significant role in the development of new synthetic-processes in organic chemistry. Increasing attention is being paid to improving energy efficiency, reducing waste production and using renewable raw materials. Cyclodextrin-based NHC-metal complexes represent a good way to combine these topics. Chemical reactions can be both accelerated and selectively controlled using catalysts. For this reason, various catalyst systems were developed as part of this thesis. The synthesized catalysts were composed of a cyclodextrin unit and an NHC-metal complex. Three different cyclodextrins - α -, β - and γ -cyclodextrin - were used as a basic compound for this purpose. The NHC-ligands were coupled to the cyclodextrin *via* two different structural motifs. As metals, the coinage metals - copper, silver and gold - were used. In this way, a variety of different cyclodextrin-based catalysts were obtained. The catalysts were tested for their catalytic activity and enantioselectivity in the cycloisomerization of a prochiral δ -hydroxyallene.



Another focus was placed on the recyclability of the catalysts, which can further increase the sustainability. Catalysts are nowadays designed in such a way that they can be separated from the product after the reaction allowing the reuse of the catalyst. This can be achieved by using water as a solvent. Thus, the hydrophobic product can be removed from the reaction mixture by extraction, while the hydrophilic catalyst remains in the aqueous reaction medium. The combination of cyclodextrins with NHC-metal complexes represents a very promising possibility for this purpose. Thus, water-soluble cyclodextrin-NHC gold-complexes were designed and synthesized in this work. Furthermore, first investigations on the catalytic activity, enantioselectivity and reusability of these catalysts were carried out. For this purpose, the lactonization of an allenic carboxylic acid in water as solvent was considered.

Erläuterungen

Im Text sind hochgestellte arabische Ziffern Literaturhinweise. Nummern von Verbindungen sind sowohl im Text als auch in den Formelzeichnungen fett gedruckt. Die im Experimentellen Teil benutzen Abkürzungen (KM-...) bezeichnen die Versuchsnummern im Laborjournal. Eine Auflistung, der im Text und in den Formelzeichnungen verwendeten Abkürzungen, ist folgend aufgeführt:

°C	Grad Celsius	DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Ac	Acetyl	DMSO	Dimethylsulfoxid
Ar	Aromat	EA	Ethylacetat
Bn	Benzyl	<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
Bz	Benzoyl	<i>eq.</i>	Äquivalent(e)
<i>cap</i>	<i>capped</i> - überbrückt	ESI	Elektrospray-Ionisation
CH	Cyclohexan	Et	Ethyl
CD	Cyclodextrin	eV	Elektronenvolt
CGTase	Cyclodextrin Glycosyltransferase	g	Gramm
δ	chemische Verschiebung	GC	Gaschromatographie
d	Tag(e)	h	Stunde(n)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	HBF	Tetrafluoroborsäure
DC	Dünnschichtchromatographie	Hex	Hexan
DCM	Dichlormethan	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
DHP	Dihydropyran	HRMS	High resolution mass spectroscopy
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	Hz	Hertz
Dipp	2,6-Diisopropylphenyl	nm	Nanometer
<i>iPr</i>	Isopropyl	NMR	Kernmagnetische Resonanz

IR	Infrarotspektroskopie	Nu	Nucleophil
<i>J</i>	Kopplungskonstante	<i>p</i>	<i>para</i>
kat.	katalytisch	Ph	Phenyl
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid	ppm	parts per million
L	Liter oder Ligand in Abbildungen	quant.	Quantitativ
LDA	Lithiumdiisopropylamid	R	Rest
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid	RT	Raumtemperatur
Lsg.	Lösung	S	Substrat
M	Mol/Liter oder Metall in Abbildungen	T	Temperatur
<i>m</i>	<i>meta</i>	t	Zeit
Me	Methyl	<i>t</i>	tert
MeCN	Acetonitril	<i>tag</i>	<i>tagged</i> - monosubstituiert
Mes	Mesityl	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium-fluorid
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
mg	mg	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
MHz	Megahertz	Tf	Trifluormethansulfonat (Triflat)
min	Minute(n)	TFA	Trifluoressigsäure
μL	Mikroliter	THF	Tetrahydrofuran
mmol	Millimol	TOF	Turnover Frequency
μmol	Mikromol	TON	Turnover Number
mol%	Molprozent	TPPTS	Trinatrium-3,3',3''-phosphin-triyltribenzolsulfonat
Ms	Mesyl (Methansulfonyl)	Ts	Tosyl (<i>para</i> -Toluol-sulfonyl)
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	UV	Ultraviolett
NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben		

Inhalt

1. EINLEITUNG	1
1.1. CYCLODEXTRINE	2
1.1.1. SYNTHESE VON CYCLODEXTRINEN	2
1.1.2. GESCHICHTE DER CYCLODEXTRINE	4
1.1.3. EIGENSCHAFTEN DER CYCLODEXTRINE	7
1.1.4. ANWENDUNG VON CYCLODEXTRINEN	9
1.2. CARBENE	20
1.2.1. GESCHICHTE DER CARBENE	20
1.2.2. EIGENSCHAFTEN DER CARBENE	22
1.2.3. <i>N</i> -HETEROCYCLISCHE CARBENE (NHCs)	27
1.2.4. SYNTHESE VON UNGESÄTTIGTEN UND GESÄTTIGTEN IMIDAZOLIUMSALZEN ALS VORSTUFE DER NHCs	31
1.2.5. SYNTHESE VON NHC-METALLKOMPLEXEN	35
1.2.6. EIGENSCHAFTEN VON NHC-METALLKOMPLEXEN	38
1.3. MÜNZMETALLE	42
1.3.1. EINFÜHRUNG IN DIE MÜNZMETALLE	42
1.3.2. KUPFER IN DER KATALYSE	43
1.3.3. ANWENDUNGSBEISPIELE ZU KUPFER IN DER KATALYSE	44
1.3.4. SILBER IN DER KATALYSE	46
1.3.5. ANWENDUNGSBEISPIELE ZU SILBER IN DER KATALYSE	47
1.3.6. GOLD IN DER KATALYSE	49
1.3.7. ANWENDUNGSBEISPIELE ZU GOLD IN DER KATALYSE	54
2. ENTWICKLUNG UND SYNTHESE VON NHC-METALLKOMPLEXEN AUF BASIS VON CYCLODEXTRINEN	59
2.1. ZIELSETZUNG	60
2.2. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	62
2.2.1. SYNTHESE DER MONOSUBSTITUIERTEN CYCLODEXTRIN-IMIDAZOLIUMSALZE	62
2.2.2. SYNTHESE DES ÜBERBRÜCKTEN CYCLODEXTRIN-IMIDAZOLIUMSALZES	73
2.2.3. SYNTHESE DER CYCLODEXTRIN-BASIERTEN MONOSUBSTITUIERTEN NHC-METALLKOMPLEXE	84
2.2.4. SYNTHESE DER CYCLODEXTRIN-BASIERTEN ÜBERBRÜCKTEN NHC-METALLKOMPLEXE	99
2.3. ZUSAMMENFASSUNG	127
2.4. EXPERIMENTELLER TEIL	130
2.4.1. VORBEMERKUNGEN	130
2.4.2. ARBEITSVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN	133
3. UNTERSUCHUNGEN ZUR KATALYTISCHEN AKTIVITÄT DER CYCLODEXTRIN-NHC-MÜNZMETALLKOMPLEXE	179
3.1. EINLEITUNG	180
3.1.1. ALLENE	180
3.1.2. CHIRALITÄT UND ENANTIOSELEKTIVE KATALYSE	183
3.2. ZIELSETZUNG	189
3.3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	190
3.3.1. SYNTHESE DES Δ -HYDROXYALLENS 2.65	190

3.3.2.	UNTERSUCHUNGEN ZUR KATALYTISCHEN AKTIVITÄT UND SELEKTIVITÄT DER GOLDKATALYSATOREN	191
3.3.3.	UNTERSUCHUNGEN ZUR KATALYTISCHEN AKTIVITÄT DER SILBER- UND KUPFERKATALYSATOREN	208
3.4.	ZUSAMMENFASSUNG	212
3.5.	EXPERIMENTELLER TEIL	215
3.5.1.	ARBEITSVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN	215

4. DARSTELLUNG VON WASSERLÖSLICHEN CYCLODEXTRIN-BASIERTEN

<u>NHC-GOLDKOMPLEXEN</u>	225	
4.1. EINLEITUNG	226	
4.2. ZIELSETZUNG	231	
4.3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	232	
4.3.1.	SYNTHESE DES WASSERLÖSLICHEN, MONOSUBSTITUIERTEN A-CYCLODEXTRIN-BASIERTEN GOLDKOMPLEXES	232
4.3.2.	SYNTHESE VON WASSERLÖSLICHEN CYCLODEXTRIN-BASIERTEN NHC-GOLDKOMPLEXEN	242
4.4. ZUSAMMENFASSUNG	255	
4.5. EXPERIMENTELLER TEIL	256	
4.5.1.	ARBEITSVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN	256

5. UNTERSUCHUNGEN ZUR KATALYTISCHEN AKTIVITÄT DER WASSERLÖSLICHEN

<u>CYCLODEXTRIN-NHC-GOLDKOMPLEXE</u>	277	
5.1. ZIELSETZUNG	278	
5.2. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	280	
5.2.1.	SYNTHESE DER ALLENISCHEN CARBONSÄURE 5.1	280
5.2.2.	UNTERSUCHUNGEN ZUR KATALYTISCHEN AKTIVITÄT UND SELEKTIVITÄT DER WASSERLÖSLICHEN GOLDKATALYSATOREN	283
5.3. ZUSAMMENFASSUNG	291	
5.4. EXPERIMENTELLER TEIL	293	
5.4.1.	ARBEITSVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN	293

6. RESÜMEE

6.1. KAPITEL 2 - ENTWICKLUNG UND SYNTHESE VON NHC-METALLKOMPLEXEN AUF BASIS VON CYCLODEXTRINEN	302
6.2. KAPITEL 3 - UNTERSUCHUNGEN ZUR KATALYTISCHEN AKTIVITÄT DER CYCLODEXTRIN-NHC-MÜNZMETALLKOMPLEXE	306
6.3. KAPITEL 4 – DARSTELLUNG VON WASSERLÖSLICHEN CYCLODEXTRIN-BASIERTEN NHC-GOLDKOMPLEXEN	308
6.4. KAPITEL 5 – UNTERSUCHUNGEN ZUR KATALYTISCHEN AKTIVITÄT DER WASSERLÖSLICHEN CYCLODEXTRIN-NHC-GOLDKOMPLEXE	310



1. Einleitung



1.1. Cyclodextrine

1.1.1. Synthese von Cyclodextrinen

Cyclodextrine (kurz: CD) sind ringförmige Makromoleküle und gehören zu der Familie der Oligosaccharide. Sie finden in vielen Bereichen der Chemie Anwendung, wie zum Beispiel in der Nahrungsmittelindustrie, der Pharmazie oder der Katalyse.

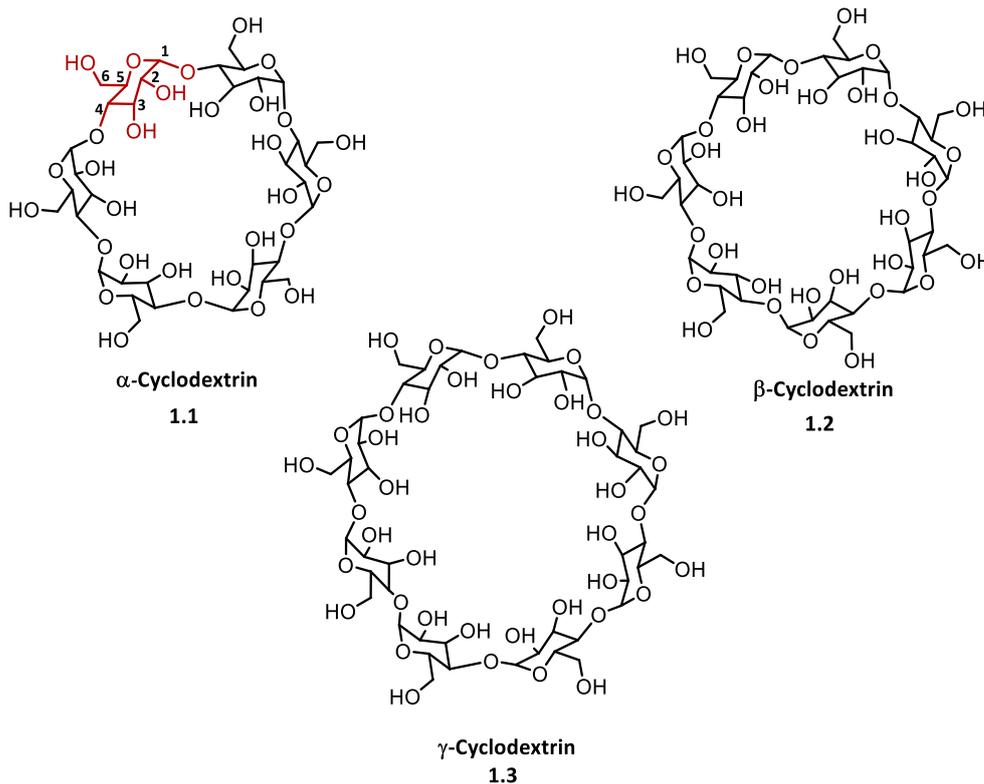


Abbildung 1.1: Strukturen der drei wichtigsten Cyclodextrine, rot: α -1,4-glycosidisch verknüpfte Glucoseeinheit.

Wie in Abbildung 1.1 zu sehen ist, setzen sich Cyclodextrine aus mehreren Glycosepyranoseeinheiten zusammen, die α -1,4-glycosidisch miteinander verknüpft sind. Es gibt verschiedene Cyclodextrine, die sich in der Anzahl ihrer Glucoseeinheiten unterscheiden. Die drei bekanntesten sind α -Cyclodextrin mit sechs Glucosebausteinen, β -Cyclodextrin mit sieben und γ -Cyclodextrin mit acht Bausteinen.¹ Es existieren jedoch auch weitere Cyclodextrine mit deutlich mehr Glucoseeinheiten. Bereits 1965 vermuteten FRENCH *et al.*, dass es Cyclodextrine mit einer Ringgröße von 12 Bausteinen gibt.² Mittlerweile konnten bereits Cyclodextrine mit 21

¹ G. Crini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940–10975.

² A. O. Pulley, D. French, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1961**, *5*, 11–15.

Glycosepyranoseeinheiten isoliert werden.^{3,4} Diese sind jedoch weitestgehend unerforscht und haben bis jetzt keine industrielle Verwendung gefunden.⁵ Biotechnologisch werden die Makrozyklen, durch den enzymatischen Abbau von Stärke gewonnen. Als Quellen für die Stärke dienen Kartoffeln, Mais oder Weizen. Die eingesetzten Enzyme werden aus den Bakterienstämmen *Bacillus amylobacter*, *Bacillus macerans* und *Bacillus circulans* isoliert.^{6,7} Das isolierte Enzym fungiert als Cyclodextrin-Glycosyltransferase (kurz CGTase). Es zerschneidet den, in der Stärke vorhandenen, helikalen Amylose-Strang und verknüpft die Enden zu den cyclischen Oligosacchariden. Hierbei kann es zur Bildung von unterschiedlichen Ringgrößen kommen.⁸ Industriell gesehen ist es enorm wichtig, die Cyclodextrine möglichst sortenrein zu produzieren, da die einzelnen Cyclodextrine unterschiedliche Einsatzgebiete haben.⁹ Aufgrund dessen wurde für die gezielten Synthese eines bestimmten Cyclodextrins maßgefertigte Enzyme entwickelt (Abbildung 1.2).¹⁰ Diese sind in der Lage, selektiv das gewünschte Cyclodextrin zu produzieren.

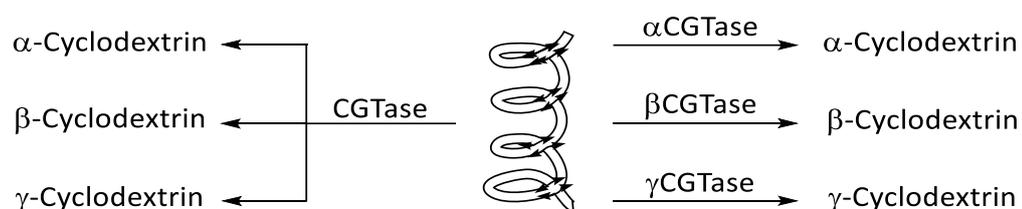


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung der Cyclodextrin-Herstellung durch maßgefertigte Enzyme.

Um bei der Produktion neben der Reinheit auch noch die Ausbeute zu erhöhen, werden im Herstellungsprozess bestimmte Komplexbildungsreagenzien zugeführt. Cyclodextrine sind bedingt durch ihre Struktur dazu in der Lage, Wirt-Gast-Komplexe auszubilden, was im späteren Verlauf dieser Arbeit noch genauer erklärt wird. Sie weisen einen Hohlraum auf, in welchen sich organische Substanzen einlagern können. Diese Fähigkeit wird bei der sortenreinen Produktion ausgenutzt. Aufgrund ihrer Anzahl an Glucoseeinheiten weisen die einzelnen Cyclodextrine unterschiedlich große Hohlräume auf. Im Herstellungsprozess können nun Additive hinzugegeben werden, die mit dem Cyclodextrin einen schwerlöslichen Komplex ausbilden, wie zum Beispiel

³ T. Endo, H. Nagase, H. Ueda, S. Kobayashi, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 532–536.

⁴ I. Miyazawa, H. Ueda, H. Nagase, T. Endo, S. Kobayashi, T. Nagai, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1995**, *3*, 153–162.

⁵ H. Dodziuk, *J. Mol. Struct.* **2002**, *614*, 33–45.

⁶ A. Biber, G. Antranikian, E. Heinzle, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *59*, 609–617.

⁷ H. Bender, *Carbohydr. Res.* **1990**, *206*, 257–267.

⁸ W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 344–362; *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 343–361.

⁹ Claudia Borchard-Tuch, *ChiuZ* **2005**, *39*, 137–139.

¹⁰ A. Behr, T. Seidensticker, *Einführung in die Chemie nachwachsender Rohstoffe*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2018**.

1-Decanol (α -Cyclodextrin), Toluol (β -Cyclodextrin) und Cyclohexadec-8-en-1-on (γ -Cyclodextrin). Die Reagenzien sind in Abbildung 1.3 aufgeführt.¹¹

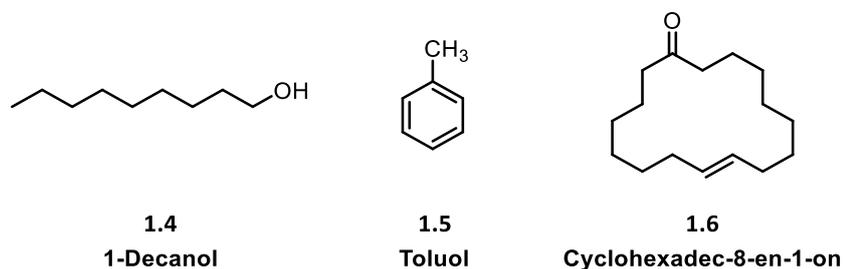


Abbildung 1.3: Komplexierungsreagenzien der Cyclodextrine.¹¹

Die oben erwähnten Reagenzien lagern sich während des Herstellungsprozesses in das Cyclodextrin ein und der neu gebildete Komplex kann durch Fällung aus der Reaktionslösung entfernt werden. Dies hat zur Folge, dass es zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes kommt. Durch erneute Bildung des Einlagerungskomplexes stellt das System das Gleichgewicht wieder her und neues Produkt wird gebildet. Aus diesem Grund ist es möglich, die Cyclodextrine mit guten Ausbeuten zu isolieren.

1.1.2. Geschichte der Cyclodextrine

Die Geschichte der Cyclodextrine begann im späten 19ten Jahrhundert. ANTOINE VILLIERS entdeckte im Jahre 1891, dass bei der Fermentation von Kartoffelstärke durch Bakterien (*Bacillus amylobacter*) nicht ausschließlich die üblichen Abbauprodukte entstanden, sondern zudem noch ein anderes kristallines Nebenprodukt.¹² Er entdeckte so die Cyclodextrine. Es war ihm möglich, das neuartige Abbauprodukt zu isolieren und zu untersuchen. Er war aber nicht in der Lage, es genau zu charakterisieren.¹³ Er nannte das kristalline Produkt *Cellulosine*, da es ein ähnliches Verhalten zu Cellulose aufwies.¹⁴ VILLIERS gelang es durch Veränderung seiner Experimente noch ein weiteres Abbauprodukt zu erhalten, wodurch er α - und β -Cyclodextrin isolieren konnte.¹⁵

Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts entdeckte auch FRANZ SCHARDINGER, der sich ebenfalls mit dem Abbau von Stärke und Chemie befasste, die *Cellulosine*. Im Jahre 1903 stellte er fest, dass die

¹¹ G. Wenz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 803–822; *Angew. Chem.* **1994**, 106, 851–870.

¹² A. Villiers, *Bull. Soc. Geol. Fr.* **1891**, 45, 468.

¹³ A. Villiers, *C.R. Aca d. Sci.* **1891**, CXII, 435.

¹⁴ A. Villiers, *Bull. Soc. Geol. Fr.* **1891**, 46, 470.

¹⁵ A. Villiers, *C.R. Aca d. Sci.* **1891**, CXII, 536.

Produkte nur beim Abbau von stärkehaltigen Medien durch Mikroorganismen entstehen.¹⁶ Ihm gelang es, den Bakterienstamm (*Bacillus macerans*) zu isolieren und eine zehnmal höhere Ausbeute gegenüber VILLIERS zu erhalten.¹⁷ Zwischen 1905 und 1911 gelang es ihm, nicht nur umfassende Informationen über die Synthese und die Trennung der zwei *Cellulosine* zu erstellen, sondern auch noch ihr Lösungsverhalten in wässrigen und organischen Medien zu untersuchen.¹⁸ Außerdem konnte er durch einen Iodversuch (LANDOLD-Reaktion) nachweisen, dass es sich um zwei verschiedene kristalline Substanzen handelte. Bei diesem Versuch zeigte sich, dass eine Substanz grau-grüne Komplexe mit Iod bildete, während bei der anderen violett-braune Komplexe entstanden.¹⁹ Er benannte die *Cellulosine* in α -Dextrin und β -Dextrin um.²⁰ Zudem war er erste Wissenschaftler, der die Fähigkeit der Dextrine, die Ausbildung von Komplexen, erkannte. Bis in die 70er Jahre wurden die Dextrine ihm zu Ehren noch SCHARDINGER-Dextrine genannt.

Von 1911 an wiederholte HANS PRINGSHEIM die Experimente von SCHARDINGER und kam zu ähnlichen Ergebnissen. Er zeigte, dass die Dextrine zwar löslich in Wasser sind, jedoch nicht in Chloroform oder Alkohol und dass sie keine Kupferreagenzien (FEHLING-Probe) reduzieren.²¹ PRINGSHEIM stellte abschließend die Vermutung auf, dass α -Dextrin sich aus vier und β -Dextrin sich aus fünf Glucosebausteinen zusammensetzt.²² Zur gleichen Zeit versuchte auch der Schweizer Chemiker PAUL KARRER die Dextrine weiter zu untersuchen. Er stellte als erster die Vermutung auf, dass die einzelnen Bausteine α -1,4-glycosidisch miteinander verknüpft sind.^{23,24} Es gelang jedoch keinem von beiden, die cyclische Struktur der Dextrine aufzuklären.

Dies gelang erst dem deutschen Chemiker KARL FREUDENBERG, welcher ab 1935 die SCHARDINGER-Dextrine sehr ausführlich untersuchte. Er publizierte im selben Jahr einen Methodenplan, nach dem die Dextrine isoliert werden können. Um noch genauere Aussagen über die Struktur der Dextrine treffen zu können, führte eine kryoskopische Molmassenbestimmung durch. FREUDENBERG vermutete daraufhin, dass das α -Dextrins aus fünf und das β -Dextrins aus sechs Glucoseeinheiten besteht.²⁵ Einige Jahre später konnte er beweisen, dass die Dextrine eine cyclische Struktur aufweisen. So bestätigten seine Untersuchungen ebenfalls die Vermutungen

¹⁶ F. Schardinger, *Z. Unters. Nahr.-Genussm.* **1903**, 865–880.

¹⁷ F. Schardinger, *Wiener klinische Wochenschrift* **1904**, 207.

¹⁸ F. Schardinger, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Infektionskrankheiten* **1905**, XIV, 772.

¹⁹ F. Schardinger, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Infektionskrankheiten* **1909**, 98.

²⁰ F. Schardinger, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Infektionskrankheiten* **1911**, 188.

²¹ H. Pringsheim, A. Langhans, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 2533–2546.

²² H. Pringsheim, A. Beiser, *Biochem. Z.* **1924**, 336–343.

²³ P. Karrer, C. Nägeli, *HCA* **1921**, 4, 169–173.

²⁴ P. Karrer, C. Nägeli, *HCA* **1921**, 4, 185–202.

²⁵ K. Freudenberg, R. Jacobi, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 518, 102–108.

von KARRER: die α -1,4-glycosidische Verknüpfung der Cyclodextrine.²⁶ FREUDENBERG war der Erste, der einen hydrophoben Hohlraum im Inneren des Cyclodextrins vermutete und somit die Fähigkeit zur Ausbildung möglicher Einschlussverbindungen erkannte.^{27,28} Nach diesen Erkenntnissen überarbeitete er noch einmal seinen Methodenplan zur Synthese der Cyclodextrine und konnte auf diesem Wege nahezu reines β -Cyclodextrin erhalten.²⁹ Zwischen 1948 und 1950 entdeckte er das γ -Cyclodextrin und stellte die Vermutung auf, dass es auch noch größere Cyclodextrine mit neun bis zehn Glucosebausteinen gibt.³⁰

Zeitgleich zu FREUDENBERG untersuchte auch der amerikanische Wissenschaftler DEXTER FRENCH die Cyclodextrine. Bedingt durch die hohe Molmasse der Cyclodextrine fand er die von FREUDENBERG verwendete kryoskopische Methode zur Molmassenbestimmung zu ungenau. Er zog die Röntgenstrukturanalyse vor. So konnte er die Molmasse und die genaue Anzahl an Glucoseeinheiten (sechs für α -CD und sieben für β -CD) bestimmen.³¹ In den 1950er Jahren gelang es ihm, die exakte Struktur von γ -Cyclodextrin aufzuzeigen und er erforschte das Löslichkeitsverhalten der verschiedenen Cyclodextrine in Wasser.³² Ende der 50er Jahre untersuchte FRENCH zusammen mit seinen Mitarbeitern Cyclodextrine, die bis zu zwölf Glucoseeinheiten aufweisen.³³

TILDEN und HUDSON publizierten 1942, dass die Cyclodextrine über den enzymatischen Abbau von Stärke durch Mikroorganismen erhalten werden und nannten das dabei eingesetzte Enzym Cyclodextrin-Glycosyltransferase. Außerdem untersuchten sie die optimalen Bedingungen zum enzymatischen Abbau und ermittelten den Einfluss des pH-Werts und der Temperatur.^{34,35}

FRIEDRICH CRAMER, ein ehemaliger Student von FREUDENBERG, stellte in den frühen 1950er Jahren die wichtigste Eigenschaft der Cyclodextrine heraus, nämlich Wirt-Gast-Komplexe zu bilden.^{36,37} Er zeigte dass Cyclodextrine in der Lage sind viele verschiedene Gast-Moleküle aufzunehmen, wie

²⁶ K. Freudenberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, 76, A71-A96.

²⁷ K. Freudenberg, E. Schaaf, G. Dumpert, T. Ploetz, *Naturwissenschaften* **1939**, 27, 850–853.

²⁸ K. Freudenberg, *Annu. Rev. Biochem.* **1939**, 8, 81–112.

²⁹ K. Freudenberg, E. Plankenhorn, H. Knauber, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1947**, 558, 1–10.

³⁰ K. Freudenberg, F. Cramer, *Chem. Ber.* **1950**, 83, 296–304.

³¹ D. French, R. E. Rundle, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1651–1653.

³² D. French, D. W. Knapp, J. H. Pazur, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5150–5152.

³³ D. French in *Methods in Enzymology*, Academic Press, **1957**, pp. 17–20.

³⁴ E. B. Tilden, M. Adams, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1432–1433.

³⁵ E. B. Tilden, C. S. Hudson, *J. Bacteriol.* **1942**, 43, 527–544.

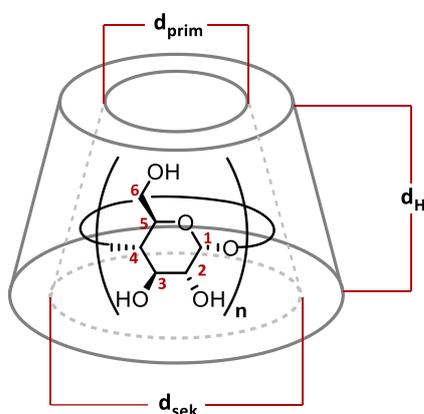
³⁶ F. Cramer, *Angew. Chem.* **1952**, 64, 136.

³⁷ F. Cramer, *Chem. Ber.* **1953**, 86, 1576–1581.

beispielsweise Halogene, Amine, Säuren und sogar Gase.^{38,39,40} Er schlug dazu auch einen Mechanismus vor, wie die Bildung der Einschlussverbindung stattfindet.⁴¹ Im Jahr 1953 entwickelte er zusammen mit FREUDENBERG und PLIENINGER ein Patent „Verfahren zur Herstellung von Einschlussverbindungen Physiologisch Wirksamer Organischer Verbindungen“, in dem gezeigt wird, dass die eingelagerten Moleküle nicht nur gegenüber Oxidation geschützt werden sondern auch noch leicht wasserlösliche Stoffe vor zu schneller Ausschwemmung bewahrt werden können.⁴² Des Weiteren erkannte CRAMER als Erster die Fähigkeit von Cyclodextrinen, als Phasentransferkatalysator zu fungieren und ebnete so den Weg zum Einsatz von Cyclodextrinen in der Supramolekularen Katalyse.⁴³ Somit bildeten die Untersuchungen von CRAMER die Basis zur heutigen Nutzung von Cyclodextrinen.

1.1.3. Eigenschaften der Cyclodextrine

Cyclodextrine weisen, bedingt durch ihren cyclischen Aufbau, eine konische Molekülstruktur auf und sehen wie ein hohler, abgeschnittener Kegelstumpf aus.



	n	d _{prim} (Å)	d _{sek} (Å)	d _h (Å)
α-CD	6	4.7	5.2	7.9
β-CD	7	6.0	6.4	7.9
γ-CD	8	7.5	8.3	7.9

Abbildung 1.4: Struktur und Größe der Cyclodextrine.⁸

Wie in Abbildung 1.4 zu sehen ist, liegen an der größeren Kavitätsöffnung die sekundären Hydroxygruppen, während sich an der kleineren Kavitätsöffnung die primären Hydroxygruppen befinden. Bedingt durch die freie Rotation der primären Hydroxygruppen kommt es zu einer Verkleinerung der Kavität. Das Innere des Cyclodextrins ist mit den Wasserstoffatomen und den

³⁸ F. Cramer, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 115–120.

³⁹ F. Cramer, F. M. Henglein, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2561–2571.

⁴⁰ F. Cramer, F. M. Henglein, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2572–2575.

⁴¹ F. Cramer, H. Hettler, *Naturwissenschaften* **1967**, *54*, 625–632.

⁴² K. Freudenberg, F. Cramer, H. Plieninger, DE895769C, **1953**.

⁴³ H. V. Dietrich, F. Cramer, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 806–817.

glycosidischen Sauerstoffatomen ausgekleidet.⁴⁴ Aufgrund dieser Anordnung besitzen Cyclodextrin eine hydrophile Außenhülle und einen hydrophoben Hohlraum, wobei die Ringgröße ausschlaggebend für die Größe des Hohlraums ist. Diese Struktur ermöglicht es den Cyclodextrinen, auf der einen Seite in wässrigen Medien löslich zu sein und auf der anderen Seite organische Substanzen ins Innere des Moleküls einzulagern. Die Wasserlöslichkeit der Cyclodextrine wird jedoch durch verschiedene Faktoren beeinflusst. So wechselwirken die Hydroxygruppen in C2-Position mit den Hydroxygruppen in C3-Position (siehe Abbildung 1.4) und es kommt zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen. Bei β -Cyclodextrin führt dies zu einer sehr starren Struktur, da sich die Wasserstoffbrücken über das gesamte Molekül ausbreiten. Dies erklärt die verhältnismäßig niedrige Wasserlöslichkeit von 18.5 g/L in Wasser bei 25 °C. Im Vergleich dazu weist das α -Cyclodextrin eine weitaus höhere Wasserlöslichkeit auf. Hier lassen sich 145 g/L in Wasser lösen. Dies lässt sich damit erklären, dass α -Cyclodextrin eine asymmetrische Struktur besitzt, weshalb sich eine Glucoseeinheit in einer verzerrten Position befindet. So können sich lediglich vier der möglichen sechs Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden und die Wasserlöslichkeit erhöht sich. Das γ -Cyclodextrin besitzt die flexibelste Struktur der drei beschriebenen Cyclodextrine und weist mit 233 g/L die höchste Wasserlöslichkeit auf.⁴⁴

Wie bereits oben erwähnt, sind Cyclodextrine in der Lage, Wirt-Gast-Komplexe mit hydrophoben Substanzen in wässrigen Medien auszubilden. Das Cyclodextrin stellt hierbei das Wirt-Molekül dar, die hydrophobe Substanz das Gast-Molekül. Wichtige Voraussetzungen für die Ausbildung dieser Komplexe sind, dass das Gast-Molekül weniger polar als Wasser ist, dass es intermolekulare Wechselwirkungen ausbilden kann und dass es größenbedingt in die Kavität passt.⁴⁵ Jedes Cyclodextrin ist in der Lage, verschiedene Stoffklassen einzuschließen. Alkohole oder Carbonsäuren können sich in α -Cyclodextrin einlagern, Heterocyclen und Aromaten in β -Cyclodextrin, und in das γ -Cyclodextrin können sich sogar große Moleküle wie Anthracen einlagern.^{38,46}

⁴⁴ J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1754.

⁴⁵ J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1825–1845.

⁴⁶ A. Harada, M. Okada, J. Li, M. Kamachi, *Macromolecules* **1995**, *28*, 8406–8411.

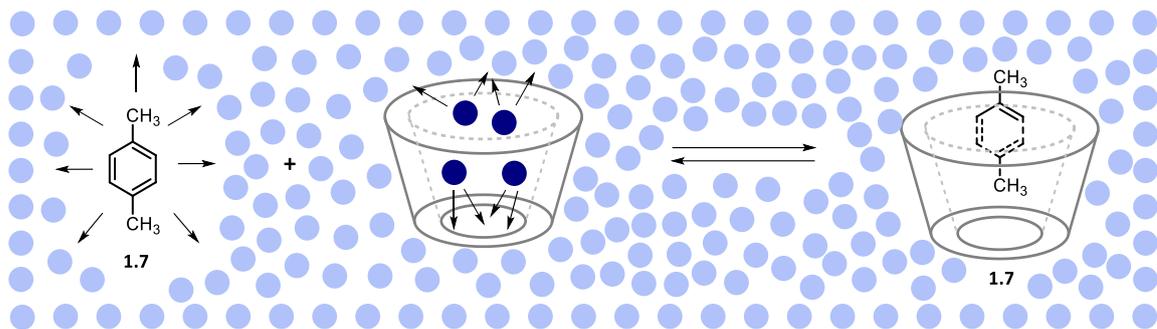


Abbildung 1.5: Schematische Darstellung der Einlagerung von *p*-Xylol in ein Cyclodextrin.⁴⁵

Die Einlagerung eines Moleküls läuft in mehreren Schritten ab. In einer wässrigen Lösung ist die hydrophobe Kavität des Cyclodextrins mit Wassermolekülen (als dunkelblaue Punkte in Abbildung 1.5 dargestellt) besetzt. Dies ist energetisch ungünstig aufgrund der apolar-polaren-Wechselwirkungen. Daher können die Wassermoleküle leicht durch geeignetere Gastmoleküle ersetzt werden. Die Triebkraft der Komplexbildung ist die Substitution der energetisch ungünstigen Wassermoleküle durch ein hydrophobes Gast-Molekül. Es kommt so zu einer Zunahme der Entropie (hydrophober Effekt).⁴⁴ Zunächst wird dafür die Hydrathülle des Cyclodextrins und die des Gast-Moleküls aufgebrochen. Anschließend kann sich das Gast-Molekül einlagern und es können sich intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den beiden Substanzen ausbilden. Im abschließenden Schritt strukturieren sich die Wassermoleküle um den Komplex wieder neu und die Hydrathülle bildet sich aus.⁴⁷ Die Stabilität eines solchen Wirt-Gast-Komplexes ist abhängig von den eingesetzten Molekülen. Ein Vorteil ist aber, dass das Gastmolekül in vielen Fällen schnell und unverändert wieder freigesetzt werden kann.

1.1.4. Anwendung von Cyclodextrinen

Aufgrund ihrer Eigenschaft, Einschlussverbindungen ausbilden zu können, haben die Cyclodextrine ein sehr großes Anwendungsgebiet. So finden sie nicht nur Verwendung in der Industrie und der Pharmazie, sondern können auch im Alltag von großem Nutzen sein (siehe Abbildung 1.6).

⁴⁷ F. Cramer, W. Saenger, H.-C. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 14–20.

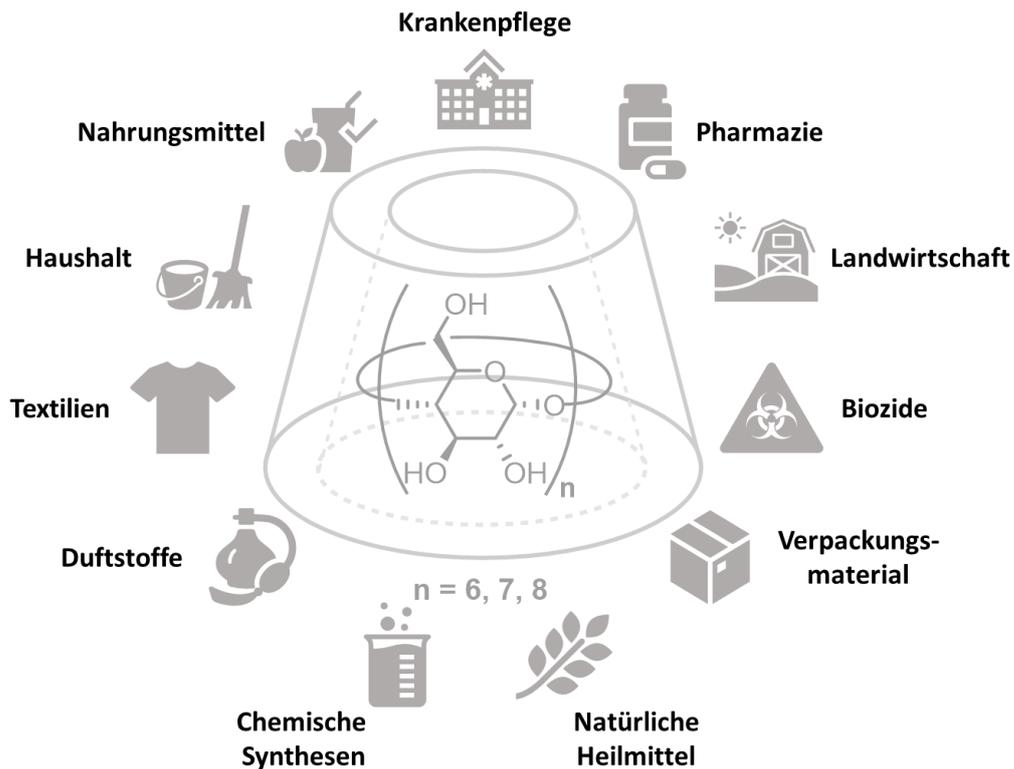


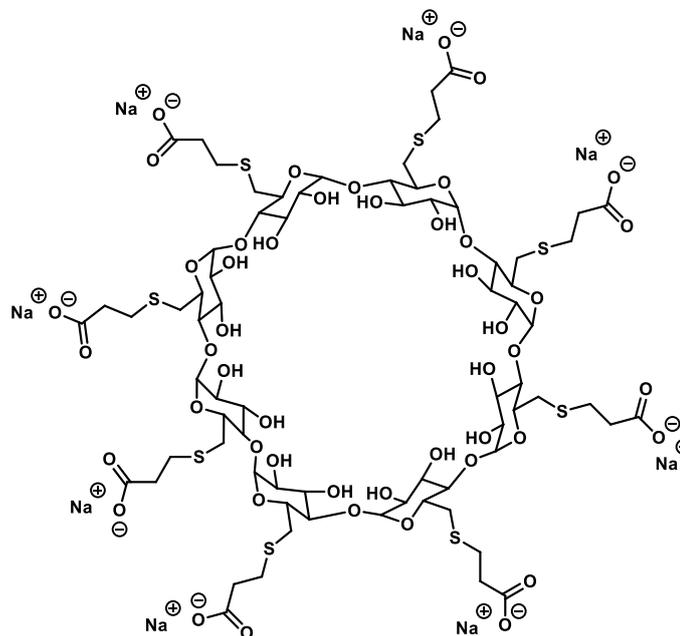
Abbildung 1.6: Einsatzbereiche der Cyclodextrine.

Die Ausbildung von Einschlussverbindungen mit Cyclodextrinen führt zu folgenden Vorteilen, die sich in fünf Überpunkte zusammenfassen lassen:¹

- 1. Die Änderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Gastmoleküls:** Stoffe mit geringer Wasserlöslichkeit werden löslicher, unangenehme Geschmäcker können eliminiert werden, Farben können verändert werden.
- 2. Die Veränderung der chemischen Aktivität des Gastmoleküls:** reaktive Substanzen können durch Einschlüsse geschützt werden, die Selektivität einer Reaktion kann verbessert werden.
- 3. Stabilisierung von empfindlichen Substanzen:** Stabilisierung gegenüber Sauerstoff, Licht oder Temperatur.
- 4. Die Aufnahme von flüchtigen Substanzen:** vereinfachte Lagerung und Handhabung von toxischen Substanzen, Menge der eingesetzten Substanz kann reduziert werden, da sie nicht mehr verdampft, gezielte Freigabe über einen längeren Zeitraum.
- 5. Komplexierung, Extraktion und Transport von Schadstoffen:** Komplexierung von beispielsweise PKA (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) aus dem Boden oder Wasser.

Somit lässt sich die Verwendung von Cyclodextrinen in zwei Bereiche einteilen. Zum einen das „leere“ Cyclodextrin, das gezielt apolare Substanzen einschließen kann, wie zum Beispiel Gerüche oder Schadstoffe. Zum anderen die Verwendung von Wirt-Gast-Komplexen, bei denen die eingeschlossene Substanz geschützt wird und es so zu einer gezielten Freisetzung des Gastes kommt.

Diese beiden Bereiche werden auch in der Medizin ausgenutzt. Als „leeres“ Cyclodextrin findet hier das Medikament *Sugammadex* der Firma BRIDION Verwendung. Es ist ein modifiziertes γ -Cyclodextrin, das als Gegenmittel von neuromuskulären Blockaden (Muskelerschlaffung) durch steroidale Muskelrelaxanzien, wie *Rocuronium* und *Vecuronium*, eingesetzt wird.⁴⁸



1.8

Abbildung 1.7: *Sugammadex*.⁴⁸

Muskelrelaxanzien verhindern eine temporäre Weiterleitung der Impulse zwischen Nerv und Muskel und bewirken somit eine Muskelentspannung. *Sugammadex* schließt das Muskelrelaxans ein, wodurch dessen Wirkung herabgesetzt wird und es aus dem Körper ausgeschieden werden kann.⁴⁸

Der zweite Bereich, die Ausbildung von Wirt-Gast-Komplexen, wird sich für den gezielten Medikamententransport im Körper zu nutzen gemacht. Der Wirkstoff wird in die Kavität des Cyclodextrins eingelagert und dann im Körper durch eine affinere Gastkomponente ausgetauscht.

⁴⁸ M. Naguib, *Anesth Analg* **2007**, *104*, 575–581.

So kann der Wirkstoff in die Zelle gelangen. Cyclodextrine sind hierfür besonders geeignet, da sie erstens nicht toxisch und zweitens stabil innerhalb des Körpers sind.⁴⁹

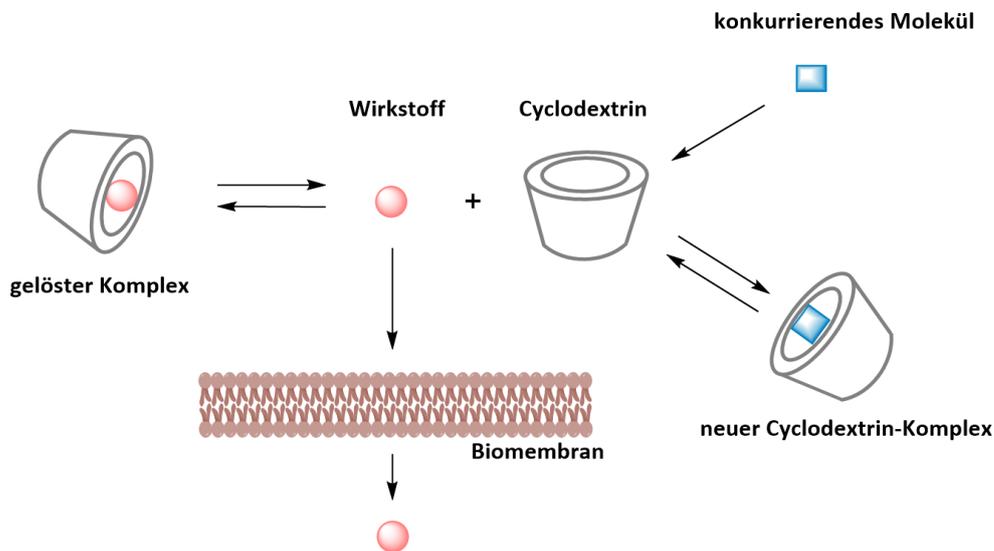


Abbildung 1.8: Schematischer Ablauf des Wirkstofftransports im Körper.⁴⁹

Es existieren viele Beispiele, bei denen Cyclodextrine in Kombination mit Wirkstoffen in Medikamenten genutzt werden. Sie werden gerne eingesetzt, da Cyclodextrine die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs erhöhen. Wirkstoffe sind oft apolare und somit schlecht wasserlösliche Substanzen, welche dadurch kaum vom Körper aufgenommen werden können. Infolgedessen muss mehr Wirkstoff eingesetzt werden und es kann zu Nebenwirkungen kommen. Durch den Einsatz von Cyclodextrinen wird dieses Problem jedoch gelöst.

Die Wirt-Gast-Komplexe können über verschiedene Wege in den Körper gelangen, beispielsweise als Augentropfen, Infusionen, Tabletten und noch vieles mehr. So bringt die Verwendung von Cyclodextrinen in wässrigen Augentropfen zahlreiche Vorteile mit sich. Komplexierte lipophile Wirkstoffe reizen das Auge weniger und haben eine höhere Bioverfügbarkeit. Außerdem wird hiermit die geringe Stabilität des Wirkstoffmoleküls im wässrigen Medium verbessert und die Cyclodextrine steigern gleichzeitig die Haltbarkeit.⁵⁰ Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplexe werden unter anderem bei den Augentropfen *Voltaren® Ophtha* genutzt.⁵¹ Weitere bekannte Medikamente mit Cyclodextrin-Komponente sind *Cetirizin*⁵², *Ibuprofen*⁵³ und *Omeprazol*.⁵⁴

⁴⁹ K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045–2076.

⁵⁰ T. Loftsson, E. Stefánsson, *Acta Ophthalmol Scand* **2002**, *80*, 144–150.

⁵¹ M. D. Bodley, L. J. Penkler, L. A. Glintenkamp, M. C. van Oudtshoorn, EP0658347A3, **1995**.

⁵² K. Namdev, C. Pradeep, M. Gour, US20090269393A1, **2009**.

⁵³ T. J. Grattan, EP0633787B1, **2000**.

⁵⁴ G. J. de Sousa, M. Pedro, DE69911159T2, **2004**.

Aber nicht nur die Medizin profitiert von der Vielseitigkeit der Cyclodextrine. Einige Beispiele für die Anwendung in anderen Bereichen folgen im nächsten Abschnitt.

Cholesterin-reduzierte Lebensmittel können durch die Nutzung von Cyclodextrinen hergestellt werden, in diesem Fall durch die Verwendung von β -Cyclodextrin (siehe Abbildung 1.9).

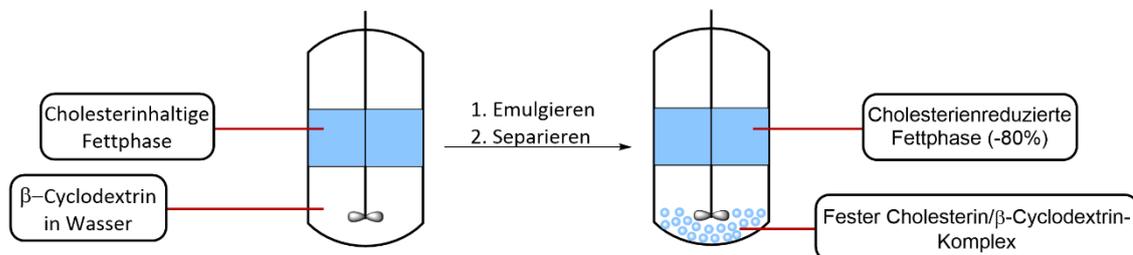


Abbildung 1.9: Schematische Darstellung der Cholesterin-Entfernung durch Cyclodextrine.¹⁰

Hierbei wird zunächst die Fettphase mit einer Cyclodextrin-haltigen wässrigen Phase emulgiert. Dabei lagert sich das apolare Cholesterin in das β -Cyclodextrin ein. Der feste Wirt-Gast-Komplex fällt aus und kann von der Fettphase abgetrennt werden. Auf diesem Wege ist es möglich, den Cholesteringehalt von Lebensmitteln um 80% zu senken.¹⁰

Auch in der Lebensmittelindustrie werden Cyclodextrine zur Stabilisierung eingesetzt, wie zum Beispiel von Menthol oder Vanillin, die somit zu Feststoffen komplexiert werden. Die Möglichkeit, flüssige Substanzen in kristalline Feststoffe umzuwandeln, bringt viele Vorteile mit sich. Zum einen wird so die Handhabung der Substanzen leichter, zum anderen wird auch die Haltbarkeit der Produkte erhöht.¹ Innerhalb der EU wird unkomplexiertem α -Cyclodextrin eine gesundheitsfördernde Wirkung zugeschrieben und es wird daher als Nahrungsergänzungsmittel eingesetzt. Es ist in der Lage, nach Zunahme von stärkehaltigen Lebensmitteln, den schnellen Blutzuckeranstieg abzumildern. In vielen Ländern wird es zudem auch zur Körpergewichtskontrolle vermarktet, da das α -Cyclodextrin in der Lage ist, Fette zu binden, die so nicht vom Körper verstoffwechselt werden können.⁵⁵

Einkapselungstechniken mit Cyclodextrinen werden nicht nur in der Pharma-, Aroma- oder Lebensmittelindustrie verwendet, sondern auch in der Kosmetik- und Duftindustrie. Sie finden Verwendung in Toilettenartikeln und in Körperpflegeprodukten für die Verbesserung der Wirksamkeit von Geruchsstoffen oder zur Geruchskontrolle in Parfüms. Cyclodextrine finden zudem noch Einsatz zur Maskierung von unangenehmen Geruchs- oder Aromastoffen, wie zum

⁵⁵ S. Fourmentin, G. Crini, E. Lichtfouse (Eds.) *Environmental Chemistry for a Sustainable World, Vol. 16*, Springer International Publishing, Cham, 2018.

Beispiel in Deos, Mundwassern oder Raumdüften. In Deos werden sie zur Maskierung von Schweißgeruch eingesetzt oder auch in Mundwässern zur Einlagerung von Knoblauchgerüchen.⁵⁶ In dem Textilerfrischer *Febreze*[®] werden Cyclodextrine verwendet, um Rauch-, Essens oder Schweißgerüche zu binden und so zu neutralisieren.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, Duftstoffe in Cyclodextrine einzulagern, dieses Verfahren wird bei Weichspülern, Waschmittel oder Trocknertüchern eingesetzt.

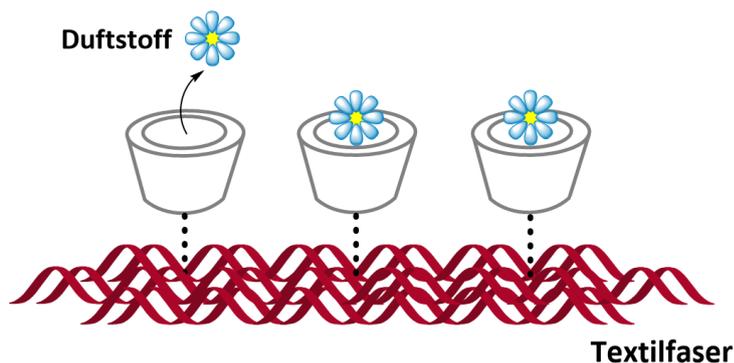


Abbildung 1.10: Eingelagerter Duftstoff im Cyclodextrin.

Die Freigabe der Duftstoffe erfolgt so kontrollierter und über einen längeren Zeitraum. Der Cyclodextrin-Duft-Komplex wird beispielsweise beim Waschen auf die feuchte Wäsche übertragen. Wie in Abbildung 1.10 zu sehen ist, ist der Duftstoff durch das Cyclodextrin geschützt und kann über einen längeren Zeitraum freigesetzt werden. Dies führt zu einem langanhaltenden Frischeduft.

Aber nicht nur im Alltag oder in der Medizin werden Cyclodextrine gerne verwendet, auch in der chemischen Synthese und Analytik finden sie Anwendung. Durch ihre chirale Struktur sind sie in der Lage, Enantiomeregemische aufzutrennen. Deswegen werden sie sehr gerne in der Analytischen Chemie als stationäre Phase bei Trennverfahren eingesetzt.⁵⁷ Es werden funktionalisierte Cyclodextrine mit unterschiedlichen Substitutionsmustern verwendet, die mit den Enantiomeren unterschiedlich stark wechselwirken. Es kann so eine chromatographische Enantiomerentrennung stattfinden.⁵⁸

Neben der Analytischen Chemie werden Cyclodextrine auch in der Synthesechemie verwendet. Hierbei können sie beispielsweise als Phasentransferkatalysator oder als funktionalisierter

⁵⁶ Nilüfer Tarımcı in *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine*, John Wiley & Sons, Ltd, **2011**, pp. 131–144.

⁵⁷ E. Schneiderman, A. M. Stalcup, *J. Chromatogr. B* **2000**, 745, 83–102.

⁵⁸ Y. Xiao, S.-C. Ng, T. T. Y. Tan, Y. Wang, *J. Chromatogr. A* **2012**, 1269, 52–68.

Katalysator genutzt werden. Bei der Phasentransferkatalyse wird die Bildung von Wirt-Gast-Komplexen ausgenutzt. Hydrophobe Substanzen können sich im Inneren der Cyclodextrine einlagern, um so in die wässrige Phase transportiert zu werden, wo die Substanzen mit wasserlöslichen Katalysatoren reagieren können, wie in Abbildung 1.11 schematisch dargestellt.⁵⁹

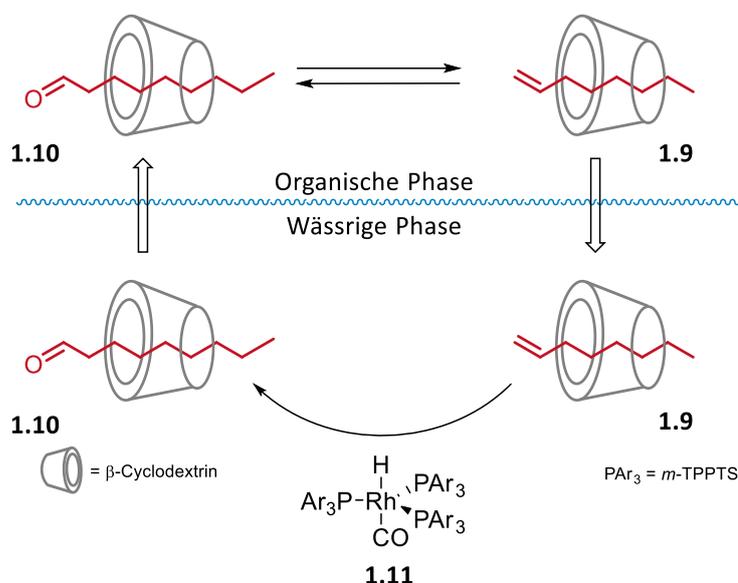


Abbildung 1.11: Phasentransferkatalyse durch Cyclodextrine am Beispiel einer Hydroformylierung von 1-Octen in einer wässrigen Zweiphasenkatalyse.⁵⁹

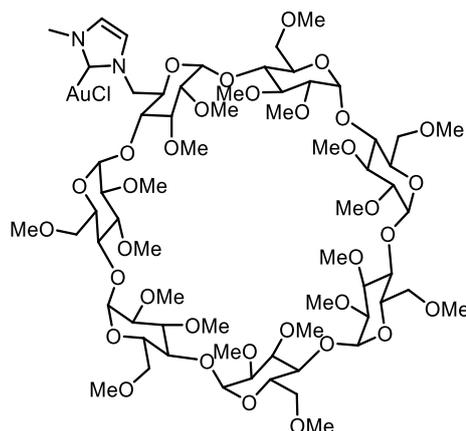
Hierbei lagert sich das schwer wasserlösliche 1-Alken in das Cyclodextrin ein und es bildet sich der Wirt-Gast-Komplex aus. Das 1-Octen gelangt in die wässrige Katalysatorphase und kann dort mit dem wasserlöslichen Katalysator zum Aldehyd umgesetzt werden. Der Cyclodextrin-Aldehyd-Komplex geht nun wieder in die organische Phase über, der Aldehyd löst sich aus dem Cyclodextrin und das freie Cyclodextrin steht wieder als Phasentransferkatalysator zur Verfügung.⁵⁹

Neben der Anwendung als Phasentransferkatalysatoren ist die Knüpfung von Metallkatalysatoren an Cyclodextrinen sehr beliebt. Durch die Funktionalisierung mit Metallen und die Kavität weisen sie eine große Ähnlichkeit zu Metallenzymen auf.⁶⁰ Es gibt verschiedene Möglichkeiten, das Cyclodextrin zu funktionalisieren und so den Katalysator an das Cyclodextrin zu binden. Eine davon ist in Abbildung 1.12 in Form eines NHC-Metallkomplexes zu sehen. Hierbei wird das Metall über den NHC-Liganden mit einer Glucoseeinheit des Cyclodextrins verbunden.⁶¹

⁵⁹ K. H. Shaughnessy, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643–710.

⁶⁰ R. Breslow, *Artificial enzymes*, Wiley, Weinheim, **2005**.

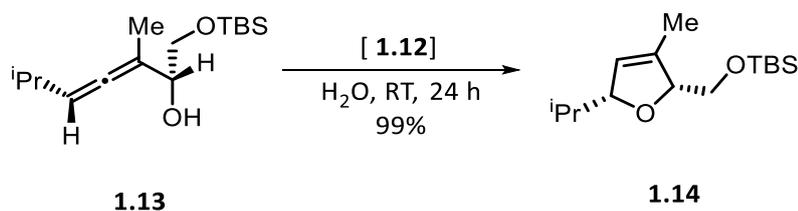
⁶¹ H. Sak, *Dissertation*, TU Dortmund, Dortmund.



1.12

Abbildung 1.12: β -Cyclodextrin-basierter NHC-Gold-Komplex.⁶¹

Bedingt durch diese Struktur kommt es nicht nur zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch den Goldkatalysator, sondern durch den chiralen Aufbau der Cyclodextrine außerdem noch zu einer Steigerung der Selektivität. Ein weiterer Vorteil bei der Verwendung von Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen ist, dass die Katalyse in wässrigen Medien durchgeführt werden kann, auch wenn das Substrat wenig wasserlöslich ist. Dabei wird nicht nur der Einsatz von organischen Lösemitteln vermieden, sondern es kann auch ein Recycling durchgeführt und der Katalysator wiederverwendet werden. Ein Beispiel ist in Schema 1.1 zusehen, hierbei wird ein α -Hydroxyallen, durch den in Abbildung 1.12 gezeigten Goldkomplex, zu einem Dihydrofuran cyclisiert.⁶²



1.13

1.14

Schema 1.1: Cyclisomerisierung eines α -Hydroxyallens.⁶²

Neben der einfachen Funktionalisierung besteht zudem die Möglichkeit, Cyclodextrine zweifach zu funktionalisieren. Bei diesem System verbindet ein organisches Fragment zwei Glucoseeinheiten miteinander und es wird eine Art „Brücke“ über dem Cyclodextrin gebildet.⁶³

⁶² H. Sak, M. Mawick, N. Krause, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5821–5829.

⁶³ E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4147–4173.

Bereits im Jahre 1976 gelang es TABUSHI *et al.* ein überbrücktes Cyclodextrin zu synthetisieren.⁶⁴ Seitdem ist besonders in der Katalyse das Interesse an den überbrückten Cyclodextrinen stark gestiegen. In Abbildung 1.13 ist der schematische Aufbau eines einfach und zweifach funktionalisierten Cyclodextrins zu sehen.

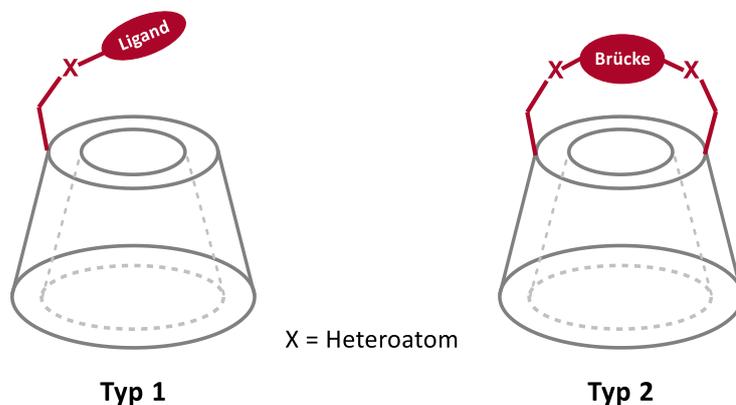


Abbildung 1.13: Aufbau eines einfach und zweifach funktionalisiertem Cyclodextrins.

In der Abbildung ist zu erkennen, dass das organische Molekül bei **Typ 1** nur über eine Glucoseeinheit mit dem Cyclodextrin verbunden ist und der verankerte Rest sich an der Kavität befindet. Da die Verknüpfung aber nur über eine Bindung besteht, ist das Molekül wesentlich flexibler und ist in der Lage sich zu drehen. Deswegen wird in diesem Fall von einem flexiblen, monosubstituierten Cyclodextrin gesprochen.⁶³ Soll jedoch der organische Rest mittig über der Kavität fixiert sein, dann ist eine Verknüpfung über zwei Glucoseeinheiten notwendig (**Typ 2**).⁶⁵ Genauso wie bei dem einfach funktionalisierten Cyclodextrin ist es auch hierbei möglich, das Cyclodextrin mit einem Metall zu funktionalisieren. Dies bietet den Vorteil, dass sich das Metall genau über dem Eingang der Kavität befindet.⁶³ Lange Zeit galt die tiefste Position, in der das Metall nachgewiesen werden konnte, als die Ebene, die durch die C6-Position der Zuckereinheit definiert ist.^{66,67} Jedoch gelang es der Arbeitsgruppe um SOLLOGOUB Metallkomplexe zu synthetisieren, bei denen sich das Metall im Inneren der Kavität befindet und mit dieser wechselwirkt.⁶⁵ In der folgenden Abbildung 1.14 sind die unterschiedlichen Strukturen zu erkennen. Links befindet sich das Metall oberhalb der Kavität und schneidet die Ebene der C6-Position, während das Metall sich rechts innerhalb der Kavität befindet. Zur besseren Übersicht

⁶⁴ I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata, K. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7855–7856.

⁶⁵ M. Guitet, P. Zhang, F. Marcelo, C. Tugny, J. Jiménez Barbero, O. Buriez, C. Amatore, V. Mouriès-Mansuy, J.-P. Goddard, L. Fensterbank *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7213–7218; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7354–7359.

⁶⁶ E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2526–2529; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2594–2597.

⁶⁷ L. Poorters, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, S. Choua, P. Turek, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9448–9461.

wird bei dieser Darstellung auf die α -1,4-glycosidische Bindung verzichtet und nur die Benzylgruppen an C2- und C3-Position werden aufgeführt.

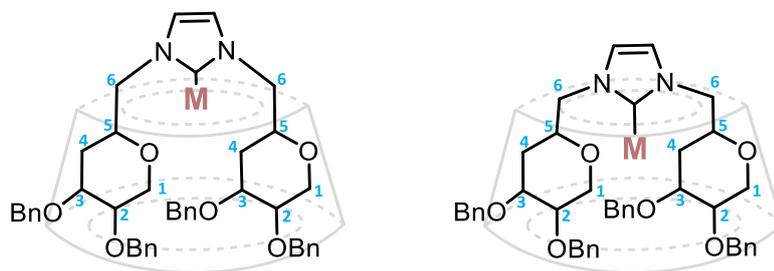


Abbildung 1.14: links: das Metall befindet sich oberhalb der Kavität; rechts: das Metall befindet sich innerhalb der Kavität.⁶⁵

Befindet sich das Metall in der Kavität, ist der Hohlraum dennoch für Gastmoleküle frei und das Cyclodextrin kann als Wirtsmolekül fungieren. Das Gastmolekül kann jedoch nur noch von der unteren Seite in das Cyclodextrin eintreten, wie in Abbildung 1.15 zu sehen ist.⁶⁸

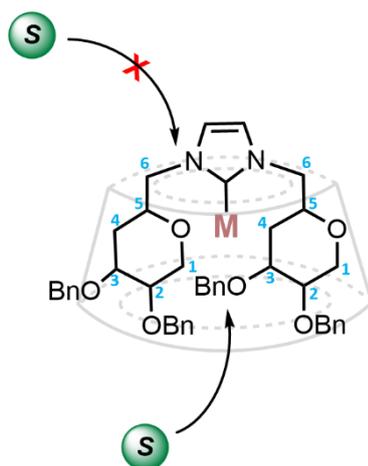


Abbildung 1.15: Bildung des Wirt-Gast-Komplexes mit einem überbrückten NHC-Metallkomplex.

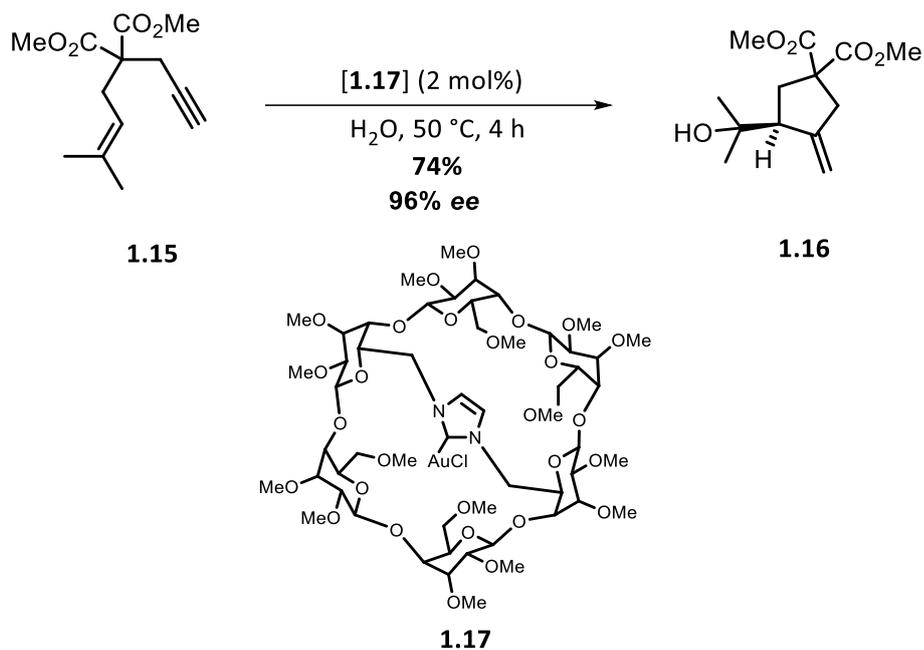
Durch die zentrale Lage der eingeschlossenen Substrate am Metall kann dies zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Katalyse führen.^{65,69} Es können aber auch noch andere wichtige Faktoren, wie die Regio- und Enantioselektivität beeinflusst werden, genauso wie die

⁶⁸ P. Zhang, C. Tugny, J. Meijide Suárez, M. Guitet, E. Derat, N. Vanthuyne, Y. Zhang, O. Bistri, V. Mouriès-Mansuy, M. Ménand et al., *Chem* **2017**, *3*, 174–191.

⁶⁹ R. Breslow, J. B. Doherty, G. Guillot, C. Lipsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3227–3229.

Chemoselektivität, diese wurde beispielsweise durch die Kavitätsgröße in der Hydrosilylierung von α,β -ungesättigten Ketonen beeinflusst.^{70,71}

Diese Vorteile wurden bei der Cyclisierung von 1,6-Eninen ausgenutzt. Diese wurden wie in Schema 1.2 zu sehen, mit einem überbrückten β -Cyclodextrin-Goldkomplex umgesetzt. Durch die Verwendung eines Cyclodextrins als Katalysator konnte nicht nur die Enantioselektivität beeinflusst werden, sondern die Reaktion konnte zudem in Wasser durchgeführt werden.⁷²



Schema 1.2: Cyclisierung eines 1,6-Enins mit einem überbrückten α -Cyclodextrin-Goldkomplex.⁷²

⁷⁰ P. Zhang, J. Mejjide Suárez, T. Driant, E. Derat, Y. Zhang, M. Ménand, S. Roland, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10821–10825; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 10961–10965.

⁷¹ G. Xu, S. Leloux, P. Zhang, J. Mejjide Suárez, Y. Zhang, E. Derat, M. Ménand, O. Bistri-Aslanoff, S. Roland, T. Leyssens et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 7591–7597; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 7661–7667.

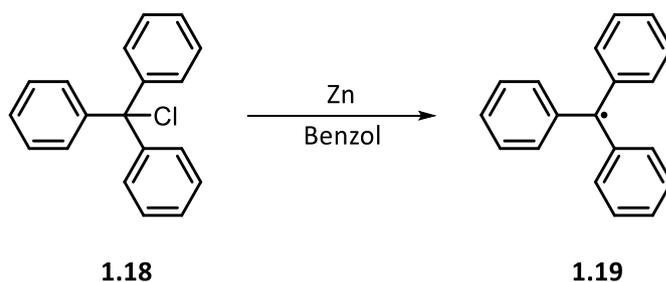
⁷² X. Zhu, G. Xu, L.-M. Chamoreau, Y. Zhang, V. Mouriès-Mansuy, L. Fensterbank, O. Bistri-Aslanoff, S. Roland, M. Sollogoub, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15901–15909.

1.2. Carbene

1.2.1. Geschichte der Carbene

Carbene sind Verbindungen, die ein neutrales zweiwertiges Kohlenstoffatom mit sechs Elektronen in dessen Valenzschale aufweisen. Sie besitzen eine lange und vielversprechende Geschichte, die vor über 160 Jahren begann.

Die erste Behauptung, dass eine Carbenspezies existiert, wurde 1855 von GEUTHER und HERMANN gemacht. Die beiden vermuteten, dass der Mechanismus der alkalischen Hydrolyse von Chloroform über ein Zwischenprodukt mit einem zweiwertigen Kohlenstoffatom verläuft – das Dichlorcarben.⁷³ Im Jahre 1897 unterstützte NEF die Behauptung und vermutete ebenfalls, dass das Dichlorcarben als Intermediat bei der REIMER-TIEMANN-Reaktion gebildet wird.⁷⁴ Die drei bewiesen sehr viel Mut mit diesen Hypothesen, da Ende des 19ten Jahrhunderts die meisten Chemiker noch nicht einmal an die Existenz von freien Radikalen glaubten. Das erste freie Radikal wurde erst drei Jahre später von GOMBERG untersucht und charakterisiert.⁷⁵



Schema 1.3: Synthese des ersten freien Radikals nach GOMBERG.

Im frühen 20ten Jahrhundert konnten STAUDINGER und KUPFER bei der versuchten Synthese von Diisocyan aus Hydrazin und Chloroform unter basischen Bedingungen lediglich das Diazomethan erhalten.⁷⁶ Dieser Syntheseverlauf bekräftigte die Hypothese, dass auch bei dieser Reaktion eine carbenische Zwischenstufe gebildet wird.⁷⁷ In den 1920er und 1930er Jahren wurden die freien Radikale schließlich allgemein anerkannt, und ihre Verwendung in der organischen Chemie als Reaktionszwischenprodukt nahm schnell zu. In diesem Zusammenhang wurden die Carbenspezies nun als Diradikale betrachtet.⁷⁸ Mitte der 1950er Jahren konnten DOERING und seine Mitarbeiter

⁷³ A. Geuther, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1855**, 95, 211.

⁷⁴ J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 298, 202–374.

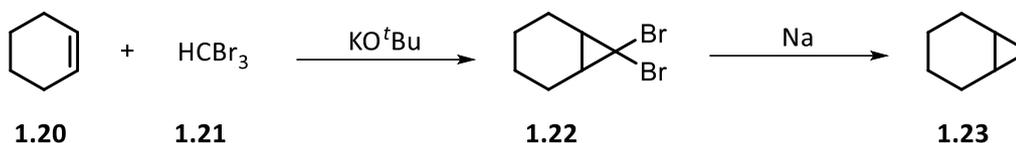
⁷⁵ M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757–771.

⁷⁶ H. Staudinger, O. Kupfer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 501–509.

⁷⁷ H. Staudinger, O. Kupfer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2194–2197.

⁷⁸ W. Kirmse, *Carbene chemistry*, Academic Press, New York, **1971**.

bei der Cyclopropanierung von Alkenen die Existenz eines Dibrommethylen-Zwischenproduktes nachweisen und leisteten so einen sehr wichtigen Beitrag zur Carbenchemie. DOERING beschrieb die erste Cyclopropanierung durch Addition von Bromoform an ein Alken (siehe Schema 1.4).⁷⁹ Auf diesem Wege konnte er die Annahme von GREUTHER und HERMANN, dass sich eine carbenische Zwischenstufe bildet, belegen.



Schema 1.4: Cyclopropanierung durch Dibrommethylen.⁷⁹

DOERING war es auch, der den Begriff Carben einführte, als Analogon zu Carbinol, einer historischen Bezeichnung für Methanol.

Carbene galten lange als hochreaktive und damit nicht isolierbare Substanzen. Es gelang erst Ende des 20ten Jahrhunderts Carbene zu isolieren. Im Jahre 1988 wurde von BERTRAND die Isolierung von verschiedenen Phosphinocarbene publiziert.⁸⁰ Drei Jahre später konnte ARDUENGO das erste stabile *N*-Heterocyclische Carben (kurz NHC) isolieren.⁸¹

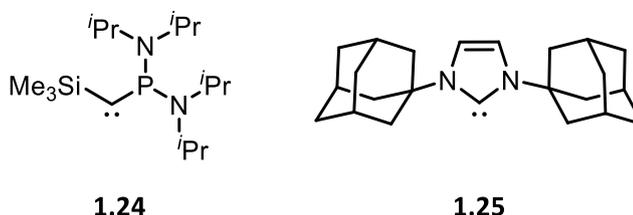


Abbildung 1.16: Phosphinocarbene nach BERTRAND (links) und *N*-Heterocyclisches Carben nach ARDUENGO (rechts).

Durch die Stickstoffatome in direkter Nachbarschaft zu dem freien Carben weisen die *N*-Heterocyclische Carbene eine sehr hohe Stabilität auf, was noch im späteren Verlauf dieses Kapitels erläutert wird. Obwohl zunächst als eine chemische Kuriosität bezeichnet, haben die Carbene in den letzten Jahrzehnten eine wichtige Rolle in der Chemie eingenommen.

⁷⁹ W. von E. Doering, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6162–6165.

⁸⁰ G. R. Gillette, A. Baceiredo, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1429–1431; *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1486–1488.

⁸¹ A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.

1.2.2. Eigenschaften der Carbene

Allgemein bezeichnet Carben ein neutrales zweiwertiges Kohlenstoffatom mit einem Elektronensextett in seiner Valenzschale. Wie in Abbildung 1.17 zu sehen ist, kann die Struktur entweder gewinkelt oder linear sein, dies ist abhängig vom Hybridisierungszustand des Kohlenstoffatoms.⁸²

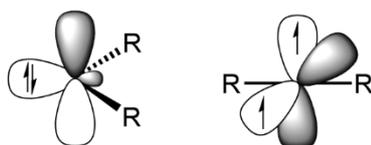


Abbildung 1.17: Struktur vom gewinkelten und vom linearen Carben.

Befindet sich das Carben im Singulettzustand, bedeutet das, dass die beiden nicht-bindenden Elektronen einen antiparallelen Spin aufweisen. Hierbei ist das Kohlenstoffatom sp^2 -hybridisiert. Das p_y -Orbital, oder auch als p_π -Orbital bezeichnet, bleibt dabei beinahe unverändert. Bedingt durch die Abwinklung wird das p_x -Orbital energetisch gesenkt und es bekommt so einen partiellen s-Charakter. Es wird daher auch als σ -Orbital bezeichnet.⁸²

Bei den linearen Carbenen ist das Kohlenstoffatom sp -hybridisiert und die Elektronen sind ungepaart auf die verbliebenen p -Orbitale aufgeteilt, wodurch ein Triplettzustand entsteht.⁸² Diese Form stellt jedoch einen Extremfall dar und die meisten bekannten Carbene sind durch ein sp^2 -hybridisiertes Kohlenstoffatom und die entsprechende abgewinkelte Form charakterisiert.

Bei der gewinkelten Form kann zwischen unterschiedlichen Konfigurationen differenziert werden. Dabei können die nicht-bindenden Elektronen die leeren σ - und p_π -Orbitale auf verschiedene Weise besetzen, dies ist in Abbildung 1.18 dargestellt.⁸³

⁸² D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39–92.

⁸³ E. F. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122–3172; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3166–3216.

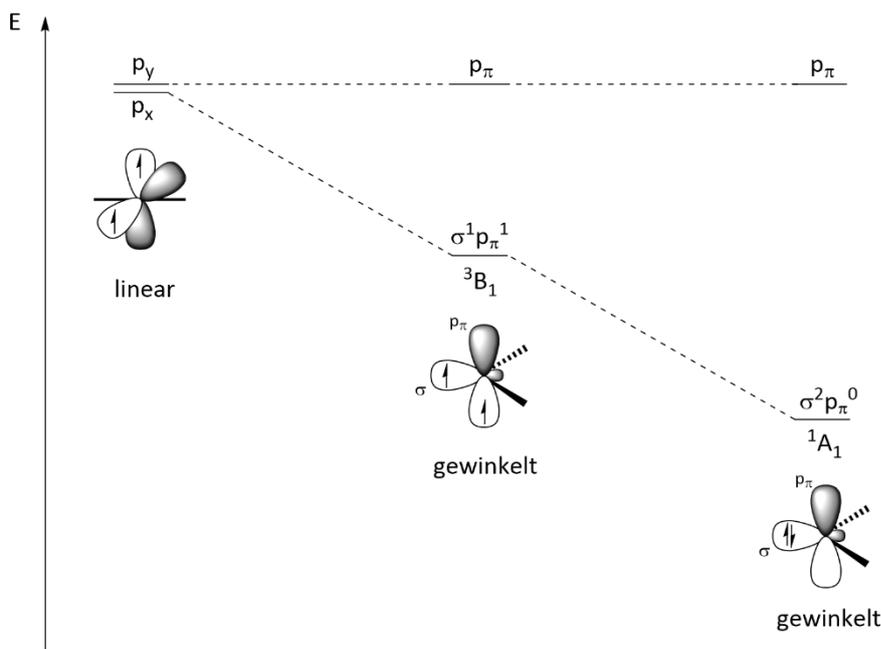


Abbildung 1.18: Grenzorbitale und mögliche Elektronenkonfigurationen für Carben-Kohlenstoffatome.⁸³

Besetzen die beiden nichtbindenden Elektronen die beiden leeren Orbitale mit dem gleichen Spin weisen diese eine $\sigma^1 p_\pi^1$ -Konfiguration auf und der Triplettzustand liegt vor. Diese wird auch 3B_1 bezeichnet. Beim Übergang vom sp - zum sp^2 -Hybridisierungszustand ändert sich die Energie des p_π -Orbitals praktisch nicht. Das neu gebildete sp^2 -Hybrid-Orbital weist einen partiellen s -Charakter auf und wird dadurch gegenüber dem ursprünglichen p -Orbital energetisch bevorzugt. Sind die beiden freien Elektronen im gleichen Orbital mit entgegengesetztem Spin, auch als 1A_1 Zustand bezeichnet, bildet sich der Singulettzustand aus. Dies wird als $\sigma^2 p_\pi^0$ -Konfiguration bezeichnet und die Elektronen befinden sich im σ -Orbital.⁸³

Wie in Abbildung 1.19 zu sehen ist, sind zusätzlich auch noch weniger stabile Singulettzustände bekannt. Bei dem linken Modell ist erkennbar, dass sich die freien Elektronen gepaart im p_π -Orbital befinden und eine $\sigma^0 p_\pi^2$ -Konfiguration vorliegt. Dieser Zustand wird ebenfalls als 1A_1 bezeichnet. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass die Elektronen mit antiparallelem Spin das p_π - und das σ -Orbital besetzen. Dabei liegt dann eine $\sigma^1 p_\pi^1$ -Konfiguration vor, auch als 1B_1 bezeichnet. Diese beiden Zustände sind jedoch energetisch ungünstig und haben wenig Bedeutung in der Betrachtung von Carbenen.⁸²

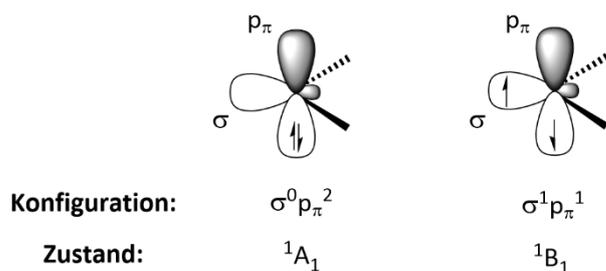


Abbildung 1.19: Energetisch ungünstige Elektronenkonfigurationen.

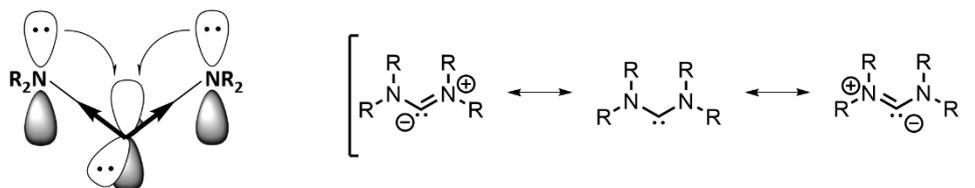
Die Vielfältigkeit des Grundzustandes bestimmt die Eigenschaften und die Reaktivität eines Carbens.^{83,84} Singulett-Carbene weisen ein gefülltes s- und ein leeres p_{π} -Orbital auf. Triplett-Carbene hingegen können aufgrund ihrer zwei ungepaarten Elektronen als Diradikale betrachtet werden. Der Grundzustand eines Carbens ist hierbei stark abhängig von der Energiedifferenz der s- und p_{π} -Orbitale, wie in der obigen Abbildung 1.18 zu sehen ist.⁸³ Der Singulettzustand wird beobachtet, wenn ein großer Energieunterschied zwischen dem s-Orbital und dem p_{π} -Orbital vorhanden ist.⁸³ Quantenchemische Berechnungen von HOFFMANN und seinen Mitarbeitern haben gezeigt, dass für die Stabilisierung des Singulettzustands (1A_1) eine Energiedifferenz von etwa 2 eV erforderlich ist. Eine Energiedifferenz von weniger als 1.5 eV zwischen den relativen Energien des s- und p_{π} -Orbitals begünstigt den Triplettzustand (3B_1).⁸⁵ Die relativen Energien und damit auch der Zustand des Carbens werden von den sterischen und elektronischen Effekten der Substituenten in α -Position beeinflusst. So wird beispielsweise der Singulettzustand durch elektronenziehende Substituenten stabilisiert, da der negative induktive Effekt bewirkt, dass die relative Energie des nichtbindenden s-Orbitals gesenkt wird, während die Energie des p_{π} -Orbitals fast unverändert bleibt. Werden jedoch Substituenten mit elektronenschiebenden Eigenschaften verwendet, so verringern diese die Energiedifferenz zwischen dem s- und dem p_{π} -Orbital und können so den Triplettzustand stabilisieren.⁸³

Nicht nur die elektronischen Einflüsse, sondern auch die mesomeren Effekte der Substituenten können die Stabilität des Grundzustandes verändern. Beim Singulettcarben können diese in drei verschiedene Kategorien unterteilt werden.⁸²

⁸⁴ G. B. Schuster in *Advances in Physical Organic Chemistry* (Eds.: V. Gold, D. Bethell), Elsevier Academic Press, London, **2003**, pp. 311–361.

⁸⁵ R. Hoffmann, G. D. Zeiss, G. W. van Dine, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1485–1499.

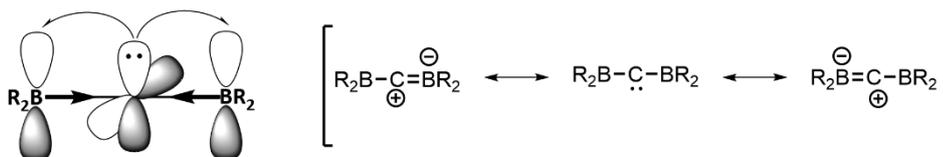
1. Carben mit zwei π -Donor- σ -Akzeptorsubstituenten:



Schema 1.5: Carben mit zwei π -Donor- σ -Akzeptorsubstituenten am Beispiel eines Diaminocarbens.

Diese Carbene besitzen zwei π -elektronenschiebende Substituenten, wie beispielsweise Ether, Halogene oder auch Amine. Durch die elektronenschiebenden Substituenten kann die Energie des leeren p_{π} -Orbitals erhöht werden, da es zu einer Wechselwirkung zwischen dem unbesetzten p_{π} -Orbital und den freien Elektronenpaaren der Substituenten kommt. Die Energie des σ -Orbitals bleibt nahezu unverändert, wodurch der σ - p_{π} -Abstand vergrößert wird. Das Carben wird dadurch in seinem Singulettzustand stabilisiert. Die Wechselwirkung besteht darin, dass die Substituenten Elektronendichte in das leere p_{π} -Orbital verschieben und es so zu einem 4-Elektronen-3-Zentren- π -System kommen kann (siehe Schema 1.5). Die Kohlenstoff-Substituenten-Bindung erhält dadurch einen Doppelbindungscharakter, wodurch das Carben-Kohlenstoffatom in der entsprechenden Resonanzstruktur einen ionischen Charakter erhält. Die bekanntesten Vertreter sind die *N*-Heterocyclischen Carbene (kurz NHCs) auf die im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch genauer eingegangen wird.⁸²

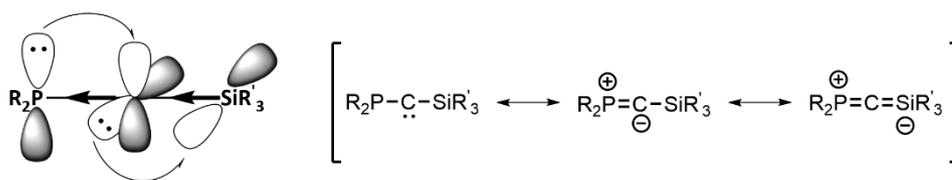
2. Carben mit zwei π -Akzeptor- σ -Donorsubstituenten:



Schema 1.6: Carben mit zwei π -Akzeptor- σ -Donorsubstituenten am Beispiel eines Diborylcarben.

Diese Carbene besitzen zwei π -elektronenziehende Substituenten, wie zum Beispiel Borane, Silylether oder Trifluormethylgruppen und weisen meist eine lineare Struktur auf. Die leeren p -Orbitale der Substituenten wechselwirken mit dem besetzten p_y -Orbital und stabilisieren so das Carben. Die Wechselwirkung beeinflusst allerdings nicht das p_x -Orbital. Dies hat den Effekt, dass die Elektronen gepaart im p_y -Orbital vorliegen und das Carben, trotz der linearen Struktur, den Singulettcarbenen zugeordnet werden kann. Durch dieses Substitutionsmuster ergibt sich ein polarisiertes 2-Elektronen-3-Zentren- π -System mit einem Doppelbindungscharakter, wie in Schema 1.6 zu sehen ist. Diese Carbene lassen sich durch ionische Resonanzstrukturen mit einer positiven Ladung am Carben-Kohlenstoffatom beschreiben.⁸²

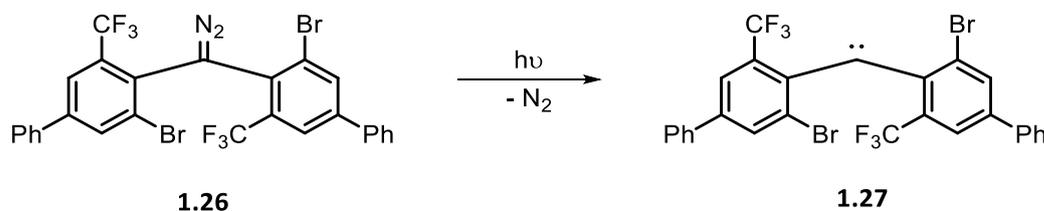
3. Carben mit jeweils einem π -Donor- σ -Akzeptor- und π -Akzeptor- σ -Donor-Substituenten:



Schema 1.7: Carben mit jeweils einem π -Donor- und π -Akzeptor- σ -Donorsubstituenten am Beispiel eines Phosphinosilylcarben.

Diese letzte Klasse von Singulettcarbenen vereint die beiden vorher genannten elektronischen Wechselwirkungen. Das Carben wird hierbei von einem π -Donor und einem π -Akzeptor eingeschlossen. Das besetzte p-Orbital des π -Donor-Substituenten wechselwirkt mit dem leeren p_y -Orbital des Carbens, während das leere Orbital des π -Akzeptor-Substituenten mit dem besetzten p_x -Orbital des Carbens wechselwirkt (siehe Schema 1.7). Diese beiden Substituenteneffekte stabilisieren das Carben und es bildet sich eine quasi-lineare Struktur aus.⁸²

Im Gegensatz zu Singulettcarbenen weisen die Triplettcarbene, bedingt durch ihren Radikalcharakter, eine gesteigerte Reaktivität auf und treten deshalb oft nur als reaktive Zwischenstufe auf. Triplettcarbene sind schwer zu isolieren und neigen dazu, Dimerisierungsprodukte zu bilden. Durch den Einsatz von sterisch anspruchsvollen Substituenten gelang es TOMIOKA *et al.* ein Triplettcarben zu stabilisieren.⁸⁶



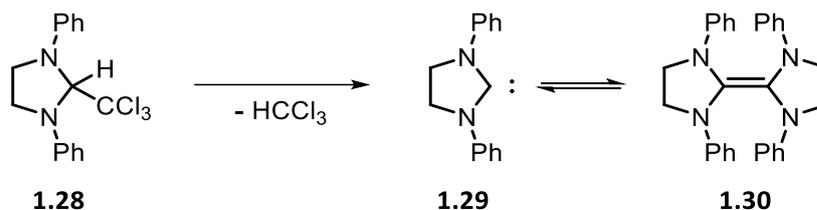
Schema 1.8: Triplettcarben nach TOMIOKA.

Das in Schema 1.8 zu sehende Triplettcarben konnte mit einer Halbwertszeit von 40 Minuten bei Raumtemperatur in Lösung stabilisiert werden. Dies wurde durch die Kombination von elektronenziehenden und elektronschiebenden Substituenten erreicht. Wichtig ist, dass sich keine CH-Bindungen in direkter Nähe zum Carben befinden, da diese aktiviert werden können.⁸⁶

⁸⁶ T. Itoh, Y. Nakata, K. Hirai, H. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 957–967.

1.2.3. N-Heterocyclische Carbene (NHCs)

In den frühen 1960er Jahren erkannte WANZLICK, dass die Stabilität von Carbenen durch den Einsatz von Aminosubstituenten stark erhöht werden kann. Er versuchte 1,3-Diphenylimidazolidin-2-yliden durch die thermische Eliminierung von Chloroform zu erhalten. Es konnte jedoch lediglich das Dimer isoliert werden, da das Carben zu instabil war.⁸⁷



Schema 1.9: WANZLICK-Gleichgewicht.

WANZLICK war jedoch der festen Überzeugung, dass das Dimer *in situ* über das Carben entsteht und somit ein Gleichgewicht zwischen dem Carben und dem Dimer vorliegt – das WANZLICK-Gleichgewicht. Es wurden noch weitere Untersuchungen mit verschiedenen Dimeren durchgeführt und auch Kreuzkopplungsexperimente zeigten, dass hierbei jedoch nur das Dimer gebildet wird.^{88,89}

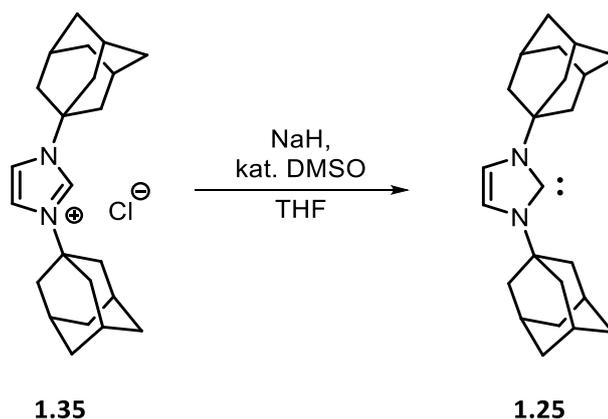
Im Jahre 1968 konnten WANZLICK und seine Mitarbeiter zum ersten Mal die Verwendung von N-Heterocyclische Carbenen als Ligand für Übergangsmetallkomplexe zeigen.⁹⁰ Wie in Schema 1.10 zu sehen ist, erfolgte die Synthese ausgehend von 1,3-Diphenylimidazoliumperchlorat durch Umsetzung mit Quecksilberacetat in DMSO.

⁸⁷ H.-W. Wanzlick, E. Schikora, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 494.

⁸⁸ D. M. Lemal, R. A. Lovald, K. I. Kawano, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2518–2519.

⁸⁹ H. E. Winberg, J. E. Carnahan, D. D. Coffman, M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2055–2056.

⁹⁰ H.-W. Wanzlick, H.-J. Schönherr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 141–142; *Angew. Chem.* **1968**, 80, 154.



Schema 1.12: Darstellung des ersten *N*-Heterocyclischen Carbens durch ARDUENGO.

Seit der Isolierung des ersten freien *N*-Heterocyclischen Carbens durch ARDUENGO wurde den NHCs eine immer größer werdende Bedeutung zugeschrieben. Durch ihren vielfältigen Einsatz, wie beispielsweise als Organokatalysatoren oder als Alternative zu Phosphinliganden, wurden die NHCs immer weiter untersucht.^{92,93} Mittlerweile ist eine Vielzahl verschiedener Varianten der *N*-Heterocyclischen Carbenen bekannt.⁹⁴ So müssen diese nicht zwangsläufig zwei Stickstoffatome enthalten. Der Stickstoff kann auch durch andere Heteroatome, wie Schwefel, Sauerstoff oder Phosphor ersetzt werden. Neben zwei Heteroatomen können sie aber auch drei, vier oder nur eins besitzen, wie in Abbildung 1.20 zu erkennen ist.

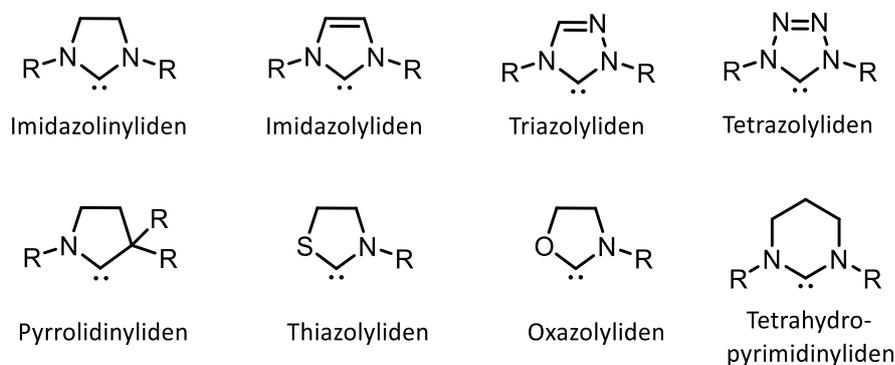


Abbildung 1.20: Verschiedene Varianten von *N*-Heterocyclischen Carbenen.⁹⁵

Auch die Größe der Heterocyclen kann variieren, so müssen sie nicht fünfgliedrig sein, sondern es existieren ebenfalls sechsgliedrige Strukturen. Es ist auch möglich, die im Ring vorhandenen Kohlenstoffatome durch beispielsweise Bor zu ersetzen. Diese Struktur wird auch als nicht-klassisches *N*-Heterocyclisches Carben bezeichnet. Hierbei können die freien

⁹² N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046–3058.

⁹³ D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655.

⁹⁴ W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342–1363.

⁹⁵ S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612–3676.

Elektronenpaare des Stickstoffatoms sowohl mit dem Carben als auch mit den freien Orbitalen der Boratome wechselwirken, wodurch es zu einer Veränderung der elektronischen Eigenschaft des Carbens kommt. Durch die Substituenten am Boratom können diese Eigenschaften weiter beeinflusst werden.⁹⁶

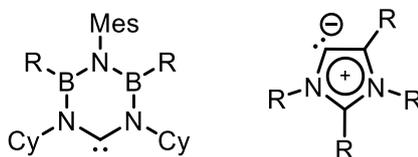


Abbildung 1.21: links: „nicht-klassisches“ NHC; rechts: abnormales NHC.

Eine weitere Unterklasse stellen die abnormalen oder remote NHCs dar. Dabei befindet sich das freie Carbenkohlenstoff nicht stabilisiert zwischen den beiden Stickstoffatomen, sondern neben einem der beiden Stickstoffatome in C4- oder C5-Position, wie in Abbildung 1.21 (rechts) zu sehen ist.⁹⁷ Die unterschiedlichen Strukturen beeinflussen die elektronische Beschaffenheit der Carbene und demnach auch ihre Eigenschaften als Liganden. Aufgrund ihrer Struktur sind die Carbene unterschiedlich gut stabilisiert und können so die Reaktivität des Metallkomplexes beeinflussen. So erwies sich ein abnormaler NHC-Palladiumkomplex als ein sehr effizienter Katalysator bei der HECK-Olefinierung von Arylbromiden, während das entsprechende NHC-Analogon unter identischen Bedingungen praktisch inaktiv war.⁹⁸

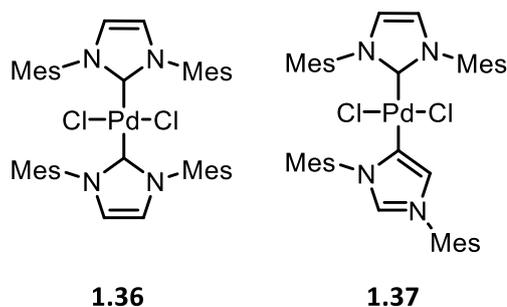


Abbildung 1.22: links: klassischer NHC-Metallkomplex (inaktiv); rechts: abnormaler NHC-Metallkomplex (reaktiv) bei der palladiumkatalysierten HECK-Olefinierung.

⁹⁶ C. Präsang, B. Donnadieu, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10182–10183.

⁹⁷ E. Aldeco-Perez, A. J. Rosenthal, B. Donnadieu, P. Parameswaran, G. Frenking, G. Bertrand, *Science* **2009**, *326*, 556–559.

⁹⁸ H. Lebel, M. K. Janes, A. B. Charette, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5046–5047.

1.2.4. Synthese von ungesättigten und gesättigten Imidazoliumsalzen als Vorstufe der NHCs

Eine gängige Methode zur Synthese von *N*-Heterocyclischen Carbenen ist die Bildung von Imidazoliumsalzen als Vorstufe. Auf diese wird nun im weiteren Verlauf eingegangen.

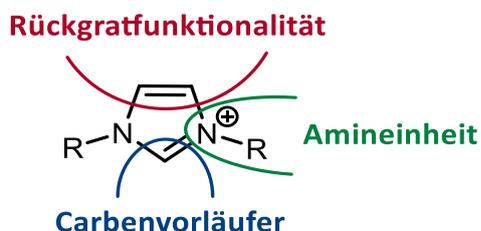
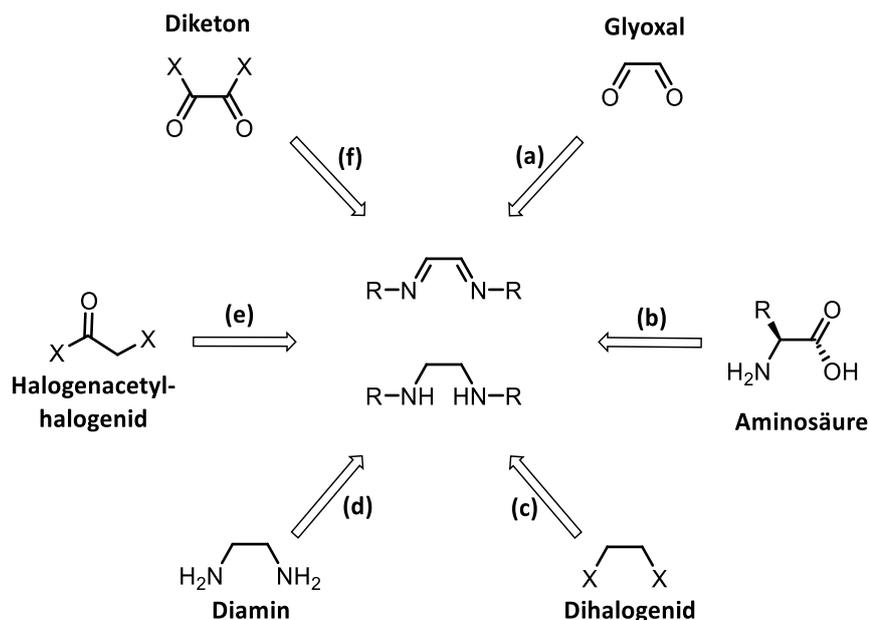


Abbildung 1.23: Untereinheiten des NHC-Vorläufers.

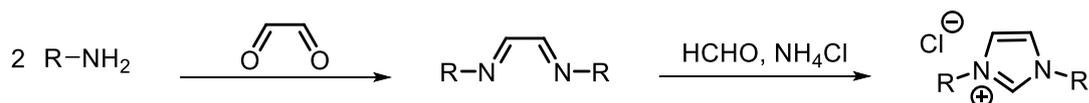
Der NHC-Vorläufer wird durch die Verknüpfung von drei verschiedenen Untereinheiten gebildet. Wie in Abbildung 1.23 zu sehen, setzt sich dieser aus dem Carbenvorläufer, der Amineinheit und der Rückgratfunktionalität zusammen. Diese werden im Laufe der Synthese miteinander verknüpft und es kommt zur Ringbildung.⁹⁹

Im Allgemeinen erfolgt zunächst die Darstellung des Rückgrats, welche über verschiedene Wege verlaufen kann. Sie lässt sich in sechs Hauptstrategien unterteilen, wie in Abbildung 1.24 zu erkennen ist: **(a)** Bildung eines Diimins und anschließende Reduktion, **(b)** Verwendung einer Aminosäure, **(c)** Substitution eines Dihalogenids durch Amine, **(d)** Substitution eines Diamins, **(e)** Monoalkylierung und Monoacetylierung von zwei Aminen mit anschließender Reduktion und **(f)** Diacetylierung von zwei Aminen und anschließende Reduktion.⁹⁹

⁹⁹ L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. César, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705–2733.

Abbildung 1.24: Synthesewege zum Diamin und Diimin.⁹⁹

In dem nun folgenden Abschnitt werden einige Strategien zur Herstellung von Imidazoliumsalzen genauer vorgestellt. Die Synthese des Rückgrats stellt hierbei meist die Basis dar. Bei einer gängigen Syntheseroute wird die Zwischenstufe *in situ* aus Glyoxal und einem primären Amin gebildet und anschließend in einer Eintopfreaktion sofort mit Formaldehyd und einer Säure in einer Kondensationsreaktion zum Imidazoliumsalz weiter umgesetzt (Schema 1.13).¹⁰⁰ Das entstehende Imidazoliumsalz ist an beiden Aminfunktionalitäten mit demselben Rest substituiert.

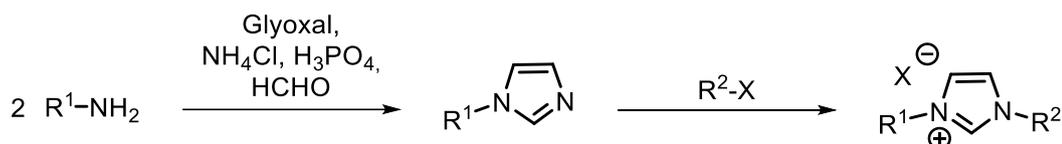


Schema 1.13: Darstellung eines ungesättigten, symmetrischen Imidazoliumsalzes.

Unsymmetrische *N*-Heterocyclische Carbene werden über eine ähnliche Reaktion, welche von NOLAN etabliert wurde, gebildet. Im ersten Schritt entsteht hierbei das einfach substituierte Imidazol, welches dann in einer Folgereaktion mit einem Alkylhalogenid zum entsprechenden unsymmetrischen Imidazoliumsalz umgesetzt wird.¹⁰¹

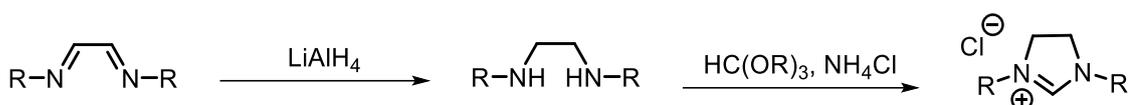
¹⁰⁰ L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 606, 49–54.

¹⁰¹ A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523–14534.



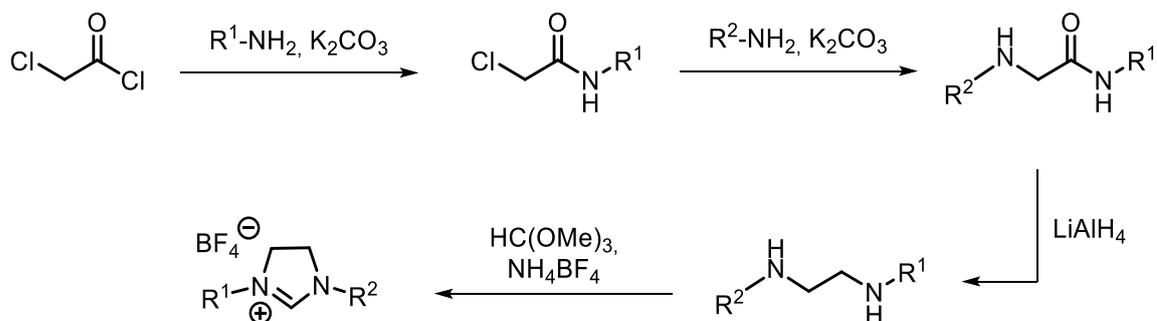
Schema 1.14: Darstellung eines ungesättigten, unsymmetrischen Imidazoliumsalzes.

Um gesättigte NHCs zu synthetisieren, wird zunächst das Diimin zum Diamin reduziert, und dieses kann dann mit einem Orthoester zum gewünschten, gesättigten Imidazoliumsalz umgesetzt werden, wie in Schema 1.15 zu sehen ist.¹⁰²



Schema 1.15: Darstellung eines gesättigten, symmetrischen Imidazoliumsalzes.

Die Synthese eines gesättigten und unsymmetrischen Imidazoliumsalzes ist ein wenig komplexer. Die Salze können ausgehend von Chloracetylchlorid nach einer Synthese von KOTSCHY synthetisiert werden.¹⁰³ Hierbei wird ein Halogenacetylhalogenid zunächst mit einem Amin zu einem Halogenamid umgesetzt. Anschließend kann das Halogen durch ein zweites Amin ersetzt werden. Nach Reduktion des Amids zum Amin wird ein Diamin erhalten, welches mit einem Orthoester zum gewünschten, gesättigten, unsymmetrischen Imidazoliumsalz umgesetzt werden kann.



Schema 1.16: Darstellung eines gesättigten, symmetrischen Imidazoliumsalzes.

Da die gesättigten Liganden jedoch in dieser Arbeit keine Verwendung finden, werden sie im weiteren Verlauf vernachlässigt.

¹⁰² S. Warsink, I.-H. Chang, J. J. Weigand, P. Hauwert, J.-T. Chen, C. J. Elsevier, *Organometallics* **2010**, *29*, 4555–4561.

¹⁰³ A. Paczal, A. C. Bényei, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5969–5979.

Die Synthese der Carbene kann ausgehend von Imidazoliumsalzen über Deprotonierung durchgeführt werden. Die bekannteste Variante hierfür ist die Deprotonierung des Imidazoliumsalzes **(a)** nach ARDUENGO.⁸¹ Hierfür werden starke Basen, wie beispielsweise Natriumhydrid, Kalium-*tert*-butanolat, *n*BuLi, KHMDS oder LiHMDS verwendet.^{104,105} Die Deprotonierung ist jedoch nicht die einzige Möglichkeit Carbene zu synthetisieren. Die Entschwefelung von Thioharnstoffen oder die α -Eliminierung können dafür ebenfalls genutzt werden. Diese drei Methoden sind in Abbildung 1.25 zusammengefasst

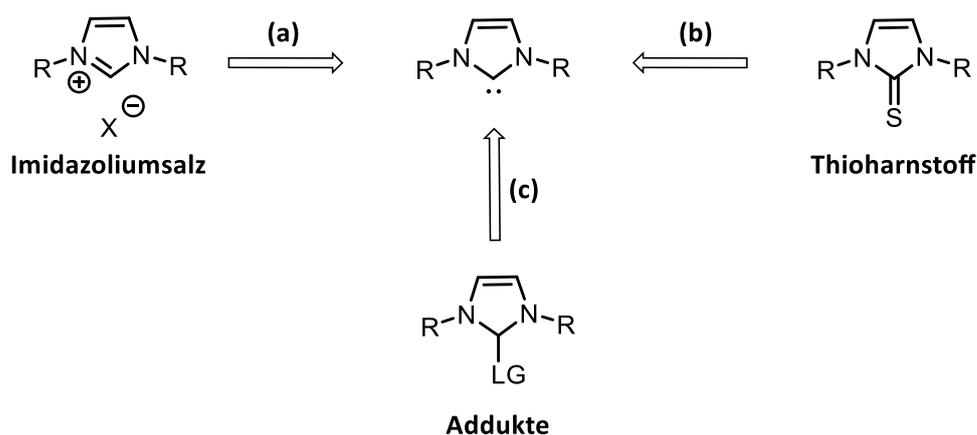


Abbildung 1.25: (a) Deprotonierung des Imidazoliumsalzes, (b) Entschwefelung von Thioharnstoffen, (c) α -Eliminierung durch Thermolyse.

Die freien Carbene können, wie oben bereits erwähnt, auch noch durch die Entschwefelung von Thioharnstoffen **(b)** generiert werden. Diese werden hierbei, nach einer Methode von KUHN und KRATZ, durch metallisches Kalium reduziert. Ein deutlicher Vorteil dieser Reaktion ist die leichte Aufarbeitung, da sich das entstehende Kopplungsprodukt – das Kaliumsulfid – nicht im eingesetzten Lösungsmittel löst und es so leicht abgetrennt werden kann.¹⁰⁶

Die letzte Methode stellt die α -Eliminierung von flüchtigen Abgangsgruppen durch Thermolyse **(c)** dar. Bereits WANZLICK verwendete diese Methode bei der Eliminierung von Chloroform, um auf diesem Wege das freie Carben zu erhalten.⁸⁷ Es können aber auch noch andere Abgangsgruppen, wie Pentafluorbenzole oder Alkoholate verwendet werden.^{107,108} Innerhalb dieser Arbeit wurden die Carbene ausschließlich über Imidazoliumsalze dargestellt.

¹⁰⁴ W. A. Herrmann, L. J. Goossen, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2805–2807; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2980–2982.

¹⁰⁵ T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940–6952; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7094–7107.

¹⁰⁶ N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, *1993*, 561–562.

¹⁰⁷ G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4073–4079.

¹⁰⁸ 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.

1.2.5. Synthese von NHC-Metallkomplexen

Die erstmalige Synthese von NHC-Metallkomplexen durch ÖFELE und WANZLICK zu Beginn der 1960er Jahre legte den Grundstein zur Darstellung einer Vielzahl von NHC-Metallkomplexen, für die nahezu alle Metalle des Periodensystems genutzt werden konnten.^{109,110} Ausgehend vom freien Carben, wird dieses mit dem gewünschten Metall umgesetzt und der entsprechende Metallkomplex kann erhalten werden. Dieser kann dann als Katalysator eingesetzt werden. Auf die Vorteile der NHC-Metallkatalysatoren wird zu einem späteren Zeitpunkt (Abschnitt 1.2.6) eingegangen. Zunächst wird die Synthese der Metallkomplexe näher erklärt. Die wichtigsten Darstellungsmethoden sind in Abbildung 1.26 zusammengefasst und werden nun im Folgenden genauer erläutert.

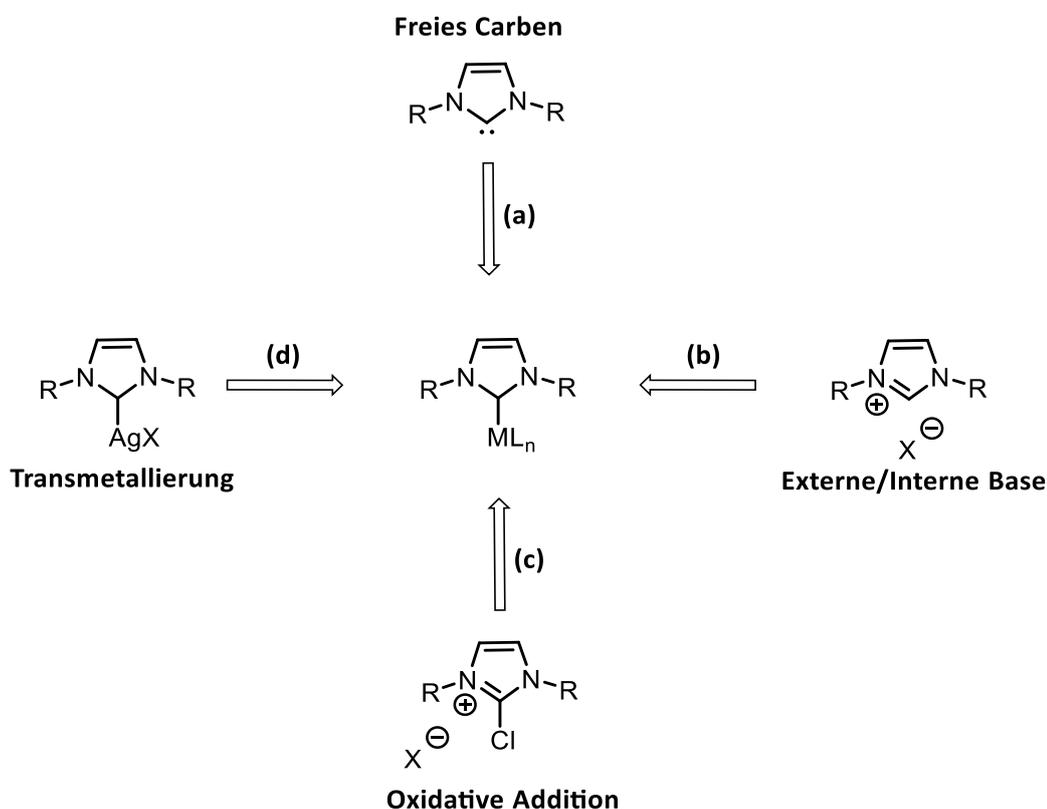
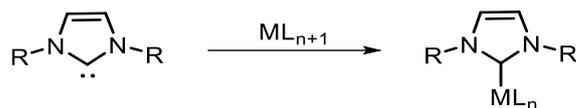


Abbildung 1.26: Verschiedene Darstellungsmethoden von NHC-Metallkomplexen.

Bei der Darstellungsmethode über das freie Carben (**a**) wird dieses zunächst isoliert. Die freien Carbene können aufgrund ihrer σ -Donoreigenschaften an das Metall koordinieren (Schema 1.17), sobald beide gemeinsam vorliegen.

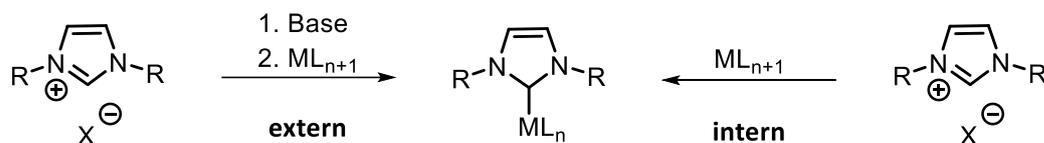
¹⁰⁹ N. Kuhn, A. Al-Sheikh, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 829–857.

¹¹⁰ C. M. Crudden, D. P. Allen, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247–2273.



Schema 1.17: Synthese von NHC-Metallkomplexen ausgehend vom freien Carben.

Bei dieser Methode ist jedoch oft die Stabilität des freien Carbens und somit die Isolation herausfordernd. Eine alternative Route, welches dieses Problem umgeht, bietet die Deprotonierung des Imidazoliumsalzes (**b**). Dabei wird das freie Carben *in situ* gebildet und muss somit nicht isoliert werden. Dies kann auf zwei Wegen erfolgen, wie in Schema 1.18 zu erkennen ist. Zum einen kann eine externe Base hinzugefügt werden, beispielsweise Kalium-*tert*-butanolat. Anschließend kann das freie Carben an das Metall koordinieren und den gewünschten Metallkomplex ausbilden.^{83,111} Zum anderen kann dies durch Zugabe einer internen Base erreicht werden. Hierbei kommen basische Metallsalze, wie Pd(OAc)₂, infrage. Die basischen Metallsalze bieten den Vorteil, dass sie sowohl als Base zur Deprotonierung des Imidazoliumsalzes, als auch als Carbenakzeptor fungieren können.¹¹² Über diese Methode gelang es schon WANZLICK und ÖFELE, die ersten NHC-Metallkomplexe darzustellen.^{90,91}



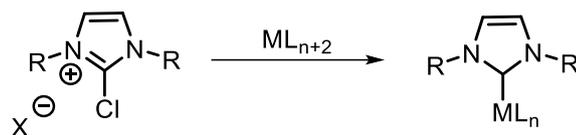
Schema 1.18: Synthese von NHC-Metallkomplexen über die Deprotonierung von Imidazoliumsalzen durch externe oder interne Basen.

Eine weitere Methode umgeht die Bildung des freien Carbens. Hierbei findet die oxidative Addition (**c**) nach FÜRSTNER Anwendung.¹¹³ Dabei werden elektronenreiche Metallkomplexe, wie zum Beispiel Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in Gegenwart von Chlorimidazoliumsalzen erhitzt und können so zu den entsprechenden NHC-Metallkomplexen oxidiert werden (Schema 1.19).

¹¹¹ K. Öfele, W. A. Herrmann, D. Mihalios, M. Elison, E. Herdtweck, W. Scherer, J. Mink, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 177–184.

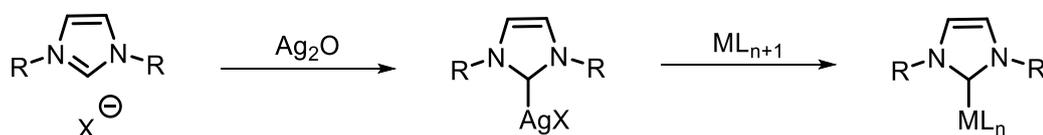
¹¹² W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2371–2374; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2602–2605.

¹¹³ A. Fürstner, G. Seidel, D. Kremzow, C. W. Lehmann, *Organometallics* **2003**, *22*, 907–909.



Schema 1.19: Synthese von NHC-Metallkomplexen durch oxidative Addition.

Die letzte hier vorgestellte Methode ist die Transmetallierung (**d**) zur Darstellung von NHC-Metallkomplexen. Hierfür wird zunächst aus dem Imidazoliumsalz durch Zugabe von Silber(I)oxid der entsprechende Silberkomplex gebildet. Anschließend kann dieser mit einem gewünschten Metall durch eine Transmetallierung zum NHC-Metallkomplex umgesetzt werden, wie in Schema 1.20 zu erkennen.¹¹⁴ Die Triebkraft dieser Reaktion ist die Bildung des schwerlöslichen Silberhalogenids.



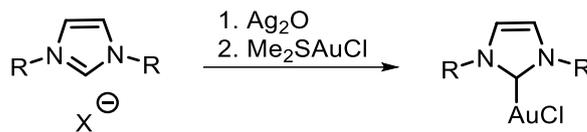
Schema 1.20: Darstellung von NHC-Metallkomplexen durch Transmetallierung.

Ein Vorteil dieser Darstellungsmethode ist, dass hier ebenfalls die Bildung des freien Carbens umgangen wird. Aus diesem Grund ist die Darstellung auf diesem Wege weniger luft- und feuchtigkeitsempfindlich, als die Synthese über das freie Carben. Ein weiterer Vorteil ist, dass zur Deprotonierung des Imidazoliumsalzes keine zusätzliche Base verwendet werden muss. Dadurch ist diese Darstellungsmethode nicht nur deutlich toleranter gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen, sondern sie lässt sich auch noch auf verschiedene Edelmetalle anwenden.¹¹⁵ NOLAN entdeckte beispielsweise, dass es durch die Transmetallierung deutlich einfacher ist, NHC-Goldkomplexe zu synthetisieren (Schema 1.21). Er konnte auf diesem Wege nicht nur bessere Ausbeuten gegenüber der Darstellung mit Gold(I)-chlorid über das freie Carben erzielen, sondern vermied auch die Bildung von Nebenprodukten.¹¹⁶

¹¹⁴ H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics* **1998**, *17*, 972–975.

¹¹⁵ I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 642–670.

¹¹⁶ P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, *24*, 2411–2418.



Schema 1.21: Transmetallierung zur Synthese eines NHC-Goldkomplexes nach NOLAN.

Hierbei wird zunächst der Silberkomplex gebildet, welcher anschließend *in situ* durch die Transmetallierung mit Dimethylsulfidgold(I)chlorid zum NHC-Goldkomplex umgesetzt wird. Auch in der vorliegenden Arbeit wird die Transmetallierung zur Synthese von verschiedenen NHC-Metallkomplexen verwendet.

1.2.6. Eigenschaften von NHC-Metallkomplexen

Durch die immer größer werdende Bedeutung, die NHCs in der Forschung und als Liganden für Katalysatorkomplexe eingenommen haben, lag der Fokus der Untersuchungen ebenfalls auf dem Verständnis der Metall-NHC-Bindung. Lange Zeit wurde angenommen, dass die Bindungen der NHC-Metallkomplexe starke σ -Donoreigenschaften und kaum π -Akzeptoreigenschaften gegenüber dem Metall aufweisen. NHC-Metallkomplexe sind beispielsweise in der Lage, sehr stabile Komplexe mit Alkalimetallen zu bilden, welche keine π -Rückbindung ausbilden können. Dieser Effekt galt lange Zeit als Beweis, dass sie eine reine σ -Donorfähigkeit haben.⁹⁵ Inzwischen ist jedoch klar, dass die π -Rückbindung auch einen wichtigen Beitrag für zur Stabilisierung der NHC-Metallkomplexe leistet. Es zeigte sich, dass diese bis zu 15-30% der gesamten Orbitalinteraktion bei Metallen der Gruppe 11 ausmachen kann.¹¹⁷ So sind demnach sowohl die gefüllten als auch die leeren π, π^* -Orbitale am NHC-Ring an der Bindung mit dem Metall involviert. Dies wird in der folgenden Abbildung 1.27 verdeutlicht.^{118,119}

¹¹⁷ X. Hu, I. Castro-Rodriguez, K. Olsen, K. Meyer, *Organometallics* **2004**, 23, 755–764.

¹¹⁸ U. Radius, F. M. Bickelhaupt, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 678–686.

¹¹⁹ L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile, H. Jacobsen, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5407–5413.

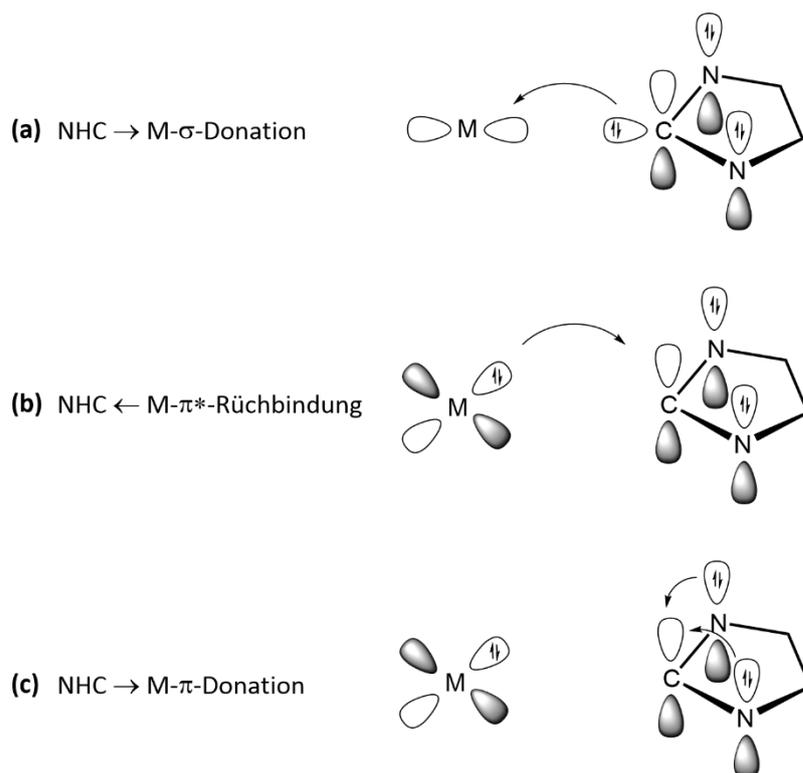


Abbildung 1.27: Die drei Bindungsbeiträge zur NHC-Metallbindung nach CAVALLO.^{119,120}

Die NHC-Metallbindung kann in drei Bindungsbeiträge unterteilt werden. Wie bei **(a)** zu erkennen, findet eine Wechselwirkung zwischen dem leeren d-Orbital des Metalls und dem besetzten sp^2 -Orbital des Carben-Kohlenstoffs statt. Einen weiteren wichtigen Beitrag stellt die Rückbindung **(b)** dar. Hierbei interagiert das besetzte d-Orbital mit dem leeren π -Orbital des NHC-Rings. Abschließend erfolgt die zusätzliche Stabilisierung durch die Heteroatome, da diese Elektronendichte in das leere π -Orbital übertragen **(c)**.^{119,120}

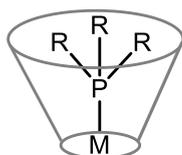
Die Anpassungsfähigkeit der NHCs wird dadurch deutlich, dass es ihnen möglich ist, mit vielen unterschiedlichen Metallen Bindungen auszubilden. So können einerseits elektronenreiche Metalle über die π -Rückbindung Elektronendichte in das leere p_π -Orbital abgeben, während auf der anderen Seite elektronenarme Metalle wiederum Elektronendichte von dem π -System des NHCs bekommen können. Bedingt durch diese Eigenschaften sind die NHCs in der Lage, sehr stabile Bindungen zu verschiedenen Metalltypen auszubilden. Es stellte sich heraus, dass der π -Bindungsanteil von der Anzahl der d-Elektronen abhängt. Somit steigt der π -Bindungsanteil mit steigender d-Elektronenzahl an.¹²⁰ Dieses Merkmal trägt dazu bei, dass NHCs fähig sind, besonders stabile Komplexe mit den Münzmetallen – Kupfer, Silber und Gold - auszubilden.¹²¹

¹²⁰ H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 687–703.

¹²¹ D. Nemcsok, K. Wichmann, G. Frenking, *Organometallics* **2004**, 23, 3640–3646.

Die NHC-Liganden finden durch besonderen Bindungseigenschaften immer häufiger Anwendung in der Organometallkatalyse und werden oft gegenüber Phosphinliganden bevorzugt. Bedingt durch ihre σ -Donor- und π -Akzeptoreigenschaften sind die NHC-Liganden im Stande, eine starke Bindung zum Metall auszubilden. Die Phosphinliganden hingegen sind schwächere σ -Donatoren, wodurch sie eine weniger starke Bindung zum Metall ausbilden.⁹⁴ Durch ihre Resonanzstabilisierung wird die Reaktivität der NHC-Liganden zwar gemindert, was aber dazu beiträgt, dass die NHCs gegenüber den reaktiveren Phosphinliganden weniger empfindlich für Nebenreaktionen sind. So sind Phosphinliganden anfälliger gegenüber Oxidation zu Phosphinoxiden.¹¹² Durch die bessere Stabilisierung sind die NHC-Liganden beständiger gegenüber hohen Temperaturen, Oxidation oder Feuchtigkeit.^{122,123} Die beiden Liganden unterscheiden sich jedoch nicht nur in ihren Bindungseigenschaften, sondern auch noch in ihrem strukturellen Aufbau, wie in Abbildung 1.28 zu sehen ist.

Struktur Phosphinligand:



Struktur NHC-Ligand:

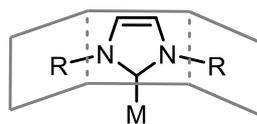


Abbildung 1.28: Struktureller Aufbau von einem Phosphin- und NHC-Liganden.

Die drei Substituenten des Phosphinliganden sind vom Metall entfernt ausgerichtet und bilden dabei eine kegelförmige Struktur, während die Substituenten an den NHC-Stickstoffatomen nach vorne in den Raum ragen und so eine Art „Tasche“ um das Metallzentrum bilden. Diese Anordnung ermöglicht im letzteren Fall, dass die Struktur der Substituenten (R) einen stärkeren, direkteren Einfluss auf das Metallzentrum und damit auf die Katalyse, haben kann.¹²⁴ Beide Liganden – sowohl Phosphine als auch NHCs – können gezielt durch die Auswahl der Substituenten in ihren sterischen und elektronischen Eigenschaften beeinflusst werden. Da sich bei den Phosphinliganden die Substituenten direkt am Donoratom befinden, lassen sich die sterischen und die elektronischen Effekte nicht getrennt voneinander beeinflussen. Im Gegensatz dazu sind die Substituenten bei den NHC-Liganden nicht direkt an das Carben-Kohlenstoffatom geknüpft, sondern an die beiden Stickstoffatome im Heterozyklus und haben somit nur einen geringeren

¹²² Eduardo Peris, Jennifer A. Loch, José Mata, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2001**, 201–202.

¹²³ J. Schwarz, V. P. W. Böhm, M. G. Gardiner, M. Grosche, W. A. Herrmann, W. Hieber, G. Raudaschl-Sieber, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1773–1780.

¹²⁴ E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768–2813; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2824–2870.

elektronischen Effekt auf das Donoratom. Dies hat zur Folge, dass bei den NHCs die Sterik und die elektronischen Effekte getrennt voneinander gesteuert werden können.^{125,126} Die elektronischen Eigenschaften werden weitestgehend vom Heterocyclus des NHC-Liganden beeinflusst, die Sterik von den Substituenten an den Stickstoffatomen.¹²⁷

Besonders deutlich wird der Unterschied der Koordinationseigenschaften der beiden Liganden in der Organometallkatalyse. Ein bekanntes Beispiel stellen hierbei die GRUBBS-Katalysatoren für die Olefinmetathese dar. Die beiden Rutheniumkatalysatoren werden in zwei Generationen unterteilt, die in Abbildung 1.29 zu sehen sind.

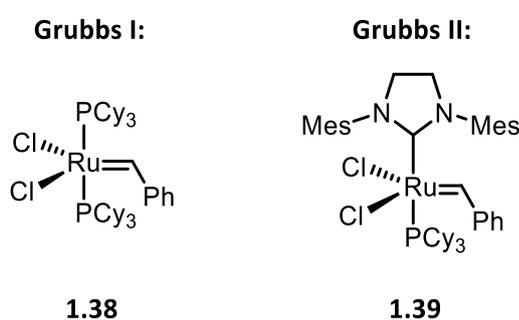


Abbildung 1.29: GRUBBS I und GRUBBS II.

Der GRUBBS-Katalysator der ersten Generation oder auch kurz GRUBBS I besitzt zwei Phosphinliganden. Bei dem GRUBBS-Katalysator der zweiten Generation wurde einer der beiden Phosphinliganden durch einen NHC-Liganden ersetzt. Der Katalysator der zweiten Generation zeigt hierbei eine deutlich erhöhte Reaktivität und Stabilität als der Katalysator der ersten Generation.¹²⁸ Die Verbesserung der Aktivität kann auf die erhöhte Affinität des NHC-substituierten Ruthenium-Zentrums für π -acide-Olefine zurückgeführt werden.¹²⁹ Wegen ihres breiten Anwendungsgebiets und der einfachen Handhabung stellen die NHC-Liganden eine gute Alternative zu den Phosphinliganden dar.

¹²⁵ A. M. Voutchkova, L. N. Appelhans, A. R. Chianese, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17624–17625.

¹²⁶ R. Dorta, E. D. Stevens, N. M. Scott, C. Costabile, L. Cavallo, C. D. Hoff, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2485–2495.

¹²⁷ W. A. Herrmann, J. Schütz, G. D. Frey, E. Herdtweck, *Organometallics* **2006**, *25*, 2437–2448.

¹²⁸ T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29.

¹²⁹ G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787.

1.3. Münzmetalle

1.3.1. Einführung in die Münzmetalle

Die Münzmetalle – Kupfer, Silber und Gold – wurden schon vor langer Zeit bei vielen Kulturvölkern als Zahlungsmittel eingesetzt. Alle drei Metalle kommen gediegen vor und zählen zu den Edelmetallen. Kupfer wird bereits seit mehr als 9000 Jahren als Werkstoff eingesetzt und ist somit das am längsten bekannte Münzmetall. Gold und Silber wurden erst 2000 Jahre später verwendet. Dabei galt Silber lange Zeit als wertvoller als Gold, da es in reiner Form viel seltener vorkommt.¹³⁰



Abbildung 1.30: Kupfermünzen, Silbermünzen und Goldmünzen.

Die Münzmetalle haben im Allgemeinen die Elektronenkonfiguration $(n-1)d^{10}ns^1$ und weisen somit eine voll besetzte d-Schale auf.¹³¹ Wie in Abbildung 1.30 zu sehen, ist Kupfer ein hellrotes Metall. Nach Silber besitzt es die höchste elektrische und thermische Leitfähigkeit. Silber hingegen ist ein weißes, glänzendes Metall und weist die höchste Leitfähigkeit aller Metalle auf. Gold hat ein gelbliches Erscheinungsbild, was durch den relativistischen Effekt erklärt werden kann. Auf diesen wird in Kapitel 1.3.6 noch näher eingegangen. Gold gilt als chemisch inert und besitzt nur 70% der thermischen und elektrischen Leitfähigkeit von Silber.¹³⁰ Mittlerweile werden diese drei Elemente in der modernen Katalyse als sehr beliebte Katalysatormetalle genutzt, was in den nächsten Abschnitten deutlich wird.

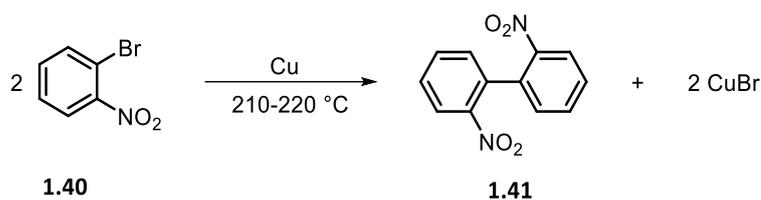
¹³⁰ E. Riedel, C. Janiak (Eds.) *Studium*, Walter de Gruyter GmbH, Berlin, 2011.

¹³¹ P. W. Atkins, L. Jones, *Chemie - einfach alles*, Wiley, Weinheim, 2006.

1.3.2. Kupfer in der Katalyse

Von den drei Münzmetallen weist Kupfer die längste Anwendung in der Synthese auf. So kann es auf der einen Seite in stöchiometrischen Mengen als Reagenz eingesetzt werden, aber auch als Katalysator fungieren.

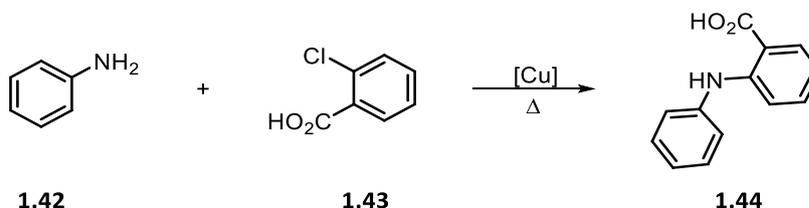
Bereits im Jahre 1901 gelang es FRITZ ULLMANN 2-Bromnitrobenzol in Gegenwart von Kupferpulver zu 2,2'-Dinitro-1,1'-biphenyl umsetzen, wie in Schema 1.22 zu sehen. Hierbei wurde das Kupfer jedoch noch in stöchiometrischen Mengen eingesetzt.¹³²



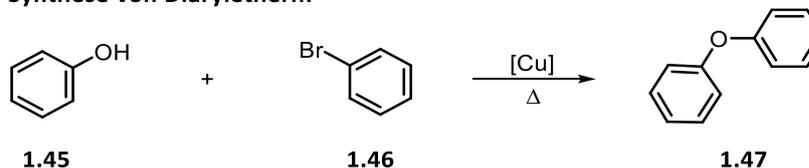
Schema 1.22: ULLMANN-Reaktion von 2-Bromnitrobenzol zu 2,2'-Dinitro-1,1'-biphenyl im Jahre 1901.¹³²

Innerhalb der nächsten fünf Jahre konnte ULLMANN die Reaktion nicht nur auf die Umsetzung von Arylhalogeniden mit Anilin zu Diarylaminen erweitern, sondern auch auf die kupferkatalysierte Umsetzung von Arylhalogeniden mit Phenol zu Diarylethern (Schema 1.23).^{133,134}

Synthese von Diarylaminen:



Synthese von Diarylethern:



Schema 1.23: Synthese von Diarylaminen und Diarylethern.^{133,134}

ULLMANN hat damit den Grundstein für die Anwendung von Kupfer als Katalysator gelegt. Die Kupferkatalyse eignet sich im Besonderen zur selektiven Synthese von tri- oder tetrasubstituierten

¹³² F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174–2185.

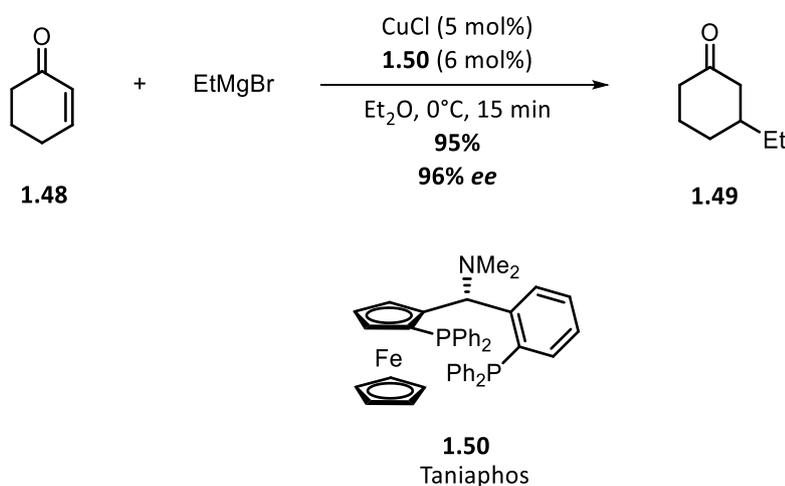
¹³³ F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382–2384.

¹³⁴ F. Ullmann, P. Sponagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 2211–2212.

Alkenen oder auch für Carbometallierungsreaktionen von Alkinen.¹³⁵ Ausgewählte Beispiele für die Anwendung von Kupferkatalysatoren, wie die 1,4-Addition von Grignard-Reagenzien, die Synthese von Triazolen und die Cyclopropanierungsreaktion werden im Folgenden beschrieben.

1.3.3. Anwendungsbeispiele zu Kupfer in der Katalyse

Im Jahre 2004 publizierte FERINGA die konjugierte 1,4-Addition von Grignard-Reagenzien an α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen.¹³⁶



Schema 1.24: Konjugierte 1,4-Addition nach FERINGA.

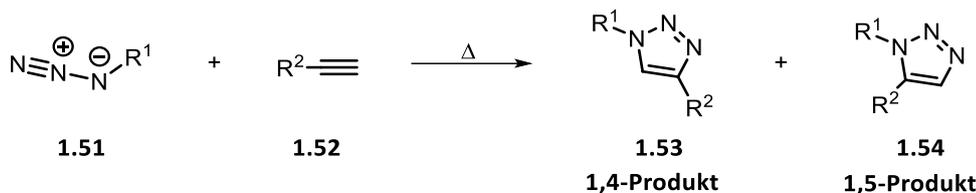
So konnte bei der Reaktion eines *n*-Alkyl-Grignard-Reagenz mit Cyclohexenon, in Gegenwart von 5 mol% eines *in situ* aus dem Liganden TANIAPHOS und CuCl erzeugten Katalysators das 1,4-Additionsprodukt mit einer hervorragenden Enantioselektivität (bis zu 96 % *ee*) erhalten werden.¹³⁶

Triazole sind eine beliebte Stoffklasse in der Chemie. Sie werden nicht nur als Strukturmotiv in der Synthesechemie verwendet, sondern auch als Baustein in unterschiedlichen Wirkstoffen. Im Jahre 1963 gelang es HUISGEN, diese über eine 1,3-dipolare Cycloaddition darzustellen. Hierbei wird ein Azid thermisch mit einem Alkin zu einem 1,2,3-Triazol umgesetzt.¹³⁷

¹³⁵ A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698–4745.

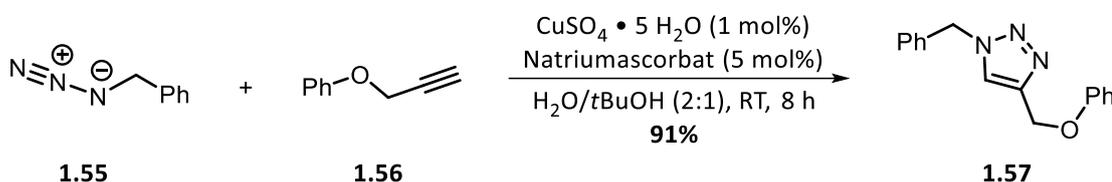
¹³⁶ B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Peña, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5834–5838.

¹³⁷ R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598; *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742–754.



Schema 1.25: Cycloaddition nach HUISGEN.

Bei der, in Schema 1.25 zu sehenden, Durchführung werden jedoch sehr hohe Temperaturen benötigt und es kommt zu einem Regioisomerenmisch aus dem 1,4- und dem 1,5-disubstituierten Cycloadditionsprodukt.¹³⁸ Durch die Verwendung von Kupfersalzen als Katalysator ist es möglich, diese Probleme zu umgehen.



Schema 1.26: Kupfer(I)-Salz katalysierte [3+2]-Cycloaddition nach SHARPLESS.¹³⁹

Im Jahre 2002 gelang SHARPLESS und seinen Mitarbeitern die kupferkatalysierte Synthese von 1,4-disubstituierter Triazole. Sie konnten so terminale Alkine und Azide unter sehr milden Reaktionsbedingungen zu den gewünschten 1,4-disubstituierte Cycloadditionsprodukten mit sehr guten Ausbeuten umsetzen. Als Katalysator diente hierbei ein Kupfer(I)-Salz. Eine Beispielreaktion ist in Schema 1.26 zu sehen.¹³⁹

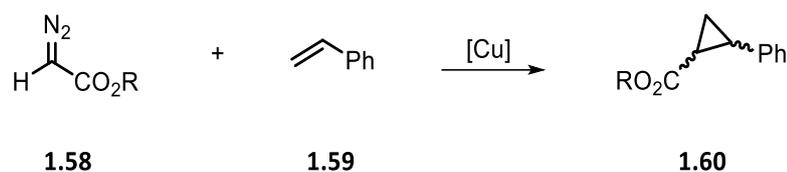
Neben den Triazolen stellen auch Cyclopropanringe ein wichtiges Strukturmotiv in der modernen Chemie dar und finden daher Verwendung in Insektiziden oder Wirkstoffen.^{140,141} Eine große Herausforderung bei der Synthese der Cyclopropanringe ist jedoch die Stereoselektivität. Es wird zurzeit intensiv an der diastereoselektiven und enantioselektiven Übergangsmetallkatalyse geforscht. Eine gute Möglichkeit bietet hierzu die kupferkatalysierte Synthese von Cyclopropanringen aus Diazoverbindungen und Olefinen.

¹³⁸ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075.

¹³⁹ V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711.

¹⁴⁰ K. Drlica, M. Malik, R. J. Kerns, X. Zhao, *Antimicrob Agents Chemother* **2008**, *52*, 385–392.

¹⁴¹ R. L. Metcalf, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2000**.



Schema 1.27: Kupferkatalysierte Cyclopropanierung einer Diazoverbindung und Styrol.

Die Synthese erfolgt hierbei über ein elektrophiles Metall-Carben-Zwischenprodukt. Dieses überträgt dann die Carbeneinheit vom Carbenoid auf das π -System des Alkens, wodurch es zur Bildung des Dreirings kommt.^{142,143,144} Eine Modellreaktion ist die Cyclopropanierung von Styrol, die in Schema 1.27 zu sehen ist. Durch den Einsatz von chiralen Liganden kann in der kupferkatalysierten Cyclopropanierung die Stereoselektivität beeinflusst werden.

Kupfer kann jedoch nicht nur für Additionsreaktionen oder Cyclopropanierungen verwendet werden, sondern es ist vielseitig einsetzbar. So kann Kupfer auch dazu dienen, die aktive Katalysatorspezies wiederherzustellen, wie beispielsweise beim WACKER-HOECHST-Verfahren.¹⁴⁵ Dadurch ist Kupfer sowohl ein sehr beliebtes Metall in der Synthese als auch in der Katalyse, da es preisgünstig, in vielen Verbindungen stabil und einfach handhabbar ist.

1.3.4. Silber in der Katalyse

Silbersalze haben eine lange und bedeutende Geschichte in der organischen Chemie. Sie wurden in stöchiometrischen Mengen als Halogenfänger oder Oxidationsmittel eingesetzt. Im Vergleich zu anderen Übergangsmetallen wurde Silber lange Zeit eine geringe katalytische Aktivität zugeschrieben. Meistens wurde es entweder als Cokatalysator oder als Lewis-Säure verwendet.¹⁴⁶ Entgegen dieses Trends wurde Silber in den letzten Jahren immer mehr als Katalysator in der organischen Chemie eingesetzt. Silber besitzt ein breites Anwendungsspektrum und kann

¹⁴² B. F. Straub, P. Hofmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1288–1290; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1328–1330.

¹⁴³ W. Kirmse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1088–1093; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1120–1125.

¹⁴⁴ M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911–936.

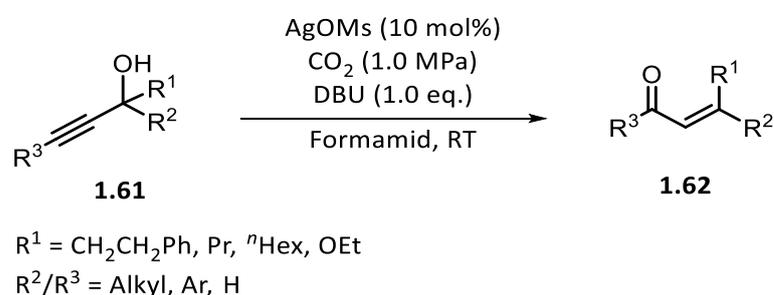
¹⁴⁵ J. A. Keith, P. M. Henry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9038–9049; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9200–9212.

¹⁴⁶ B. H. Lipshutz, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2793–2795.

beispielsweise für Carboxylierungen, Kupplungsreaktionen, Cycloadditionen oder Cyclisierungen eingesetzt werden.^{147,148} Einige Reaktionen werden nun im weiteren Verlauf genauer vorgestellt.

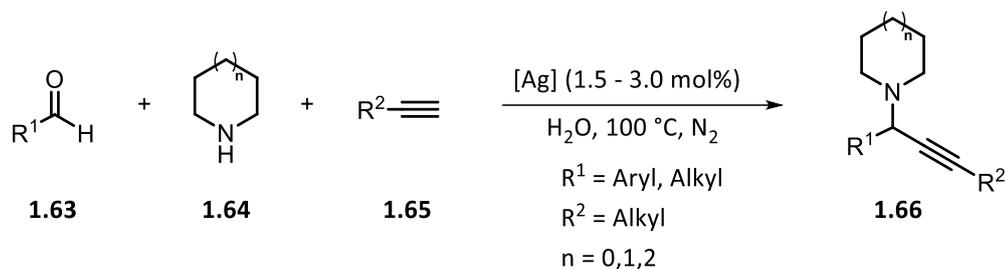
1.3.5. Anwendungsbeispiele zu Silber in der Katalyse

Der Arbeitsgruppe um TOHRU YAMADA gelang es, verschiedene sekundäre und tertiäre Propargylalkohole durch katalytischen Mengen Silbermethansulfonat mit DBU und Kohlenstoffdioxid in die entsprechenden α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen umzusetzen.¹⁴⁸



Schema 1.28: Silberkatalysierte Synthese von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen nach YAMADA.¹⁴⁸

Ebenso wie Kupfer kann auch Silber für Kupplungsreaktionen eingesetzt werden. Im Jahre 2003 konnte CHAO-JUN LI *et al.* die erste Drei-Komponenten-Kupplung von Aldehyden, Alkinen und Aminen zu Propargylaminen durch Silberkatalyse durchführen. Das Silbersalz erwies sich als besonders geeignet bei der Verwendung von aliphatischen Aldehyden.¹⁴⁹



Schema 1.29: Drei-Komponenten-Kupplung mit Silber als Katalysatormetall nach Li.¹⁴⁹

Hierbei wird zunächst das Alkin durch das Silber aktiviert. Das so erzeugte Silberacetylid-Zwischenprodukt reagiert mit dem, aus dem Aldehyd und Amin, *in situ* gebildeten

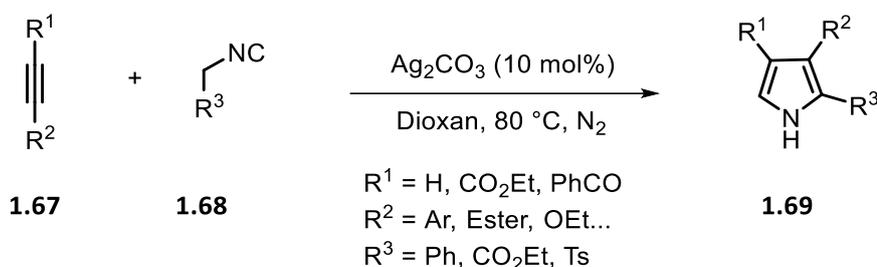
¹⁴⁷ J.-M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149–3173.

¹⁴⁸ K. Sekine, T. Yamada, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4524–4532.

¹⁴⁹ C. Wei, Z. Li, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473–4475.

Iminiumion. Das entsprechende Propargylamin kann erhalten und der Katalysator regeneriert werden.¹⁴⁹

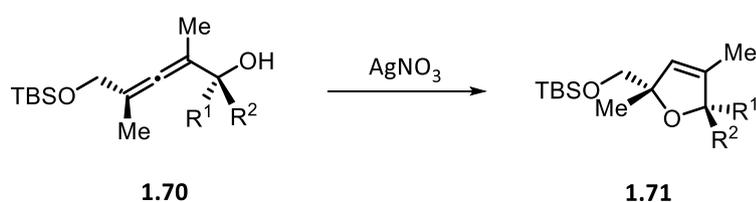
Aber auch für Cycloadditionen kann Silber als Katalysator eingesetzt werden. So zeichnet sich Ag_2CO_3 als ein robuster Katalysator für die [3+2]-Cycloaddition von Isocyaniden und Alkinen zu 2,3-disubstituierten Pyrrolen aus.¹⁵⁰



Schema 1.30: [3+2]-Cycloaddition von Isocyaniden und Alkinen zu Pyrrolen.¹⁵⁰

Die Verwendung von Silber bietet den Vorteil, dass hierbei, neben terminalen Alkinen, zusätzlich interne Alkine verwendet werden können, was ein breites Produktspektrum ermöglicht.¹⁵¹

Auch Dihydrofurane lassen sich über Silberkatalyse synthetisieren. Dies zeigten MARSHALL und PINNEY bereits im Jahre 1993. Hierbei wird ein α -Hydroxyallen mit Silbernitrat zum 2,5-Dihydrofuran cycloisomerisiert.¹⁵²



Schema 1.31: Silberkatalysierte Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens zum Dihydrofuran.¹⁵²

Seitdem ist dies eine beliebte Methode zur Synthese von Dihydrofuranen. Diese lassen sich jedoch nicht nur durch den Einsatz von Silber als aktivem Katalysatormetall erhalten, sondern auch durch die Nutzung von Gold.

¹⁵⁰ J. Liu, Z. Fang, Q. Zhang, Q. Liu, X. Bi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6953–6957; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 7091–7095.

¹⁵¹ G. Fang, X. Bi, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 8124–8173.

¹⁵² J. A. Marshall, K. G. Pinney, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7180–7184.

1.3.6. Gold in der Katalyse

Gold galt lange Zeit als kostbares, dekoratives, aber chemisch inertes Metall und wurde daher in der Katalyse nicht verwendet.¹⁵³ So gibt es zwar vereinzelt Berichte, in denen es katalytisch eingesetzt wurde, jedoch waren oft andere Katalysatormetalle, wie beispielsweise Platin oder Palladium dem Gold überlegen.^{154,155,156,157} Vor allem in den letzten zwei Jahrzehnten nahm die Publikationsdichte über Goldkatalyse stark zu, wie in Abbildung 1.31 zu erkennen ist.

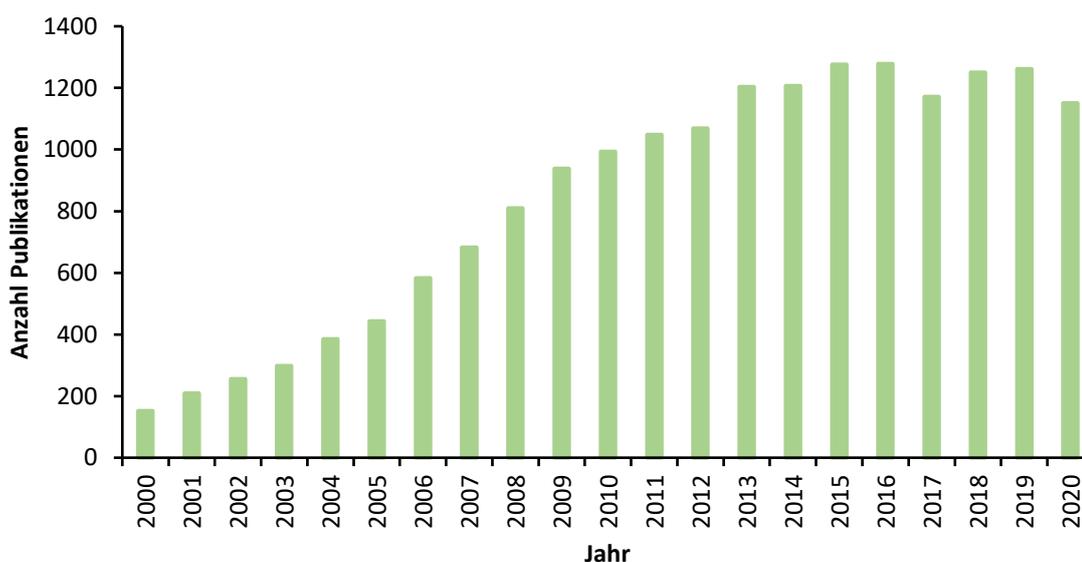


Abbildung 1.31: Anzahl der Publikationen zum Thema Goldkatalyse in den letzten Jahren.

Der große „Durchbruch“ in der Goldkatalyse gelang BOND *et al.* im Jahre 1973 bei der Hydrierung von Olefinen mithilfe von Gold.¹⁵⁸ Darauf aufbauend konnten HARUTA und HUTCHINGS die heterogene Goldkatalyse für die CO-Oxidation unter Niedrigtemperatur-Bedingungen und die Hydrochlorierung von Ethin zu Vinylchlorid nutzen.^{159,160}

¹⁵³ R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072.

¹⁵⁴ G. C. Bond, *Gold. Bull.* **1972**, *5*, 11–13.

¹⁵⁵ M. Juliusa, S. Roberts, J. C. Q. Fletcher, *Gold. Bull.* **2010**, *43*, 298–306.

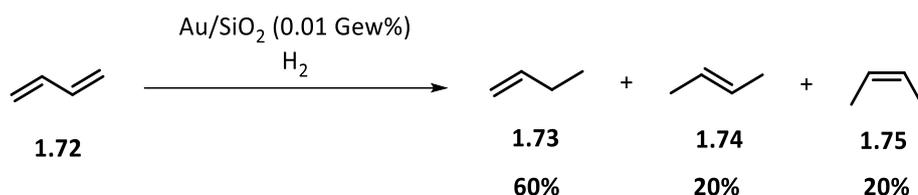
¹⁵⁶ A. S. K. Hashmi, *Gold. Bull.* **2004**, *37*, 51–65.

¹⁵⁷ G. J. Hutchings, *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 1095–1101.

¹⁵⁸ G. C. Bond, P. A. Sermon, G. Webb, D. A. Buchanan, P. B. Wells, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 444b.

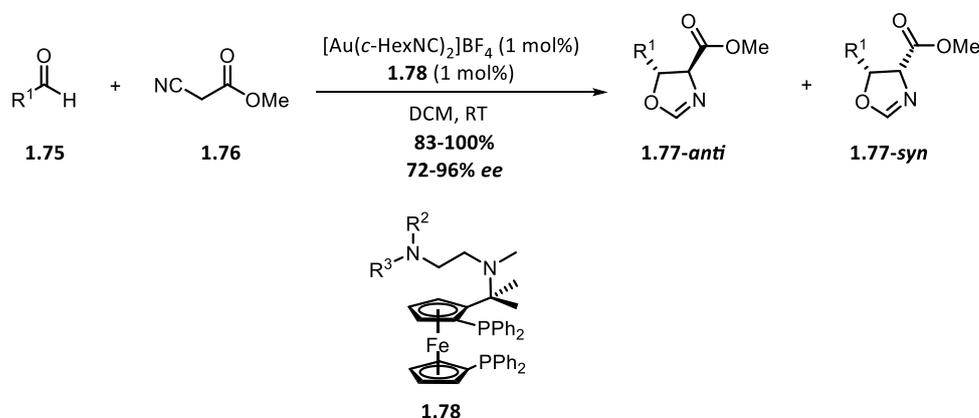
¹⁵⁹ M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 405–408.

¹⁶⁰ G. J. Hutchings, *J. Catal.* **1985**, *96*, 292–295.



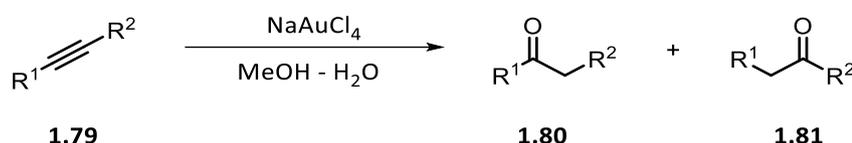
Schema 1.32: Hydrierung von Olefinen durch Gold nach BOND.¹⁵⁸

Etwa in dem gleichen Zeitraum wurde ein Meilenstein in der homogenen, asymmetrischen Goldkatalyse erreicht. Es gelang ITO *et al.* eine Aldolreaktion, unter Verwendung des Gold(I)-Katalysators $[\text{Au}(\text{c-HexNC})_2]\text{BF}_4$ und des chiralen Ferrocen-Diphosphan-Liganden **1.78**, durchzuführen.¹⁶¹



Schema 1.33: Aldolreaktion nach Ito durch Goldkatalyse.¹⁶¹

Ein weiterer wichtiger Schritt war die Entwicklung der goldkatalysierten Hydratisierung von Alkinen, die zunächst von FUKUDA und UTIMOTO im Jahre 1990 untersucht wurde. Beim Einsatz eines Gold(III)-Salzes konnten sie in wässrigem Methanol Alkine zu Ketonen hydratisieren.¹⁶² Dieses Konzept orientiert sich an der heterogen katalysierten Hydrochlorierung von Acetylen nach HUTCHINGS.¹⁶⁰



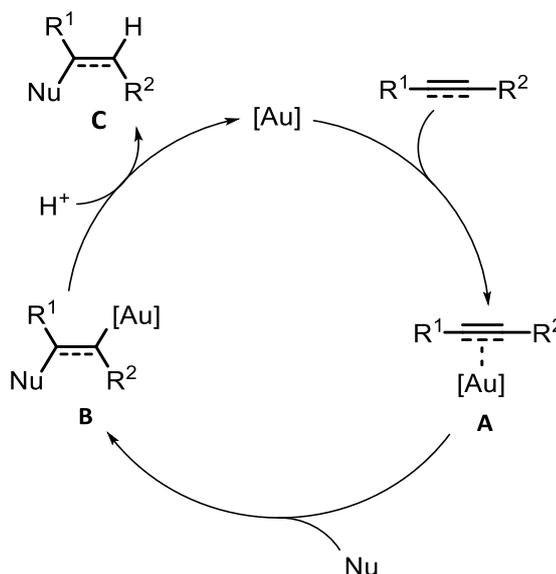
Schema 1.34: Goldkatalysierte Hydratisierung von Alkinen zu Ketonen.¹⁶²

In allen Beispielen fällt auf, dass die Goldkatalysatoren durch ihre π -aciden Eigenschaften dazu in der Lage, sind π -System zu aktivieren, sodass diese Reaktionen mit Nucleophilen eingehen

¹⁶¹ Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.

¹⁶² Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729–3731.

können. Der allgemeingültige Mechanismus der Goldkatalyse läuft dabei mehrstufig ab und ist im folgenden Schema 1.35 dargestellt.¹⁶³



Schema 1.35: Schematische Darstellung des allgemein gültigen Mechanismus der Goldkatalyse.

Zuerst koordiniert die aktive Katalysatorspezies an die C-C-Mehrfachbindung und der π -Komplex **A** wird gebildet. Aufgrund der π -Acidität des Goldes wird die Elektronendichte an der C-C-Mehrfachbindung herabgesetzt, wodurch ein nucleophiler Angriff ermöglicht wird und der σ -Komplex **B** kann gebildet werden.¹⁶⁴ Die Addition des Nucleophils erfolgt meist in *trans*-Position zum Metall. Dies konnte über Deuterierungsexperimente und durch Isolation der Vinyl- bzw. Arylgoldspezies im basischen Medium belegt werden.^{163,165} Als abschließender Schritt findet die Protodeaurierung statt, wobei das Additionsprodukt **C** erhalten und die aktive Katalysatorspezies zurückgebildet wird.¹⁶⁶ Während der Katalyse kommt es zu keinem Zeitpunkt zu einem Oxidationszahlenwechsel am Goldatom.

Die vielseitigen Eigenschaften des Goldes lassen sich durch relativistische Effekte erklären.^{167,168} Zum einen lässt sich darüber die gelbe Farbe von elementarem Gold, aber auch die Aurophilie von Gold(I)-Salzen begründen. In der Synthesechemie wird sich jedoch besonders die Lewis-Acidität und die Carbophilie des Goldes zu nutzen gemacht.¹⁶⁹ Wie oben bereits beschrieben, können

¹⁶³ L.-P. Liu, G. B. Hammond, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129–3139.

¹⁶⁴ N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 2779–2782.

¹⁶⁵ J. Zhang, C.-G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798–1799.

¹⁶⁶ C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett* **2007**, *2007*, 1790–1794.

¹⁶⁷ P. Pyykko, J. P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276–281.

¹⁶⁸ A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614–635; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 636–658.

¹⁶⁹ D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403.

Goldkatalysatoren die Aktivität von C-C-Mehrfachbindungen steigern, wie zum Beispiel von Alkinen, Alkenen oder Allenen.¹⁷⁰ Sie sind aber auch in der Lage, C-N-, C-O- oder C-S-Mehrfachbindungen zu aktivieren und weisen gleichzeitig eine hohe Toleranz gegenüber einer Vielzahl verschiedener funktioneller Gruppen auf.^{171,172} Die geringe Oxophilie von Gold im Vergleich zu anderen Lewis-Säuren ermöglicht eine gute Stabilität gegenüber Sauerstoff, Wasser sowie Alkoholen, weshalb die Beliebtheit der Goldkatalysatoren immer weiter anstieg.

Mithilfe des DEWAR-CHAT-DUNCANSON-Modells (kurz DCD-Modell) lassen sich die Bindungsverhältnisse von Goldkomplexen mit C-C-Mehrfachbindungen, wie Alkenen oder Alkinen, erklären. Hiermit können die Bindungen zwischen dem Übergangsmetallkomplex und dem π -System der Mehrfachbindung veranschaulicht werden.^{173,174} Es wird dabei die chemische Bindung als Donor-Akzeptor-Wechselwirkung von zwei Fragmente betrachtet, bei denen eine geradzahlige Elektronenkonfiguration vorliegt. Die Bindung setzt sich aus vier verschiedenen Bindungszuständen zusammen (Abbildung 1.32).¹⁷⁰ Grundsätzlich wird bei dem DCD-Modell zunächst die Ausbildung einer σ -Bindung durch Überlappung des π -Systems vom Alkin (oder Alken) mit einem leeren Molekülorbital des Übergangsmetalls, welches eine geeignete Symmetrie aufweist, vermutet. Durch die Rückgabe von Elektronendichte aus einem besetzten d-Orbital des Metalls in ein antibindendes π^* -Orbital des Alkens oder Alkins wird eine weitere π -Wechselwirkung ausgebildet. Fungiert ein Alkin als Ligand, kommen die in Abbildung 1.32 zu sehenden vier Beiträge zustande.¹⁷⁰

¹⁷⁰ A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519.

¹⁷¹ A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387–391.

¹⁷² A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657–1712.

¹⁷³ J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.

¹⁷⁴ M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Geol. Fr.* **1951**, *18*, C71-C79.

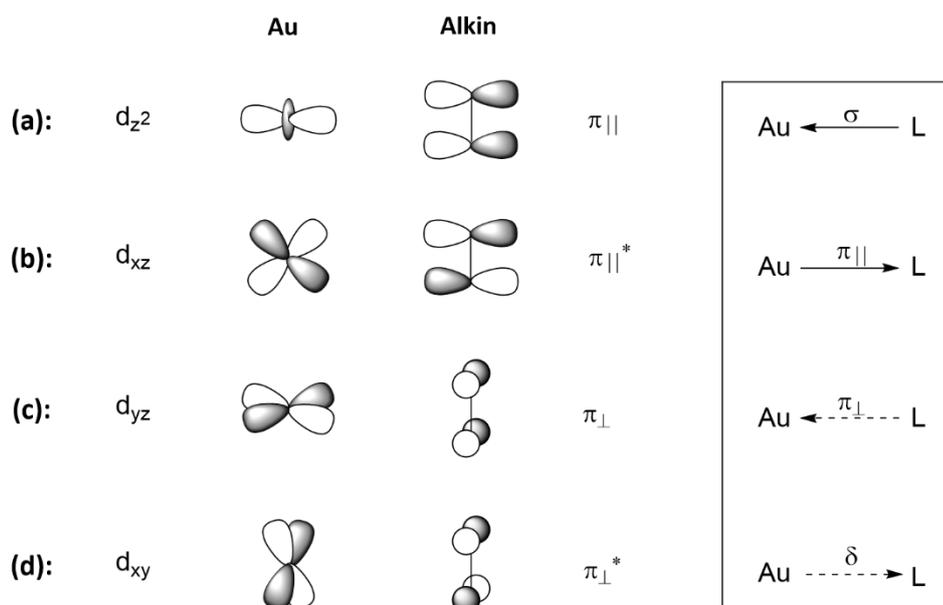


Abbildung 1.32: Bindungsverhältnisse im Goldkomplex zwischen Gold und Ligand.¹⁷⁰

Bei der Überlappung der $\pi_{||}$ -Orbitale kommt zu einer σ -symmetrischen $M \leftarrow L$ -Hinbindung **(a)** und einer π -symmetrischen $M \rightarrow L$ -Rückbindung **(b)**. Besonders, wenn Alkine als Ligand fungieren, können die dazu orthogonalen π_{\perp} -Orbitale, welche zu einer $M \leftarrow L$ - π -Wechselwirkung **(c)** führen, zusätzlich ins Gewicht fallen.¹⁷⁰ Dies ist dem geschuldet, dass das Alkin in diesem Fall ein Vierelektronendonator ist. Bei der Überlappung eines freien d-Orbitals des Übergangsmetalls mit dem unbesetzten π_{\perp}^* -Orbital des Alkins entsteht eine weitere $M \rightarrow L$ -Rückbindung **(d)**. Bedingt durch die δ -Symmetrie ist diese jedoch sehr schwach und trägt nur wenig zur Stabilisierung des Metall-Ligand-Komplexes bei.¹⁷⁰ FRENKING *et al.* gelang es durch computerchemische Rechnungen die einzelnen Bindungsbeiträge bei einem Gold-Acetylen-Komplex zu quantifizieren. Die σ -Wechselwirkung macht mit 65% den größten Anteil am Orbitalterm aus. Die $\pi_{||}$ -Rückbindung weist einen Anteil von 27% auf, wohingegen die orthogonalen π -Orbitale nur einen sehr kleinen 7%igen Anteil am gesamten Bindungsterm haben und der δ -Bindungsanteil mit 1% vernachlässigbar klein ist.¹⁷⁵ Somit fällt auf, dass sowohl Alkine als auch Alkene sehr gute Zweielektronen- σ -Donatoren, aber nur geringe π -Akzeptoren für Goldkomplexe sind, wobei der Rückbindungsanteil vor allem im Falle der Alkine jedoch nicht vernachlässigt werden darf.^{176,177}

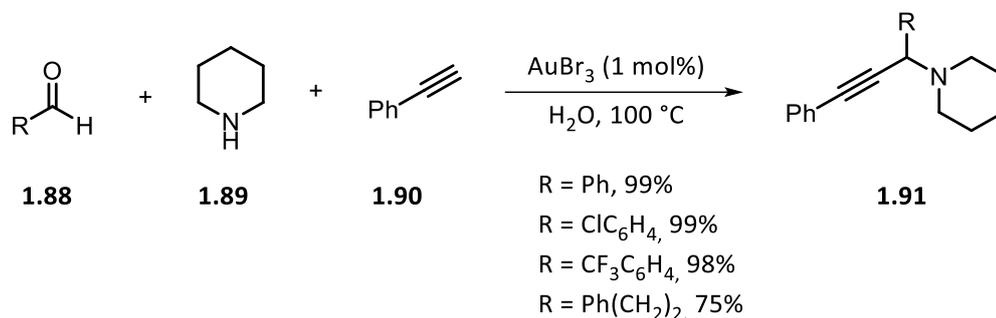
Die Vorteile der Goldkatalysatoren, wie ihre carbophilen Eigenschaften und kurzen Reaktionszeiten bedingt durch ihre hohe Aktivität, werden sich immer mehr zu Nutzen gemacht und sind aus der homogenen Katalyse nicht mehr weg zu denken. Seit den Anfängen von ITO,

¹⁷⁵ G. Frenking, N. Fröhlich, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 717–774.

¹⁷⁶ R. H. Hertwig, W. Koch, D. Schröder, H. Schwarz, J. Hrušák, P. Schwerdtfeger, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253–12260.

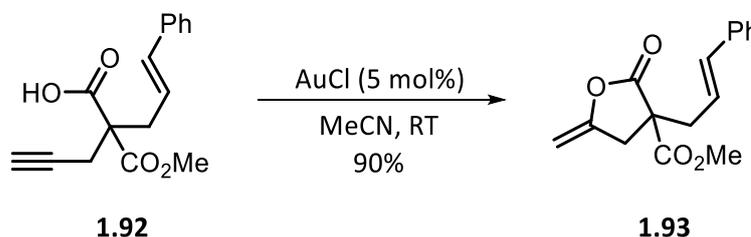
¹⁷⁷ M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. Frenking, *J. Phys. Chem.* **2004**, *108*, 3134–3142.

eingesetzten Resten auf, wie in Schema 1.38 zu sehen ist.¹⁸¹ Mittlerweile zählt Gold zu einem außerordentlich beliebten Katalysatormetall bei der Drei-Komponenten-Kupplungsreaktion.



Schema 1.38: Drei-Komponenten-Eintopfreaktion von WEI und Li.¹⁸¹

GENET *et al.* gelang es, über die goldkatalysierte intramolekulare Addition von Carbonsäuren an Alkine, Lactone zu erhalten. Sie konnten bei der Verwendung von Gold(I)-Salzen gute Ausbeuten erzielen. Hierbei konnte selektiv das Alkin umgesetzt werden. Das enthaltene Alken stellte keine Konkurrenz zu dem Alkin dar, obwohl sich beide im gleichen Abstand zum Nucleophil befinden. Es wurde lediglich **1.93** als Produkt erhalten (Schema 1.39).¹⁸²



Schema 1.39: Intramolekulare Addition von Carbonsäuren zu Lactonen.¹⁸²

Neben HASHMI untersuchte auch KRAUSE die Cycloisomerisierung von Allenen. Durch Verwendung von unterschiedlichen Nucleophilen können auf diesem Wege eine Vielzahl von verschiedenen Heterocyclen erhalten werden, wie beispielsweise Dihydrofurane, Dihydropyrrole oder Dihydrothiophene.^{183,184,185,186}

¹⁸¹ C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584–9585.

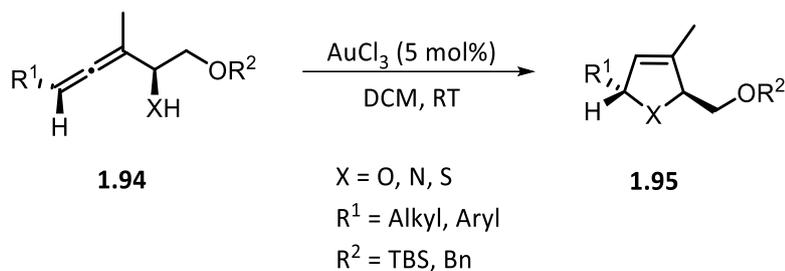
¹⁸² E. Genin, P. Y. Toullec, S. Antoniotti, C. Brancour, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112–3113.

¹⁸³ A. Hoffmann-Röder, N. Krause *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537–2538.

¹⁸⁴ N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121–4123.

¹⁸⁵ N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4634–4641.

¹⁸⁶ N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897–1899; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1930–1933.



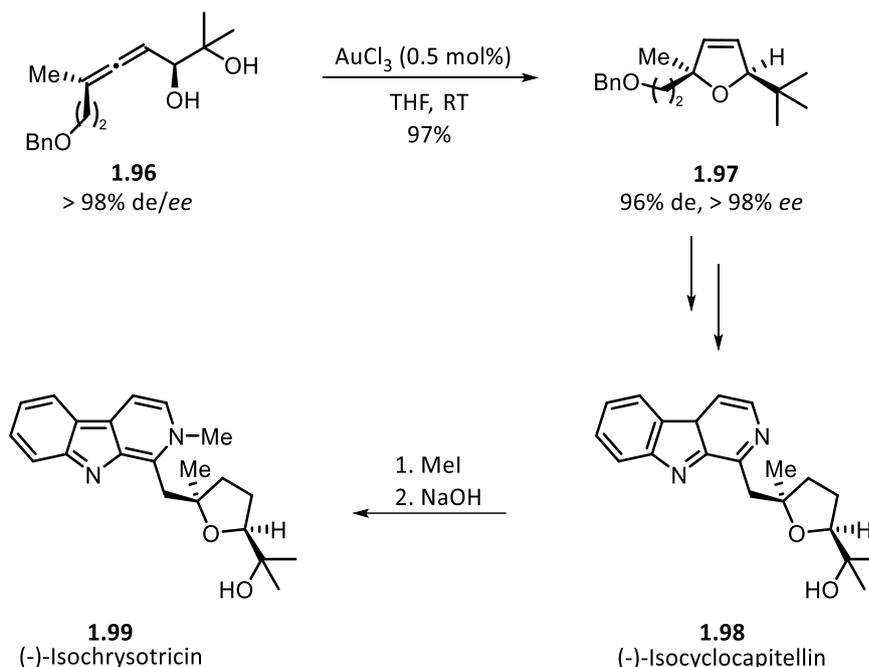
Schema 1.40: Cycloisomerisierung von Allenen nach KRAUSE.

Die goldkatalysierte Cycloisomerisierung zeichnet sich durch milde Reaktionsbedingungen und eine niedrige Katalysatorbeladung aus. Zusätzlich ist es auf diesem Wege ebenfalls möglich, bicyclische Heterocyclen zu erhalten.¹⁸⁷ Bei der Cyclisierung kommt es, bedingt durch den Achsen-zum-Zentrum-Chiralitätstransfer der Allene, zu einem vollständigem Chiralitätstransfer auf die Heterocyclen. Diese Eigenschaft eignet sich hervorragend für die Naturstoffsynthese, da sie die Möglichkeit bietet, chirale Substanzen enantioselektiv zu erzeugen. Ein Beispiel hierfür ist die Totalsynthese der β -Carbolin-Alkaloide (-)-Isocyclocapitellin und (-)-Isochrysotricin von KRAUSE und VOLZ. Das für die Synthese wichtige Tetrahydrofuran konnte durch die goldkatalysierte Cycloisomerisierung eines α,β -Dihydroxyallens und den damit verbundenen Achsen-zum-Zentrum-Chiralitätstransfer mit einer hohen Diastereoselektivität und Enantioselektivität erhalten werden. Ein weiterer nennenswerter Aspekt ist, dass für diese Katalyse nur eine sehr geringe Katalysatormenge von lediglich 0.05 mol% Gold(III)-chlorid eingesetzt werden musste.^{188,189}

¹⁸⁷ M. Poonoth, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 117–122.

¹⁸⁸ F. Volz, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1519–1521.

¹⁸⁹ N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1994–2009.



Schema 1.41: Goldkatalysierte Totalsynthese von (-)-Isocyclocapitellin und (-)-Isochrysostricin von KRAUSE und VOLZ.^{188,189}

Bei den Goldkatalysatoren stellt meist das Goldkation die aktive Katalysatorspezies dar. Eine gute Möglichkeit diese *in situ* zu erhalten, stellt die Verwendung von Silbersalzen dar. Hierbei wird das stark koordinierende Anion am Goldkation durch ein schwächer koordinierendes Gegenion ersetzt und das schwerlösliche Silberhalogenid fällt aus.



L^1 = Phosphin, NHC

X = OTf, BF_4 , SbF_6 , etc.

Schema 1.42: Aktivierung eines Goldkatalysators durch ein Silbersalz.

Ein Nachteil beim Einsatz von Silbersalzen ist jedoch, dass diese stark luft- und feuchtigkeitsempfindlich sind. Außerdem sind sie, ebenso wie Goldsalze, in der Lage, σ - und π -Systeme zu aktivieren (vgl. Abschnitt 1.3.5).^{190,191} Es wird daher vermehrt nach alternativen Methoden gesucht. Beispielsweise ist die direkte Verwendung von Goldkatalysatoren mit weniger stark koordinierenden Anionen, wie zum Beispiel Triflate, Tosylate und Triflimide, möglich.^{192,193} Hierbei wird die aktive Goldspezies durch ein schwach-koordinierendes Gegenion stabilisiert und

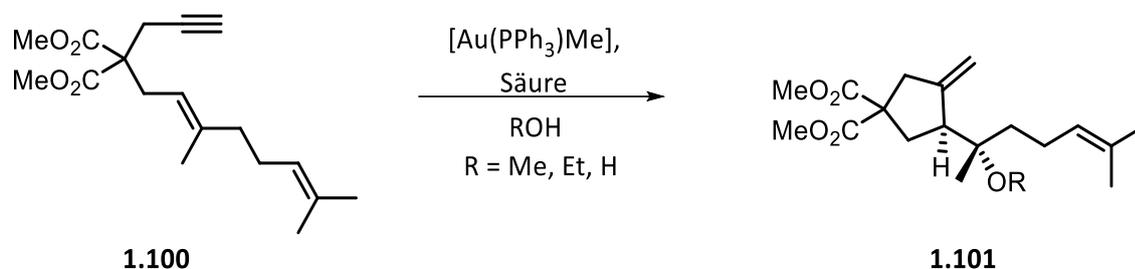
¹⁹⁰ S. Gaillard, J. Bosson, R. S. Ramón, P. Nun, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13729–13740.

¹⁹¹ M. B. T. Thuong, A. Mann, A. Wagner, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 434–436.

¹⁹² L. Biasiolo, M. Trinchillo, P. Belanzoni, L. Belpassi, V. Busico, G. Ciancaleoni, A. D'Amora, A. Macchioni, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14594–14598.

¹⁹³ B. Ranieri, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7103–7118.

es ist keine Aktivierung durch ein Silbersalz notwendig. Eine weitere Möglichkeit bietet die Aktivierung von Goldkatalysatoren durch Lösemittel. ECHAVARREN gelang es, den Goldkomplex $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Me}]$ durch Zugabe von Säuren (TFA, HBF) und unter Verwendung von Alkoholen als Lösemittel in die aktive Katalysatorspezies $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{OH}]$ zu überführen. Diese konnte dann für die Cyclisierung von Eninen verwendet werden.^{194,195}



Schema 1.43: Aktivierung eines Goldkomplexes für die Cyclisierung von Eninen durch Säure und Lösemittel nach ECHAVARREN.

¹⁹⁴ C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*.

¹⁹⁵ C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402–2406; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2456–2460.



2. Entwicklung und Synthese von NHC-Metallkomplexen auf Basis von Cyclodextrinen



2.1. Zielsetzung

Das Hauptziel dieser Arbeit liegt auf der Synthese von verschiedenen Cyclodextrin-NHC-Metallkomplexen. Hierbei unterscheiden sich die Komplexe sowohl in ihrer Struktur als auch in dem eingesetzten Metall. Die beiden möglichen Strukturen sind in Abbildung 2.1 zu sehen.

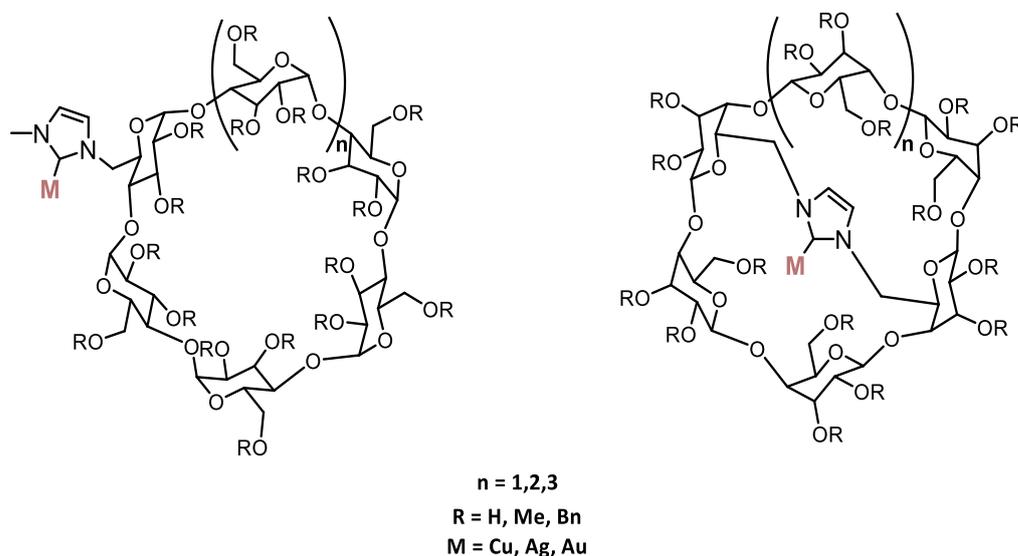


Abbildung 2.1: Strukturmodelle der Cyclodextrin-NHC Metallkomplexe.

Wie bereits in Kapitel 1.1.4 beschrieben, ist das Zusammenspiel von Kavitäten und Metallen außerordentlich beliebt in der Organometallkatalyse. Aus diesem Grund soll dieses Zusammenspiel im Rahmen der Arbeit genauer betrachtet werden. Hierfür sollen die beiden unterschiedlichen Strukturmodelle synthetisiert werden, die in Abbildung 2.1 aufgeführt sind. Bei dem linken Strukturmotiv ist der NHC-Metallkomplex über eine Bindung an eine Glucoseeinheit des Cyclodextrins geknüpft. Dies bietet die Möglichkeit, dass sich das Metall an der Kavität befindet, es aber durch nur eine Bindungsstelle noch flexibel ist. Bei dem zweiten Strukturmodell befindet sich der Ligand mittig über der Kavität (rechts). Dies ist möglich, wenn der organische Rest über zwei Glucoseeinheiten mit dem Cyclodextrin verbunden ist – in diesem Fall wird eine Brücke über das Cyclodextrin gespannt. Diese beiden Struktur motive sollen auf die drei Cyclodextrine, α -, β - und γ -CD, übertragen werden. Die Verwendung von Cyclodextrinen als Basis der Katalysatoren ermöglicht es, ein wasserlösliches Katalysatorsystem zu generieren, das in der Lage ist, hydrophobe Moleküle einzulagern.

Als Ligand-Vorläufer soll ein Imidazoliumsalz eingesetzt werden, da es sich in vorherigen Arbeiten als sehr vielversprechend in der Synthese von ubergangsmetallkatalysatoren erwiesen hat. Anschließend sollen dann die gewünschten Metallkomplexe, ausgehend von dem

Imidazoliumsalz, synthetisiert werden. Bei den eingesetzten Metallen handelt es sich um die Münzmetalle Kupfer, Silber und Gold. Diese zeichnen sich besonders durch ihr breites Anwendungspotenzial und ihre leichte Handhabung in der Organometallkatalyse aus. Es soll möglichst eine Synthesestrategie erarbeitet werden, die sowohl für alle Cyclodextrine als auch für beide Strukturmodelle und die verschiedenen Metalle anwendbar ist.

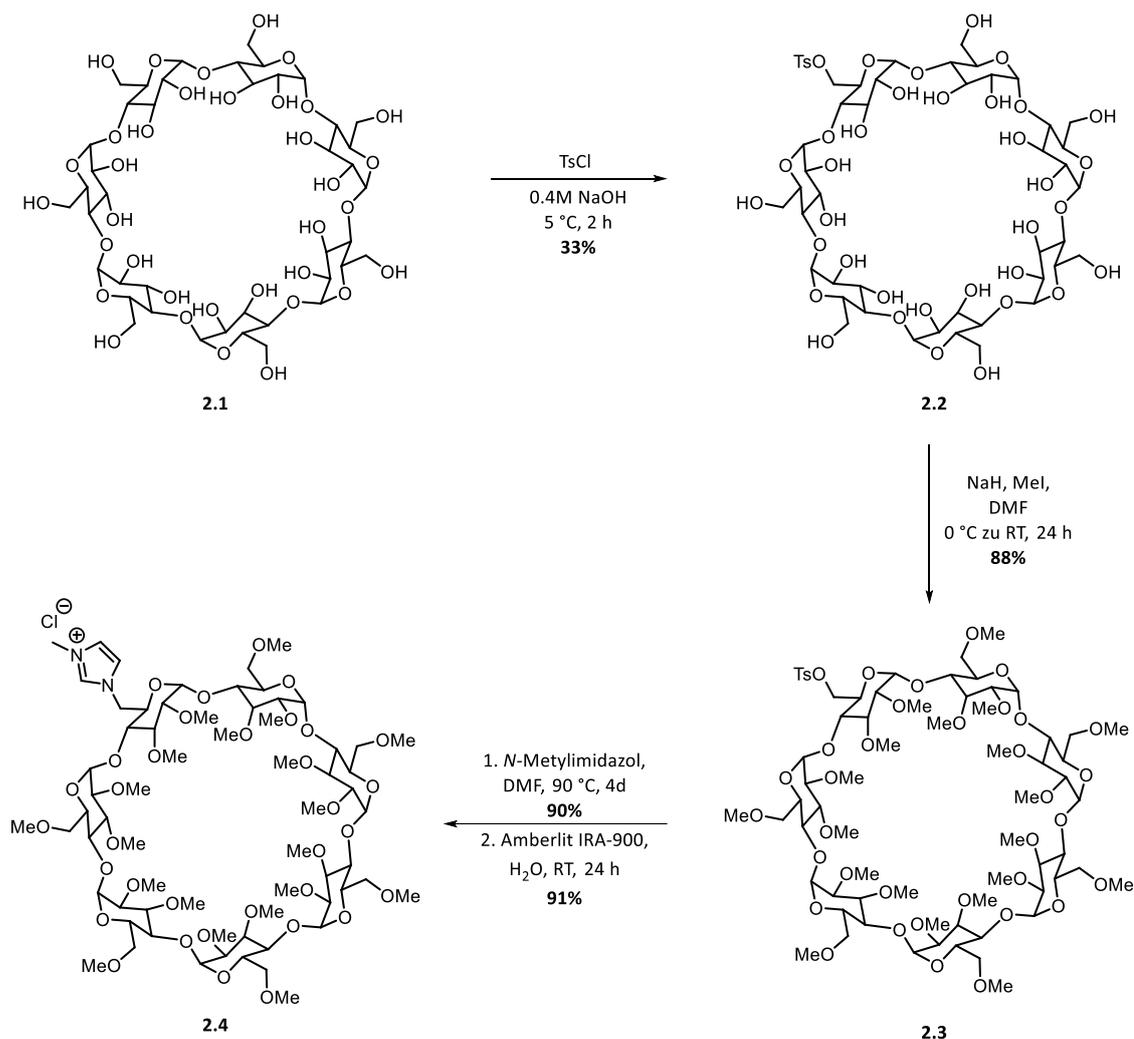
2.2. Ergebnisse und Diskussion

2.2.1. Synthese der monosubstituierten Cyclodextrin-Imidazoliumsalze

Die Cyclodextrine sind durch ihre Anzahl an OH-Gruppen (18 für α -CD, 21 für β -CD und 24 für γ -CD) schwierig selektiv zu funktionalisieren. Es kann dabei häufig zu der Bildung von Nebenprodukten kommen. Auch die Kavität stellt eine besondere Herausforderung dar. Sie kann Komplexe mit dem eingesetzten Reagenz ausbilden und die Aktivitäten so verändern. Um das zu vermeiden, werden sich die unterschiedlichen Reaktivitäten der OH-Gruppen zu nutzen gemacht, die sich in C2-, C3- und C6-Position befinden und dadurch verschiedene Eigenschaften aufweisen. Da Hydroxygruppen von Natur aus nucleophil sind, findet die Funktionalisierung über einen elektrophilen Angriff statt. Von den drei Arten von Hydroxygruppen, die sich am Cyclodextrin befinden, ist die am C6-Atom die basischste und meistens auch die nucleophilste. Die OH-Gruppe am C2-Atom weist die höchste Acidität auf, und die am C3-Atom ist die am schwersten zugängliche Hydroxygruppe. Bedingt durch ihre Eigenschaften und die leichter zugängliche Position, wird zunächst die C6-Position von einem elektrophilen Reagenz angegriffen, was eine selektive Funktionalisierung zulässt.

Aber auch die Auswahl des elektrophilen Reagenz hat Einfluss auf die selektive Funktionalisierung. Ist das Reagenz sehr reaktiv, werden nicht nur die Hydroxygruppen in C6-Position angegriffen, sondern auch noch die in C2-Position. Bei weniger reaktiven Elektrophilen wird nur die C6-Position funktionalisiert. Bedingt durch ihre stärkere Acidität werden die OH-Gruppen in der C2-Position bevorzugt deprotoniert, wodurch sich ihre Nucleophilie gegenüber der Hydroxygruppe in C6-Position erhöht.

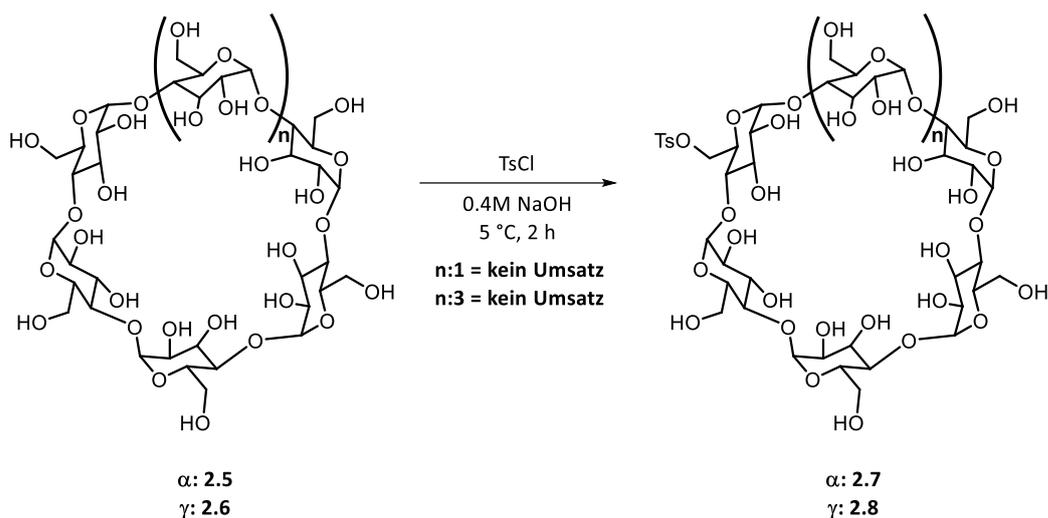
Frühere Arbeiten zeigten einen Weg, diese Problematik zu umgehen und β -Cyclodextrin selektiv zu funktionalisieren, wie in Schema 2.1 zu sehen ist.^{61,62}



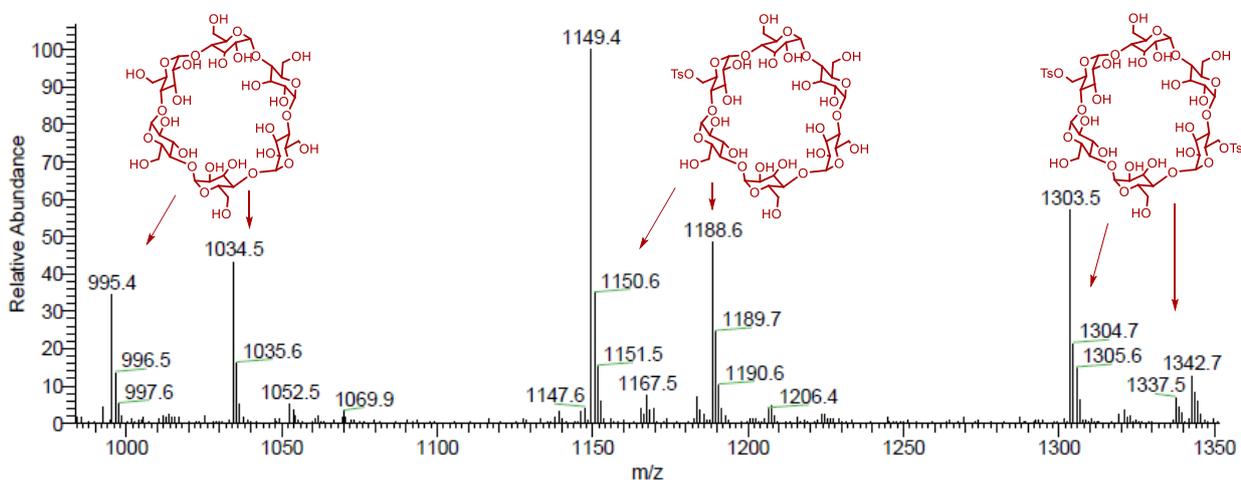
Schema 2.1: Synthese des β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes nach SAK.⁶¹

Ausgehend vom nativen β -Cyclodextrin wurde dieses zuerst mit p -Toluolsulfonsäurechlorid in einem basischen Medium (0.4M NaOH) an einer Glucoseeinheit am C6-Atom funktionalisiert. Das Tosylat stellt eine gute Abgangsgruppe und Schutzgruppe für die folgende Permethylierung dar. Anschließend wurden dann die restlichen OH-Gruppen mit Methyljodid zu Methylethern umgesetzt, was den Vorteil bietet, dass das Cyclodextrin weiterhin wasserlöslich bleibt. Danach wurde durch nucleophile Substitution N -Methylimidazol an das Cyclodextrin geknüpft. Im letzten Schritt kam es dann zu einem Anionenaustausch an dem Imidazoliumsalz, um so eine spätere Transmetallierung zu gewährleisten. Das β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz konnte über vier Stufen erhalten werden.⁶¹

Es wurde nun versucht diese Syntheseroute auch auf die anderen beiden Cyclodextrine, α - und γ -CD, zu übertragen. Leider zeigten sich hierbei jedoch Probleme. So war es nicht möglich, die beiden Cyclodextrine auf diesem Wege selektiv mit einer Tosylat-Abgangsgruppe zu funktionalisieren.

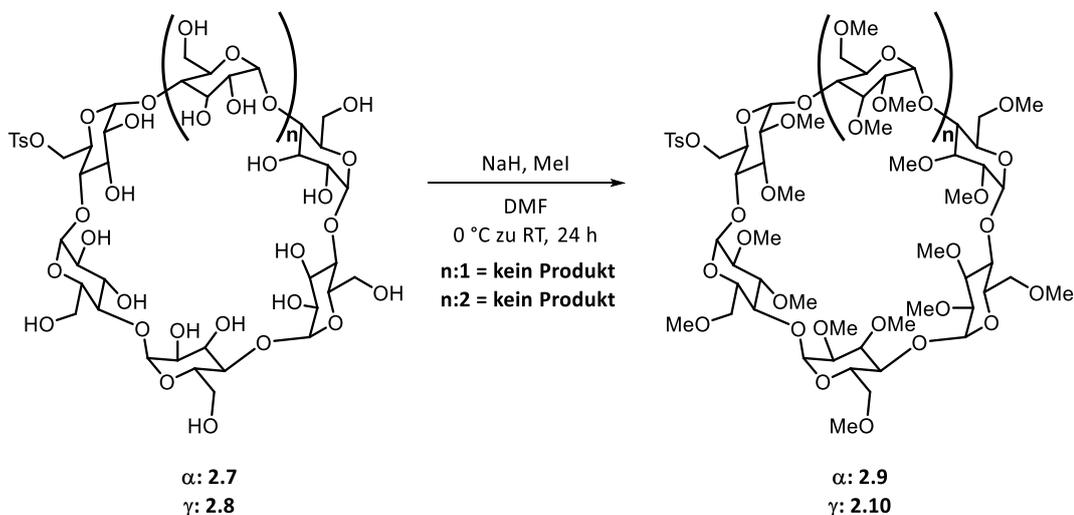
Schema 2.2: Selektive Tosylierung von α - und γ -Cyclodextrin.

Es zeigte sich, dass eine Reaktion nicht ohne weiteres von β -Cyclodextrin auf das α - oder γ -Cyclodextrin übertragen werden kann. So führt eine Verkleinerung oder Vergrößerung des Rings zu einer großen chemischen Veränderung am Cyclodextrin. Als Nächstes wurde versucht die Reaktionsbedingungen zu optimieren und so eine selektive Funktionalisierung zu ermöglichen. Jedoch führte dies auch zu keinem Erfolg.

Abbildung 2.2: Massenspektrum des monotosylierten α -Cyclodextrins.

Wie in Abbildung 2.2 zu sehen ist, konnte zwar das monotosylierte α -Cyclodextrin als Hauptprodukt erhalten werden, jedoch wurde auch ein zweifach tosyliertes Produkt gebildet und auch noch nicht umgesetztes Edukt war vorhanden. Das γ -Cyclodextrin wies ein ähnliches Verhalten auf. Hierbei konnte ebenfalls nur ein Gemisch aus Edukt, einfach und zweifach tosylierten Produkten erhalten werden. Es war nicht möglich, die Produktgemische durch säulenchromatographische Aufreinigung zu trennen und die monotosylierten Produkte **2.7** und

2.8 als reine Substanzen zu erhalten. Aus diesem Grund wurden die Rohprodukte für die anschließende Methylierung eingesetzt.



Schema 2.3: Methylierung von α - und γ -Cyclodextrin.

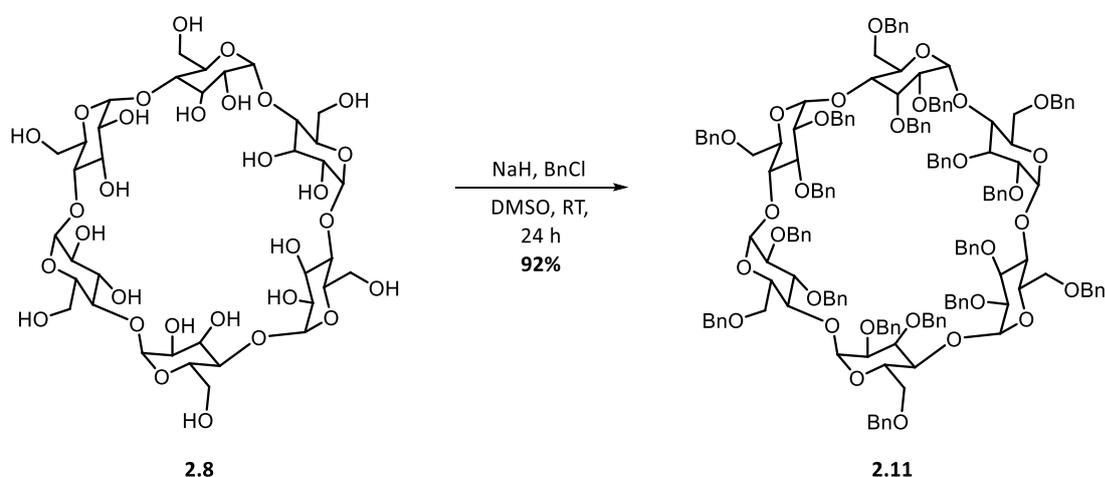
Jedoch konnten auch hierbei nicht die gewünschten Produkte **2.9** und **2.10** erhalten werden. Eine Funktionalisierung der Hydroxygruppen durch Methyljodid war nicht erfolgreich. Somit war es nicht möglich, den Syntheseweg des β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes auf α - und γ -Cyclodextrin zu übertragen. Aus diesem Grund wurde eine andere Synthesestrategie entwickelt.

Ein anderer Weg, Cyclodextrine zu funktionalisieren, führt über die vollständige Benzylierung. Benzylschutzgruppen erweisen sich dabei als sehr nützlich, da sie sich leicht durch Hydrierung abspalten lassen, wodurch eine anschließende Funktionalisierung möglich ist. Im folgenden Abschnitt wird der Syntheseweg anhand von α -Cyclodextrin ausführlich erklärt. Anschließend werden Vergleiche zu β - und γ -Cyclodextrin gezogen, um zu sehen, ob diese Synthesestrategie auf alle Cyclodextrine anwendbar ist.

Im ersten Schritt erfolgte die Schützung der freien Hydroxygruppen vom nativen α -Cyclodextrin. Hierfür wurden Benzylether in das Molekül eingeführt. Durch die apolaren Reste ist das Cyclodextrin nun in organischen Lösemitteln löslich. Zunächst wurden die Hydroxygruppen durch NaH in DMSO deprotoniert. Durch die zuvor ablaufende Deprotonierung von DMSO durch NaH und der Bildung des Methylsulfinylcarbanions, entstand eine sehr starke Base, welche die Hydroxygruppen vollständig deprotonieren konnte.¹⁹⁶ Anschließend konnten diese durch Zugabe

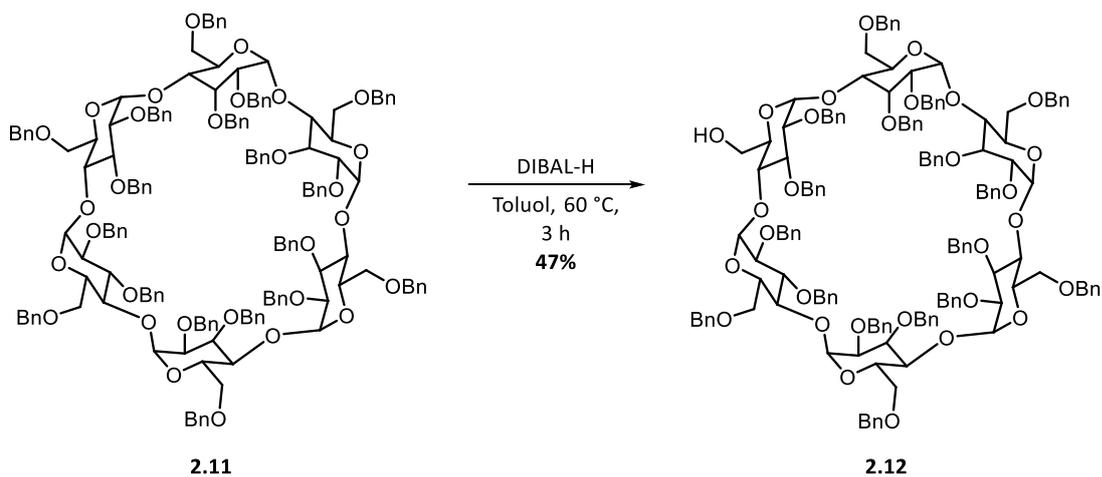
¹⁹⁶ E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345–1353.

von Benzylchlorid zu den entsprechenden Benzylethern, mit einer Ausbeute von 92%, umgesetzt werden.¹⁹⁷



Schema 2.4: Vollständige Benzylierung von α -Cyclodextrin.¹⁹⁷

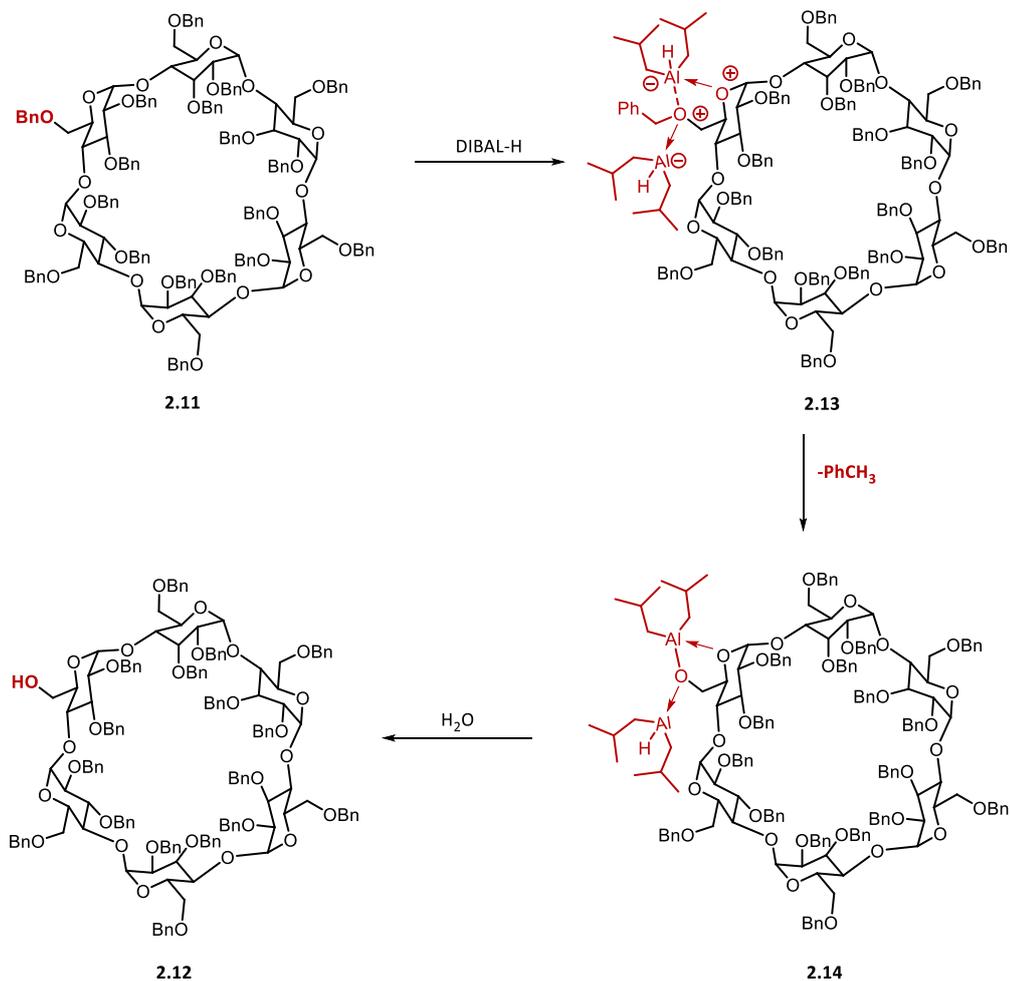
Daraufhin wurde das vollständig benzylierte α -Cyclodextrin **2.11** selektiv an einer OH-Gruppe debenzyliert. Dafür wurde das Reduktionsmittel DIBAL-H verwendet. Dieses eignet sich hierfür besonders gut, da es zum einen ein sehr mildes Hydrierungsreagenz ist und zum anderen eine sperrige Struktur aufweist, wodurch nur die primären Benzylgruppen abgespalten werden können.



Schema 2.5: Selektive Debenzylierung von α -Cyclodextrin.¹⁹⁸

¹⁹⁷ T. Lecourt, A. Herault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinaÿ, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2960–2971.

Nach einer Reaktionszeit von drei Stunden konnte das Produkt **2.12** mit einer Ausbeute von 47% isoliert werden.¹⁹⁸ Da es bei dieser Reaktion schnell zur Bildung von unerwünschten Nebenprodukten kommen kann, in diesem Fall mehrfach debenzilyliertes Cyclodextrin, wurde die Reaktion vorzeitig abgebrochen. Im Rahmen dieser Promotion wurde die Reaktion so weit optimiert, dass lediglich das zweifach debenzilylierte Cyclodextrin als Nebenprodukt gebildet wurde. Dieses konnte dann im weiteren Verlauf der Arbeit weiter eingesetzt werden (siehe Kapitel 2.2.2). Der detaillierte Reaktionsverlauf der selektiven, einfachen Debenzilylierung am Cyclodextrin wird im folgenden Abschnitt genauer erläutert.



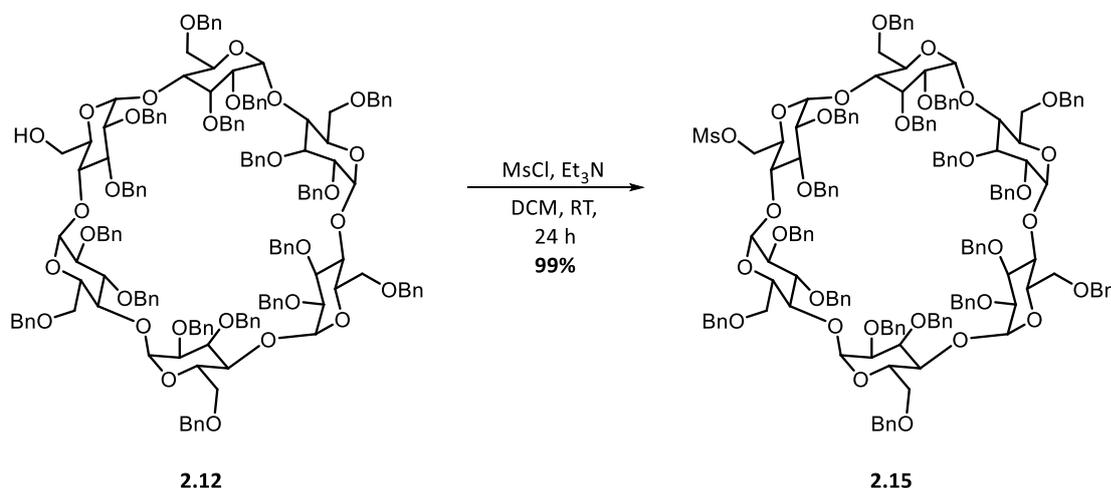
Schema 2.6: Ablauf der selektiven, einfachen Debenzilylierung.

Bei der selektiven Debenzilylierung koordinieren zunächst zwei DIBAL-H-Moleküle an einen primären Benzylether und es bildet sich das 2:1-Addukt **2.13** (Schema 2.6, oben rechts). Hierbei koordiniert das pyranosische Sauerstoffatom der Glucoseeinheit an das benachbarte DIBAL-H-Molekül. Bedingt durch diese Koordination kann das DIBAL-H-Molekül aktiviert werden,

¹⁹⁸ A. J. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3610–3612, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3756–3758.

sodass das Hydrid und die Benzyl-Schutzgruppe zusammen in Form von Toluol abgespalten werden können. Hierbei bildet sich eine Aluminium-Sauerstoff-Bindung aus und der Komplex **2.14** entsteht. Im Zuge der wässrigen Aufarbeitung wird die Aluminiumfunktionalität in Form von Aluminiumhydroxid abgespalten und das 2:1-Addukt aufgelöst, woraufhin eine freie, primäre OH-Gruppe vorliegt und das gewünschte Produkt **2.12** erhalten werden kann.¹⁹⁸

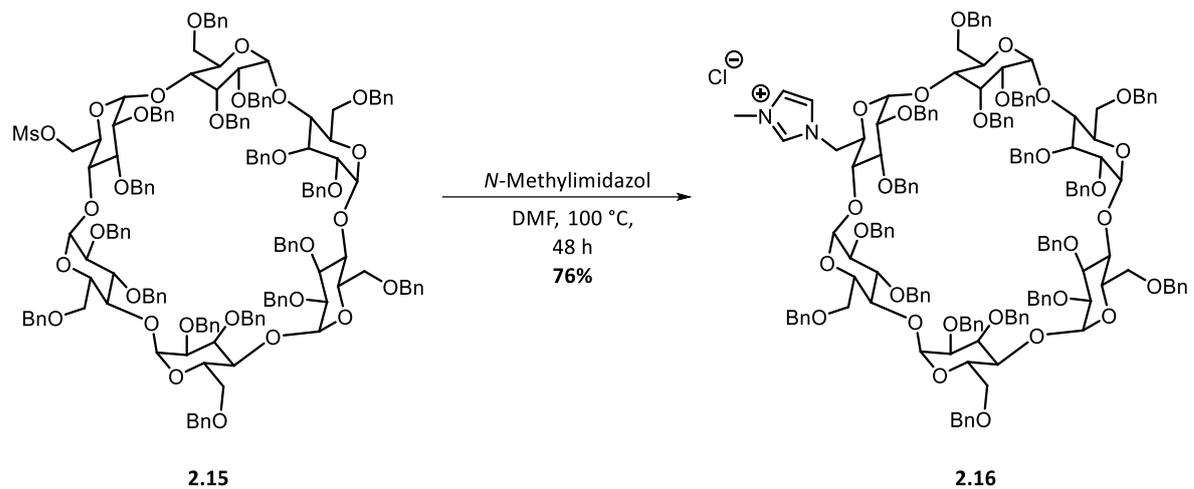
Im nächsten Schritt folgte dann die Mesylierung der freien Hydroxygruppe mittels nucleophiler Substitution. Es wurde der Alkohol mit Methansulfonsäurechlorid zu einem Methansulfonsäureester umgesetzt, um so eine gute Abgangsgruppe in das Molekül einzuführen. Diese kann dann im abschließenden Schritt abgespalten werden, um das Zielmolekül zu erhalten. Das monomesylierte α -Cyclodextrin **2.15** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 99% erhalten werden.¹⁹⁹



Schema 2.7: Funktionalisierung von α -Cyclodextrin mit Methansulfonsäurechlorid.¹⁹⁹

Im letzten Schritt wurde dann das α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.16** synthetisiert. Über nucleophile Substitution konnte die Mesylgruppe abgespalten werden und *N*-Methylimidazol an das Cyclodextrin geknüpft werden. Durch die Aufarbeitung mit 1M Salzsäure kam es zu einem Anionenaustausch und Chlorid konnte als Gegenion eingeführt werden. Das Imidazoliumsalz **2.16** konnte mit einer Ausbeute von 76% erhalten werden.

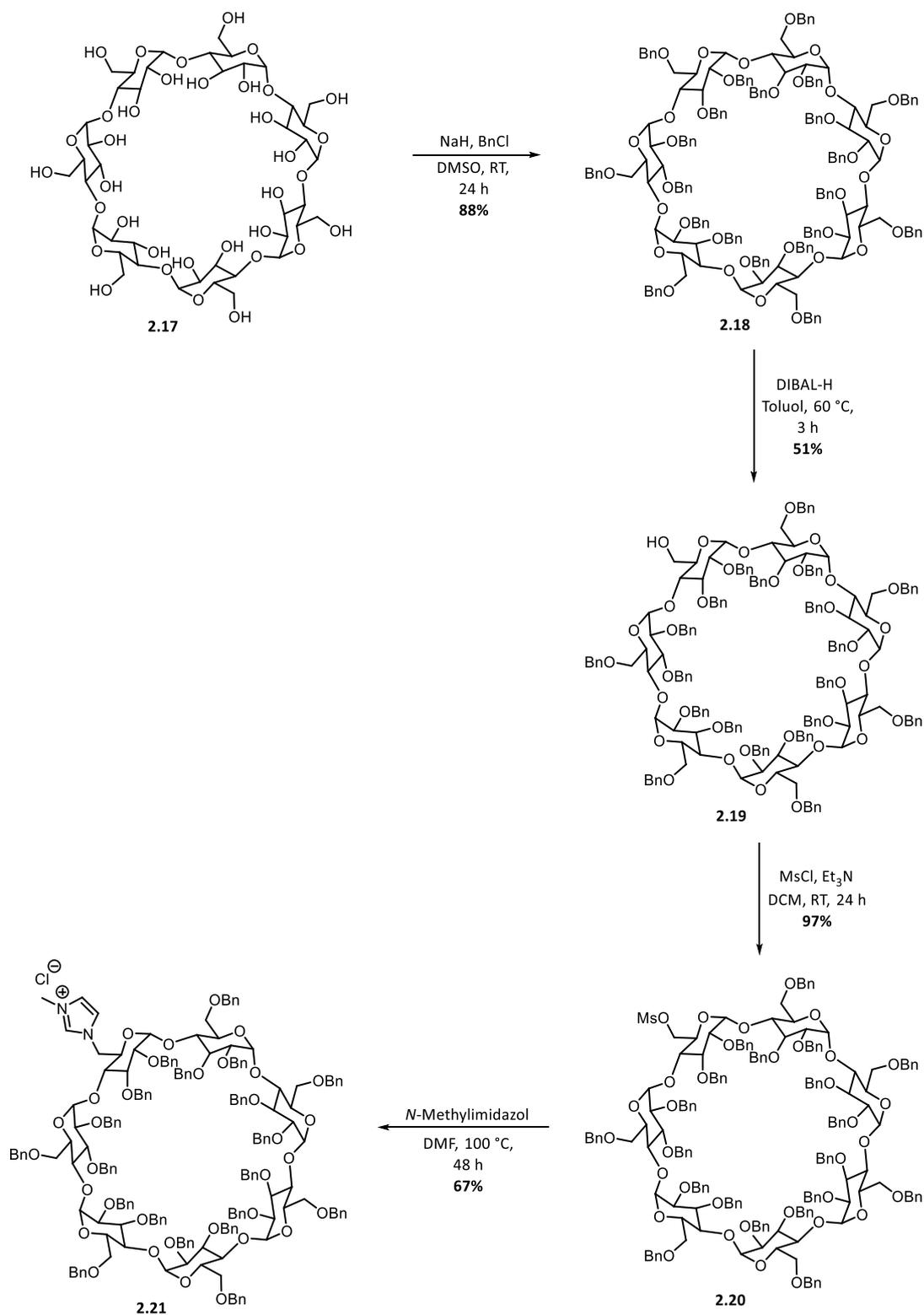
¹⁹⁹ S. Guieu, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7060–7063; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7168–7171.



Schema 2.8: Synthese des monosubstituierten α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.16**.

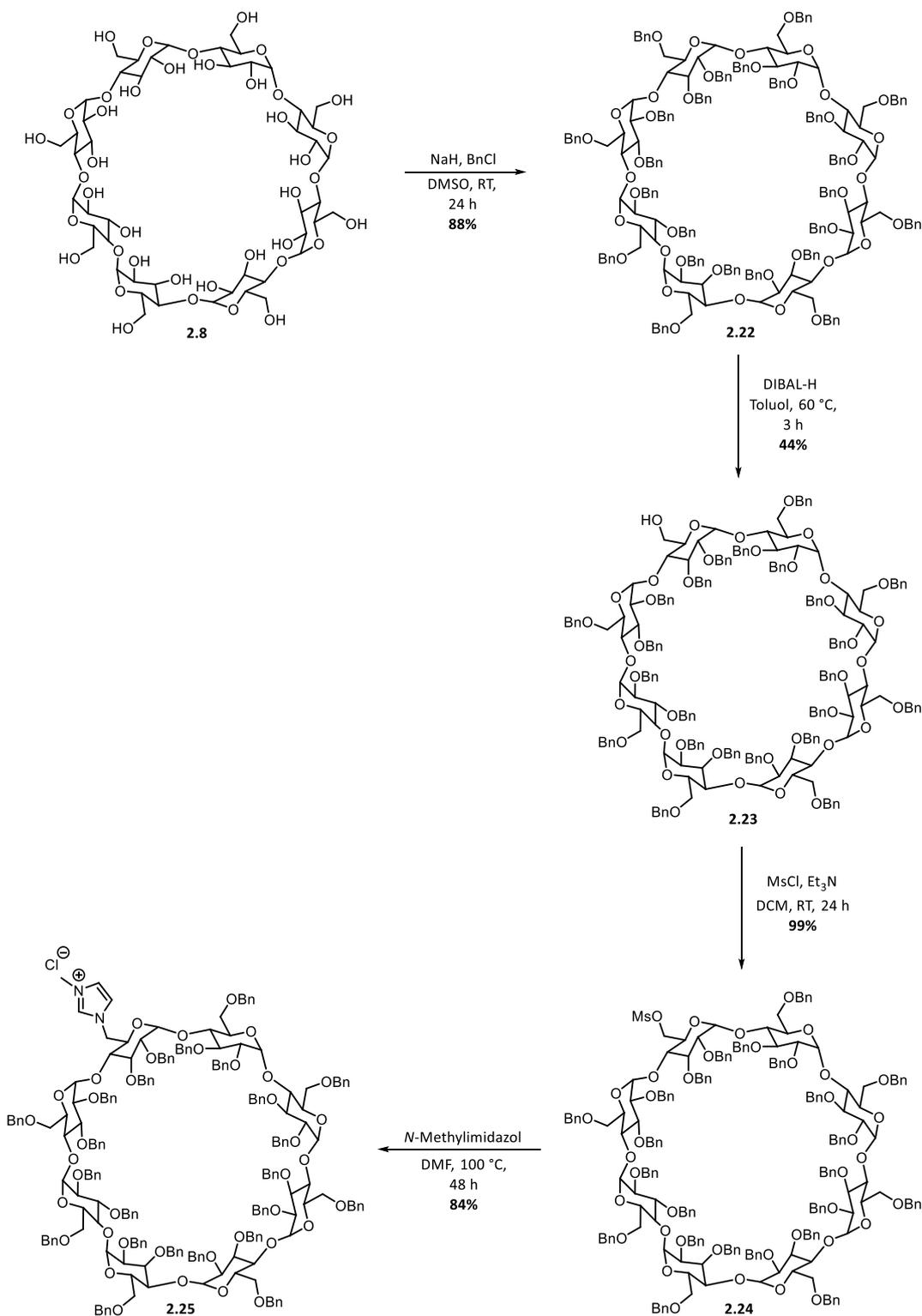
Über diese Syntheseroute war es möglich, das α -Cyclodextrin mit einem NHC-Vorläufer zu funktionalisieren. Im nächsten Teil dieses Kapitels wurde nun überprüft, ob sich diese Syntheseroute auch auf die anderen beiden Cyclodextrine übertragen lässt.

Das β -Cyclodextrin wurde ausgehend vom nativen Cyclodextrin funktionalisiert. Das komplette Reaktionsschema ist in Schema 2.9 zu sehen. Zunächst wurden die freien Hydroxygruppen mit Benzylchlorid in die gewünschten Benzylether überführt. Dieser Reaktionsschritt gelang mit einer Ausbeute von 88% und das perbenzylierte β -Cyclodextrin **2.18** konnte erhalten werden.¹⁹⁷ Im nächsten Schritt erfolgte dann die selektive Debenzylierung an einer primären Hydroxygruppe. Hierbei konnte das gewünschte Produkt **2.19** mit einer Ausbeute von 51% erhalten werden.¹⁹⁸ An die freie Hydroxygruppe wurde nun durch nucleophile Substitution das Methansulfonsäurechlorid geknüpft. Wie auch bei der Funktionalisierung des α -Cyclodextrins konnte hierbei eine sehr gute Ausbeute von 97% erhalten werden. Beim abschließenden Schritt wurde das β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.21** mit einer Ausbeute von 67% durch nucleophile Substitution gebildet. Es zeigte sich, dass sich die Synthesestrategie von α -Cyclodextrin auch ohne Probleme auf β -Cyclodextrin übertragen lässt.



Schema 2.9: Synthese des monosubstituierten β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes 2.21.

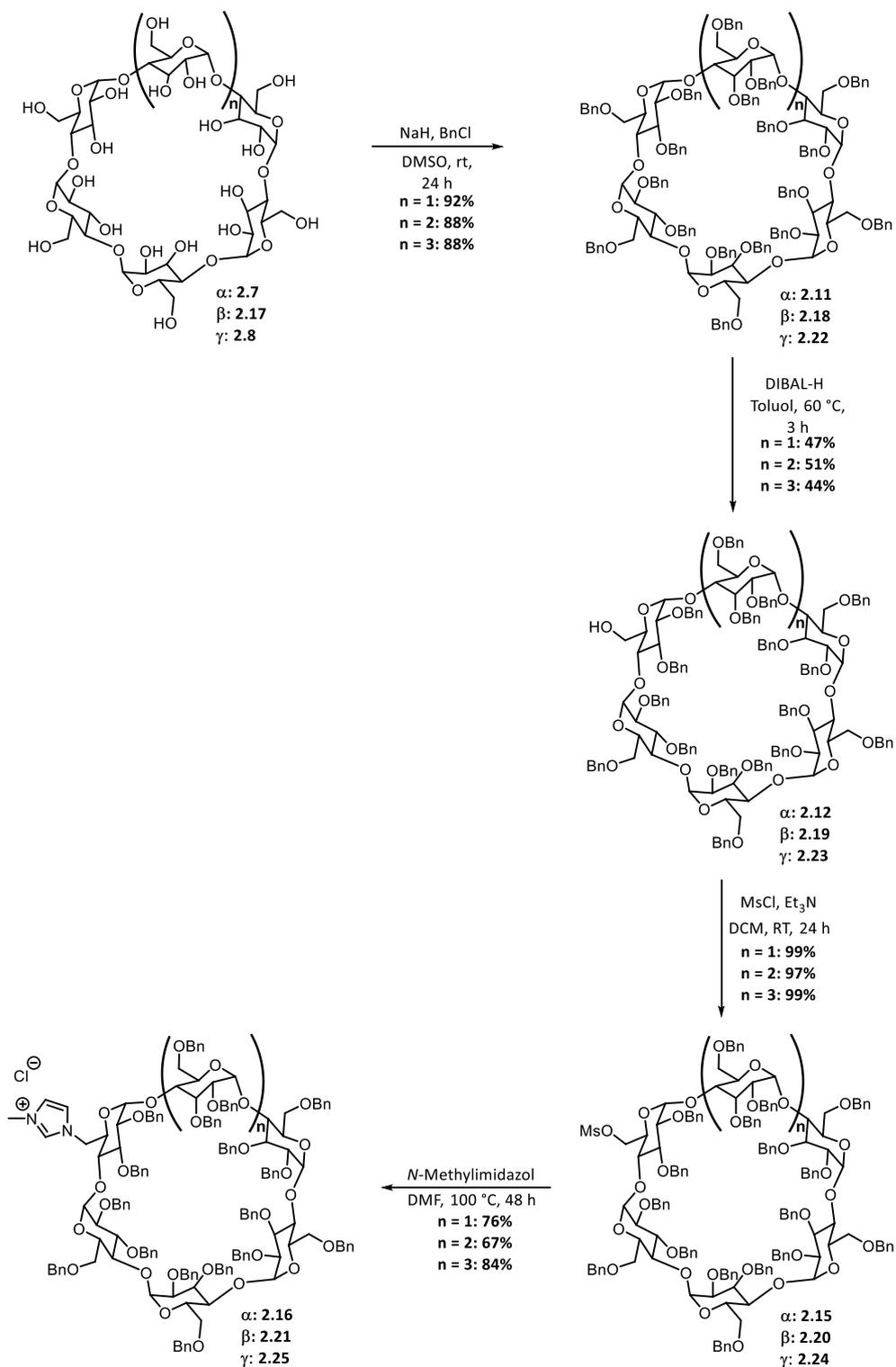
Abschließend folgte nun die Synthese des monosubstituiertem γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes. Auch hier wurde natives γ -Cyclodextrin verwendet. Der komplette Reaktionsweg ist in Schema 2.10 zu sehen.



Schema 2.10: Synthese des monosubstituierten γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.25**.

Die vollständige Benzylierung von γ -Cyclodextrin stellte keine Probleme da und das Produkt **2.22** wurde mit einer Ausbeute von 88% isoliert.⁶⁸ Die anschließende selektive Debenzylierung konnte ebenfalls ohne Probleme mit einer Ausbeute von 44% durchgeführt werden.¹⁹⁸ Die Einführung der Mesityl-Abgangsgruppe und die abschließende Imidazoliumsalz-Synthese konnte mit guten Ausbeuten von jeweils 99% (**2.24**) und 84% (**2.25**) realisiert werden.

Durch die Entwicklung und Optimierung dieser Syntheseroute war es möglich, die Imidazoliumsalze für alle drei Cyclodextrine herzustellen. Im nachfolgenden Schema 2.11 ist die Syntheseroute mit allen Cyclodextrinen und den isolierten Ausbeuten noch einmal aufgeführt.



Schema 2.11: Syntheseübersicht der monosubstituierten Imidazoliumsalze von α -, β - und γ -Cyclodextrin.

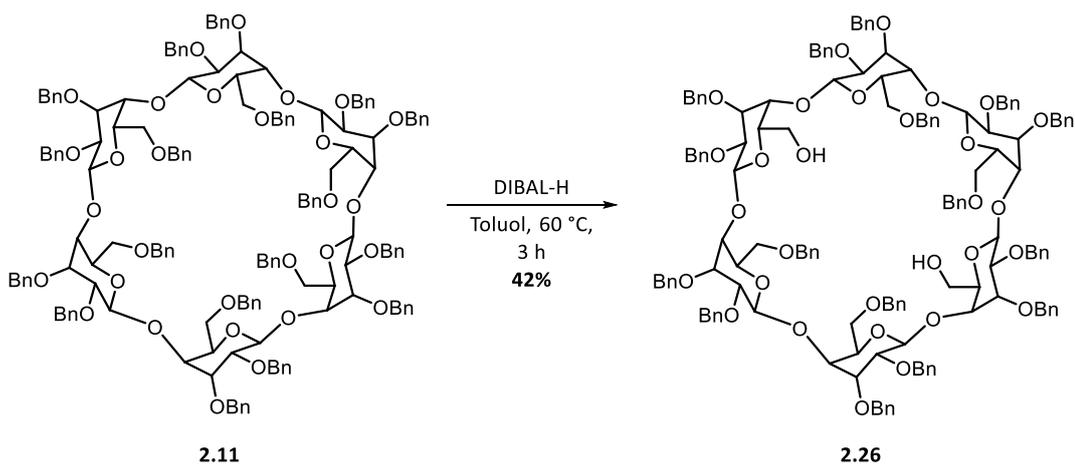
Die synthetisierten Imidazoliumsalze können nun als Vorläufer für die NHC-Metallkomplexe eingesetzt werden, was im späteren Verlauf der Arbeit noch genau beschrieben wird. Zunächst

wird nun die Syntheseroute des zweiten Strukturmotivs (überbrücktes Cyclodextrin) genauer erklärt.

2.2.2. Synthese des überbrückten Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes

Die Synthese der überbrückten Cyclodextrine weist viele Ähnlichkeiten zu der der monosubstituierten Cyclodextrine auf. Zunächst wird auch in diesem Abschnitt die Synthese ausführlich am α -Cyclodextrin vorgestellt und dann werden die anderen beide Cyclodextrine, β -CD und γ -CD, vorgestellt. Anders jedoch zum vorherigen Abschnitt wird hier mit der selektiven Debenzylierung begonnen, da es hierbei erst zum Unterschied zur vorherigen Syntheseroute kommt.

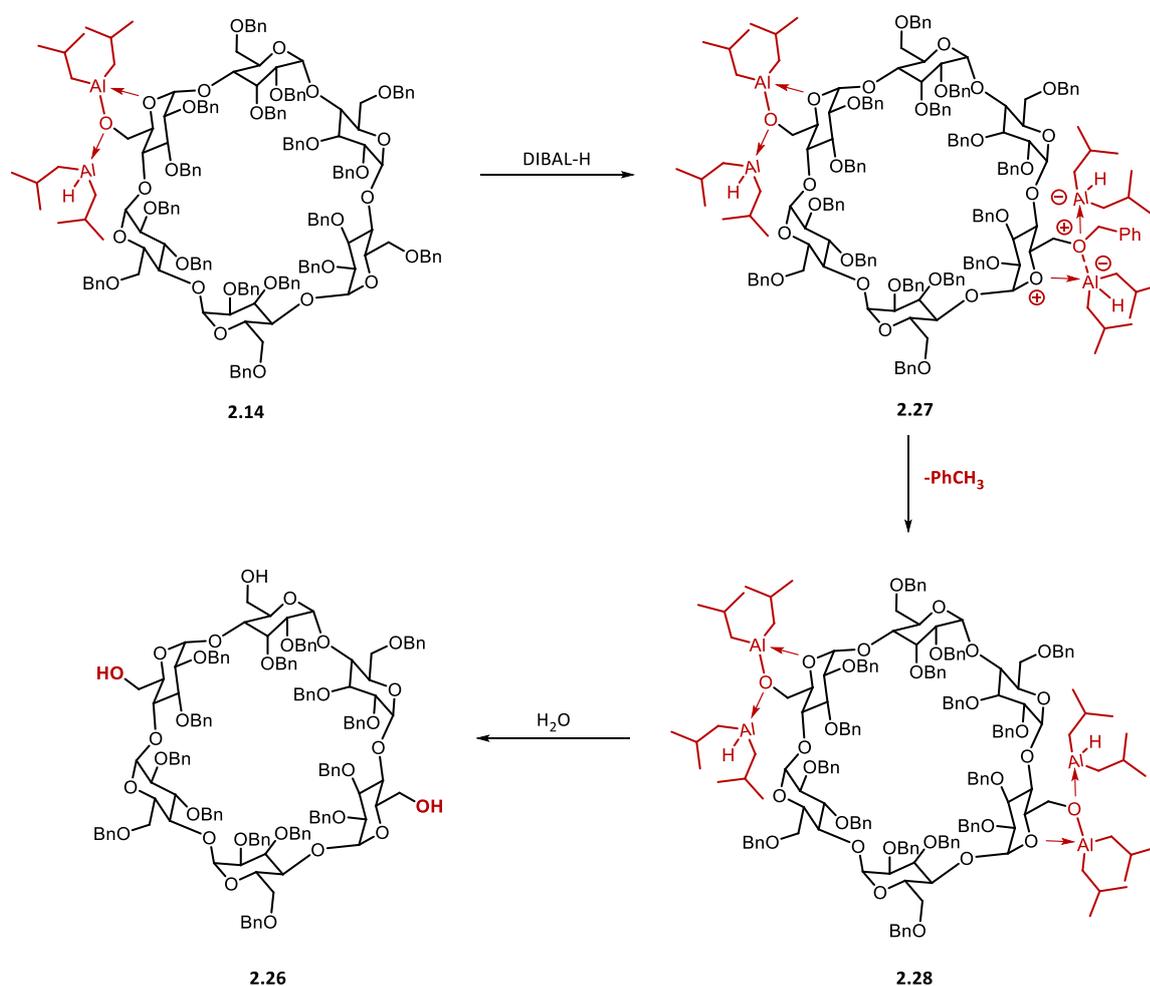
Das Startmolekül war bei dieser Route wieder das native α -Cyclodextrin, was zunächst mit Benzylgruppen geschützt wurde. Nun folgte die selektive, zweifache Debenzylierung. Hierbei ist die Besonderheit, dass das Cyclodextrin an zwei primären Hydroxygruppen entschützt wird. Dafür wurden erneut 20 eq. DIBAL-H verwendet. Wie in Schema 2.12 zu sehen ist, konnte das gewünschte Produkt **2.26** nach drei Stunden mit einer Ausbeute von 42% erhalten werden.⁶⁸ Bei diesen Darstellungen befinden sich die primären Hydroxygruppen im Inneren, um so später die Brücke anschaulicher zeigen zu können.



Schema 2.12: Zweifache Debenzylierung des perbenzylierten α -Cyclodextrins **2.11**.⁶⁸

Die Synthese verläuft hierbei analog zu der einfachen Debenzylierung. Jedoch kann es, wie oben bereits erwähnt, dabei zu Mehrfachdebenzylierungen kommen – in diesem Fall, zum gewünschten Produkt. Der Mechanismus verläuft ähnlich zu der einfachen Debenzylierung. Zunächst kommt es zur Ausbildung des 2:1-Aluminium-Cyclodextrin-Komplexes **2.14**. Nach Abspaltung des Toluols

koordinieren zwei weitere DIBAL-H-Moleküle an das Cyclodextrin, wodurch sich das 4:1-Addukt **2.27** (Schema 2.13, oben rechts) ausbildet. Aufgrund des hohen sterischen Anspruches von DIBAL-H findet diese zweite Komplexbildung an der gegenüberliegenden Seite des Cyclodextrins statt, wodurch im Falle des α -Cyclodextrins selektiv das A,D-entschützte Produkt synthetisiert wird. Hierbei wird im Verlauf der Reaktion ebenfalls die Benzylschutzgruppe, mithilfe eines Hydrid-Ions des koordinierten DIBAL-H, in Form von Toluol abgespalten. Nach der wässrigen Aufarbeitung des 4:1-Adduktes können somit zwei freie, primäre OH-Gruppen an der A- und D-Glucoseeinheit im gewünschten Produkt **2.26** erhalten werden.¹⁹⁷

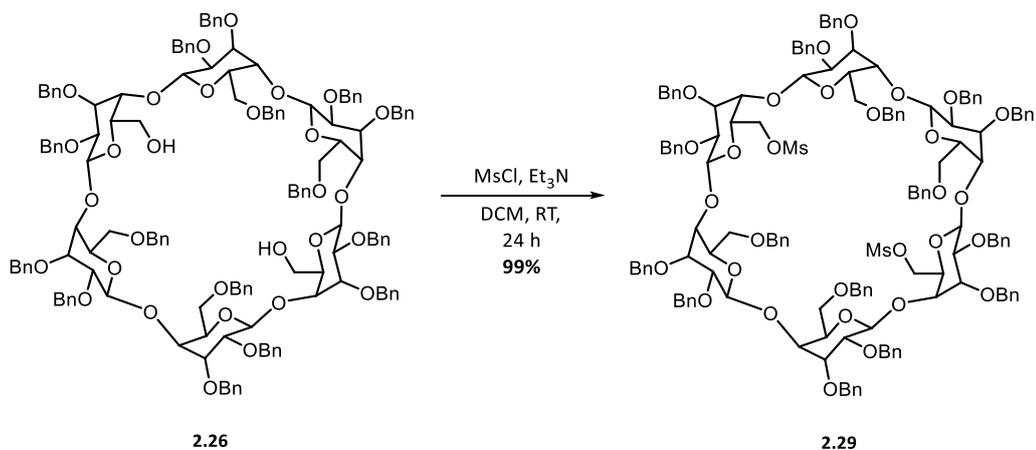


Schema 2.13: Ablauf der selektiven, zweifachen Debenzylierung.¹⁹⁷

Wie bereits im vorherigen Kapitel 2.2.1 erwähnt, wurde die selektive einfache und zweifache Debenzylierung durch die Zugabe von 20 eq. DIBAL-H so weit optimiert, dass die beiden Produkte in einem Reaktionsansatz erhalten werden konnten. Anschließend konnten die beiden Produkte säulenchromatographisch voneinander getrennt werden. Das monodebenzylierte α -Cyclodextrin **2.12** wurde mit einer Ausbeute von 47% erhalten, während das Diol **2.26** mit einer Ausbeute von 42% erhalten werden konnte. Es war so möglich, eine Gesamtausbeute von 89% zu erzielen. Diese

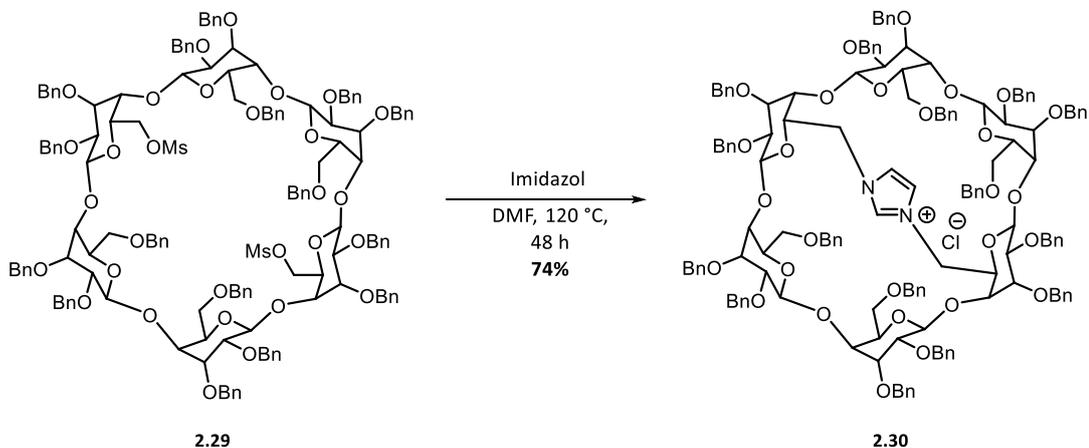
Optimierung ist nicht nur Zeiteffizient, sondern auch noch ressourcenschonend, da bei dieser Reaktionsführung sowohl weniger Lösungsmittel als auch Hydrierungsreagenz eingesetzt werden und es zu keinerlei Bildung von Nebenprodukten kommt.

Im nächsten Schritt wurde dann das Diol **2.26** mit einer Abgangsgruppe funktionalisiert. Da sich das Methansulfonsäurechlorid in der ersten Synthesestrategie als sehr gut erwies, wurde es nun auch hierbei eingesetzt. Dafür wurden lediglich die verwendeten Äquivalente verdoppelt. Auf diesem Wege konnte der Methansulfonsäureester **2.29** über nucleophile Substitution mit einer sehr guten Ausbeute von 99% erhalten werden.⁶⁸



Schema 2.14: Zweifache Funktionalisierung von α -Cyclodextrin mit Methansulfonsäurechlorid.⁶⁸

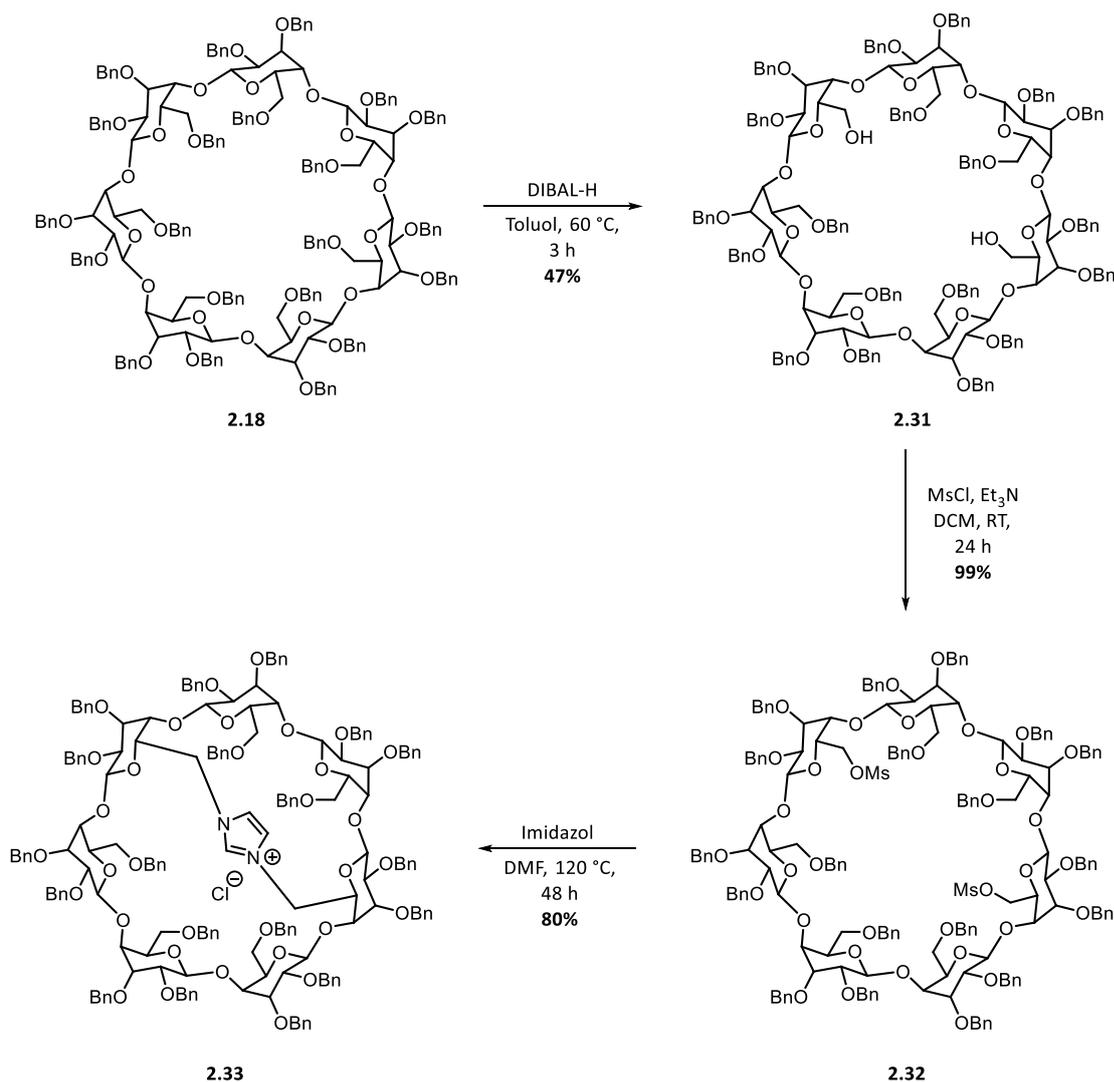
Im abschließenden Reaktionsschritt sollte nun die Brücke in Form eines Imidazoliumsalzes oberhalb der Kavität synthetisiert werden. Dafür wurde Imidazol eingesetzt. Über eine nucleophile Substitution konnten die Methansulfonsäureester abgespalten werden und das Imidazol über das Cyclodextrin verknüpft werden. Durch die Aufarbeitung mit 1M Salzsäure konnte auch hier ein Austausch des Gegenions zum Chlorid realisiert werden. Es war möglich, den gewünschten α -Cyclodextrin-NHC-Vorläufer **2.30** mit einer Ausbeute von 74% zu erhalten.⁶⁸



Schema 2.15: Synthese des überbrückten α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.29**.⁶⁸

Über die optimierte Syntheseroute war es möglich, dass α -Cyclodextrin mit einem überbrückendem Imidazoliumsalz zu erhalten. Diese Synthesestrategie sollte nun auch auf die anderen beiden Cyclodextrine übertragen werden.

Als Erstes wurde das β -Cyclodextrin untersucht. Dieses wurde ausgehend von dem nativen Cyclodextrin funktionalisiert. Wie in Schema 2.16 zu sehen, wird die Synthese erst wieder ab dem Punkt der selektiven Debenzylierung beschrieben.

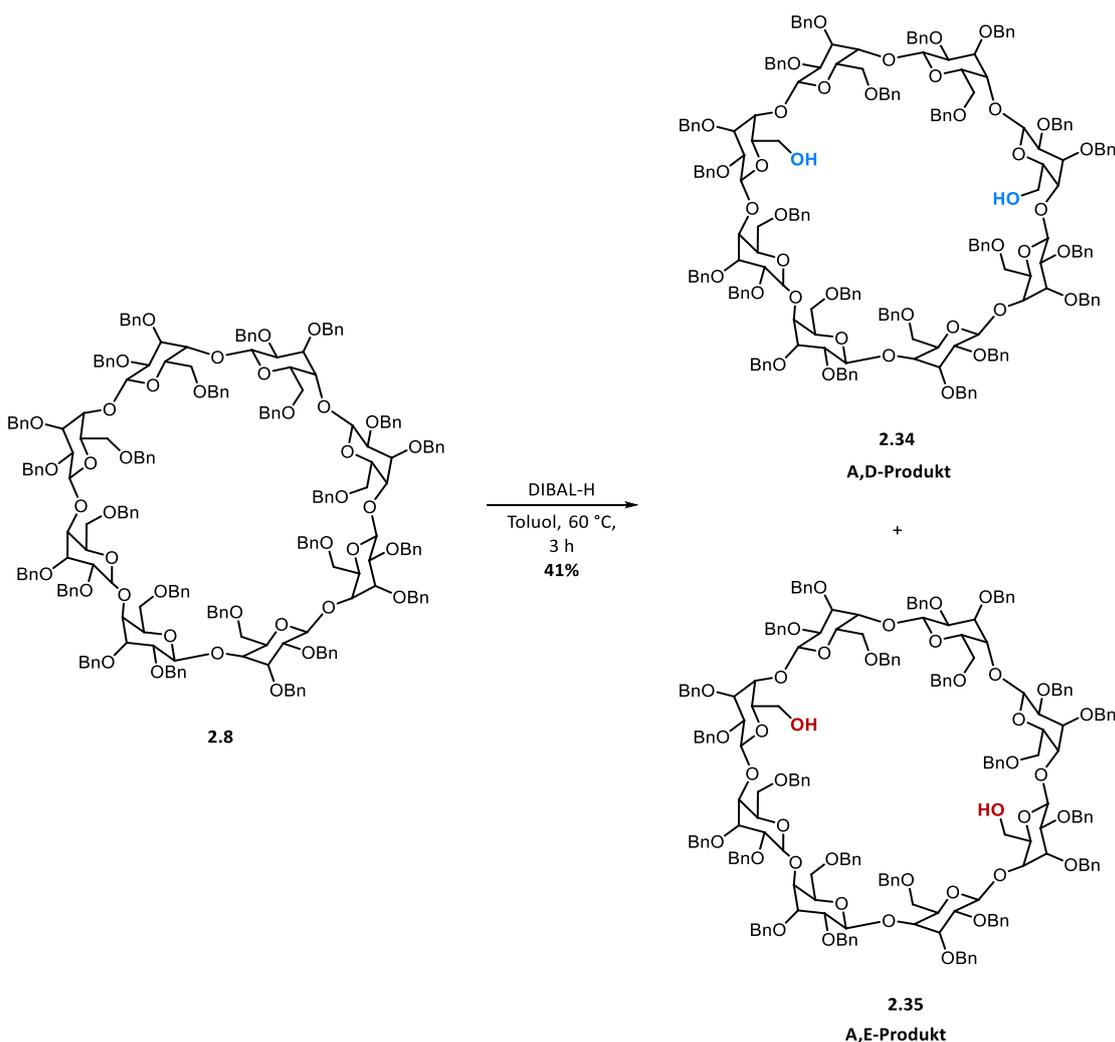


Schema 2.16: Synthese des überbrückten β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes.⁶⁸

Das zuvor benzylierte β -Cyclodextrin wurde an zwei Stellen selektiv debenzilyert. Das Produkt **2.31** konnte mit einer Ausbeute von 44% erhalten werden.⁶⁸ Auch bei dem Einsatz von β -Cyclodextrin konnte dieser Syntheseschritt so optimiert werden, dass sowohl die einfache als auch die zweifache, selektive Debenzylierung zusammen stattfinden. Somit gelang es, das monodebenzylierte Cyclodextrin **2.19** mit einer Ausbeute von 51% und das Diol **2.31** mit einer

Ausbeute von 47% zu erhalten. Durch die Optimierung dieses Reaktionsschrittes, konnte eine Gesamtausbeute von 98% erhalten werden. Ebenso wie beim α -Cyclodextrin wurden beim β -Cyclodextrin auch nur die primären Hydroxygruppen an der A- und der D-Glucoseeinheit debenzilyert.^{68,197} Dies ist ebenfalls mit der sterischen Hinderung durch das eingesetzte DIBAL-H zu erklären. Somit war es möglich selektiv und Isomerenrein zu debenzilyieren. Wie in dem Schema 2.16 zu sehen, erfolgte dann die Funktionalisierung der freien OH-Gruppen mit Methansulfonsäurechlorid mit einer sehr guten Ausbeute von 99%.⁶⁸ Auch die Synthese des überbrückten Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes war ohne Probleme durchführbar, und das gewünschte Produkt **2.33** konnte mit einer Ausbeute von 80% erhalten werden.⁶⁸

Als Letztes wurde nun das γ -Cyclodextrin funktionalisiert. Hierfür wurden zunächst wieder die freien Hydroxygruppen des γ -Cyclodextrins mit Benzylchlorid geschützt. Dies wird im folgenden Abschnitt wieder ausgelassen, da dieser Reaktionsschritt bereits in Abschnitt 2.2.1 erläutert wurde.



Schema 2.17: Zweifache Debenzilyierung von γ -Cyclodextrin.⁶⁸

Das γ -Cyclodextrin wurde ebenso zweifach debenzyliert. Auch hier wurde der Reaktionsschritt so weit optimiert, dass die einfache und zweifache Debenzilylierung zusammen ablaufen. Das monodebenzylierte Cyclodextrin **2.23** konnte mit einer Ausbeute von 44% erhalten werden und die Diole **2.34/2.35** mit einer Ausbeute von 41%. Somit konnte eine Gesamtausbeute von 85% erzielt werden. Ein Problem bei der zweifachen Debenzilylierung ist jedoch, dass es nicht möglich ist, selektiv an den A- und D-Glucoseeinheiten zu debenzilyieren.⁶⁸

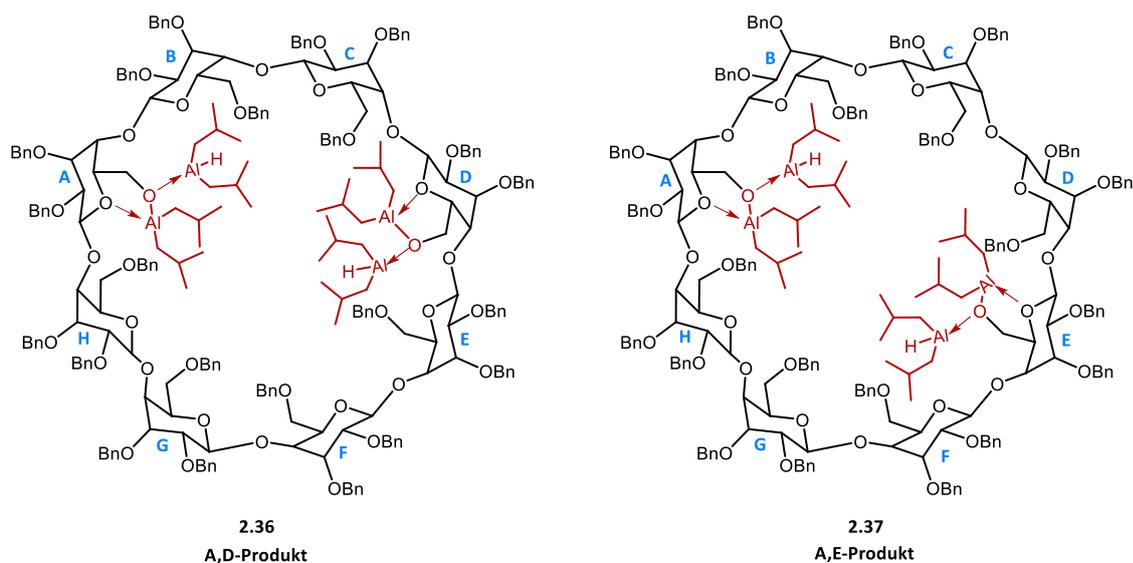
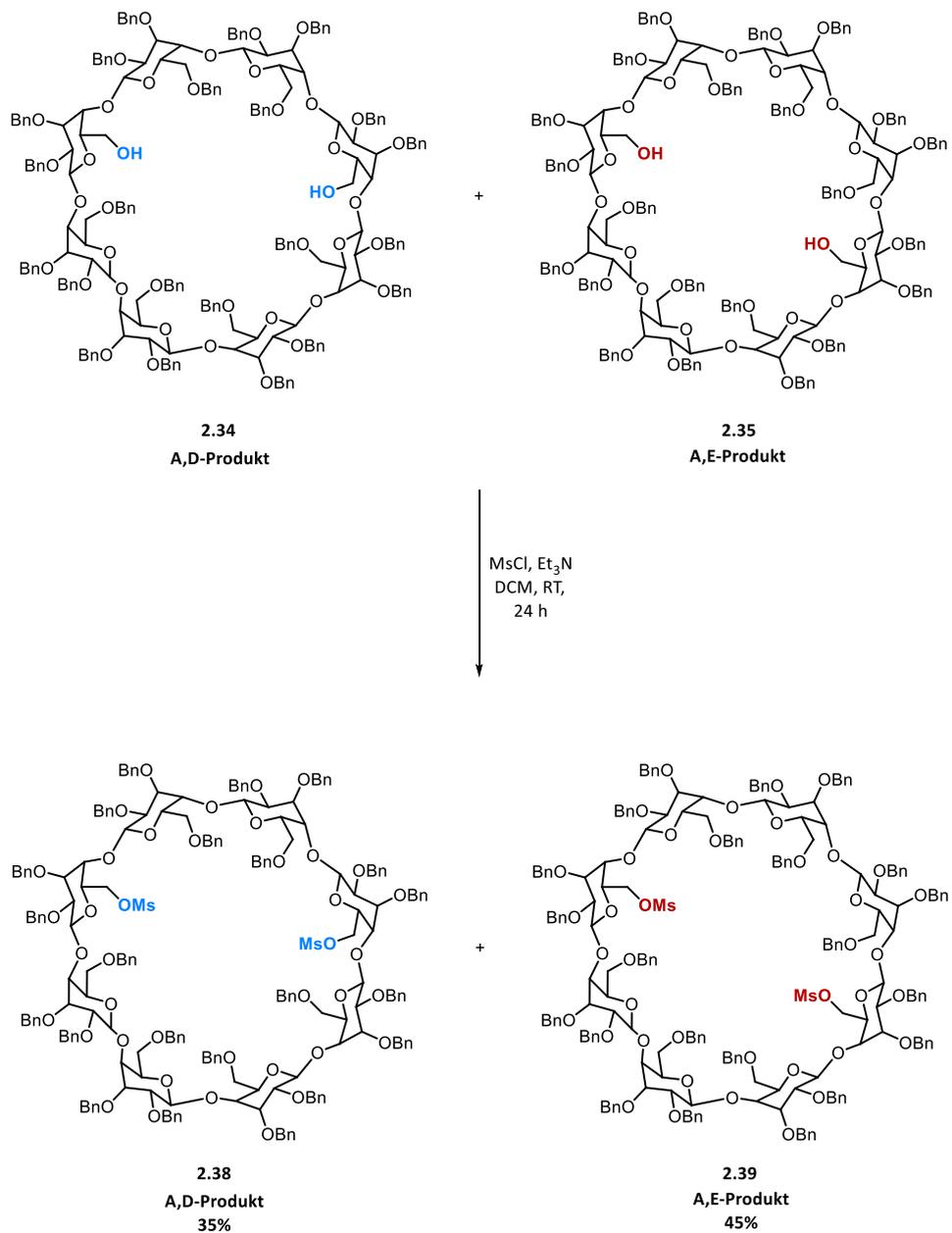


Abbildung 2.3: Regioisomere des zweifach, debenzyliertem γ -Cyclodextrins.

Dies hängt mit der Größe des Rings zusammen, wodurch es nicht zu einer sterischen Hinderung kommt und Regioisomere entstehen können. Wie in Abbildung 2.3 zu sehen, kann sich der Aluminium-Cyclodextrin-Komplex sowohl an der Glucoseeinheit D, aber auch an der Glucoseeinheit E ausbilden. Somit entsteht hierbei neben dem A,D-Produkt (**2.34**) auch noch das A,E-Produkt (**2.35**).

Die entstandenen Isomeren ließ sich aber leider zu diesem Zeitpunkt noch nicht säulenchromatographisch voneinander trennen. Deswegen wurden das Isomerengemisch mit Methansulfonsäurechlorid umgesetzt und die entsprechenden Ester entstanden.



Schema 2.18: Zweifache Funktionalisierung von γ -Cyclodextrin mit Methansulfonsäurechlorid.⁶⁸

Nach dieser Funktionalisierung war es möglich, die Regioisomere durch eine säulenchromatographische Aufreinigung voneinander zu trennen. Dabei konnte das A,D-Produkt **2.38** mit einer Ausbeute von 35% und das A,E-Produkt **2.39** mit einer Ausbeute von 45% erhalten werden.⁶⁸ Auch im NMR-Spektrum sind Unterschiede bei den Isomeren zu erkennen. In den folgenden Spektren wird der Übersichtlichkeit halber nur der entscheidende Bereich der Methylgruppe gezeigt.

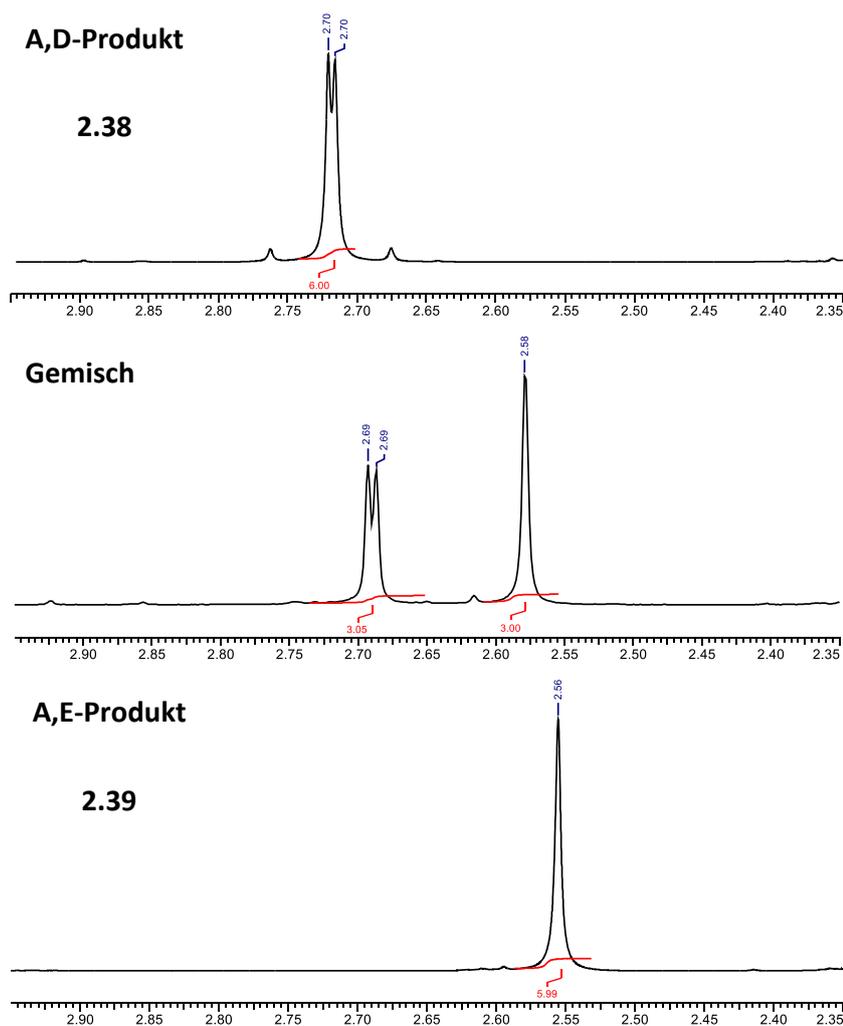


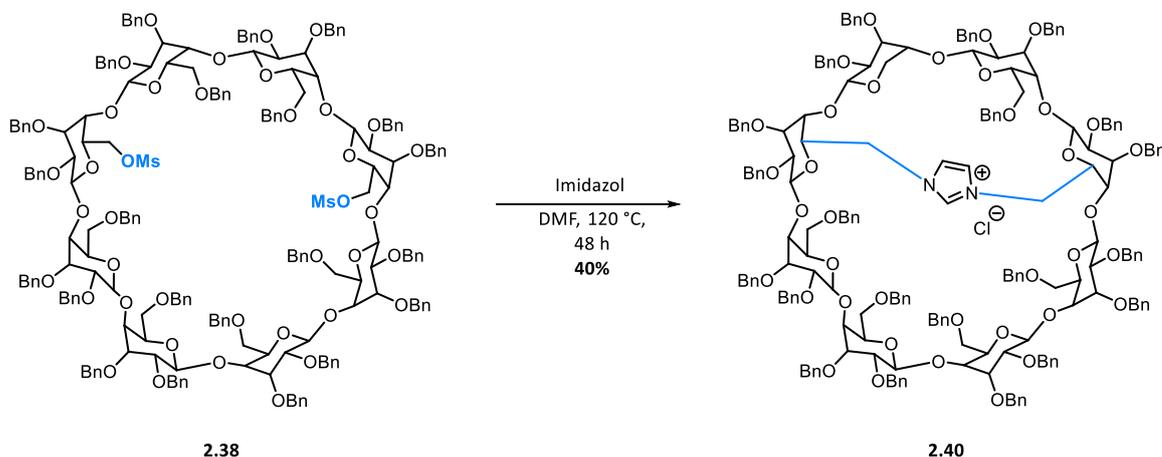
Abbildung 2.4: Unterschiede bei den Methylgruppen der beiden Methansulfonsäureeinheiten im ¹H-NMR-Spektrum (oben: A,D-Produkt **2.38** ; mitte: Regioisomerengemisch; unten: A,E-Produkt **2.39**).

Wie in Abbildung 2.4 zu erkennen, sind bei den Regioisomeren deutlichen Unterschiede im NMR-Spektrum bei den Signalen der Methylgruppen der beiden Methansulfonsäureeinheiten zu sehen. Bedingt durch den unsymmetrischen Aufbau des A,D-Produktes **2.38** sind für die Signale der Methylgruppen zwei Singulets zu erkennen. Im Spektrum des A,E-Produktes **2.39** liegt das Signal der beiden Methylgruppen als nur ein Singulett vor. Dies kommt durch den symmetrischen Aufbau des Moleküls **2.39** zustande. Im mittleren Spektrum ist das Regioisomerengemisch abgebildet, wobei ein gleicher Anteil der beiden Regioisomere zu erkennen ist. Das zeigt, dass keines der beiden Regioisomere bei der vorherigen zweifachen Debenzylierung bevorzugt gebildet wird.

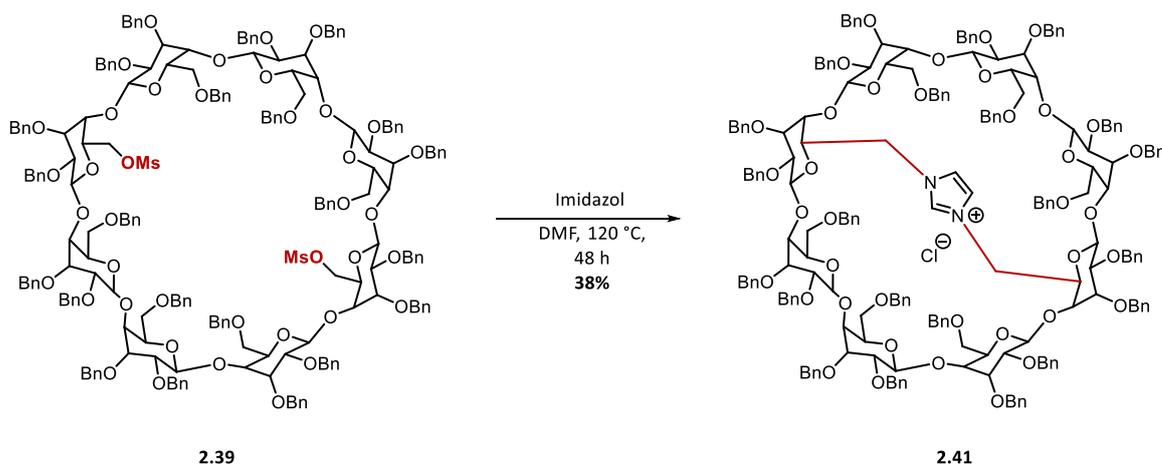
Als Nächstes wurden die beiden Produkte zu den überbrückten Imidazoliumsalzen umgesetzt. Durch nucleophile Substitution mit Imidazol konnten die gewünschten Produkte **2.40** und **2.41** erhalten werden. Hierbei zeigt sich jedoch, dass die Ausbeuten im Vergleich zu α - und β -Cyclodextrin schlechter sind. So konnte für das A,D-Produkt **2.40** eine Ausbeute von 40% und

für das A,E-Produkt **2.41** eine Ausbeute von 38% erhalten werden.⁶⁸ Abschließend wurde auch noch das Regioisomergemisch zu den gewünschten γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzen umgesetzt, welche mit einer Ausbeute von 74% erhalten werden konnte.

Überbrücktes A,D-Imidazoliumsalz



Überbrücktes A,E-Imidazoliumsalz



Schema 2.19: Unterschiedlich überbrückte γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalze **2.40** und **2.41**.⁶⁸

Ebenso wie bei den Methansulfonsäureestern, zeigten sich auch bei den Imidazoliumsalzen Unterschiede im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. In Abbildung 2.5 ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des A,D-überbrückten γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.40** dargestellt. Dabei sind die Signale des NHC-Liganden deutlich zu erkennen. Die Signale der ungesättigten CH-Bindungen befinden sich bei $\delta = 6.93$ bis 6.97 und liegen aufgesplittet vor. Bedingt durch den unsymmetrischen Aufbau des Moleküls ist das Signal des Imidazoliumprotons bei $\delta = 9.23$ sichtbar. Bei dem A,D-überbrückten Imidazoliumsalz **2.40** befindet sich der Ligand nicht mittig in der Kavität und das Signal ist dadurch erkennbar.

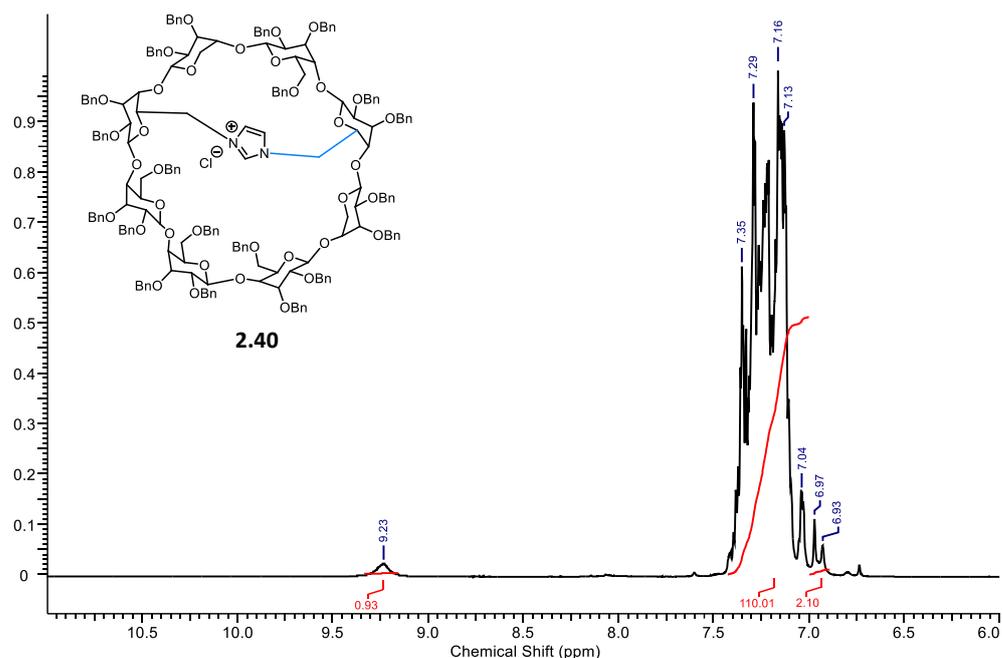


Abbildung 2.5: NMR-Spektrum des A,D-überbrückten γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.40**.

Im Vergleich dazu fällt auf, dass bei dem A,E-überbrückten Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.41** das Signal des Imidazoliumprotons fehlt (Abbildung 2.6). Bedingt durch den symmetrischen Aufbau, befindet sich der NHC-Ligand mittig in der Kavität, wodurch es zu einer besseren Abschirmung durch die Benzylgruppen kommt und das Signal im NMR-Spektrum nicht sichtbar ist.

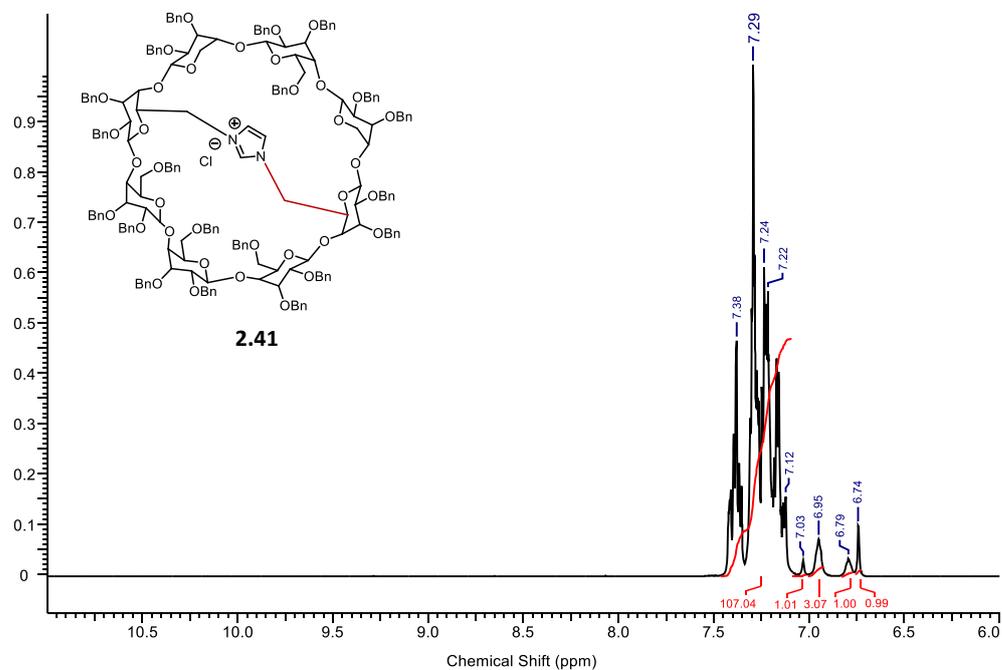
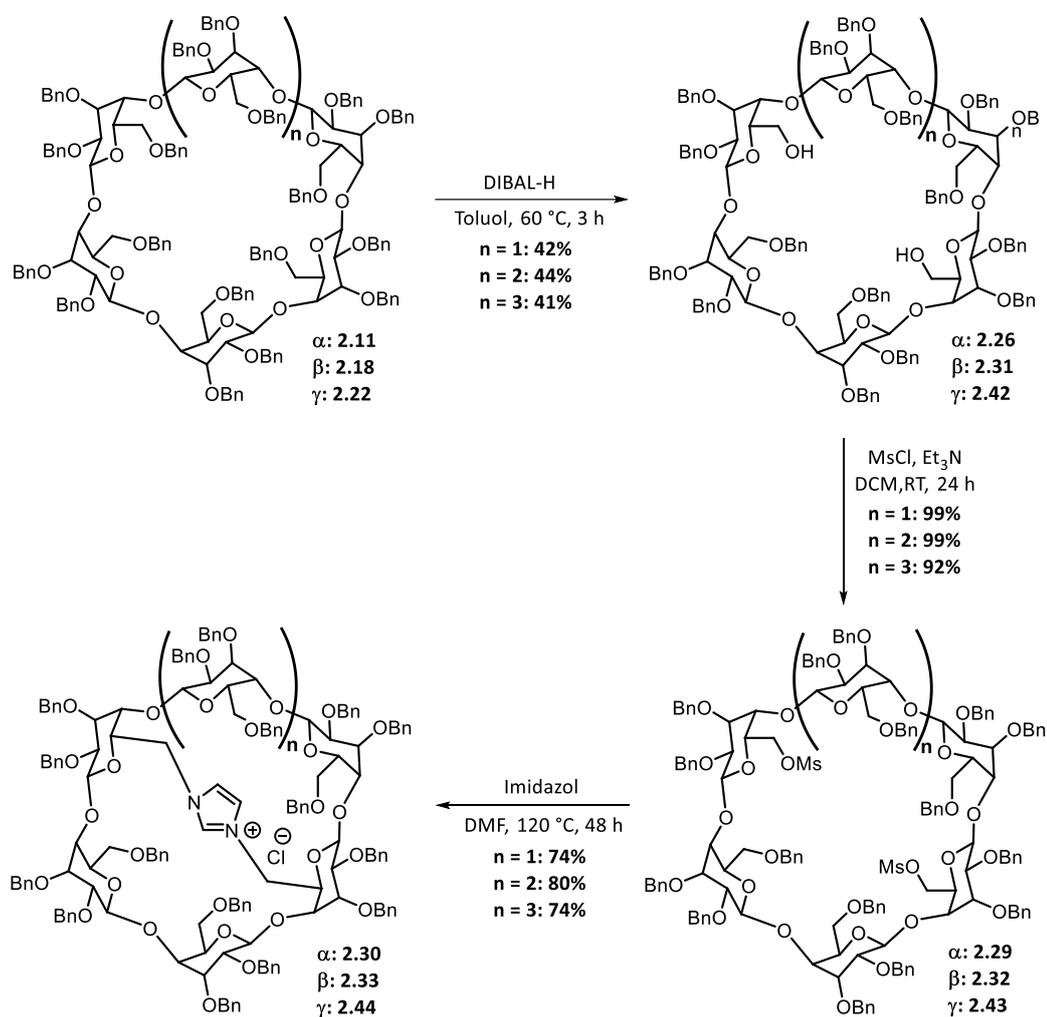


Abbildung 2.6: NMR-Spektrum des A,E-überbrückten γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.41**.

Es war möglich die Syntheseroute zu optimieren, so dass sie auf alle drei Cyclodextrine gleichermaßen übertragbar ist. Die einzelnen Ergebnisse sind in Schema 2.20 zusammengefasst.

Der Übersichtlichkeit halber werden dabei die einzelnen Regioisomere des γ -Cyclodextrins nicht aufgeführt.



Schema 2.20: Syntheseübersicht der überbrückten Imidazoliumsalze von α -, β - und γ -Cyclodextrin.⁶⁸

Es fällt auf, dass keine großen Unterschiede zwischen den einzelnen Cyclodextrinen zu erkennen ist. So konnten die überbrückten Cyclodextrin-Imidazoliumsalze über vier Stufen synthetisiert werden. Diese können nun als Vorläufer für die Metallkomplexe verwendet werden.

2.2.3. Synthese der Cyclodextrin-basierten monosubstituierten NHC-Metallkomplexe

Ausgehend von den Imidazoliumsalzen (Abbildung 2.7) sollten nun die drei Metalle Kupfer, Silber und Gold an die Cyclodextrine gebunden werden. Auf diesem Wege sollen Katalysatoren entstehen, die dann in der enantioselektiven Katalyse Einsatz finden. Bei diesem Strukturmotiv befindet sich das Übergangsmetall zwar an der Kavität, da der NHC-Ligand jedoch nur über eine CH_2 -Gruppe mit dem Cyclodextrin verbunden ist, weist der Linker somit noch eine gewisse Flexibilität auf. So muss sich der NHC-Metallkomplex nicht zwangsläufig über der Kavität befinden, sondern es ist auch möglich, dass das Metallfragment sich von der Kavität nach außen dreht. Diese Flexibilität kann im Hinblick auf die gewünschte Katalyse von Vorteil sein.

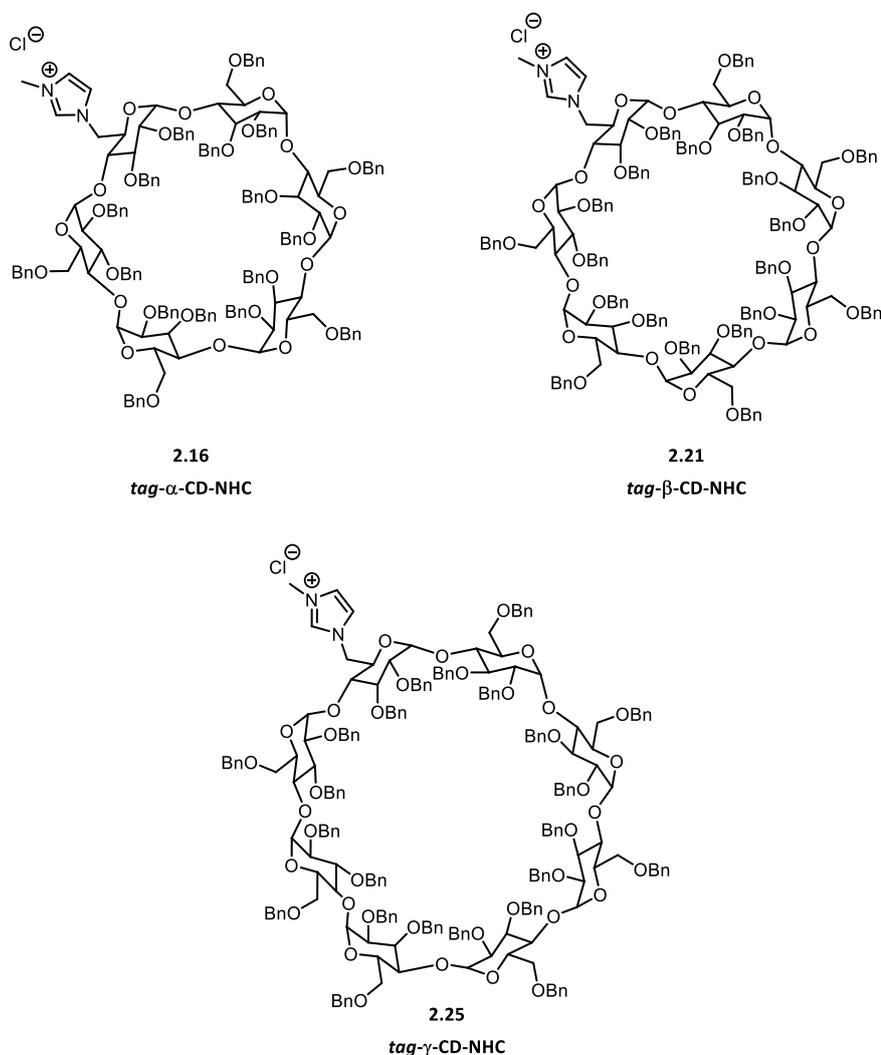
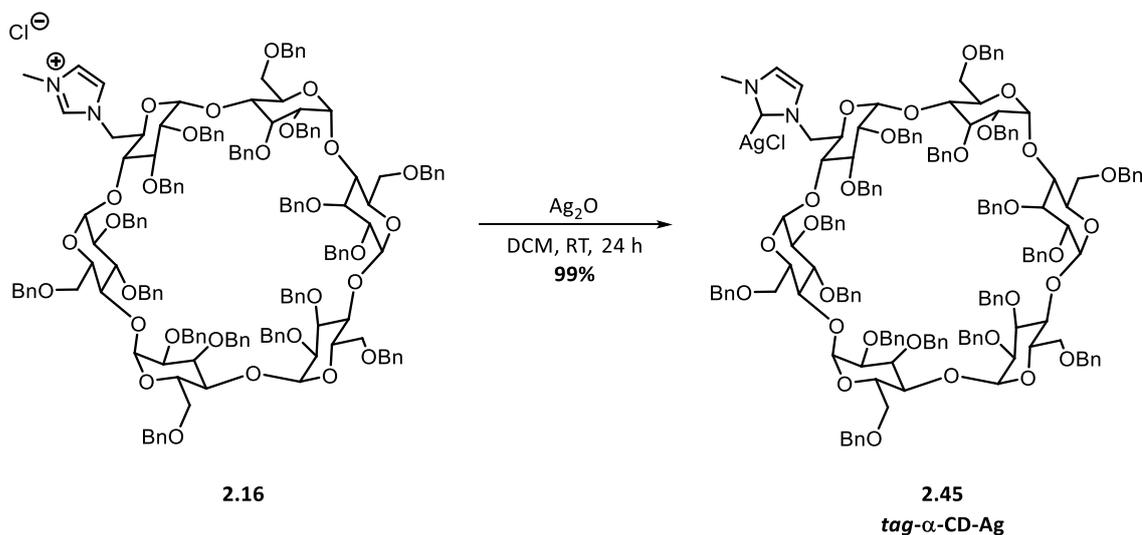


Abbildung 2.7: Imidazoliumsalzvorläufer zur Bildung der Metallkomplexe.

Die Syntheserouten zur Bildung der Übergangsmetallkomplexe werden zunächst ausführlich für das α -Cyclodextrin beschrieben und anschließend wird auf die anderen beiden Cyclodextrine, β -CD und γ -CD, eingegangen. Wie bereits im Kapitel 1.2.5 beschrieben, gibt es verschiedene Möglichkeiten, NHC-Metallkomplexe zu synthetisieren. In dieser Arbeit werden die Metallkomplexe durch die Transmetallierung oder durch Deprotonierung des Imidazoliumsalzes gebildet.

Die Synthese des gewünschten Silberkomplexes erfolgte durch die Umsetzung des α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes **2.16** mit Silberoxid in Dichlormethan. Die Reaktion wurde unter Lichtausschluss durchgeführt, da der entstehende Silberkomplex sehr licht- und feuchtigkeitsempfindlich ist. Der Silberkomplex **2.45** konnte mit einer Ausbeute von 99% erhalten werden.



Schema 2.21: Synthese des α -Cyclodextrin-NHC-Silberkomplexes **2.45**.

Das erhaltene Produkt wurde sowohl über die Massenspektrometrie als auch die NMR-Spektroskopie charakterisiert. Bei der Massenspektrometrie ergab die Analyse, dass für die berechnete Masse von $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ von 2568.1649 für $\text{C}_{159}\text{H}_{166}\text{AgN}_2\text{O}_{29}^+$ die Masse 2568.1639 gefunden wurde. Es war also möglich das gewünschte Produkt zu synthetisieren. Auch die NMR-Analyse konnte dieses Ergebnis bestätigen. So zeigte sich beim direkten Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des Imidazoliumsalzes **2.16** und des Silberkomplexes **2.45**, dass das Imidazoliumproton bei $\delta = 8.88$ verschwunden war und somit, dass der gewünschte Silberkomplex erhalten werden konnte (Abbildung 2.8).

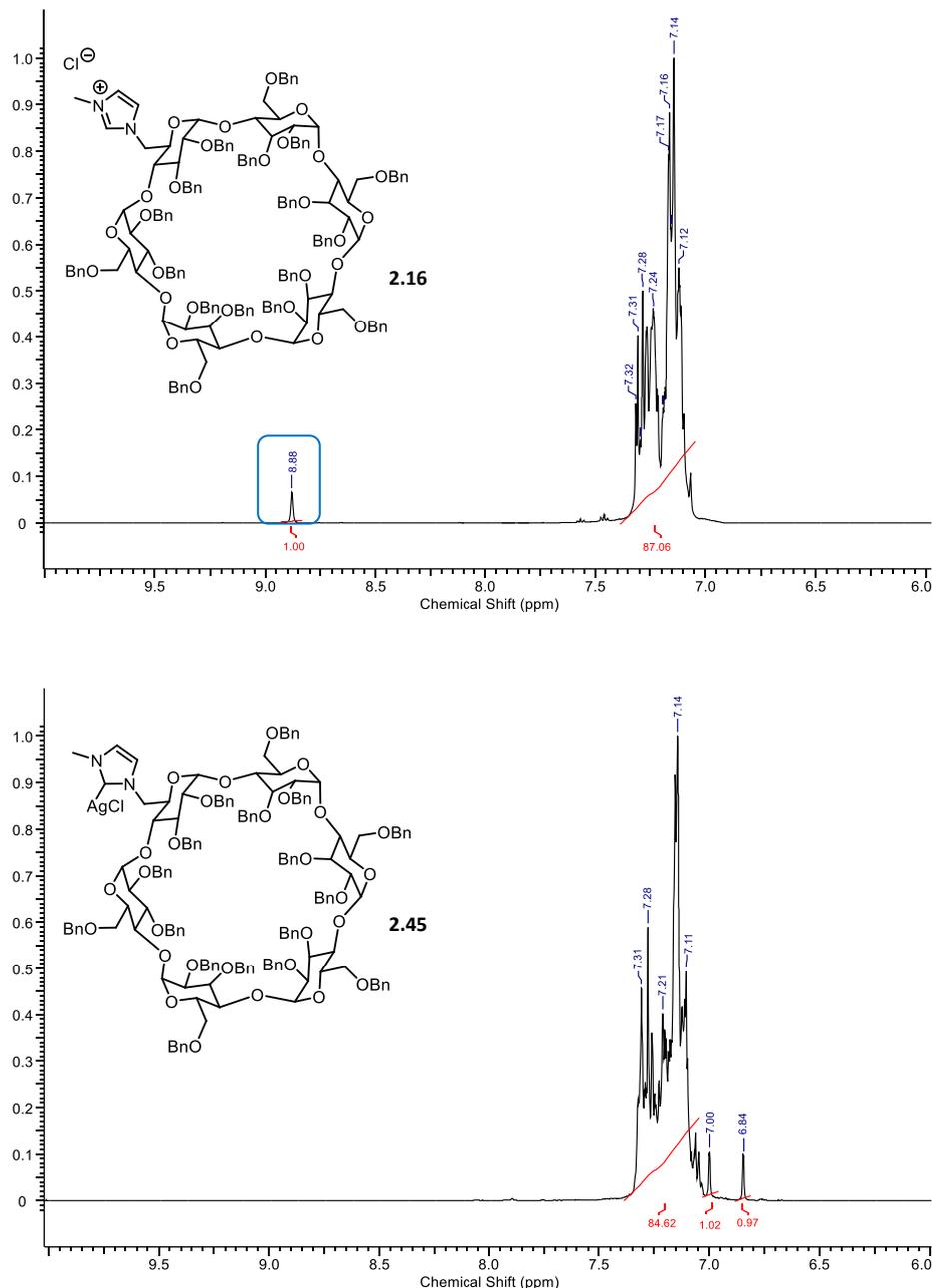


Abbildung 2.8: ¹H-NMR-Spektren des tag-α-CD-Imidazoliumsalzes 2.16 und des tag-α-CD-Silberkomplexes 2.45.

In den ¹H-¹⁵N-HMBC-Spektren der beiden Substanzen ist dies auch noch einmal zu sehen. Hierbei werden die Kopplungen zwischen den Stickstoffatomen und den Protonen in deren Umgebung dargestellt. Bei dem horizontalen Spektrum sind dabei die Verschiebungen der Protonen zu erkennen, während bei dem vertikalen Spektrum die koppelnden Stickstoffatome sichtbar sind.

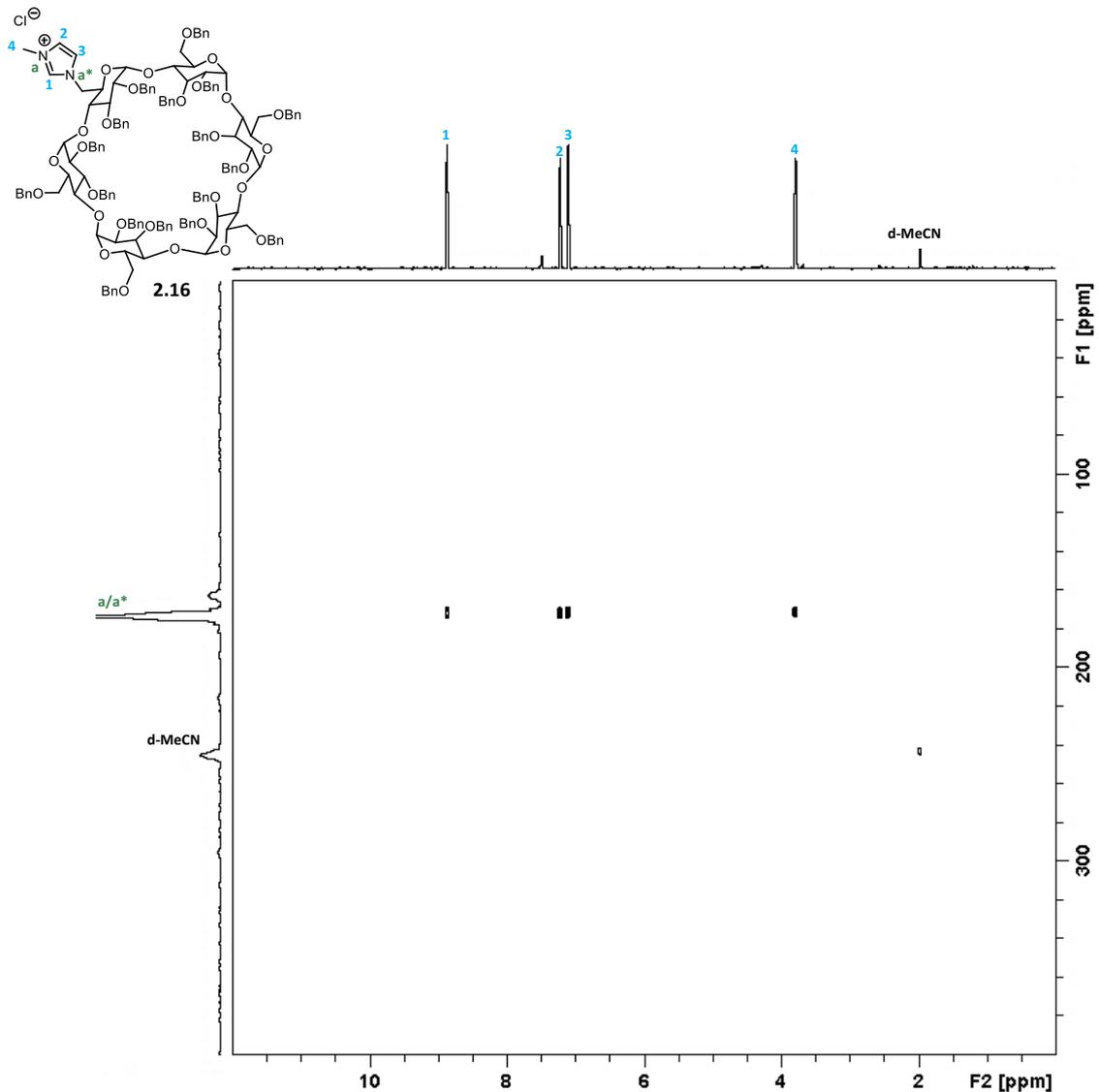


Abbildung 2.9: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des *tag*- α -CD-Imidazoliumsalzes 2.16.

Das zu sehende Stickstoffsignal kann den Stickstoffatomen **a/a*** im Imidazol zugeordnet werden. Es ist jedoch nur als ein Signal erkennen, da die beiden Elektronen im Imidazolring delokalisiert sind. Den charakteristischen Imidazoliumpeak stellt die Kopplung, zwischen den Stickstoffatomen und dem zwischen ihnen liegenden Proton **1** dar. Zusätzlich ist in dem Spektrum noch die Kopplung zwischen den Stickstoffatomen und den Vinylprotonen **2** und **3** zu sehen, sowie die Kopplung zwischen dem Stickstoffatom **a** und der Methylgruppe **4**.

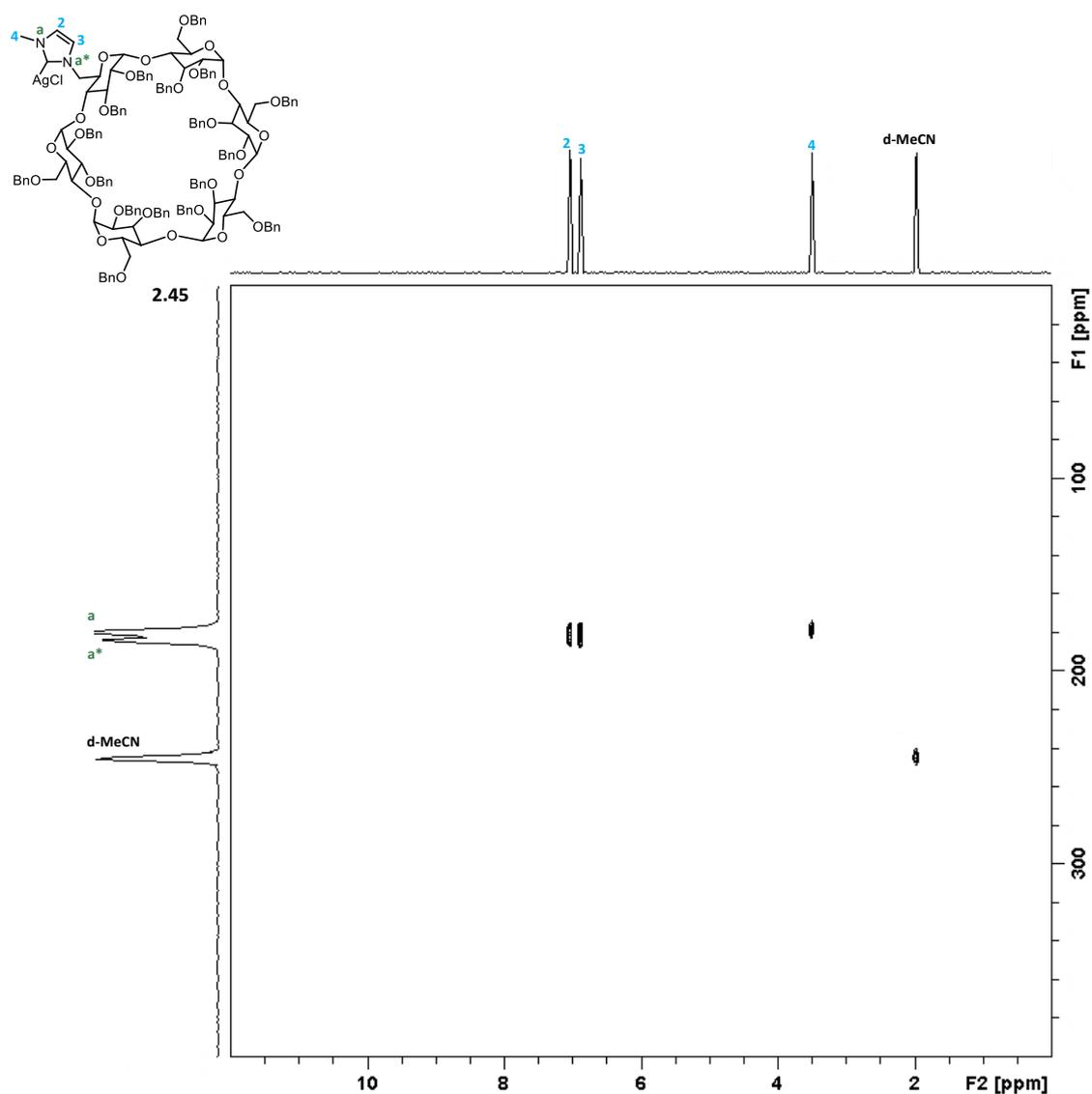
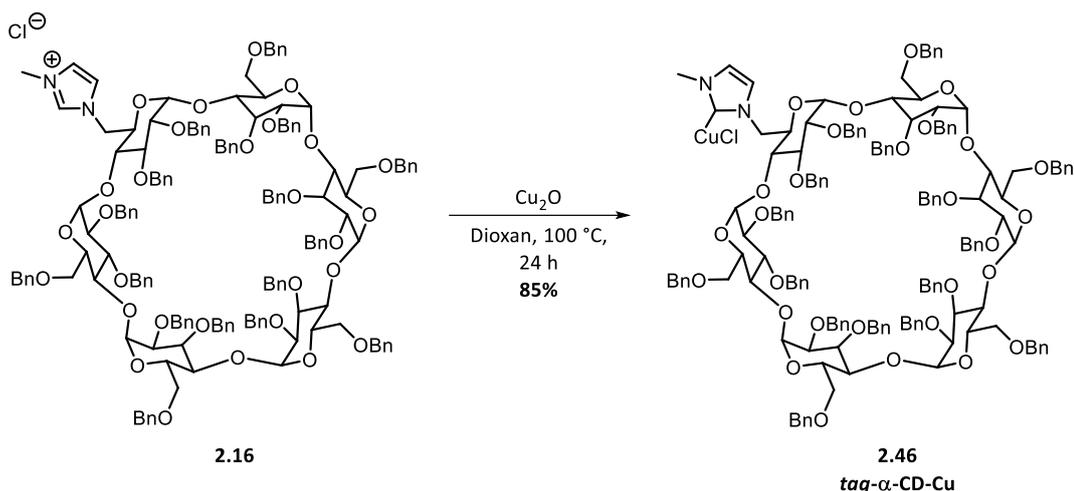


Abbildung 2.10: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des *tag*- α -CD-Silberkomplexes **2.45**.

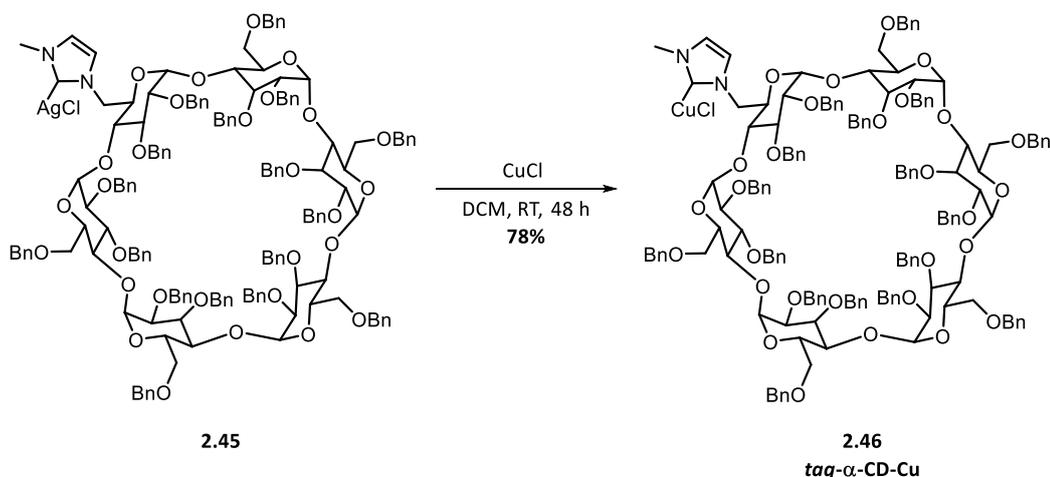
Vergleichend ist nun in Abbildung 2.10 das NMR-Spektrum des Silberkomplexes zu sehen. Ein Großteil der Signale ist unverändert. Es sind wieder die Kopplungen zwischen den Vinylprotonen (**2,3**) und den beiden Stickstoffatomen **a/a*** zu sehen, ebenso wie das Signal der Methylgruppe **4**. Eine Ausnahme stellt jedoch das Signal des Protons **1** zwischen den Stickstoffatomen dar. Dieses ist nach der Synthese zum Silberkomplex verschwunden, was eine erfolgreiche Synthese des gewünschten Produktes belegt.

Im nächsten Schritt sollte nun der Kupferkomplex gebildet werden. Dieser konnte über zwei verschiedene Wege erhalten werden. Dabei wurde zum einen das Imidazoliumsalz **2.16** mit Kupferoxid umgesetzt und der gewünschte α -Cyclodextrin-Kupferkomplex **2.46** konnte mit einer Ausbeute von 85% erhalten werden.



Schema 2.22: Synthese des α -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplexes **2.46** mit Kupferoxid.

Bei der zweiten Methode wurde der Silberkomplex **2.45** verwendet, welcher dann mit Kupfer(I)-chlorid umgesetzt wurde. Durch die Transmetallierung konnte der Kupferkomplex **2.46** auch auf diesem Wege erhalten werden. Der Kupferkomplex **2.46** wurde mit einer Ausbeute von 78% isoliert.



Schema 2.23: Synthese des α -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplexes **2.46** ausgehend vom Silberkomplex **2.45**.

Bei beiden Methoden wurde die Synthese über Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie überprüft. Das Massenspektrum zeigte für die Masse von $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ von 2630.6080 für $\text{C}_{159}\text{H}_{166}\text{CuN}_2\text{O}_{29}^+$ eine Masse von 2630.6767 an, was eine erfolgreiche Synthese belegt. Dies konnte auch über die Auswertung der $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ -HMBC-Spektren belegt werden. Dafür wurden die NMR-Spektren des Imidazoliumsalzes **2.16** (Abbildung 2.9) und des Kupferkomplexes **2.46** (Abbildung 2.11) miteinander verglichen. Die erfolgreiche Produktbildung ist auch hier zu erkennen. Beide Spektren weisen die Kopplung zwischen den Stickstoffatomen **a/a*** und den Protonen **2** und **3** auf, ebenso wie das Signal der Methylgruppe **4**. Bei dem Spektrum des

Imidazoliumsalzes ist jedoch noch das zusätzliche Signal des Protons **1** zu erkennen. Diese Kopplung fehlt in der Abbildung 2.11, was eine entstandene NHC-Kupfer-Bindung bestätigt.

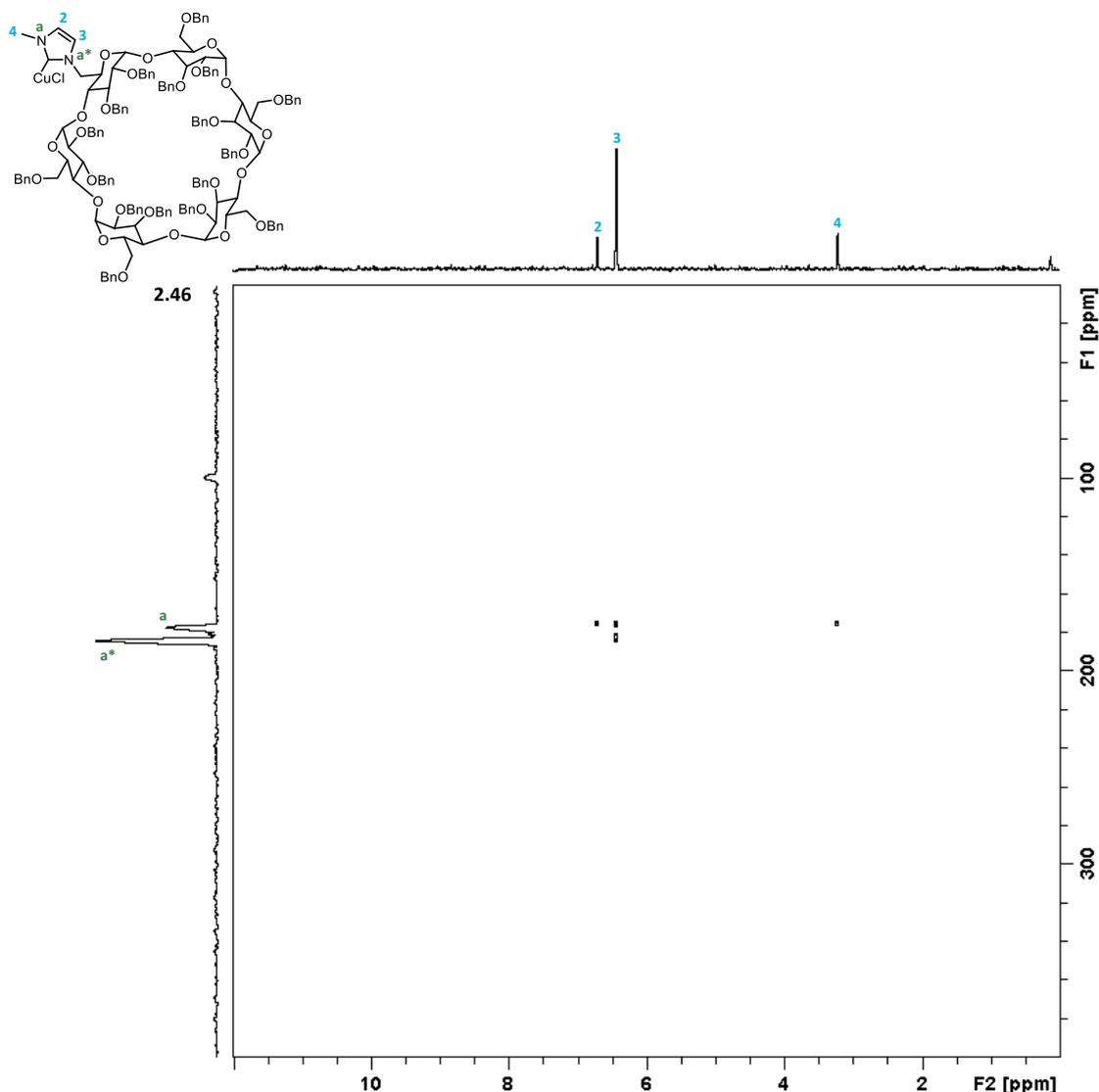
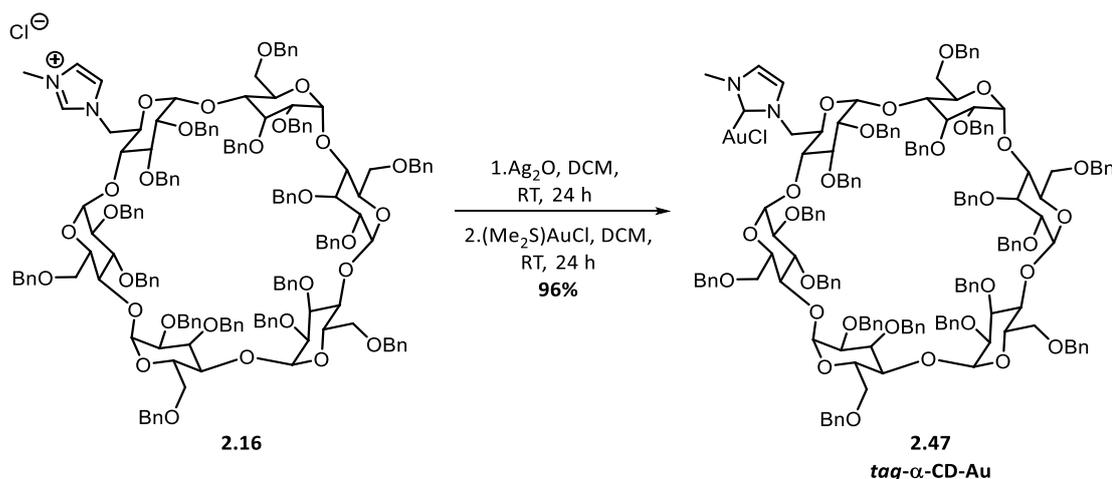


Abbildung 2.11: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des *tag*- α -CD-Kupferkomplexes.

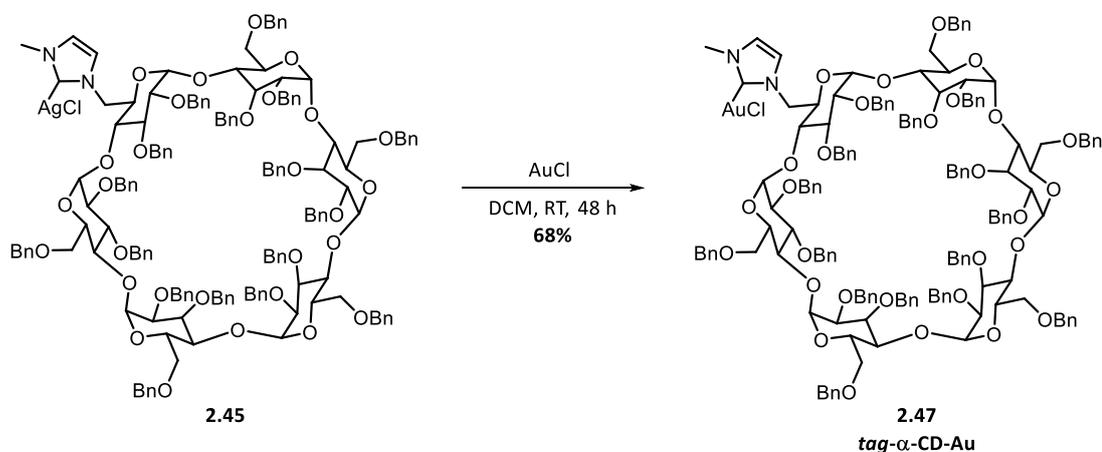
Bedingt durch die einfachere analytische Auswertung, aber auch durch die leichtere Handhabung des Eduktes, ist eine Synthese ausgehend vom Imidazoliumsalz für den NHC-Kupferkomplex bevorzugt. Wird der Silberkomplex als Edukt verwendet, kann lediglich über die Massenspektrometrie eine eindeutige Aussage getroffen werden, ob der gewünschte Kupferkomplex entstanden ist. Zum einen liegt es daran, dass kein charakteristischer Peak mehr vorhanden ist und zum anderen, dass die Verschiebung zwischen dem Silberkomplex (Abbildung 2.10) und dem Kupferkomplex (Abbildung 2.11) nicht aussagekräftig genug dafür ist. Somit wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit der Kupferkomplex ausgehend von dem Imidazoliumsalz gebildet.

Der α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.47** wurde durch die Transmetallierungsreaktion nach NOLAN synthetisiert.¹¹⁶ Dabei wurde zunächst *in situ* der Silberkomplex, durch Zugabe von Silberoxid, gebildet. Der Reaktionsansatz wurde dann im nächsten Schritt unter Argonatmosphäre filtriert und direkt im Anschluss mit $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ zu dem entsprechenden Goldkomplex umgesetzt. Die Bildung des Silberchlorids stellt dabei die Triebkraft dieser Reaktion dar. Ein Vorteil dieser Synthesemethode ist, dass der Silberkomplex direkt zum Goldkomplex umgesetzt wird und somit eine vorzeitige Zersetzung vermieden wird. So konnte der α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.47** mit einer exzellenten Ausbeute von 96% erhalten werden.



Schema 2.24: Synthese des α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.47** nach NOLAN.¹¹⁶

Nach der Synthesemethode von SOLLOGOUB, wird der Goldkomplex ausgehend von dem zuvor isolierten Silberkomplex **2.45** gebildet. Hierfür wurde der Silberkomplex **2.45** mit Gold(I)-chlorid in Dichlormethan umgesetzt. Auch hier war eine Durchführung unter Lichtausschluss nötig. Der Goldkomplex **2.47** konnte mit einer Ausbeute von 68% erhalten werden.⁶⁸



Schema 2.25: Synthese des α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.47** nach SOLLOGOUB.⁶⁸

Ebenso wie der Silber- als auch der Kupferkomplex, wurde der Goldkomplex über die Massenspektrometrie und die NMR-Spektroskopie analysiert. Bei einer gesuchten Molekülmasse von $[M+Na]^+$ von 2822.0823 für $C_{159}H_{166}AuClN_2NaO_{29}$ wurde eine Masse von 2822.0458 gefunden. Somit konnte der Goldkomplex **2.47** über beide Synthesewege erfolgreich synthetisiert werden. Auch das 1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum, in dem die Kopplung zwischen den Protonen und den Stickstoffatomen gezeigt wird, konnte dies bestätigen. Wie in Abbildung 2.9 und Abbildung 2.12 zu erkennen ist, fehlt bei dem synthetisierten Goldkomplex nur der entscheidende Imidazoliumpeak. Die anderen Signale sind weiterhin zu erkennen. Somit konnte auch hier über NMR-Spektroskopie eine erfolgreiche Synthese bestätigt werden.

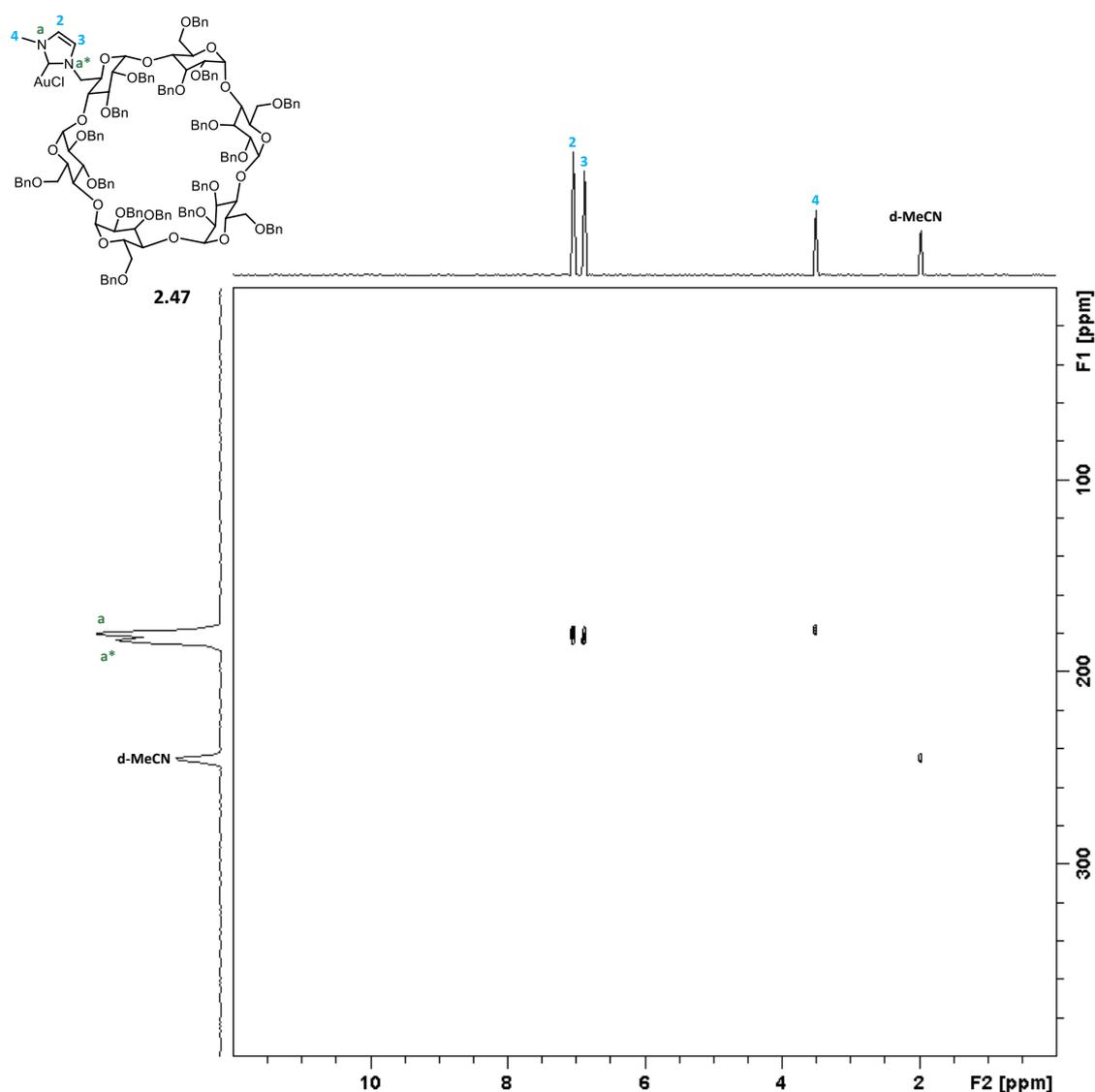
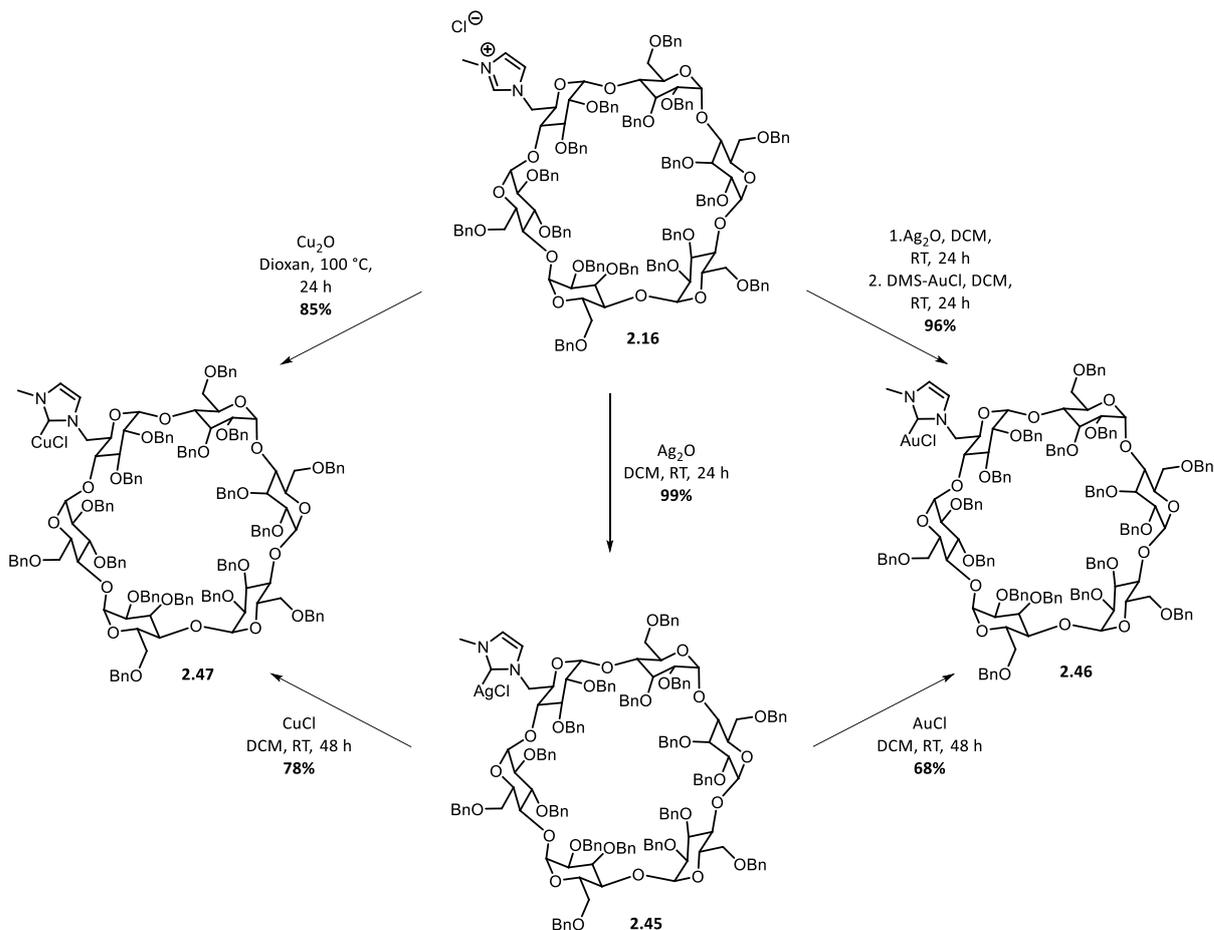


Abbildung 2.12: 1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des *tag*- α -CD-Goldkomplexes **2.47**.

Auch bei der Synthese des Goldkomplexes zeigte sich der Weg durch die Transmetallierung als vorteilhafter. So ist auch hier die Analytik aussagekräftiger, da neben der Massenspektrometrie

auch eine fundierte Aussage über die NMR-Spektroskopie getroffen werden kann. Ein weiterer positiver Aspekt ist, dass das Imidazoliumsalz **2.16** als Edukt wesentlich unempfindlicher ist als das vorher synthetisierte Silbersalz **2.45**. Dies ermöglicht eine leichtere Handhabung bei der Synthese.

Im folgenden Schema 2.26 sind die unterschiedlichen Synthesemethoden der Metallkomplexe zusammengefasst. So war es möglich, sowohl den Silber-, den Kupfer- als auch den Goldkomplex zu synthetisieren. Diese konnten entweder ausgehend vom Imidazoliumsalz oder vom Silberkomplex erhalten werden.

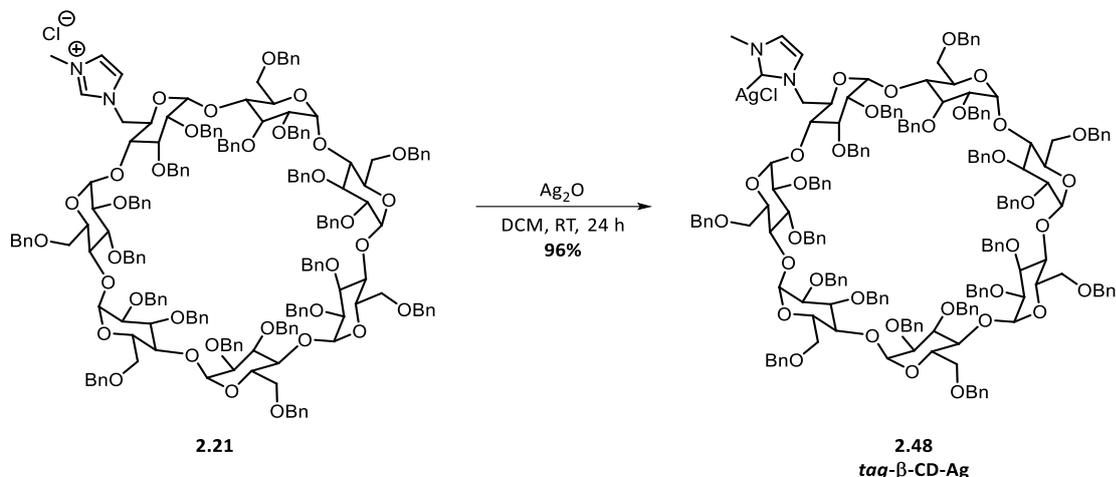


Schema 2.26: Zusammenfassung der verschiedenen Synthesewege der Cyclodextrin-NHC-Metallkomplexe.^{68,116}

Im weiteren Verlauf dieses Kapitels dient das Imidazoliumsalz als Ausgangsmaterial für die Synthese der Metallkomplexe, da sich, wie oben bereits erwähnt, hieraus einige Vorteile ergeben. So gehören beispielsweise neben der Vermeidung von zusätzlichen Reaktionsschritten oder der leichteren Handhabung der Edukte auch die analytische Auswertung dazu.

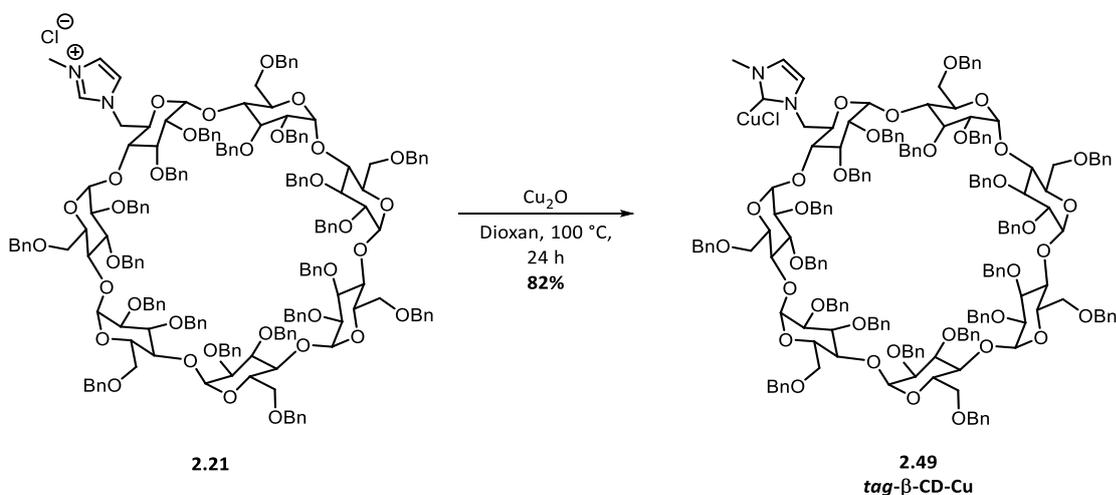
Im nächsten Schritt der Arbeit wurden nun die Münzmetallkomplexe ausgehend vom β -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.21** synthetisiert. Dafür wurde als Erstes der Silberkomplex

gebildet. Der Metallkomplex **2.48** konnte über den Einsatz von Silberoxid mit einer Ausbeute von 96% erhalten werden.



Schema 2.27: Synthese des β -Cyclodextrin-NHC-Silberkomplexes **2.48**.

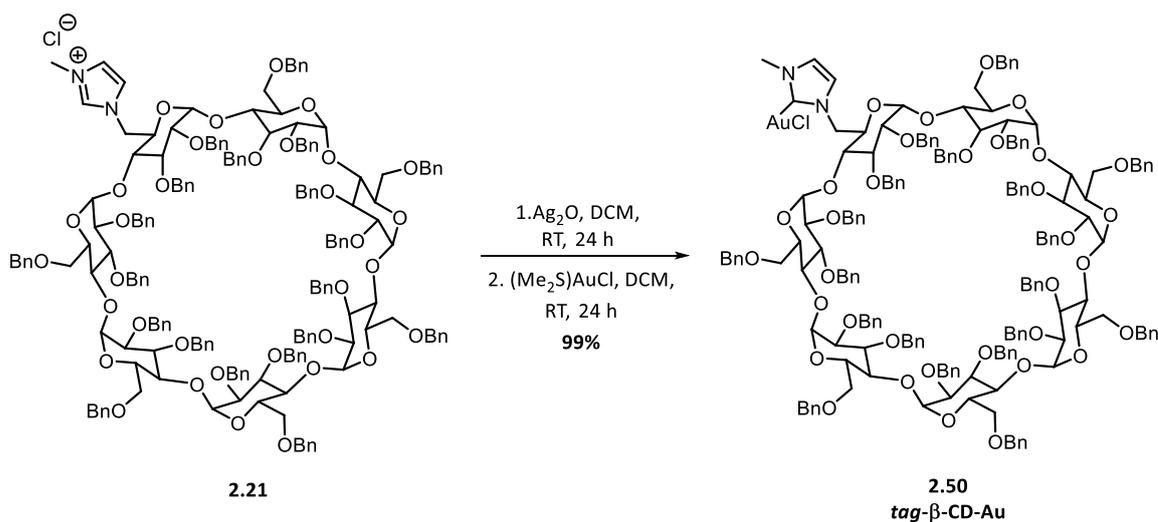
Auch beim β -Cyclodextrin wurde der Silberkomplex sowohl über die NMR-Spektroskopie als auch die Massenspektrometrie analysiert. Beide Analysemethoden zeigten eine erfolgreiche Synthese des gewünschten Produktes. Es konnte eine Masse von 3106.2427 für eine berechnete Masse von $[\text{M-Cl}]^+$ von 3106.2564 für $\text{C}_{186}\text{H}_{194}\text{AgN}_2\text{O}_{28}^+$ gefunden werden. Und auch im NMR-Spektrum war der Silberkomplex zu erkennen, da das Signal des Imidazoliumprotons verschwunden ist und somit eine erfolgreiche Bindung zwischen Metall und NHC zu erkennen ist. Da die Spektren sehr viel Ähnlichkeit zu denen des α -Cyclodextrins aufweisen und sich lediglich in der Anzahl der Glucoseeinheiten und somit in der Zahl der Protonen unterscheiden, wird im weiteren Verlauf der Arbeit darauf verzichtet diese zu zeigen. Kommt es jedoch zu Unterschieden zu den vorher bereits gezeigten, werden diese durch Abbildungen wieder veranschaulicht.



Schema 2.28: Synthese des β -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplexes **2.49**.

Der β -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplex **2.49** wurde ausgehend vom Imidazol **2.21** synthetisiert. Hierfür wurde dieses mit Kupferoxid zu dem gewünschten Kupferkomplex mit einer Ausbeute von 82% umgesetzt. Die Massenspektrometrie ergab, dass für die errechnete Masse von $[M+H]^+$ von 3116.2869 für $C_{186}H_{198}ClCuN_3O_{34}^+$ die Masse 3316.3446 gefunden wurde und das gewünschte Produkt somit erhalten werden konnte. Auch über die NMR Analyse konnte dies bestätigt werden. So konnte der Kupferkomplex über das fehlende Signal des Imidazoliumprotons identifiziert werden.

Durch die Transmetallierungsreaktion nach NOLAN wurde der β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex synthetisiert.¹¹⁶ Hierfür wurde, genauso wie bei α -Cyclodextrin, zunächst aus dem Imidazoliumsalz **2.21** mit Silberoxid der Silberkomplex gebildet und dieser dann anschließend *in situ*, durch Zugabe von $(Me_2S)AuCl$, zum Goldkomplex umgesetzt. Dabei konnte der Goldkomplex **2.50** mit einer exzellenten Ausbeute von 99% erhalten werden.

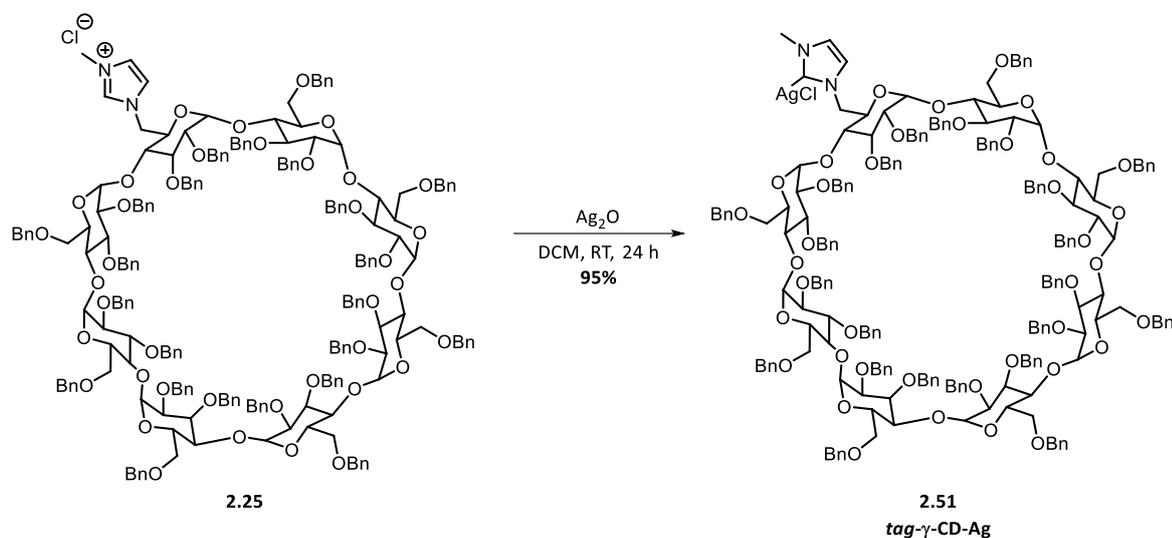


Schema 2.29: Synthese des β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.50**.

Genauso wie die anderen beiden β -Cyclodextrin-NHC-Metallkomplexe wurde auch dieser über Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie analysiert. Beide Analysemethoden bestätigten hierbei eine erfolgreiche Synthese. So wurde für die errechnete Masse von $[M+NH_4]^+$ von 3250.3284 für $C_{186}H_{199}AuClN_3O_{34}^+$ eine Molekülmasse von 3250.2991 gefunden. Auch im NMR-Spektrum konnte die neue NHC-Metall-Bindung, durch das Verschwinden des Protonensignals des Carben-Vorläufers, identifiziert werden.

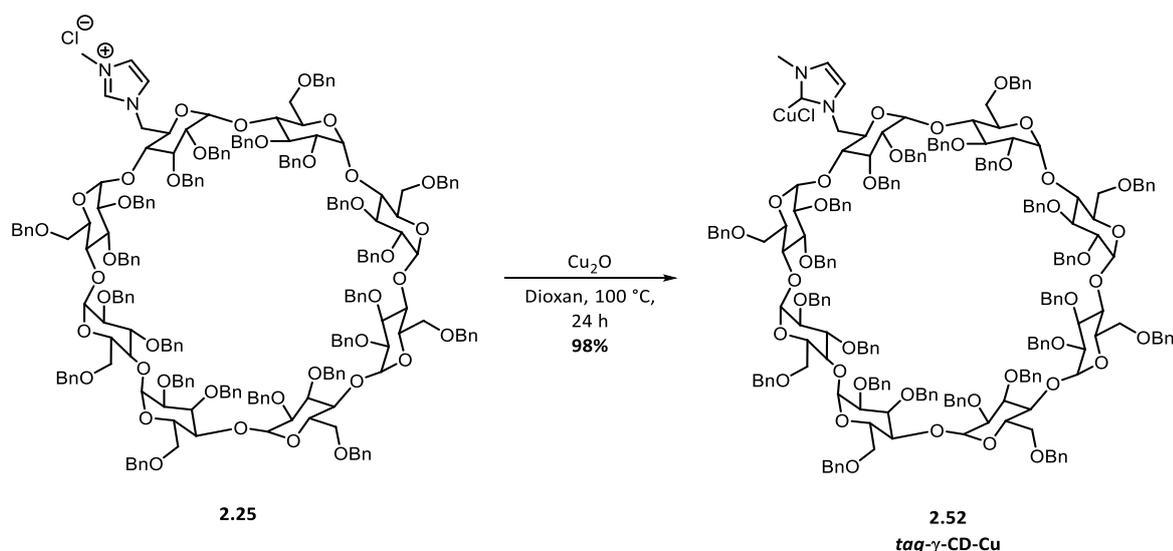
Als Letztes sollte nun überprüft werden, ob diese Synthesemethoden ebenfalls auf das γ -Cyclodextrin übertragbar sind. Dafür wurde der in Kapitel 2.2.1 synthetisierte Vorläufer - das γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.25** - verwendet. Im ersten Schritt wurde dieses durch Zugabe

von Silberoxid in Dichlormethan zu dem gewünschten Silberkomplex **2.51** mit einer Ausbeute von 95% umgesetzt.



Schema 2.30: Synthese des γ -Cyclodextrin-NHC-Silberkomplexes **2.51**.

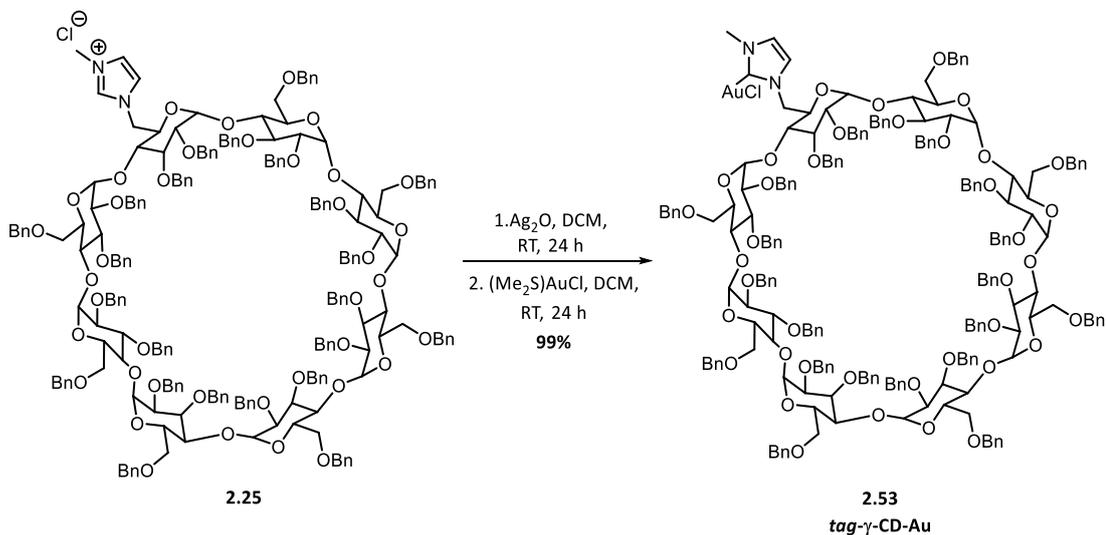
Ebenso wie bei den anderen beiden Cyclodextrinen, wurde auch der γ -Cyclodextrin-NHC-Silberkomplex analytisch untersucht. Die Massenspektrometrie ergab, dass für die errechnete Masse von $[\text{M-Cl}]^+$ von 3538.4501 für $\text{C}_{151}\text{H}_{156}\text{AgN}_2\text{O}_{28}^+$ die Masse 3538.4307 gefunden wurde und das gewünschte Produkt **2.51** somit erhalten werden konnte. Auch über die NMR-Analyse konnte dies bestätigt werden.



Schema 2.31: Synthese des γ -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplexes **2.52**.

Als Nächstes wurde der Kupferkomplex synthetisiert. Dafür wurde das γ -Imidazoliumsalz **2.25** mit Kupferoxid in Dioxan zu dem gewünschten Kupferkomplex **2.52** umgesetzt. Dies war mit einer

Ausbeute von 98% sehr erfolgreich. Auch hier konnte durch Strukturaufklärung die Produktsynthese bestätigt werden. Die gefundene Masse von $[M-Cl]^+$ für $C_{213}H_{222}CuN_2O_{39}^+$ von 3494.4541 entspricht der Masse des Produktes. Und auch die NMR-Spektroskopie konnte dies bestätigen.



Schema 2.32: Synthese des γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes 2.53.

Abschließend wurde nun der γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex synthetisiert. Dies erfolgte, genauso wie bei α - und β -Cyclodextrin, durch die Transmetallierung nach NOLAN.¹¹⁶ Das Imidazoliumsalz **2.25** wurde mit Silberoxid zum Silberkomplex umgesetzt. Anschließend wurde dieser *in situ* durch die Zugabe von $(Me_2S)AuCl$ und durch Ausfällen des schwerlöslichen Silberchlorids zu dem gewünschten Produkt **2.53** umgesetzt. Der γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 99% erhalten werden. Über die bereits erläuterten Analysemethoden war es auch bei diesem Metallkomplex möglich, ihn genau zu identifizieren. Sowohl im NMR-Spektrum, als auch in der Massenspektrometrie konnte das gewünschte Produkt nachgewiesen werden. Die gefundene Masse von 3705.4508 stimmt mit der errechneten Masse von $[M+K]^+$ von 3705.4581 für $C_{213}H_{223}AuClKN_2O_{39}$ überein. Ebenso zeigte das NMR-Spektrum durch das fehlende Imidazoliumsignal die neu geknüpfte NHC-Metallbindung.

Es war möglich, die gewünschten Münzmetalle Kupfer, Silber und Gold an die unterschiedlichen Cyclodextrin-Imidazoliumsalze zu binden. In der folgenden Abbildung 2.13 sind die synthetisierten NHC-Metallkomplexe dargestellt.

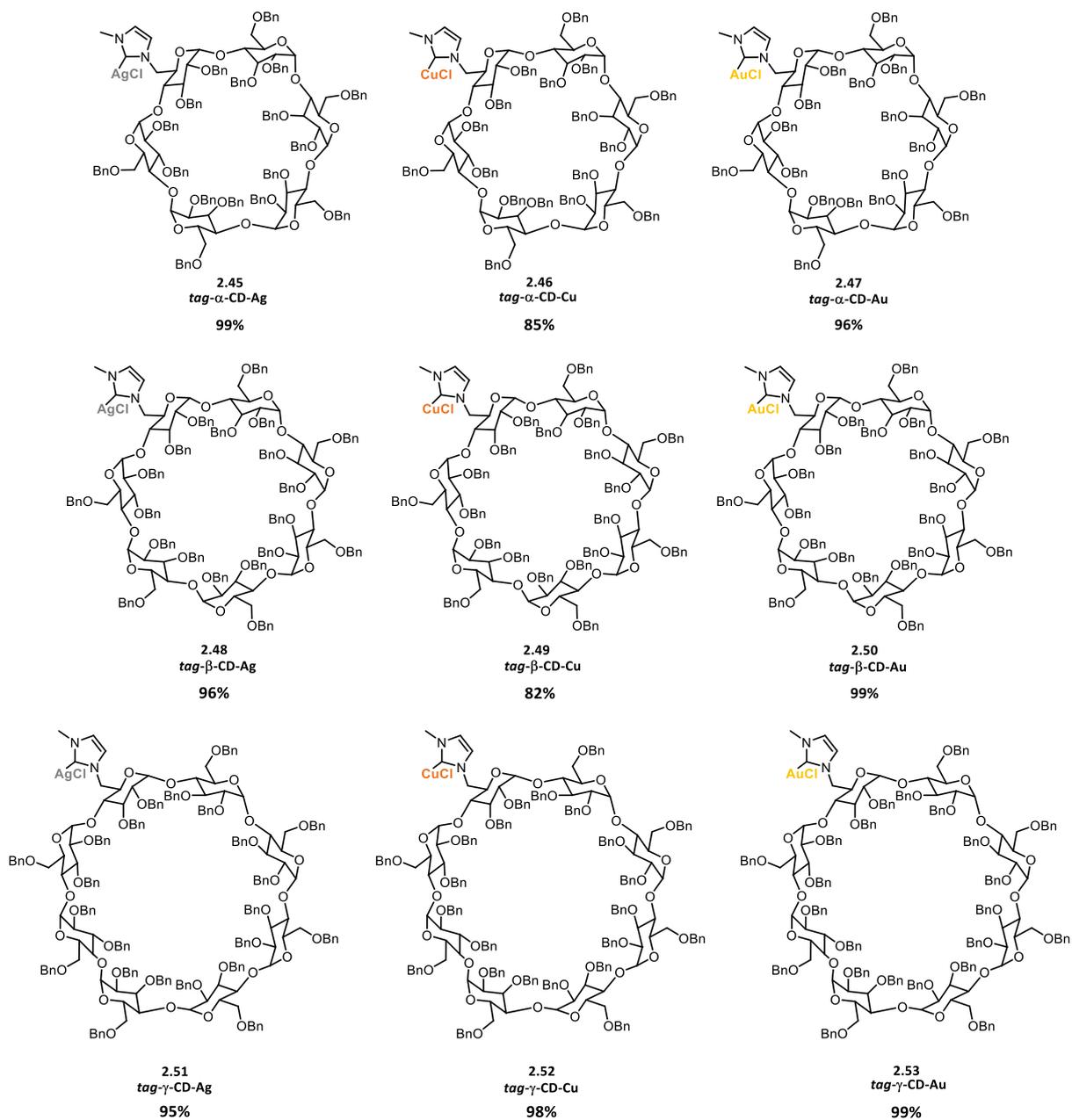


Abbildung 2.13: Übersicht der synthetisierten Cyclodextrin-NHC-Münzmetallkomplexe.

Nach den erfolgreichen Synthesen der Metallkomplexe für das erste Strukturmotiv, wurden diese auch für den überbrückten Cyclodextrin-NHC-Komplex angewandt.

2.2.4. Synthese der Cyclodextrin-basierten überbrückten NHC-Metallkomplexe

Die Metallkomplexe des überbrückten Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes sollten ausgehend von den in Abbildung 2.14 gezeigten Vorläufern synthetisiert werden. Für das überbrückte γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz wurde dabei das Regioisomerengemisch verwendet (A,D-Produkt blaue Bindung, A,E-Produkt rote Bindung).

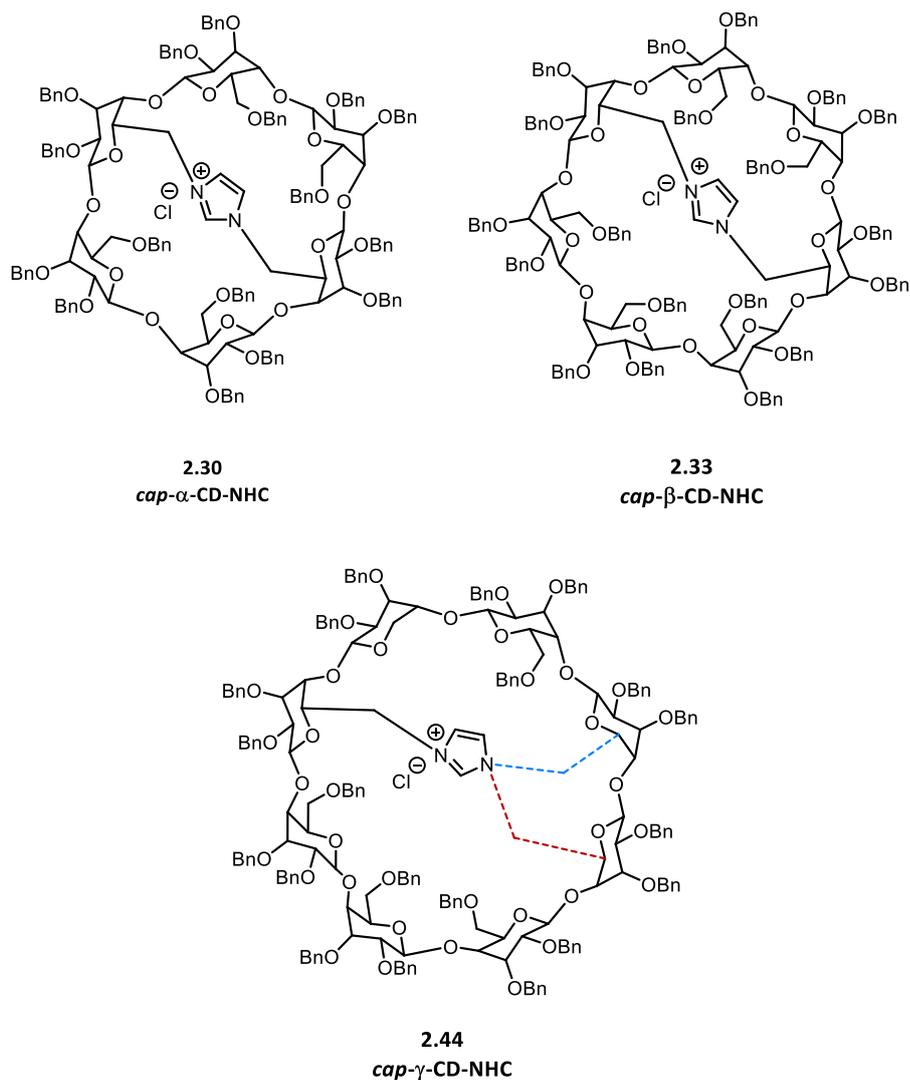


Abbildung 2.14: Überbrückte Imidazoliumsalzvorläufer zur Bildung der Metallkomplexe.⁶⁸

Dabei sollten die bereits im vorherigen Kapitel vorgestellten Synthesemethoden auf dieses Strukturmotiv angewandt werden. Die erhaltenen Metallkomplexe sollten ebenfalls im weiteren Verlauf der Arbeit auf ihre katalytische Aktivität untersucht werden. Dadurch, dass der NHC-Ligand über zwei Glucoseeinheiten mit dem Cyclodextrin verbunden ist und sich der Ligand somit mittig über der Kavität befindet, ragt das Metall in die Kavität hinein, wie in Abbildung 2.15 zu sehen ist. Dies wurde von SOLLOGOUB und seinen Mitarbeiter bereits genauer untersucht und konnte über NMR-Analyse bestätigt werden.⁶⁵

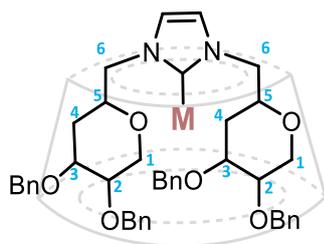
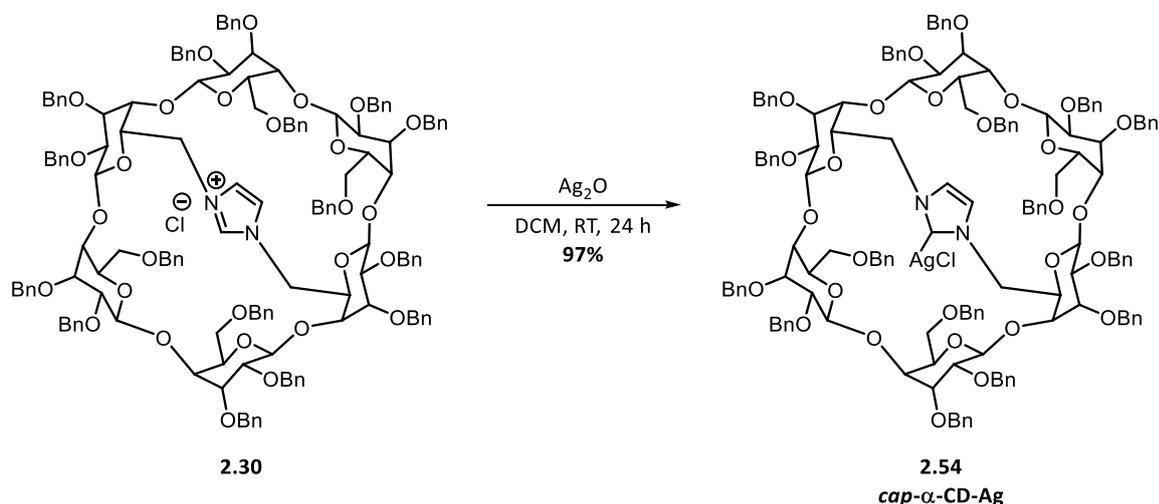


Abbildung 2.15: Schematischer Aufbau des überbrückten NHC-Metallkomplexes.

Bedingt durch diese Struktur weisen die Cyclodextrin-Metallkomplexe andere chemische Eigenschaften auf, als die bereits oben in Kapitel 2.2.3 aufgeführten Katalysatoren. Es ist zu prüfen, ob durch die andere Struktur und die damit verbundene Veränderung der chemischen Eigenschaften Unterschiede bei der Synthese der Metallkomplexe entstehen. Dies wird nun im weiteren Verlauf dieses Kapitels genauer untersucht. Dafür werden die unterschiedlichen Synthesen zunächst ausführlich für α -Cyclodextrin aufgeführt und anschließend werden die anderen beiden Cyclodextrine, β - und γ -CD, vorgestellt.

Ausgehend vom α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.30** wurde im ersten Schritt der Silberkomplex synthetisiert. Dabei wurde das Imidazoliumsalz mit Silberoxid in Dichlormethan zu dem gewünschten Metallkomplex **2.54** mit einer Ausbeute von 97% umgesetzt.⁶⁸ Die Reaktion wurde unter Lichtausschluss durchgeführt, da sich der Silberkomplex sonst sehr schnell zersetzt.

Schema 2.33: Synthese des α -Cyclodextrin-NHC-Silberkomplexes **2.54**.⁶⁸

Die Strukturaufklärung erfolgte über die Massenspektrometrie und die NMR-Spektroskopie. Die gefundene Masse von 2551.9685 stimmt mit der errechneten Masse von $[M-Cl]^+$ von 2551.9890 für $C_{151}H_{156}AgN_2O_{28}^+$ überein. Somit konnte der gewünschte Silberkomplex **2.54** nachweislich isoliert werden. Dies bestätigte ebenfalls die NMR-Spektroskopie. So konnte sowohl im

^1H -NMR-Spektrum, als auch im ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum, das Produkt nachgewiesen werden. Hierfür wurde jeweils das Edukt-Spektrum, in diesem Fall das Imidazoliumsalz **2.30**, mit dem Silberkomplex-Spektrum **2.54** verglichen.

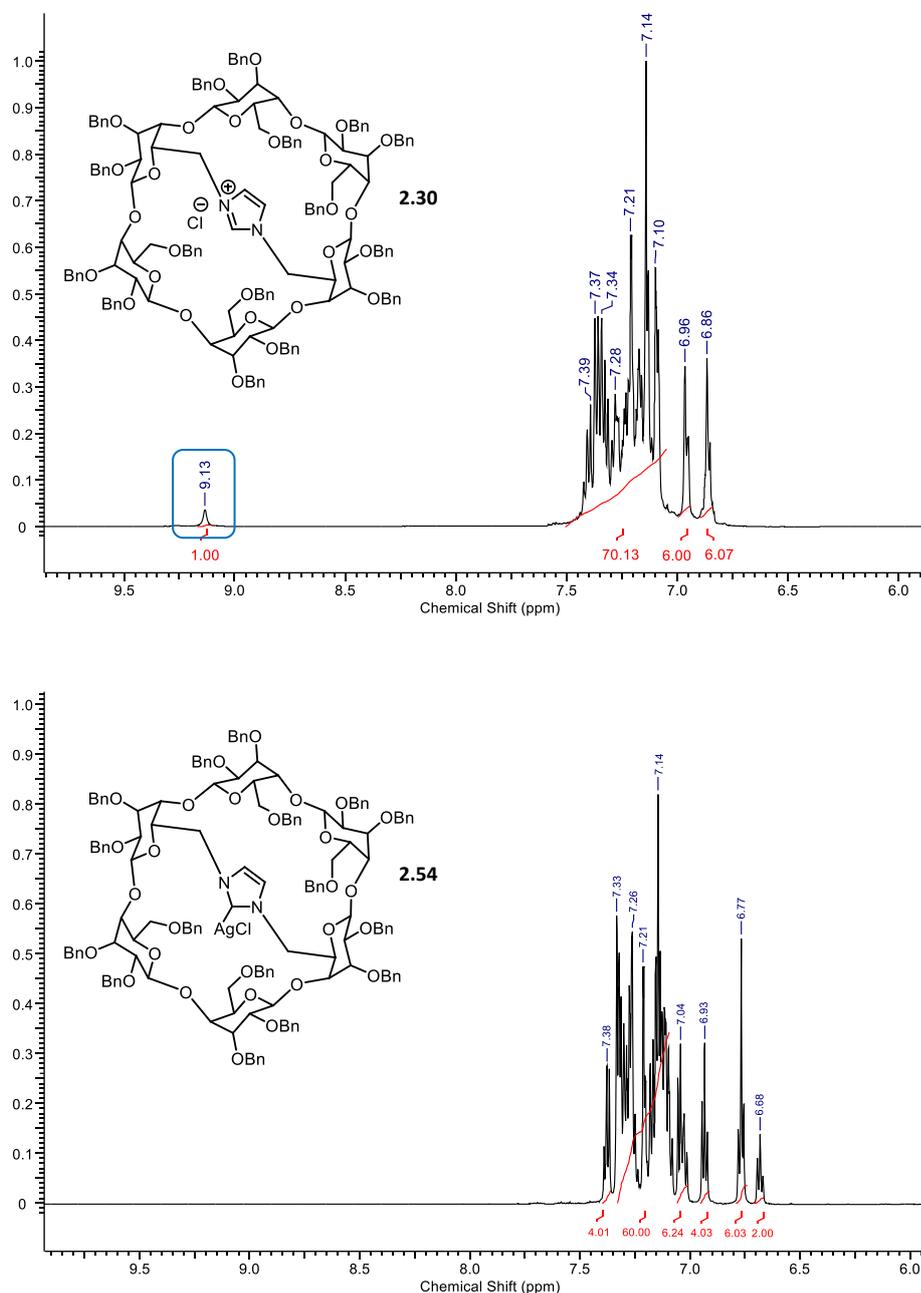


Abbildung 2.16: ^1H -NMR-Spektren des *cap*- α -CD-Imidazoliumsalzes **2.30** und des *cap*- α -CD-Silberkomplexes **2.54**.

Wie in Abbildung 2.16 zu sehen, zeigte sich beim direkten Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des Imidazoliumsalzes **2.30** und des Silberkomplexes **2.54**, dass das Imidazoliumproton bei $\delta = 9.13$ verschwunden ist und somit der gewünschte Silberkomplex erhalten werden konnte. Zudem kam es durch die Bildung des Silberkomplexes **2.54** zu einer Verschiebung der Protonen. Diese wird im weiteren Verlauf noch genauer erklärt.

Die erfolgreiche Synthese konnte zudem noch über die ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektren des Eduktes und Produktes bestätigt werden. Dabei können die zu sehenden Signale den Stickstoffatomen **a/a*** im Imidazoliumsalz zugeordnet werden. Da sich der NHC-Ligand innerhalb der Kavität befindet, ist der charakteristische Imidazoliumpeak **1** im ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum abgeschwächt. Außerdem kommt es durch die Lage des NHC-Liganden zu Wechselwirkungen mit den Protonen **4/4*** und **5/5***, welche sich in räumlicher Nähe zu den Stickstoffatomen befinden. Es fällt auch auf, dass es im Vergleich zu dem ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des monosubstituierten Cyclodextrins **2.45**, nur ein Signal für die Protonen **2** und **3** beobachtet wird. Dies ist durch den symmetrischen Aufbau des Salzes zu erklären, so besitzen beide Stickstoffatome die gleichen Kopplungspartner.

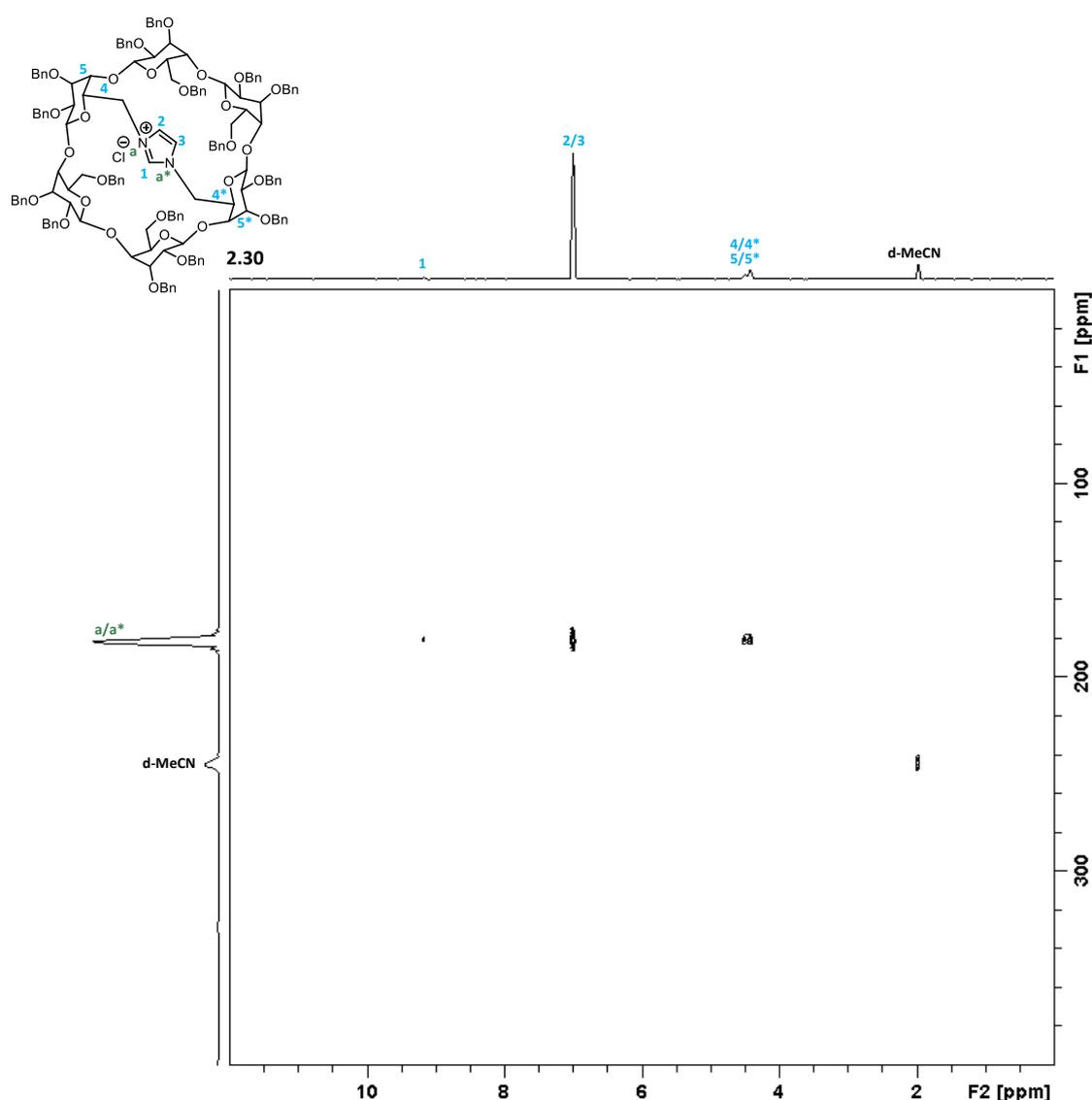


Abbildung 2.17: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des *cap*- α -CD-Imidazoliumsalzes **2.30**.

Vergleichend ist nun in Abbildung 2.18 das ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des Silberkomplexes **2.54** zu sehen. Ein Großteil der Signale ist unverändert. Es sind wieder die Kopplungen zwischen den

Vinylprotonen **2** und **3** und den beiden Stickstoffatomen zu sehen. Eine Ausnahme stellt jedoch das Signal des Protons **1** zwischen den Stickstoffatomen dar. Dieses ist nach der Synthese zum Silberkomplex vollständig verschwunden, was eine erfolgreiche Synthese des gewünschten Produktes belegt. Zudem kommt es zu einer Verschiebung der Protonen **4/4*** und **5/5***, da diese nun mit dem Silber innerhalb der Kavität wechselwirken.

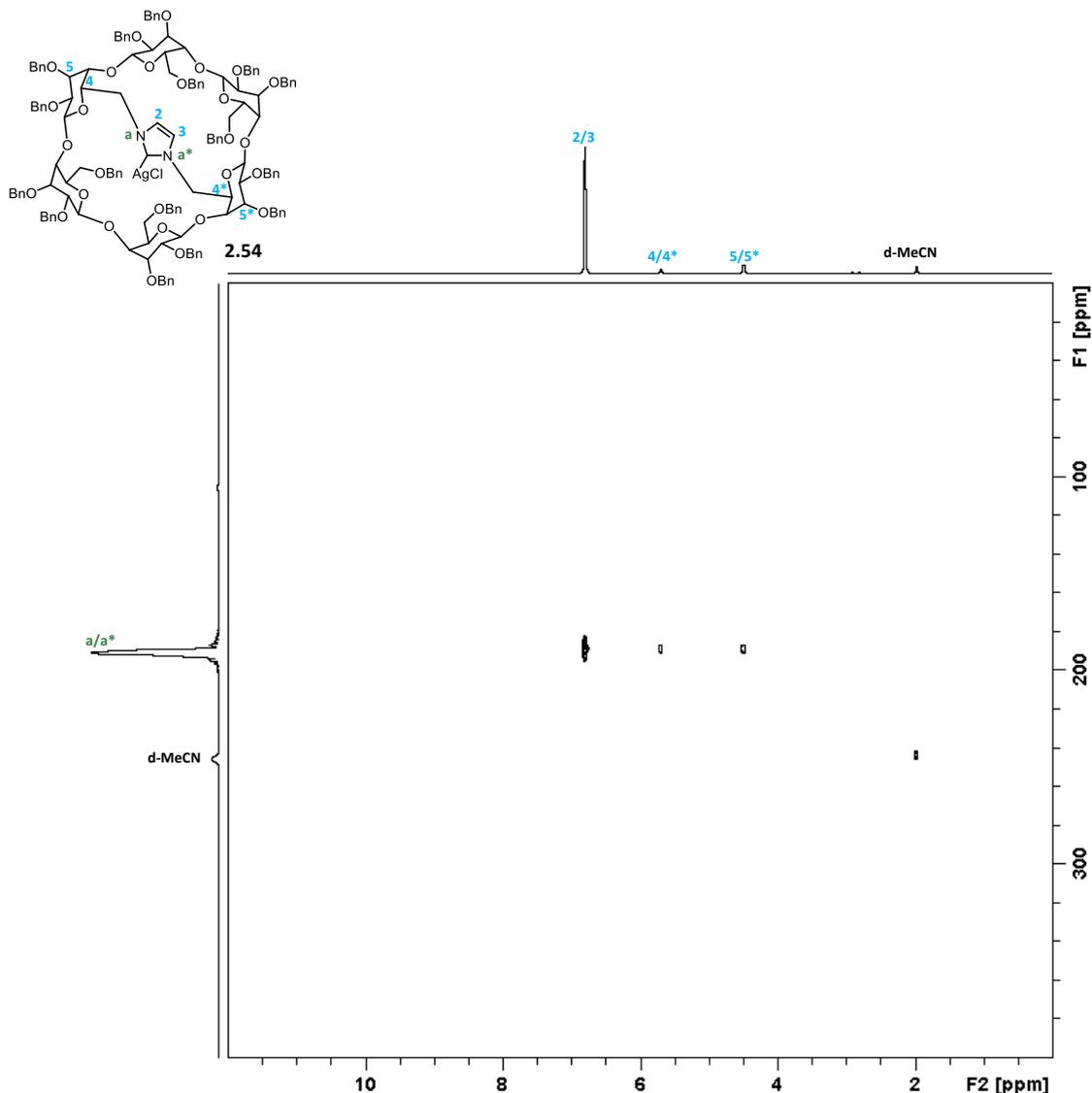


Abbildung 2.18: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des *cap*- α -CD-Silberkomplexes 2.45 .

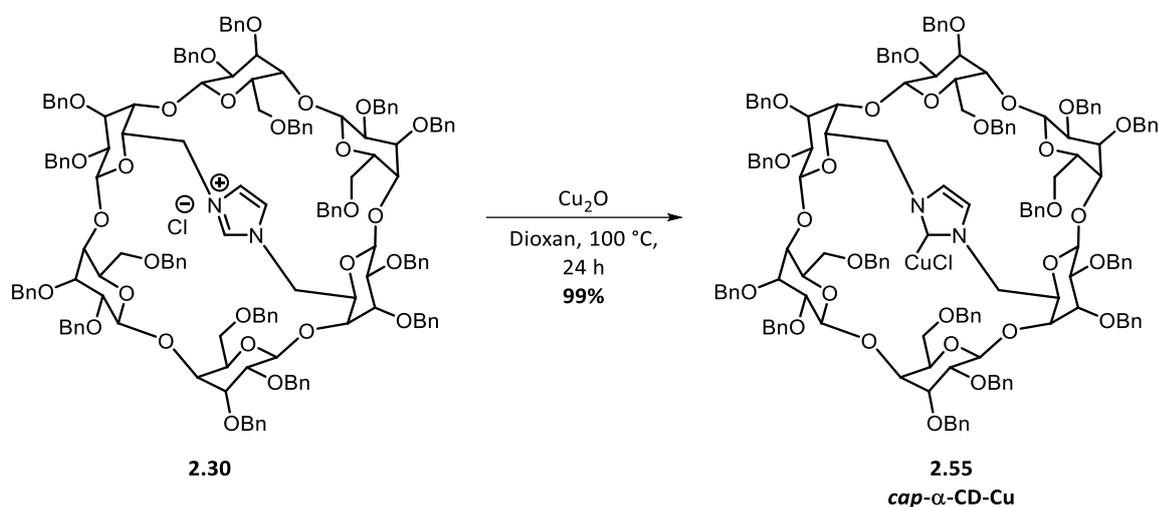
Wie in Abbildung 2.19 zu erkennen, befinden sich die Protonen H-4/4^{*A,D} und die H-5/5^{*A,D} Protonen in räumlicher Nähe zu dem Metall. So kommt es wie oben bereits beschrieben nach der Bindung zu Verschiebungen im Spektrum, da die Protonen mit dem Metall wechselwirken (graue gestrichelte Linie).



Abbildung 2.19: Wechselwirkungen zwischen dem Metall und den Protonen der Glucoseeinheiten.

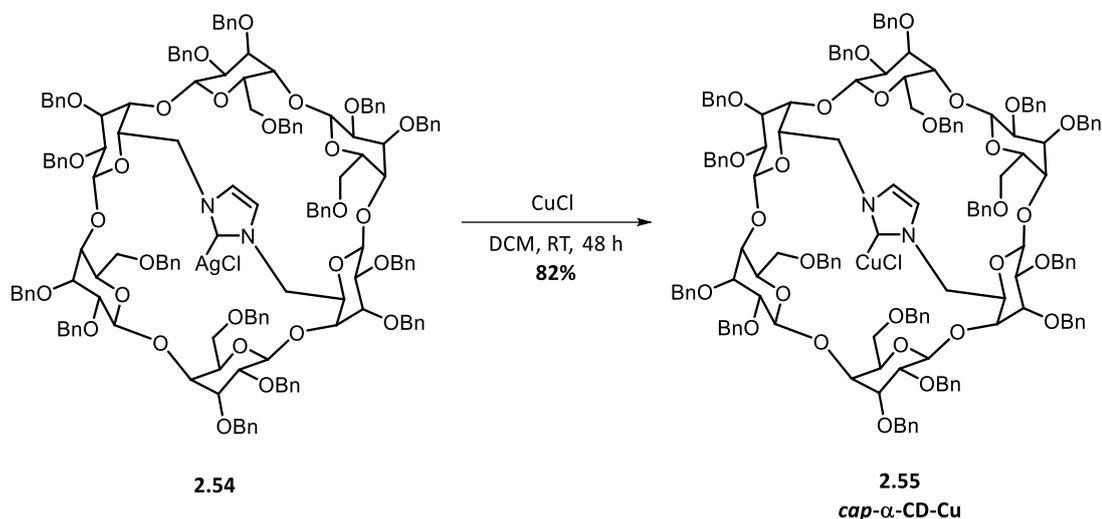
Dadurch, dass sich das Metall im Inneren der Kavität befindet, ist der überbrückte α -Cyclodextrin-NHC-Silberkomplex **2.54** deutlich stabiler als der monosubstituierte Silberkomplex **2.45**. Dies zeigte sich auch schon bei der Reaktionsführung. So war es bei dieser Synthese sowohl möglich, den Reaktionsfortschritt mittels Dünnschicht-Chromatographie zu überprüfen, als auch erhaltene Produkt säulenchromatographisch aufzureinigen. Dies war bei dem aus Kapitel 2.2.3 synthetisierten Silberkomplex nicht möglich, da sich dieser sowohl auf der DC-Platte als auch auf dem Silicagel direkt zersetzte.

Die Synthese des Kupferkomplexes erfolgte über zwei verschiedene Syntheserouten. Als Erste Synthesemöglichkeit wurde der Kupferkomplex, ausgehend vom Imidazoliumsalz, synthetisiert. Das Salz **2.30** wurde durch Zugabe von Kupferoxid zu dem gewünschten Kupferkomplex **2.55** mit einer Ausbeute von 99% umgesetzt.⁶⁸



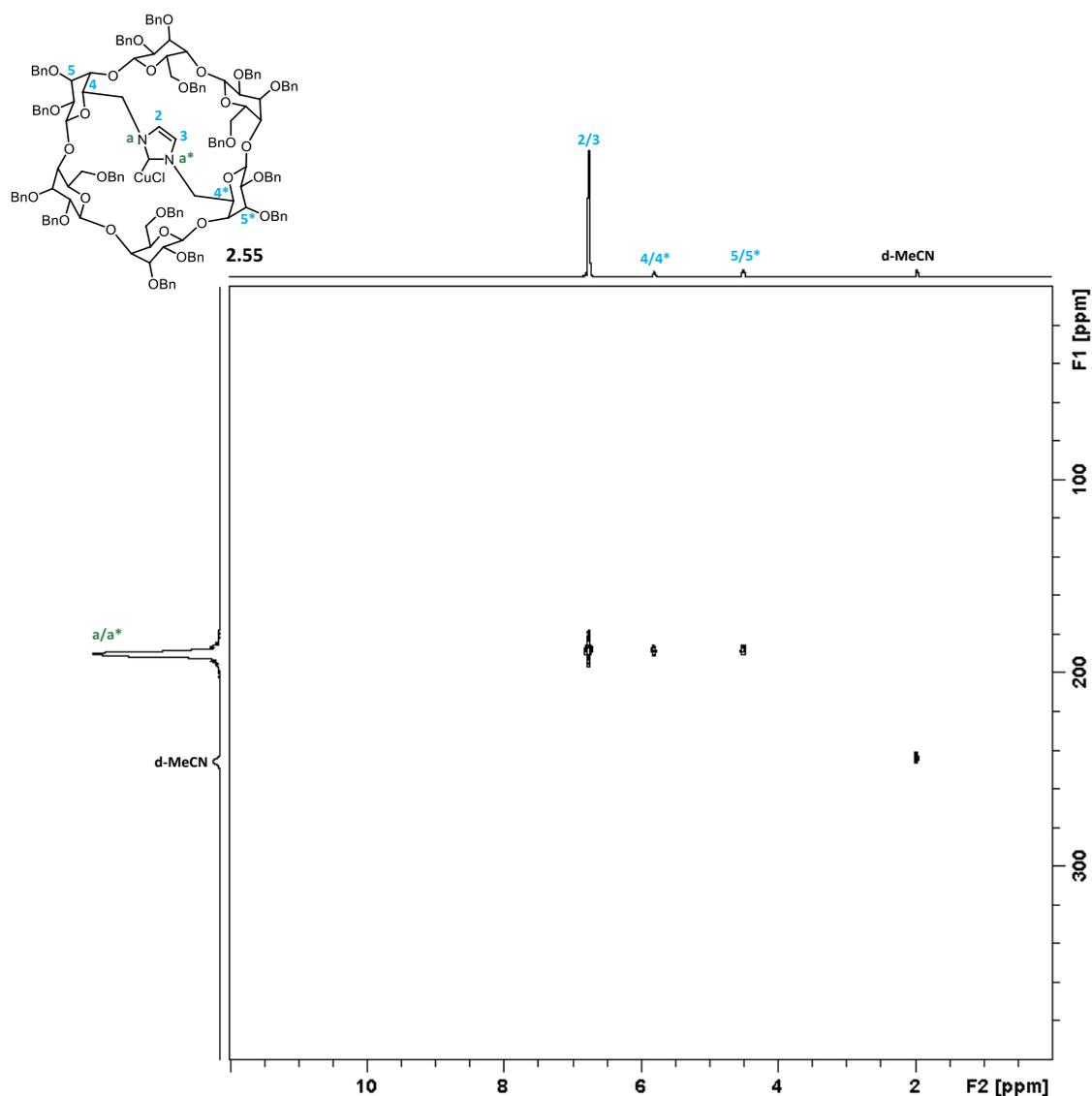
Schema 2.34: Synthese des α -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplexes **2.55** mit Kupferoxid.⁶⁸

Bei der zweiten Syntheseroute wurde der zuvor isolierte Silberkomplex **2.54** als Edukt eingesetzt. Der Kupferkomplex **2.55** wurde durch eine Transmetallierung durch Kupfer(I)-chlorid erhalten. Der überbrückte α -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplex **2.55** konnte mit einer Ausbeute von 82% erhalten werden.⁶⁸



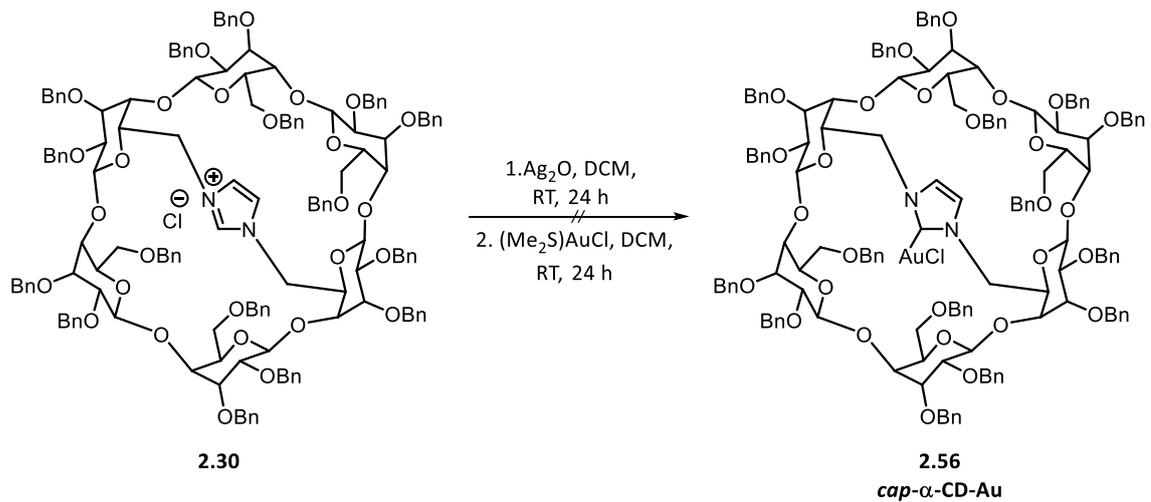
Schema 2.35: Synthese des α -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplexes **2.55** ausgehend vom Silberkomplex **2.54**.⁶⁸

Bei beiden Synthesemethoden erfolgte die Strukturaufklärung sowohl über die Massenspektrometrie als auch die NMR-Spektroskopie. Das Massenspektrum zeigte für die Masse von $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ von 2562.0246 für $\text{C}_{151}\text{H}_{161}\text{ClCuN}_3\text{O}_{28}^+$ die Masse 2562.0114 an, was eine erfolgreiche Synthese belegt. Dies konnte auch noch über die Auswertung der ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektren belegt werden. Dafür wurde das Imidazoliumsalz-NMR (Abbildung 2.17) mit dem Kupferkomplex-NMR (Abbildung 2.20) verglichen. So ist die erfolgreiche Produktbildung auch hier zu erkennen. Beide Spektren weisen die Kopplung zwischen den Stickstoffatomen **a/a*** und den Protonen **2** und **3** des NHC-Rückgrats auf. Durch den komplett symmetrischen Aufbau des Moleküls ist dies jedoch nur als ein Signal zu erkennen. Bei dem Spektrum des Imidazoliumsalzes **2.30** ist jedoch noch das zusätzliche Signal des Protons **1** zu erkennen. Diese Kopplung fehlt in der Abbildung 2.20, was eine entstandene Bindung zwischen Imidazoliumsalz und Kupfer bestätigt.

Abbildung 2.20: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des *cap*- α -CD-Kupferkomplexes **2.55**

Ebenso wie bei dem bei dem monosubstituiertem Cyclodextrin, ist die strukturelle Aufklärung durch die Verwendung des Imidazoliumsalzes als Edukt vereinfacht, da hier eindeutigere Aussagen über den direkten Vergleich der NMR-Spektren getroffen werden können. Aus diesem Grund wird der Kupferkomplex im weiteren Verlauf dieser Arbeit auf diesem Wege synthetisiert.

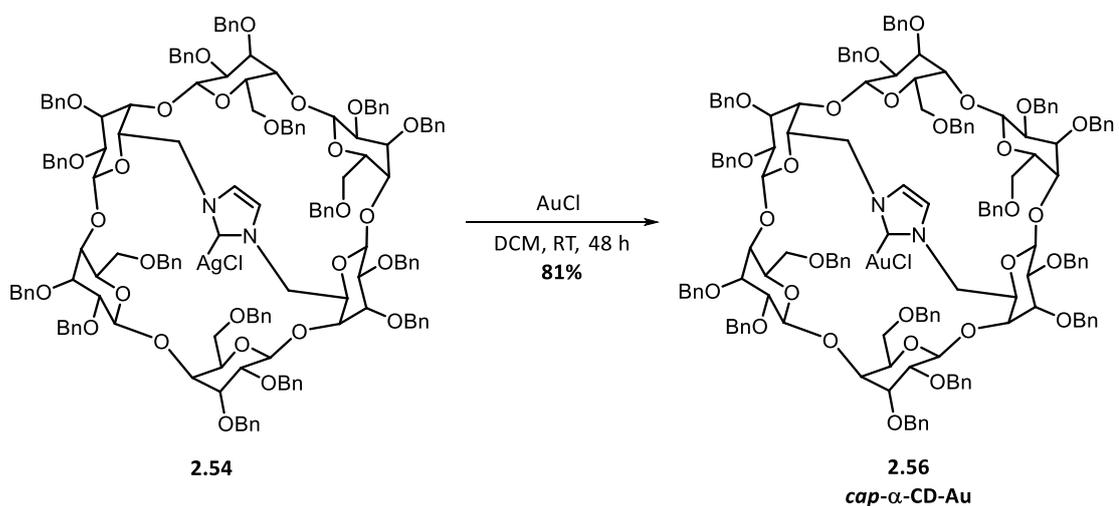
Als Letztes sollte nun der Goldkomplex synthetisiert werden. Dafür wurde zunächst die Transmetallierungsreaktion nach NOLAN durchgeführt.¹¹⁶ Hierbei wurde das überbrückte Imidazoliumsalz **2.30** mit Silberoxid zum Silberkomplex umgesetzt. Dieser sollte dann *in situ* durch Zugabe von $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ zu dem gewünschten Goldkomplex **2.56** umgesetzt werden. Dies war allerdings nicht möglich und es konnte lediglich der Silberkomplex zurückerhalten werden. Somit fand keine Transmetallierung statt.



Schema 2.36: Versuchte Synthese des α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.56** nach NOLAN.¹¹⁶

Da sich bei diesem Strukturmotiv das Metall im Inneren der Kavität befindet, läuft auch dort die Transmetallierung ab. Da die Kavität des α -Cyclodextrins klein ist und an den NHC-Liganden bereits das Silber gebunden ist, lässt dies vermuten, dass die Transmetallierung aus sterischen Gründen nicht möglich ist.

Als Nächstes wurde versucht, die Transmetallierung nach SOLLOGOUB durchzuführen.⁶⁸ Hierbei wurde der zuvor synthetisierte Silberkomplex **2.54** mit AuCl umgesetzt, das kleiner ist als das zuvor verwendete $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$.



Schema 2.37: Synthese des α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes **2.56** nach SOLLOGOUB.⁶⁸

Über die Massenspektrometrie und die NMR-Spektroskopie konnte das gewünschte Produkt nachgewiesen werden. Es war möglich den überbrückten α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.56** mit einer Ausbeute von 81% zu synthetisieren.⁶⁸ So konnte bei einer gesuchten Molekülmasse von

$[M+NH_4]^+$ von 2696.0615 für $C_{151}H_{161}AuClN_3O_{28}^+$ eine Masse von 2696.0571 gefunden werden. Auch das 1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum, bei dem die Kopplung zwischen den Protonen und den Stickstoffatomen **a/a*** aufgezeigt werden, konnte dies bestätigen (Abbildung 2.21). Da dieses Spektrum nicht mit dem Imidazoliumsalz-Spektrum (Abbildung 2.17) verglichen werden konnte, lag das Hauptaugenmerk der Analytik auf der Massenspektrometrie. Aber auch mittels Dünnschichtchromatographie konnte eine erfolgreiche Synthese überprüft werden, da es zu einem Polaritätsunterschied zwischen den beiden Metallen kam. So war der Goldkomplex **2.56** wesentlich unpolarer gegenüber dem Silberkomplex **2.54**.

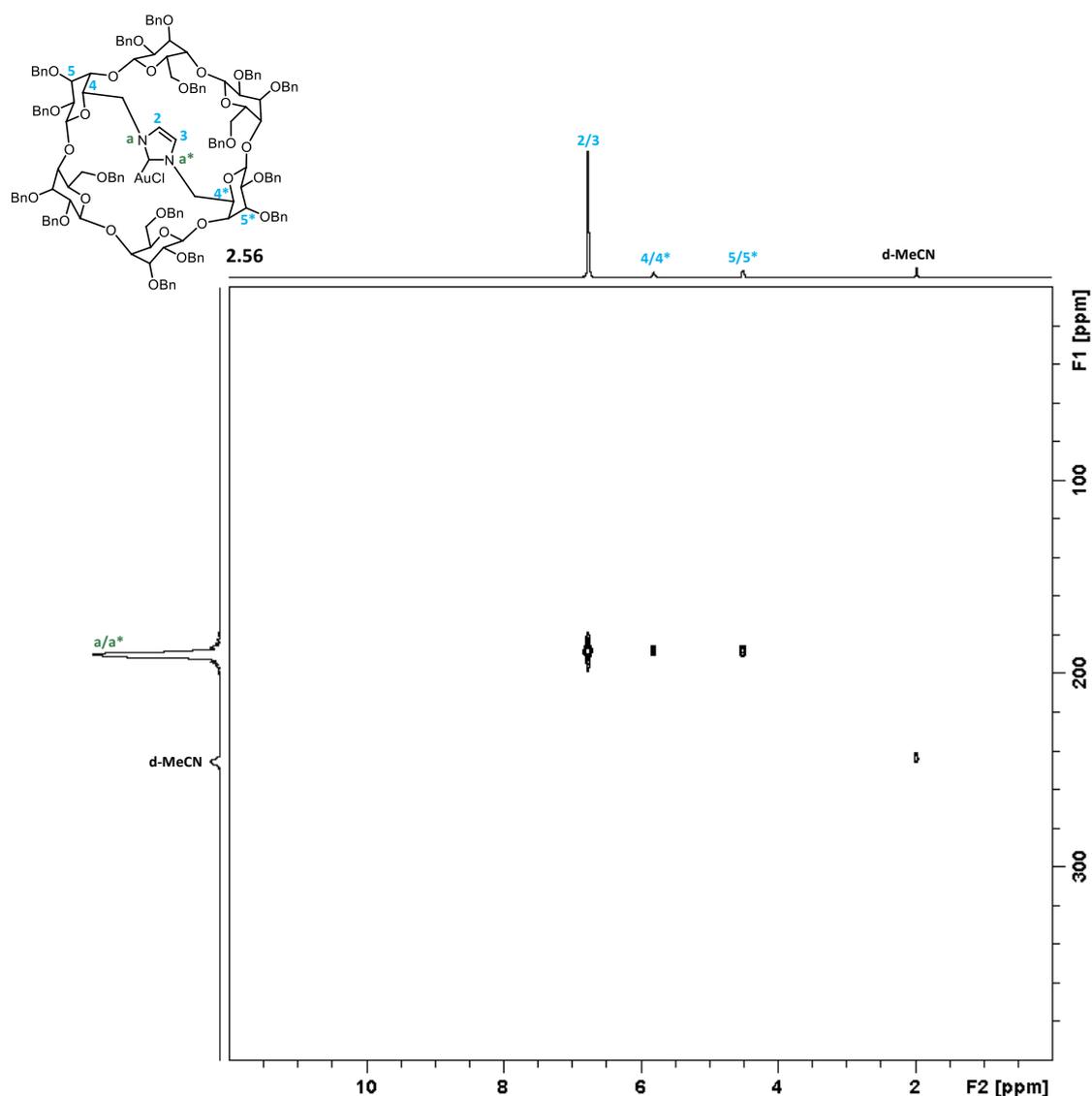
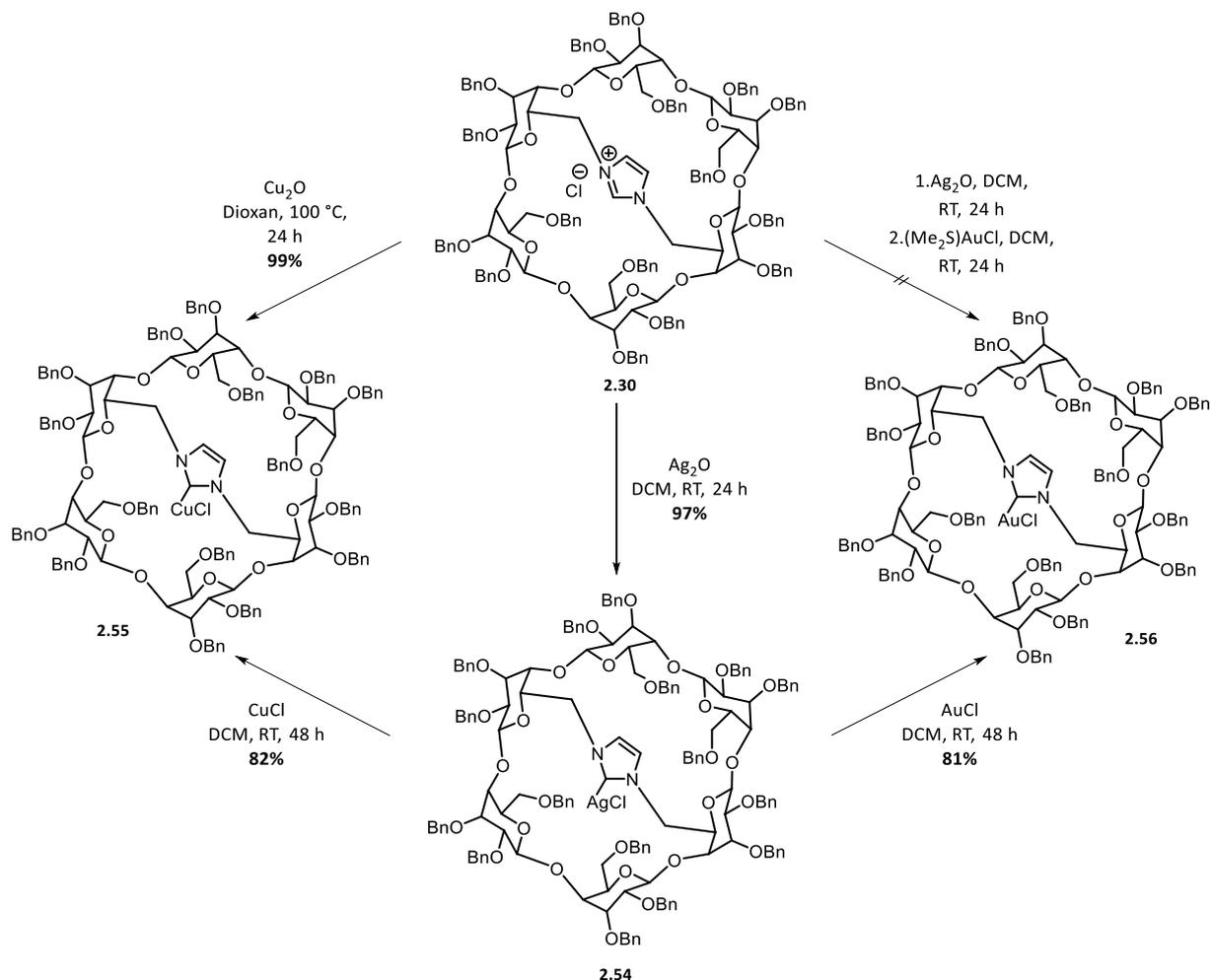


Abbildung 2.21: 1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des *cap*- α -CD-Goldkomplexes **2.56**.

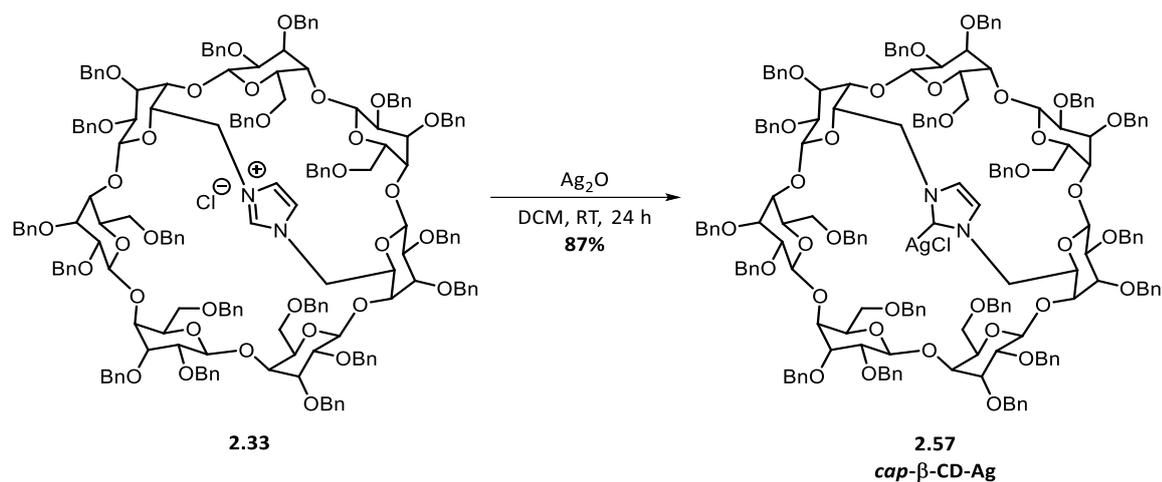
Im folgenden Schema 2.38 sind die unterschiedlichen Syntheserouten für die überbrückten α -Cyclodextrin-NHC-Metallkomplexe zusammengefasst. Die Silber-, Kupfer- und Goldkomplexe konnten erfolgreich synthetisiert werden. Der Kupferkomplex **2.55** konnte sowohl ausgehend vom

Imidazoliumsalz **2.30** als auch vom Silberkomplex **2.54** erhalten werden. Bei dem Goldkomplex **2.56** war es nur möglich, diesen ausgehend vom Silberkomplex **2.54** zu synthetisieren. Hierbei war es nicht möglich, den Goldkomplex ausgehend vom Imidazoliumsalz **2.30** durch die Transmetallierungsreaktion nach NOLAN zu erhalten.^{68,116}



Schema 2.38: Zusammenfassung der verschiedenen Synthesewege der überbrückten α -Cyclodextrin-NHC-Metallkomplexe.^{68,116}

Im nächsten Abschnitt werden nun die drei Münzmetallkomplexe des β -Cyclodextrins ausgehend vom Imidazoliumsalz **2.33** synthetisiert. Als Erstes wurde der β -Cyclodextrin-NHC-Silberkomplex durch Zugabe von Silberoxid gebildet. Dafür wurde der NHC-Vorläufer **2.33** mit Silberoxid unter Lichtausschluss umgesetzt. Das gewünschte Produkt **2.57** konnte mit einer Ausbeute von 87% erhalten werden.⁶⁸ Ebenso wie der überbrückte α -Cyclodextrin-NHC-Silberkomplex **2.54** ist auch der überbrückte β -Cyclodextrin-Silberkomplex **2.57** deutlich stabiler als der monosubstituierte β -Cyclodextrin-Silberkomplex **2.48**. Es war möglich den Silberkomplex säulenchromatographisch aufzureinigen.



Schema 2.39: Synthese des β-Cyclodextrin-NHC-Silberkomplexes 2.57.⁶⁸

Über die Massenspektrometrie konnte das gewünschte Produkt nachgewiesen werden. Es konnte ein Massenpeak von $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ von 2986.1965 für $\text{C}_{178}\text{H}_{158}\text{AgN}_2\text{O}_{33}^+$ gefunden werden, dies entspricht der errechneten Masse von 2986.1939. Auch über NMR-Spektroskopie konnte der gewünschte Silberkomplex nachgewiesen werden.

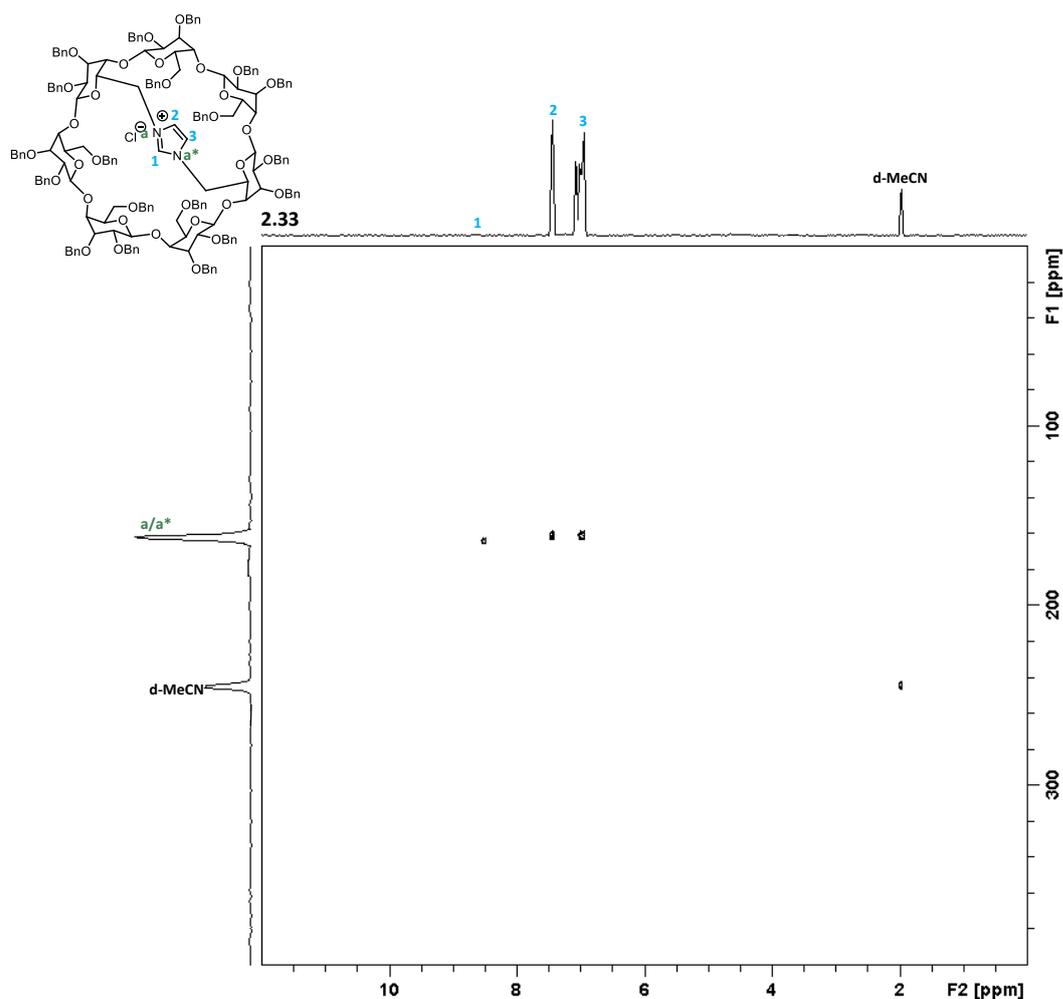


Abbildung 2.22: $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ -HMBC-Spektrum des cap-β-CD-Imidazoliumsalzes 2.33.

Bei dem Vergleich des Imidazolium-NMRs (Abbildung 2.22) zu dem Produkt-NMR (Abbildung 2.23) fehlt das entscheidende charakteristische Signal des Imidazolprotons **1**. Ebenso wie bei dem α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **2.30** ist das Protonensignal des Carben-Vorläufers nur sehr schwach zu erkennen. Bei diesen beiden Spektren fällt auf, dass es für die beiden CH-Gruppen **2** und **3** des Imidazoliumrings zwei Signale vorliegen. Dies ist mit dem unsymmetrischen Aufbau des überbrückten β -Cyclodextrin-NHC-Silberkomplexes zu begründen. Dadurch weisen die Protonen **2** und **3** ein unterschiedliches chemisches Umfeld auf, wodurch die zwei Signale zustande kommen. Ein weiterer Unterschied zu dem überbrückten α -Cyclodextrin ist, dass es hierbei zu keinen sichtbaren Wechselwirkungen mit den Protonen H-4/4*A,D und den 5/5*A,D kommt, weswegen diese bei den β -Cyclodextrin-Metallkomplexen vernachlässigt werden.

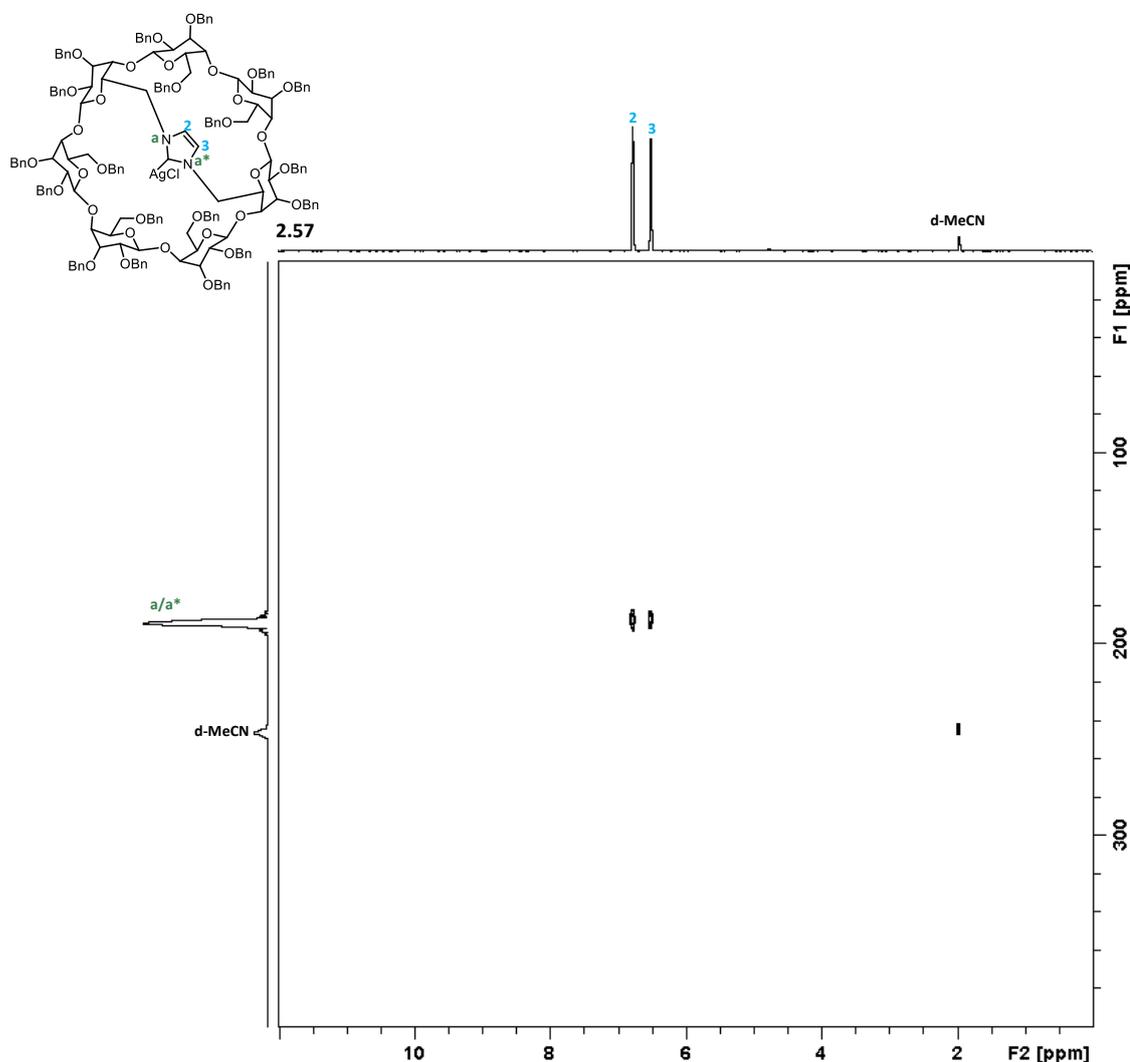
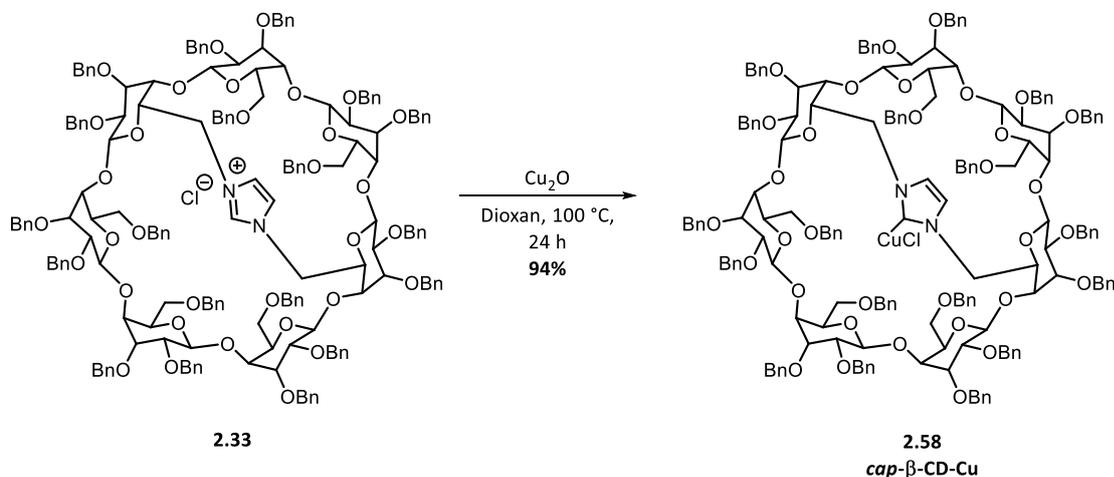


Abbildung 2.23: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des *cap*- β -CD-Silberkomplexes **2.57**.

Als Nächstes wurde der Kupferkomplex synthetisiert. Dieser wurde ausgehend vom Vorläufer **2.33** gebildet. Dafür wurde dieser mit Kupferoxid in Dioxan erhitzt, und das Produkt **2.58** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 94% dargestellt werden.⁶⁸



Schema 2.40: Synthese des β -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplexes **2.58**.⁶⁸

Die strukturchemische Analyse konnte eine erfolgreiche Synthese bestätigen. Es konnte für die gesuchte Masse von $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ von 2042.2184 für $\text{C}_{178}\text{H}_{185}\text{CuN}_2\text{O}_{33}^+$ die Masse 2942.2046 gefunden werden. Des Weiteren war es auch noch möglich das gewünschte Produkt über die NMR-Spektroskopie nachzuweisen. Beim Vergleich des Edukt-Spektrums (Abbildung 2.22) mit dem Spektrum des synthetisierten Produktes (Abbildung 2.24) fehlt das Signal des Imidazoliumprotons **1**. Dies belegt die Ausbildung der NHC-Kupfer-Bindung. Bedingt durch die einfachere Analytik und die Vermeidung von zusätzlichen Reaktionsschritten, wurde bei der Synthese des überbrückten β -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplexes **2.58** auf die zweite Synthesemethode, ausgehend vom Silbersalz, verzichtet und der Kupferkomplex lediglich über das Imidazoliumsalz gebildet.

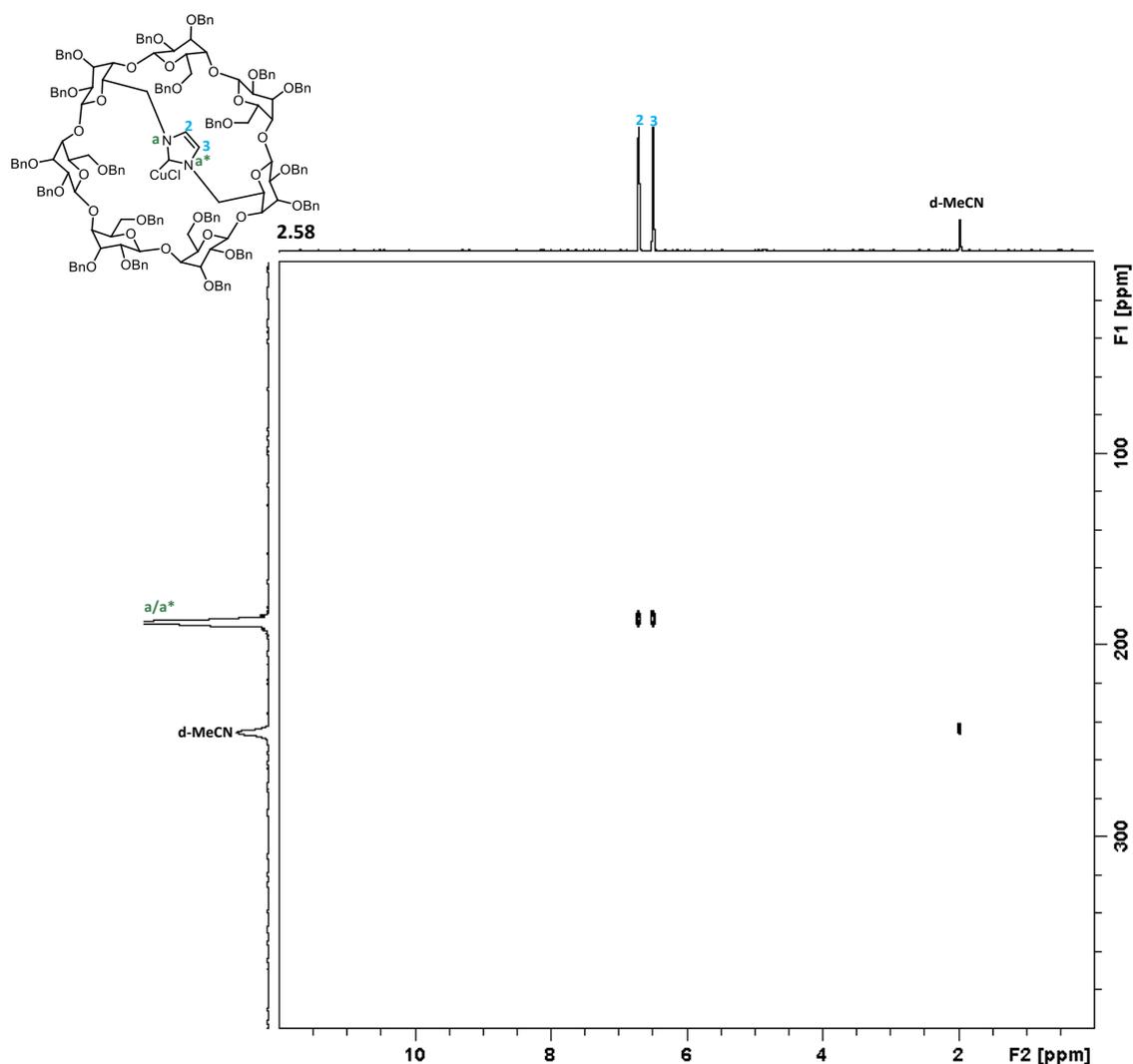
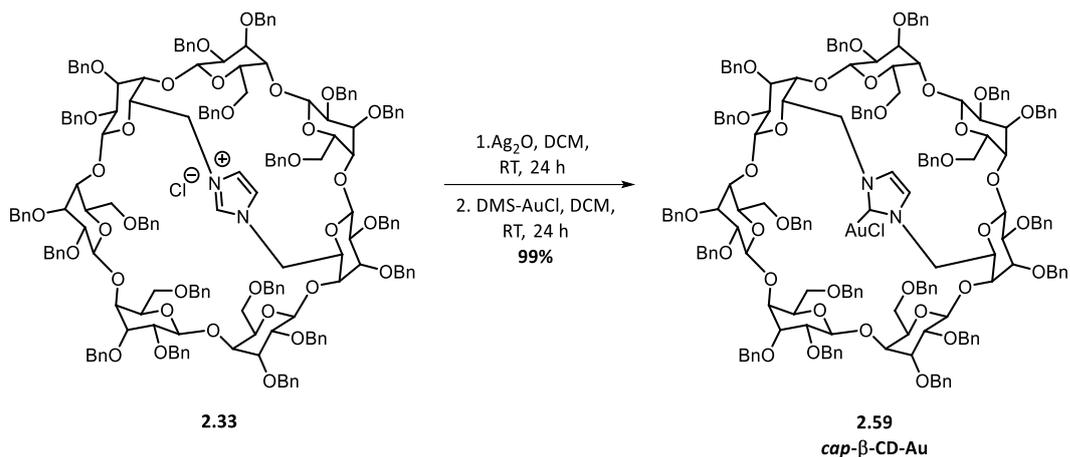


Abbildung 2.24: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des *cap*- β -CD-Kupferkomplexes **2.58**.

Anschließend wurde versucht, den Goldkomplex durch die Transmetallierungsreaktion nach NOLAN zu bilden.¹¹⁶ Dafür wurde das überbrückte Imidazoliumsalz **2.33** zunächst mit Silberoxid umgesetzt, und dann durch die Zugabe von $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ *in situ* weiter zum Goldkomplex umgesetzt. Der überbrückte Goldkomplex **2.59** konnte mit einer exzellenten Ausbeute von 99% erhalten werden.⁶⁸ Über die Massenspektrometrie konnte das gewünschte Produkt nachgewiesen werden. Es konnte eine Masse von $[\text{M}+\text{Na}]^+$ von 3133.2106 für $\text{C}_{178}\text{H}_{185}\text{AuClN}_2\text{NaO}_{33}^+$ die Masse 3133.1864 gefunden werden.



Schema 2.41: Synthese des β-Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes 2.59.⁶⁸

Neben der Massenspektrometrie konnte das Produkt ebenfalls im NMR-Spektrum nachgewiesen werden. Das fehlende Protonen-Signal des Carben-Vorläufers **2.33** bestätigte eine erfolgreiche Bildung der NHC-Metall-Bindung.

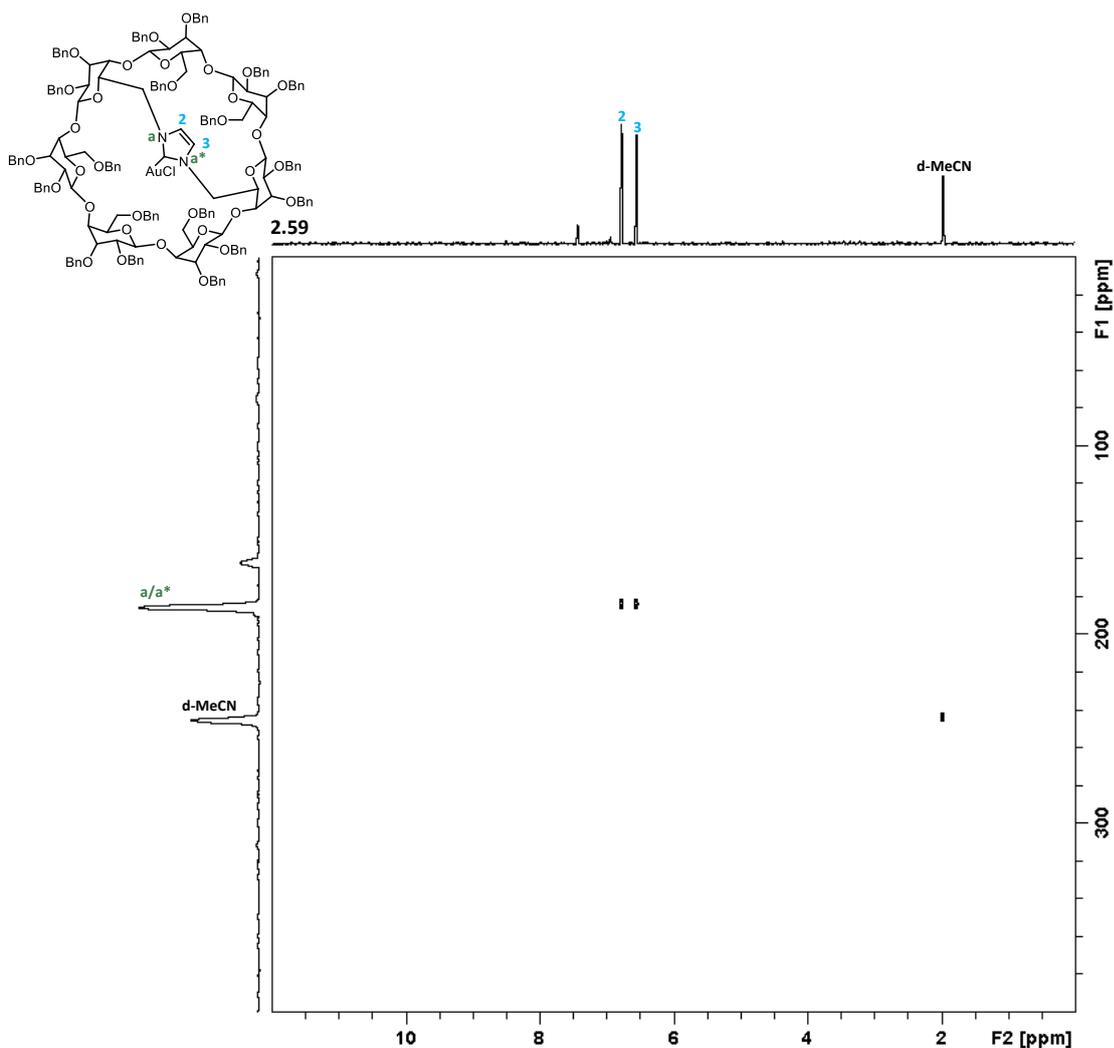
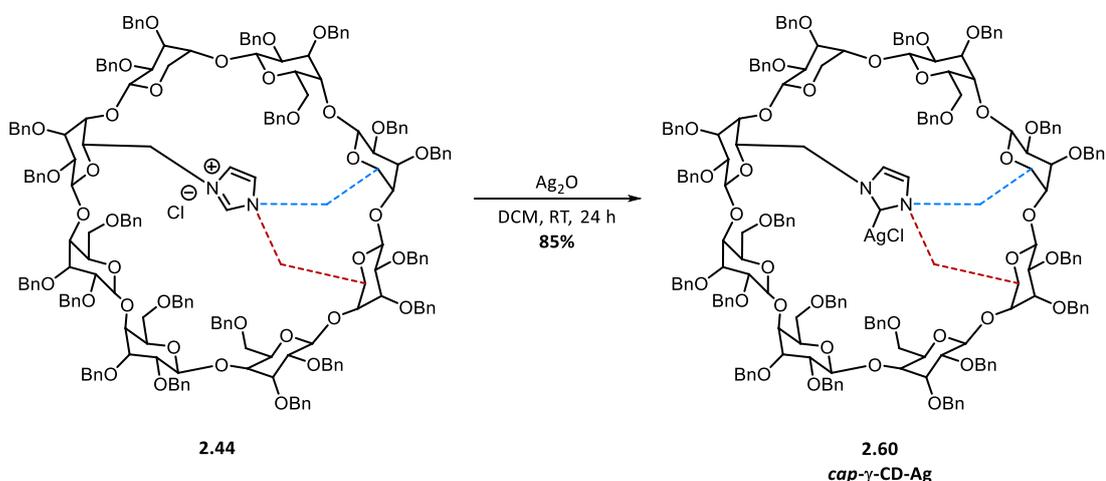


Abbildung 2.25: ¹H-¹⁵N-HMBC-Spektrum des *cap*-β-CD-Goldkomplexes 2.59.

Da es bei β -Cyclodextrin möglich war den Goldkomplex **2.59** ausgehend vom Imidazoliumsalz **2.33** zu synthetisieren, wurde auf die zweite Synthesemethode verzichtet. Die erfolgreiche Bildung des überbrückten β -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes bestätigt zudem die Vermutung, dass die Kavität von α -Cyclodextrin für die Synthesemethode nach NOLAN zu klein ist.

Als letztes Cyclodextrin wurde nun das γ -Cyclodextrin untersucht. Für die Synthese der Münzmetallkomplexe wurde weitestgehend das Regioisomerengemisch eingesetzt, da nur geringe Mengen der reinen Isomere vorhanden waren. Zur Darstellung des Regioisomerengemisches werden die Imidazoliumsalze sowohl mit der A,D-Bindung (blau) als auch der A,E-Bindung (rot) aufgezeigt, was in Schema 2.42 zu erkennen ist. Als Erstes wurden die Silberkomplexe **2.60** gebildet, welche durch Zugabe von Silberoxid mit einer Ausbeute von 85% erhalten werden konnten.⁶⁸ Ebenso wie die beiden überbrückten Silberkomplexe **2.54** und **2.57** sind auch die Silberkomplexe **2.60** deutlich stabiler als der monosubstituierte γ -Cyclodextrin-Silberkomplex **2.51**. Es war möglich den Silberkomplex säulenchromatographisch aufzureinigen. Somit hat die Ringgröße der Cyclodextrine keinen Einfluss auf die Stabilität der überbrückten Silberkomplexe.



Schema 2.42: Synthese der γ -Cyclodextrin-NHC-Silberkomplexe **2.60**.⁶⁸

Ebenso wie bei den anderen beiden Cyclodextrinen wurde auch die überbrückten γ -Cyclodextrin-NHC-Silberkomplexe analytisch untersucht. Die Massenspektrometrie ergab, dass für die errechnete Masse von $[M-Na_2]^{2+}$ von 1750.1694 für $C_{205}H_{213}AgClN_2Na_2O_{38}^{2+}$ die Masse 1750.2994 gefunden wurde und die gewünschten Produkte **2.60** somit erhalten werden konnten. Auch über die NMR-Analyse konnte dies bestätigt werden. So konnten die Silberkomplexe **2.60** über das fehlende Signal des Imidazoliumprotons **1** identifiziert werden, was in den folgenden Abbildungen zu erkennen ist (Abbildung 2.26 und Abbildung 2.27). Dadurch bedingt, dass die

überbrückten γ -Cyclodextrin-Imidazoliumsalze **2.44** als Regioisomerengemisch vorliegen, sind zwei Signalsätze für die Protonen **2** und **3** im ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum zu erkennen. Dies kommt daher, da das Gemisch sowohl aus dem unsymmetrischen A,D-Produkt als auch dem symmetrischen A,E-Produkt besteht.

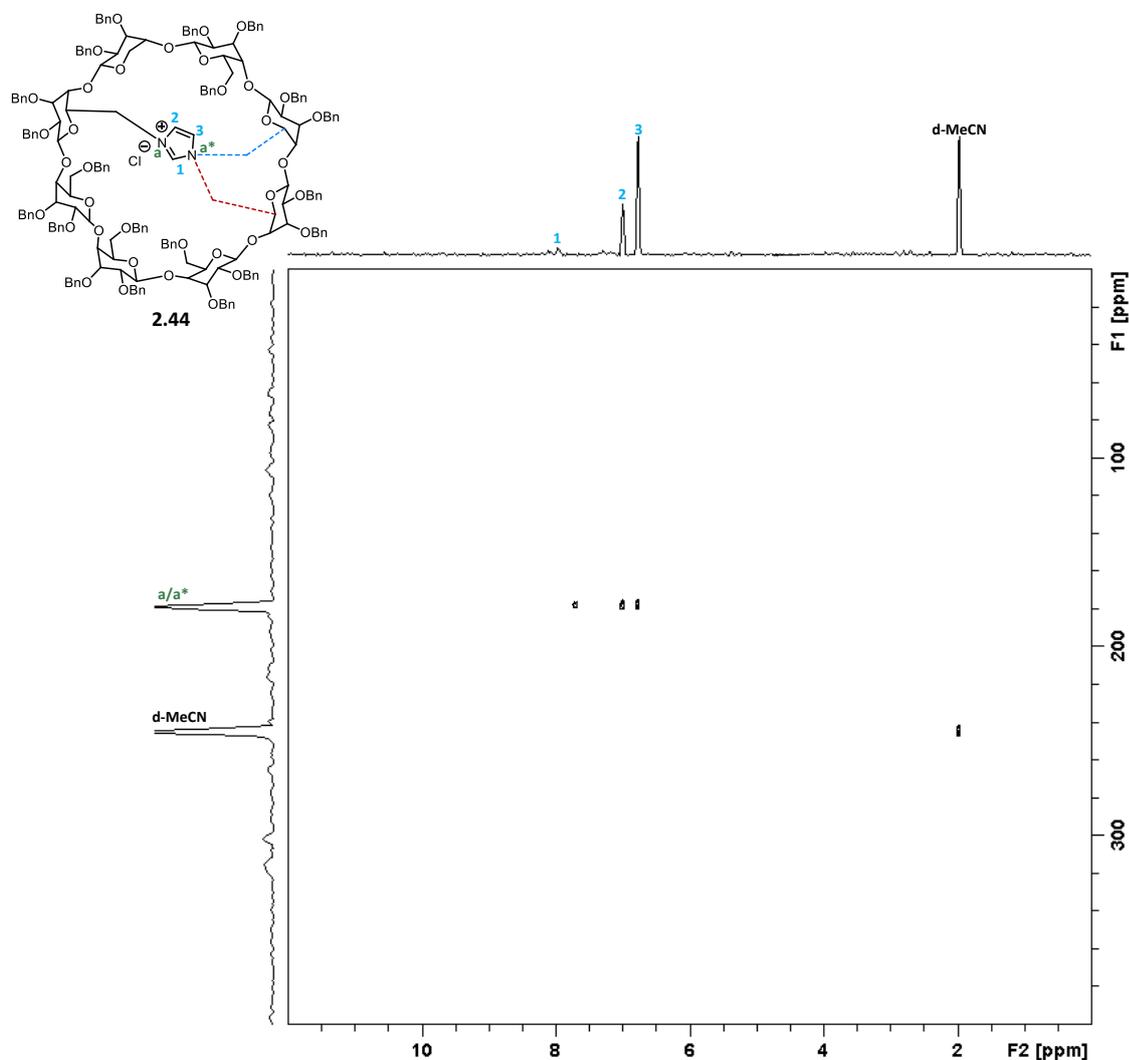


Abbildung 2.26: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum der *cap*- γ -CD-Imidazoliumsalze **2.44**.

Nach der Ausbildung der NHC-Silber-Bindung fällt jedoch auf, dass die zwei Signalsätze verschwunden sind und die Protonen **2** und **3** des NHC-Rückgrats als Singulett dargestellt werden. Da die Protonen H-4/4^{*A,D} und H-5/5^{*A,D} nicht sichtbar im ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum zu erkennen sind, werden diese bei den Metallkomplexen des Regioisomerengemisches von γ -Cyclodextrin vernachlässigt.

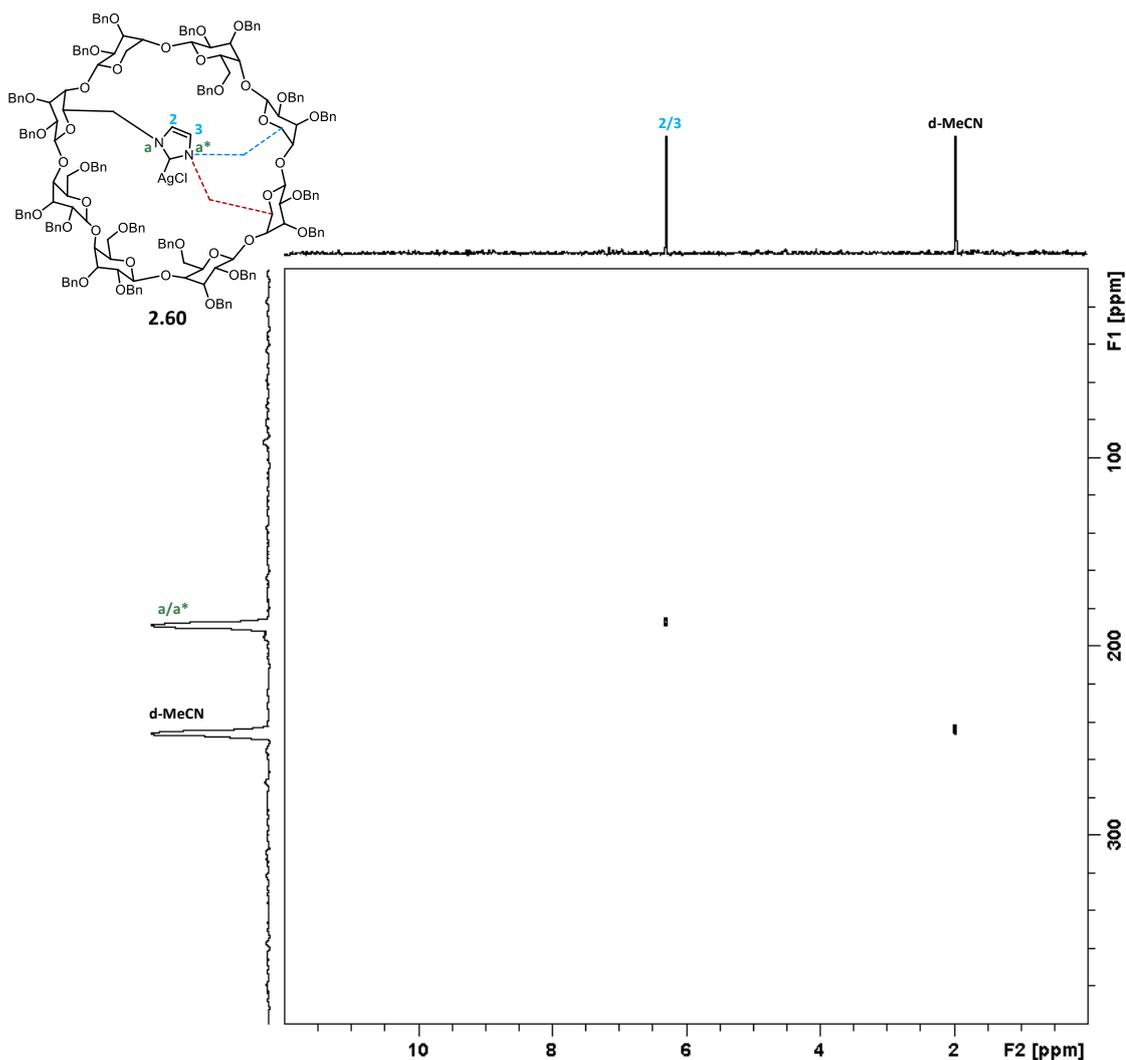
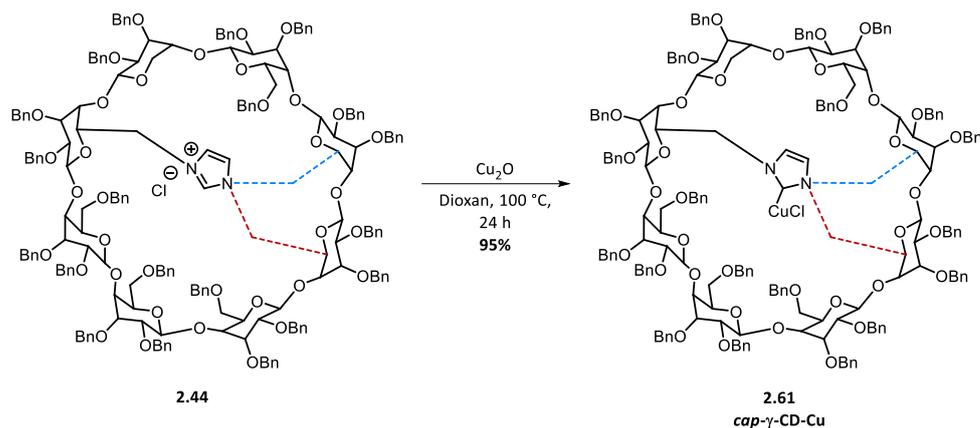


Abbildung 2.27: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum der *cap*- γ -CD-Silberkomplexe **2.60**.

Im nächsten Schritt wurden die überbrückten γ -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplexe ausgehend von den Imidazoliumsalzen **2.44** gebildet. Diese wurde mit Kupferoxid zu den gewünschten Kupferkomplexen **2.61** mit einer Ausbeute von 95% umgesetzt. Da sowohl die Analyse als auch die Synthese über diese Darstellungsmethode einfacher ist, wurden die Kupferkomplexe nur auf diesem Wege gebildet. Die dargestellten Kupferkomplexe **2.61** wurden strukturell untersucht und eine erfolgreiche Produktbildung konnte bestätigt werden. Die gefundene Masse von 3374.3792 für die Produkte **2.61** stimmt mit der errechneten Masse von $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ von 3374.4076 für $\text{C}_{151}\text{H}_{213}\text{CuN}_2\text{O}_{38}^+$ überein.



Schema 2.43: Synthese der γ -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplexe **2.61**.

Die NMR-Spektroskopie konnte dies ebenfalls bestätigen. Das fehlende Protonensignal **1** zeigte, dass die überbrückten γ -Cyclodextrin-NHC-Kupferkomplexe gebildet werden konnten (Abbildung 2.28). Bei der Betrachtung des ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrums der Kupferkomplexe **2.61** fällt auf, dass die Protonen **2** und **3**, im Gegensatz zu den überbrückten Silberkomplexen **2.60**, wieder als zwei Singulets vorliegen.

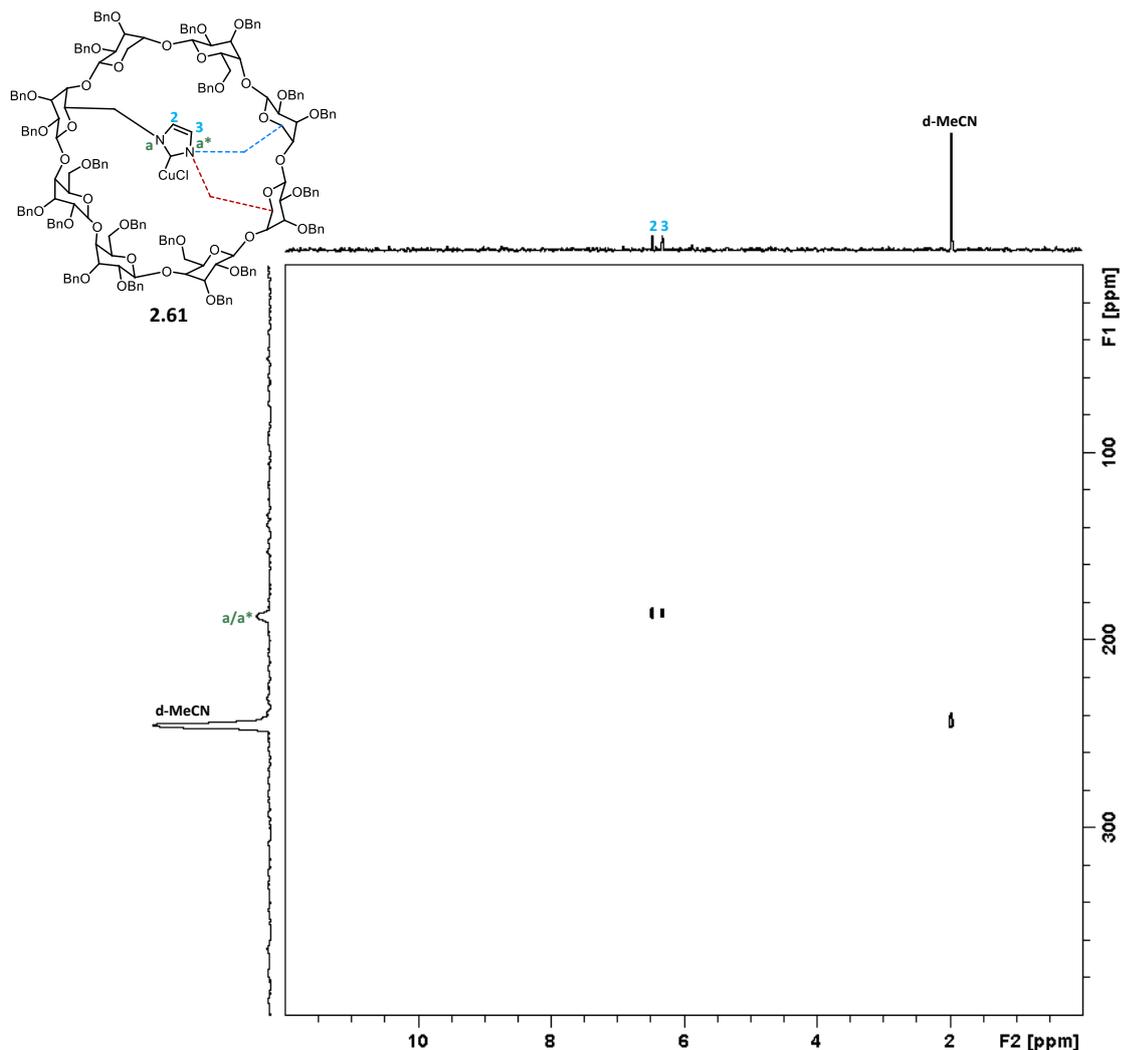
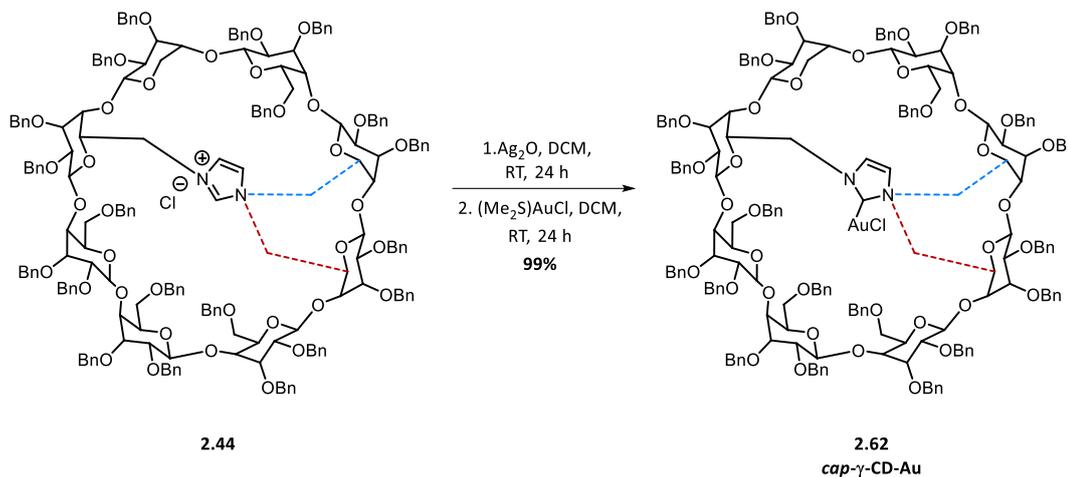


Abbildung 2.28: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum der *cap- γ -CD*-Kupferkomplexe **2.61**.

Abschließend wurden die überbrückten γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe durch die Transmetallierungsreaktion nach NOLAN synthetisiert.¹¹⁶ Zunächst wurden die Silberkomplexe ausgehend von den Imidazoliumsalzen **2.44** gebildet. Diese wurden dann *in situ* zu den gewünschten Goldkomplexen **2.62** umgesetzt. Die Produkte **2.62** konnten mit einer hervorragenden Ausbeute von 99% erhalten werden.⁶⁸



Schema 2.44: Synthese der γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe **2.62**.⁶⁸

Da es bei den überbrückten γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexen, genauso wie schon beim β -Cyclodextrin möglich war, diese über die Syntheseroute nach NOLAN zu bilden, wurde auf die zweite Synthesemethode verzichtet.

Über die bereits erläuterten Analysemethoden war es auch hier möglich die Goldkomplexe genau zu charakterisieren. Sowohl im ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum, als auch in der Massenspektrometrie konnten die gewünschten Produkte **2.62** nachgewiesen werden. Die gefundene Masse von 3506.3850 stimmt mit der errechneten Masse von $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ von 3506.4378 für $\text{C}_{205}\text{H}_{212}\text{AuN}_2\text{O}_{38}^+$ überein. Ebenso zeigte das ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum durch das fehlende Imidazoliumsignal **1** die neu geknüpft NHC-Metallbindung. Genauso wie bei den Silberkomplexen (Abbildung 2.27) liegen die Protonen **2** und **3** bei den Goldkomplexen **2.62** überlagert vor.

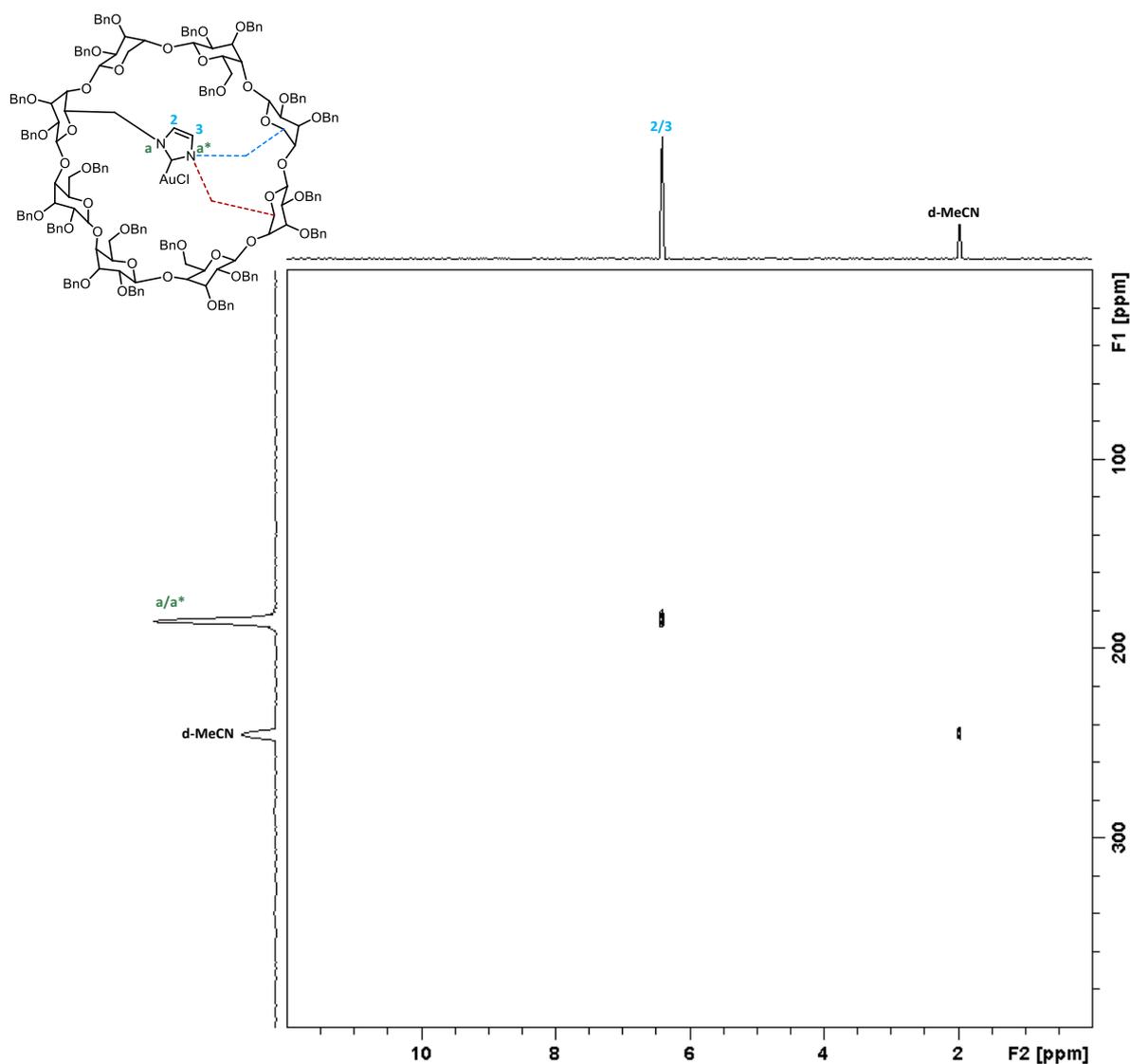
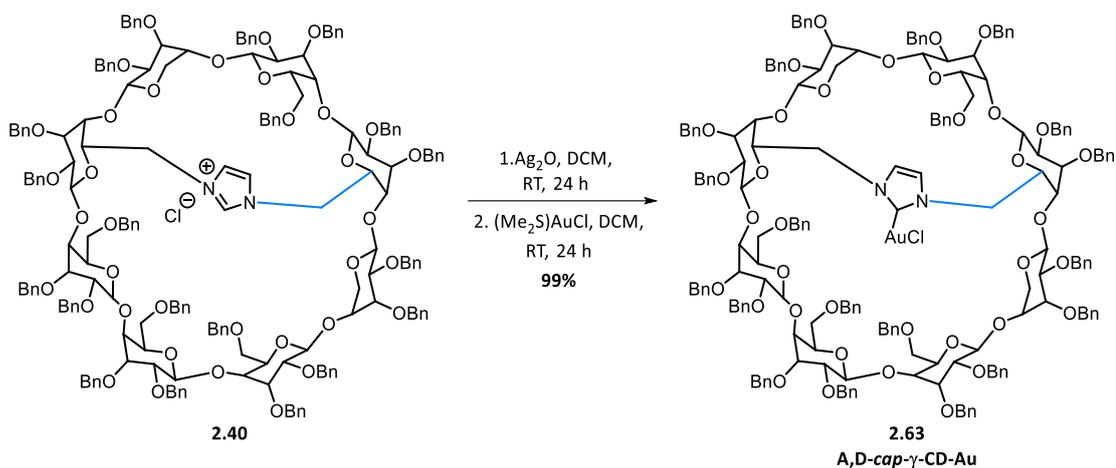


Abbildung 2.29: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum der *cap*- γ -CD-Goldkomplexe **2.62**.

Da der Fokus der anschließenden Katalyseuntersuchungen auf dem Einsatz von Gold lag, wurden zusätzlich die Goldkomplexe ausgehend von dem A,D- und dem A,E-überbrückten Regioisomer gebildet. Hierfür wurde die Synthesemethode nach NOLAN verwendet.¹¹⁶ Zunächst wird die Synthesemethode des A,D-überbrückten Goldkomplexes vorgestellt.

Hierbei wurde wie gewohnt zunächst der Silberkomplex gebildet, welcher dann *in situ* zum Goldkomplex umgesetzt wurde (Schema 2.45). Der gewünschte Goldkomplex **2.63** konnte mit einer exzellenten Ausbeute von 99% erhalten werden.⁶⁸



Schema 2.45: Synthese des A,D-überbrückten γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes 2.63.⁶⁸

Das gewünschte Produkt **2.63** konnte sowohl über die Massenspektrometrie als auch die NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Hierfür wird zunächst das Spektrum des Imidazoliumsalzes **2.40** gezeigt, anschließend folgt zum Vergleich das Spektrum des Goldkomplexes **2.63**. Bedingt durch den unsymmetrischen Aufbau des überbrückten Goldkomplexes, weisen die beiden Stickstoffatome ein unterschiedliches chemisches Umfeld auf. Dadurch lassen sich, wie in Abbildung 2.30 zu sehen, zwei Protonensignale für **2** und **3** im ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des Imidazoliumsalzes **2.40** erkennen. Auch das Protonensignal **1** des Carben-Vorläufers lässt sich durch den unsymmetrischen Aufbau des Salzes **2.40** gut erkennen.

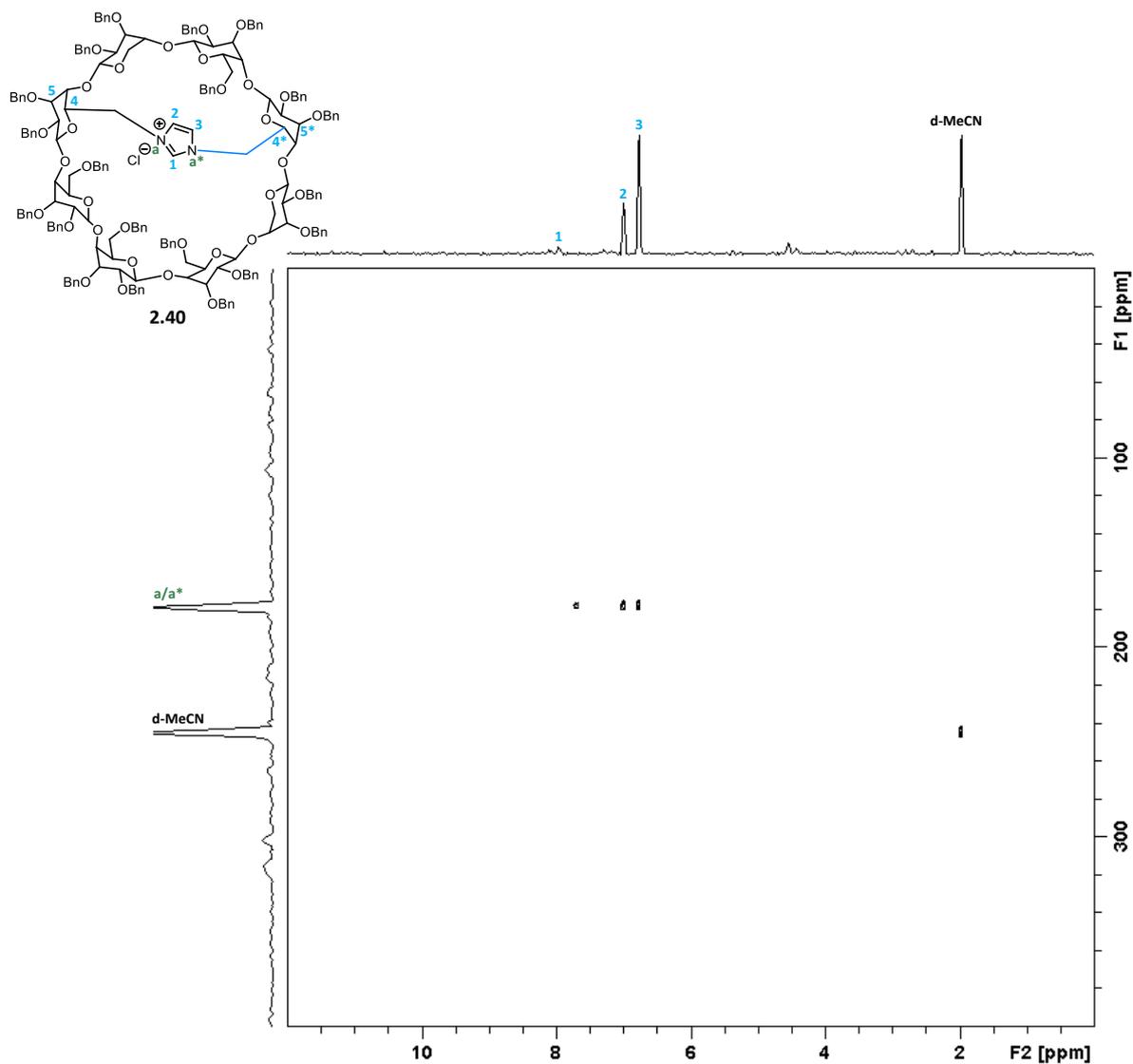


Abbildung 2.30: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des A,D-cap- γ -CD-Imidazoliumsalzes **2.44**.

Nach der Bildung des überbrückten Goldkomplexes **2.63** fällt jedoch auf, dass durch die Ausbildung der NHC-Metall-Bindung nicht nur das Signal des Imidazoliumprotons **1** verschwunden ist, sondern dass auch die zwei Signale der CH-Gruppen **2** und **3** im Imidazolring nicht mehr vorliegen.

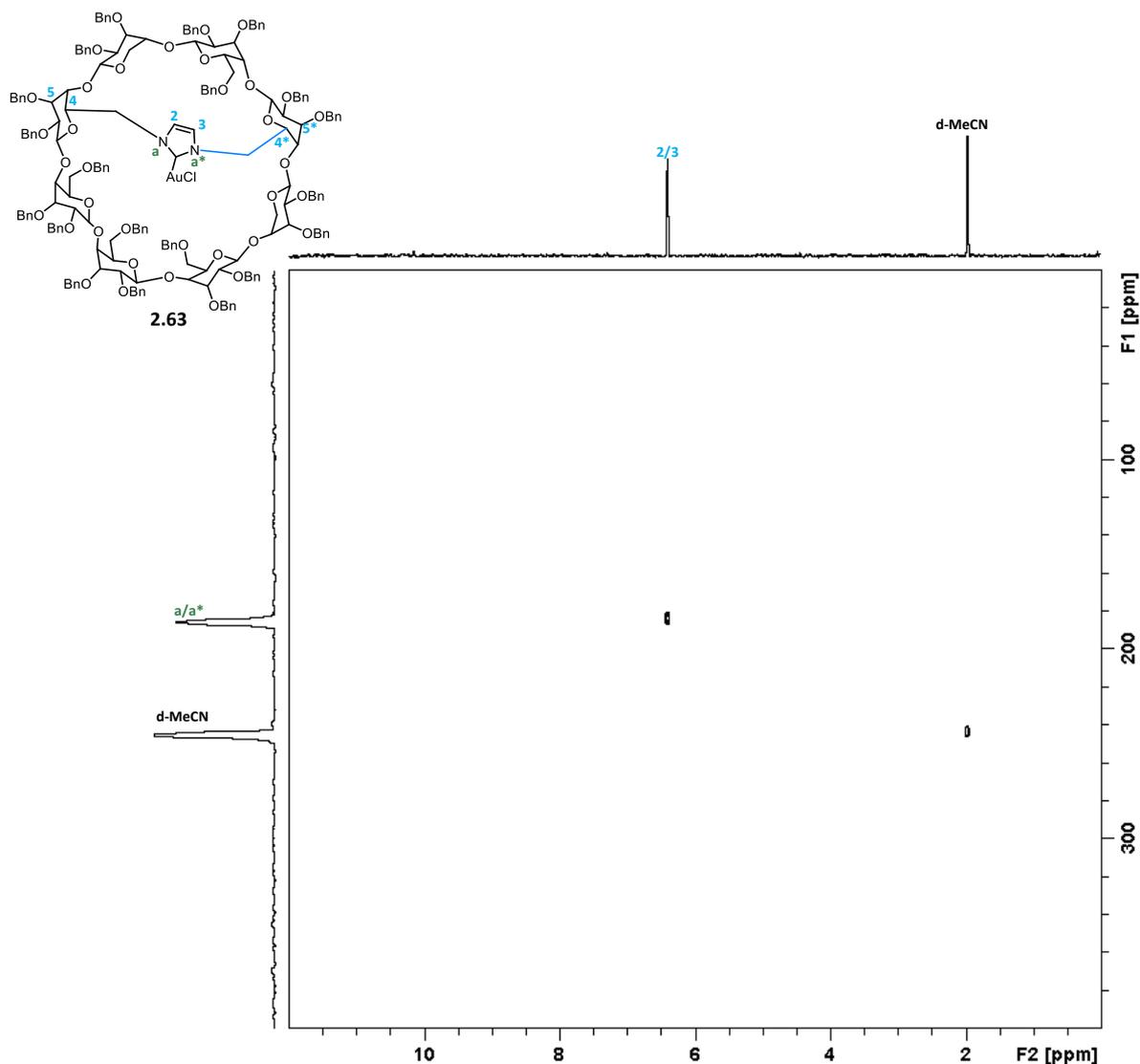
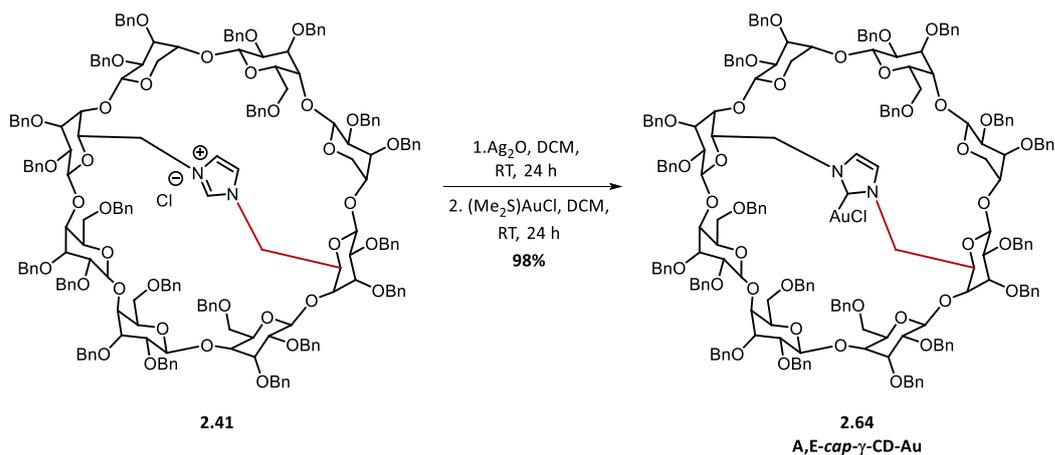


Abbildung 2.31: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des A,D-cap- γ -CD-Goldkomplexes **2.63**.

Als Nächstes wurde nun der Goldkomplex ausgehend vom A,E-überbrückten Imidazoliumsalz **2.41** synthetisiert. Dieses wurde zunächst mit Silberoxid zum Silberkomplex umgesetzt und dann *in situ* zum Goldkomplex. Das gewünschte Produkt **2.64** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 98% erhalten werden.⁶⁸



Schema 2.46: Synthese des A,E-überbrückten γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexes 2.64.⁶⁸

Für die errechnete Masse von $[M-Cl]^+$ von 3506.4378 für $C_{205}H_{212}AuN_2O_{38}^+$ konnte eine Masse von 3506.3850 gefunden werden, diese entspricht der Masse des Produktes. Und auch die NMR-Spektroskopie konnte dies bestätigen. Es wird zunächst das Spektrum des Vorläufers 2.41 gezeigt, anschließend folgt das 1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des Goldkomplexes 2.64.

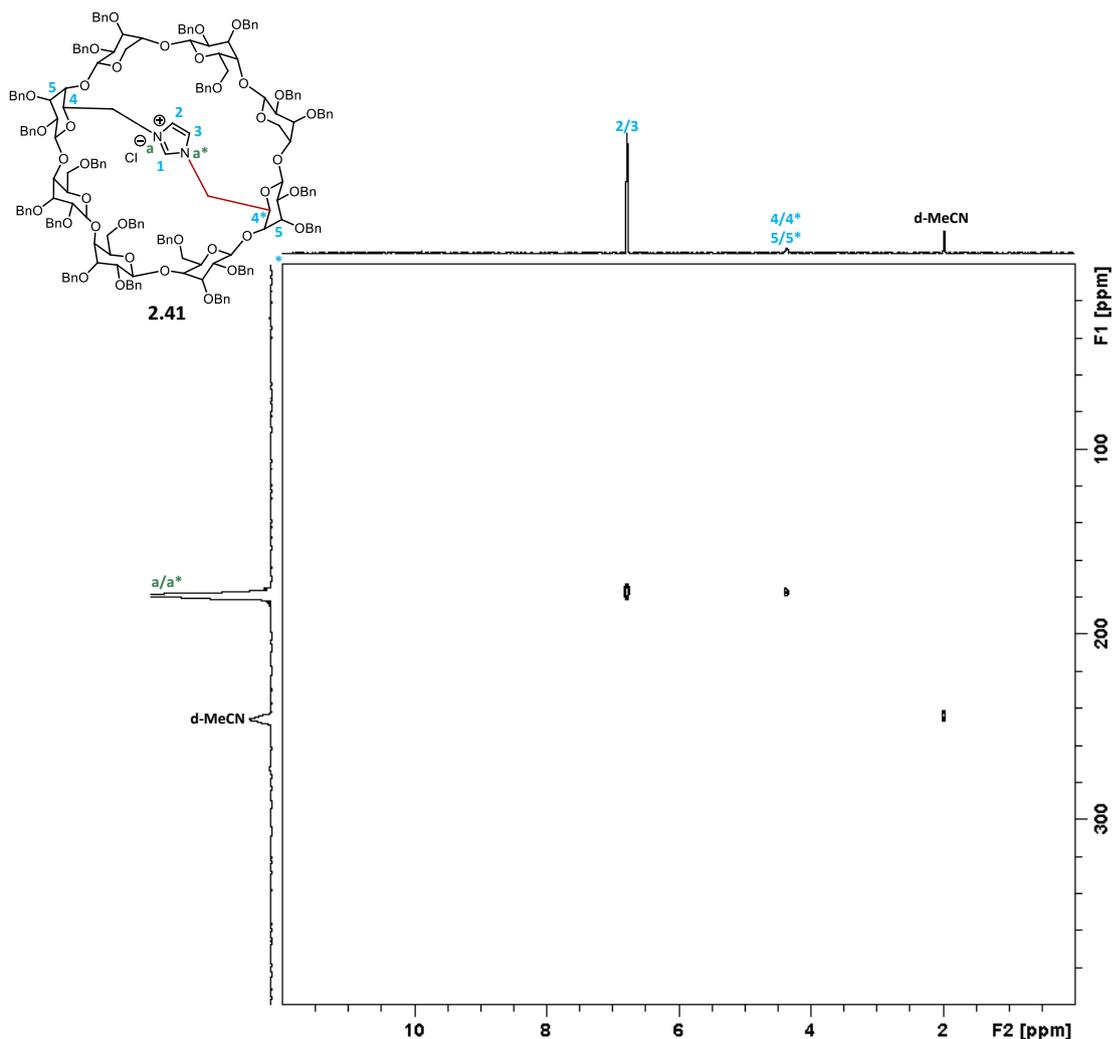


Abbildung 2.32: 1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des A,E-cap- γ -CD-Imidazoliums Salzes 2.41.

Sowohl im Spektrum des Imidazoliumsalzes **2.41** als auch im Spektrum des Goldkomplexes **2.64** ist zu erkennen, dass für die Stickstoffatome **2** und **3** nur eine ^1H - ^{15}N -Kopplung im Spektrum zu sehen ist. Dies ist über den komplett symmetrischen Aufbau des Goldkomplexes zu erklären, wodurch die beiden Stickstoffatome **a/a*** die gleiche Kopplungspartner besitzen. Außerdem sind noch die Protonen **4/4*** und **5/5*** in den beiden Spektren zu erkennen. Nach der Bildung des Metallkomplex **2.64** kommt es hierbei zu einer Verschiebung dieser Protonen. Ebenso wie bei den überbrückten α -Cyclodextrin-Metallkomplexen kommt dies durch die Wechselwirkungen der Protonen mit dem Gold.

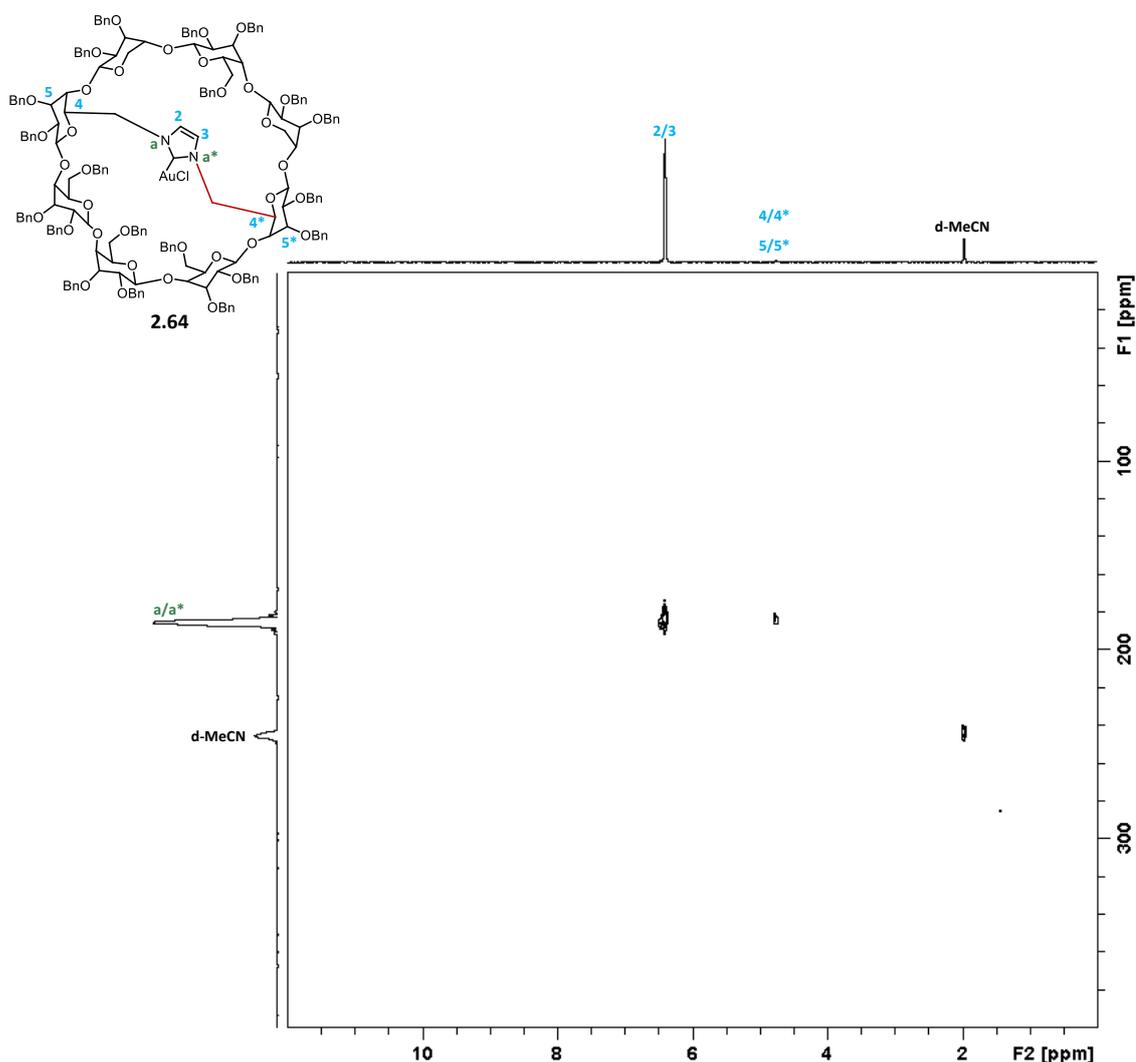


Abbildung 2.33: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des A,E-cap- γ -CD-Goldkomplexes.

Im Rahmen dieses Kapitels war es möglich, die gewünschten Münzmetalle – Kupfer, Silber und Gold – an die drei überbrückten Imidazoliumsalze zu binden. In der folgenden Abbildung 2.34 sind diese noch einmal zusammen mit den isolierten Ausbeuten dargestellt.

2. ENTWICKLUNG UND SYNTHESE VON NHC-METALLKOMPLEXEN AUF BASIS VON CYCLODEXTRINEN

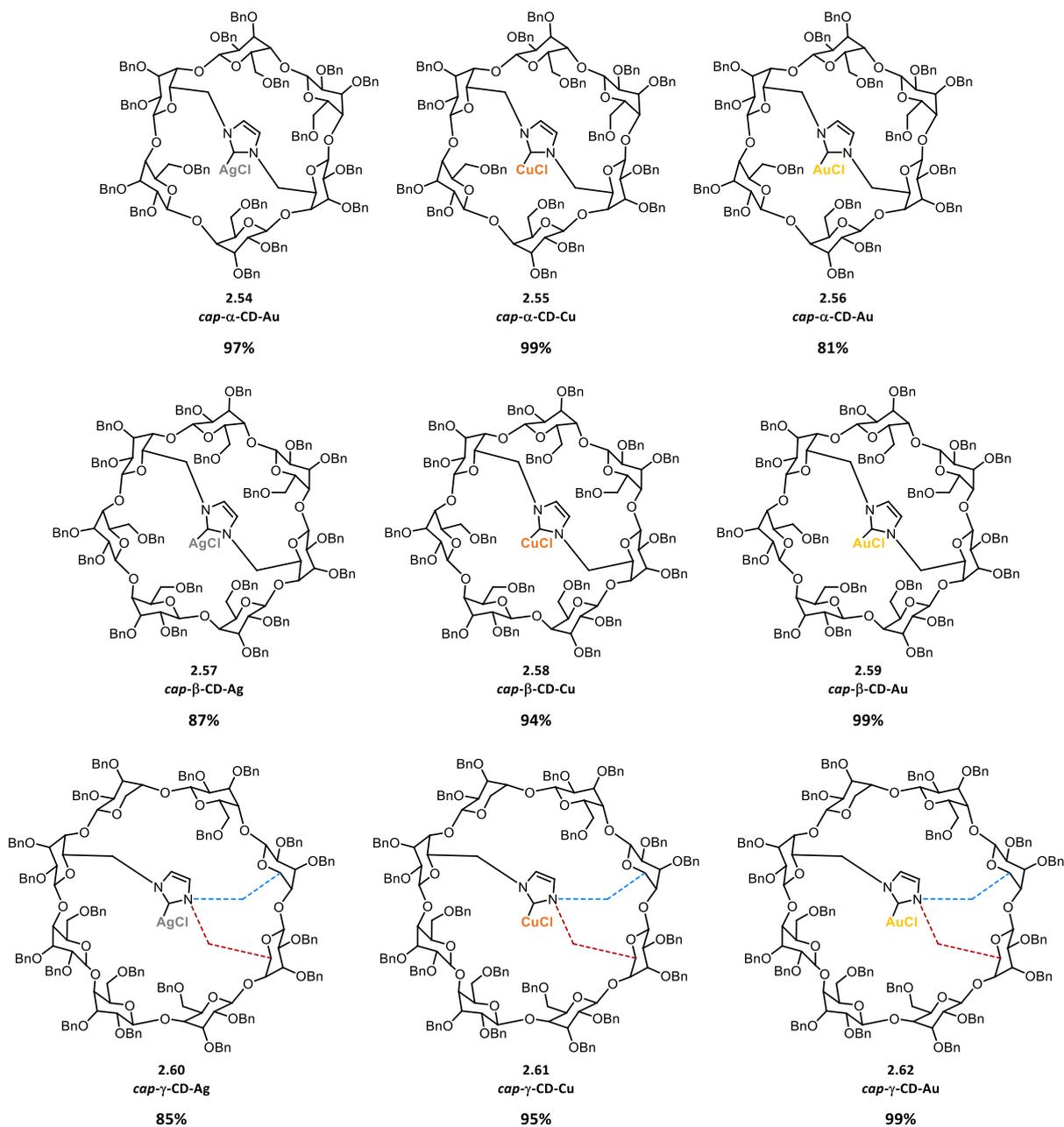


Abbildung 2.34: Übersicht der synthetisierten überbrückten Cyclodextrin-NHC-Münzmetallkomplexe.⁶⁸

2.3. Zusammenfassung

Es war im Rahmen dieses Projekts möglich, NHC-Metallkomplexe auf Basis von Cyclodextrinen zu synthetisieren. Dabei unterschieden sich die Komplexe sowohl in ihrer Struktur als auch in den Metallen. Als Basis wurden α -, β - und γ -Cyclodextrin verwendet und als Metalle Kupfer, Silber und Gold. Ausgehend vom nativen Cyclodextrin wurde dies zunächst mit Benzylethergruppen geschützt, um eine anschließende selektive Funktionalisierung zu ermöglichen. Auf diesem Wege gelang es die, Metallkomplexe des ersten Strukturmotivs – des monosubstituierten Cyclodextrins – erfolgreich zu synthetisieren. Diese sind in Abbildung 2.35 aufgeführt.

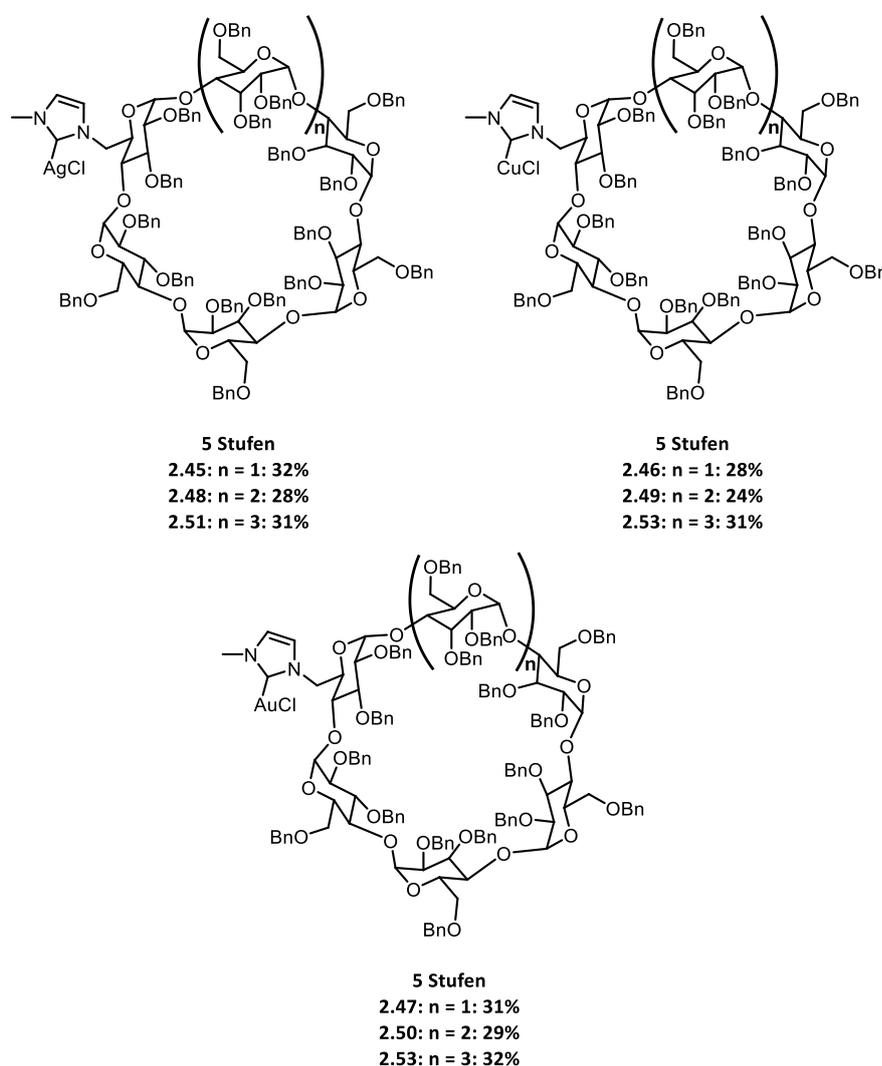


Abbildung 2.35: Synthetisierte Cyclodextrin-NHC-Münzmetallkomplexe.

Die Gesamtausbeuten über fünf Stufen betragen 24% bis 32%. Es war möglich, Syntheserouten für die Münzmetalle zu entwickeln, die für alle drei Cyclodextrine anwendbar waren.

Im nächsten Schritt dieses Projekts wurde nun die Synthese auf das zweite Strukturmotiv – das überbrückte Cyclodextrin – angewandt. Die erfolgreich isolierten überbrückten Cyclodextrin-NHC-Metallkomplexe sind in Abbildung 2.36 aufgeführt, wobei für das γ -Cyclodextrin das Regioisomerengemisch aufgeführt wird.

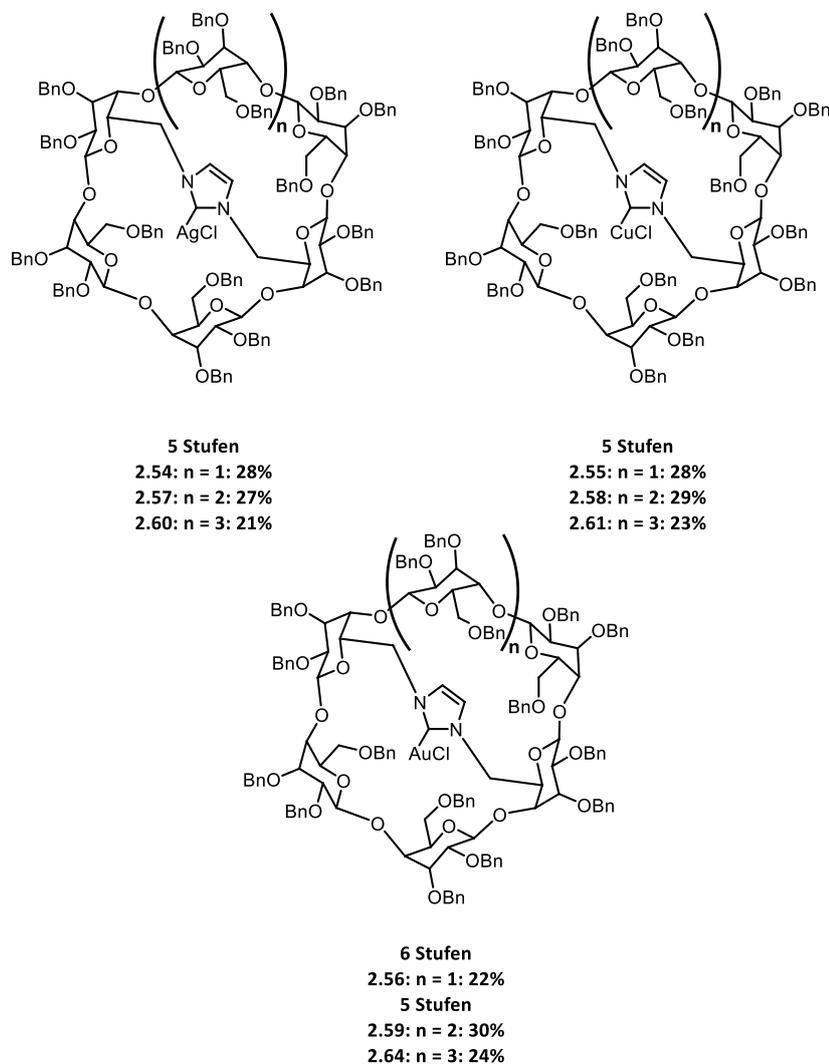


Abbildung 2.36: Synthetisierte überbrückte Cyclodextrin-NHC-Münzmetallkomplexe.⁶⁸

Hierbei konnten die Metallkomplexe über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 21% bis 30% erhalten werden. Bei dem überbrückten α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **2.56** konnte eine Gesamtausbeute über sechs Stufen von 22% erreicht werden. Es war ebenfalls möglich, sowohl den Goldkomplex des A,D-überbrückten, als auch des A,E-überbrückten γ -Cyclodextrins erfolgreich zu synthetisieren. Beide Isomere sind noch einmal in Abbildung 2.37 gesondert aufgeführt.

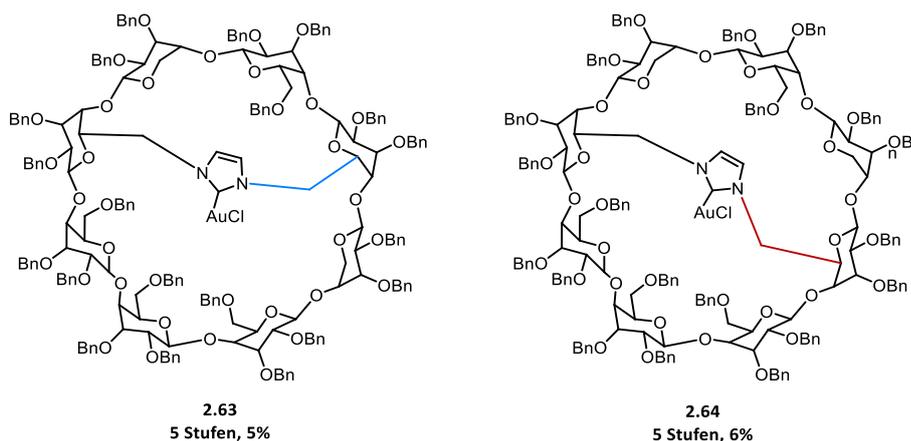
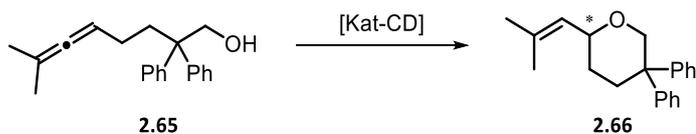


Abbildung 2.37: links: A,D-überbrückter γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex; rechts: A,E-überbrückter γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex

Die verschiedenen Metallkomplexe können nun im weiteren Verlauf dieser Arbeit in der Katalyse eingesetzt werden. Auf diese Weise können nicht nur die Unterschiede zwischen den drei Cyclodextrinen untersucht werden, sondern auch die Einflüsse der verschiedenen, synthetisierten Strukturelemente bei der enantioselektiven Katalyse (Schema 2.47).



Schema 2.47: Cycloisomerisierung eines prochiralen Allens.

Einen weiteren Vorteil bieten zudem noch die verwendeten Benzylethergruppen. Es ist möglich diese durch palladiumkatalysierte Hydrierung vollständig zu entfernen und somit wasserlösliche Metallkomplexe zu erhalten (Abbildung 2.38). Auch dieser Aspekt wird im weiteren Verlauf der Arbeit untersucht.

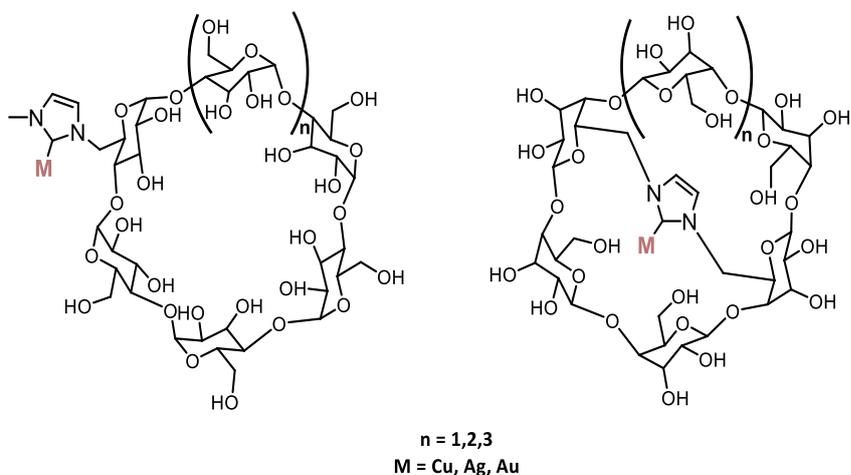


Abbildung 2.38: Wasserlösliche Cyclodextrin-NHC-Metallkomplexe.

2.4. Experimenteller Teil

2.4.1. Vorbemerkungen

Reagenzien und Lösungsmittel

Alle Synthesen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurden, in ausgeheizten Apparaturen und unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Reagenzien wurden entweder durch Injektion über ein Septum und Einwegspritze mit Kanüle oder im Argongegenstrom hinzugegeben. Die verwendeten Spritzen und Kanülen wurden zuvor mit Argon sorgfältig gespült. Die eingesetzten trockenen Lösungsmittel (Acetonitril, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dichlormethan) wurden einem Lösungsmittelrockensystem des Typs SPS-800 der Firma MBRAUN entnommen. Das System wird mit Stickstoff als Inertgas, aktivierten Aluminiumoxid-Säulen und Lösungsmittel von FISCHER SCIENTIFIC (HPLC-Grade) betrieben. Die anderen verwendeten trockenen Lösungsmittel wurden kommerziell über die Firma ACROS ORGANICS erworben. Die verwendeten Reagenzien waren Handelsprodukte der Firmen ACROS ORGANICS, ABCR, SIGMA ALDRICH, ALFA AESAR, CARBOLUTION und CHEMPUR.

Chromatographie

Für die Reaktionskontrolle wurden Fertig-DC-Platten der Firma MERCK des Typs Kieselgel 60 F₂₅₄ verwendet. Die Detektion erfolgte zuerst mittels UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und dann unter Verwendung von geeigneten Anfärbereagenzien. Dafür wurden die DC-Platten zunächst in das entsprechende Anfärbereagenz eingetaucht und dann mit einem Heißluftfön getrocknet. Die verwendeten Lösungen setzen sich wie folgt zusammen:

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

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

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

Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mit Kieselgel MN 60 (230-400 mesh, Korngröße 40-63 μm) der Firma MACHEREY-NAGEL als stationäre Phase und mit den in der Arbeit

angegebenen Laufmittelgemischen. Für Filtrationen über Celite wurde Hyflo Super[®] Gel der Firma FLUKA verwendet.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-spektroskopischen Messungen wurden an FT-NMR-Geräten der Firma BRUKER der Typen DRX-400 (400 MHz), DRX-500 (500 MHz) und Advance III HD-Spektrometern (400, 500, 600 und 700 MHz) bei Raumtemperatur aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben wird auf das jeweilige Lösungsmittelsignal des verwendeten internen Standards bezogen. Als interner Standard dienten: d-Chloroform (CDCl_3 : δ (^1H) = 7.26, δ (^{13}C) = 77.0), d-Benzol (C_6D_6 : δ (^1H) = 7.16, δ (^{13}C) = 128.1), d-Acetonitril (CD_3CN : δ (^1H) = 1.94, δ (^{13}C) = 1.32, 118.3), d-Wasser (D_2O : δ (^1H) = 4.79), d-DMSO ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: δ (^1H) = 2.50, δ (^{13}C) = 39.5), d-Methanol (CD_3OD : δ (^1H) = 3.31, δ (^{13}C) = 49.0). Die Kopplungskonstante J wird in Hz angegeben. Die ^{13}C -Spektren wurden ^1H -Breitbandentkoppelt gemessen. Die Spinmultiplizitäten werden wie folgt angegeben:

s (Singulett)	dd (Dublett vom Dublett)
d (Dublett)	td (Triplet vom Dublett)
t (Triplet)	br (Breit)
q (Quartett)	m (Multiplet)

Massenspektrometrie

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

Infrarot-Spektroskopie

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

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Enantiomerenüberschüsse wurden über chirale HPLC an einem Chromatographen der Reihe Smartline der Firma KNAUER ermittelt. Dieser setzt sich aus der Pumpe 1000, einem UV-Detektor 2600 (254 nm), einem Autosampler 3950 und dem Manager 5000 zusammen. Für die stationäre Phase wurde eine Chiralpak IA (250x4.6 mm, 5 µm) und eine Amylose-1 (250x4.6mm, 5µm) der Firma PHENOMENEX eingesetzt. Als Software wurde CHROMGATE Version 3.3.1 verwendet.

2.4.2. Arbeitsvorschriften und Analytische Daten

AAV2.1 – Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Benzylierung von Cyclodextrinen

Zu einer Lösung des Cyclodextrins (1 eq.) in trockenem DMSO (20 mL/mmol) wurde vorsichtig Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 2 eq. pro OH-Gruppe) zugegeben. Bei 0 °C wurde über einen Zeitraum von einer Stunde eine Lösung von Benzylchlorid (2 eq. pro OH-Gruppe) in 40 mL trockenem DMSO zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von 50 mL Methanol und 150 mL Wasser bei 0 °C wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mehrmals mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde das Produkt über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EtOAc, 50:1 zu 2:1) aufgereinigt.

AAV2.2 – Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Debenzylierung von Cyclodextrinen

Das benzylierte Cyclodextrin (1 eq.) wurde in trockenem Toluol (70 mL) gelöst und bei 60 °C DIBAL-H (1.2M in Toluol, 20 eq.) dazu getropft. Nach 3 h wurde die Reaktion beendet und das abgekühlte Reaktionsgemisch auf eine 1M HCl-Eismischung (400 mL) gegeben. Anschließend wurde Ethylacetat (400 mL) dazugegeben und das Gemisch bis zur Phasentrennung gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Das Produkt wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EtOAc, 10:1 zu 2:1) aufgereinigt.

AAV2.3 – Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Mesylierung von Cyclodextrinen

Das entschützte Cyclodextrin (1 eq.) wurde in DCM (25 mL/mmol) gelöst und Triethylamin (4 eq. pro OH-Gruppe) und Methansulfonylchlorid (4 eq. pro OH-Gruppe) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 24 h gerührt. Die Reaktion wurde beendet, indem sie mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (25 mL/mmol) gequenchet wurde. Anschließend wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Abschließend wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EtOAc, 5:1) aufgereinigt.

AAV2.4 – Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese des monosubstituiertem Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes

Das mesylierte Cyclodextrin (1 eq.) wurde in DMF (30 mL/mmol) gelöst und *N*-Methylimidazol (10 eq.) dazu getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 1 M HCl gewaschen und anschließend die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Abschließend wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (SiO₂, DCM:MeOH, 30:1 zu 10:1) aufgereinigt.

AAV2.5 – Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese des überbrückten Imidazoliumsalzes

Zur Verbrückung des Cyclodextrins wurde das zweifach mesylierte Cyclodextrin (1 eq.) und Imidazol (30 eq.) in DMF (20 mL/mmol) gelöst und bei 100 °C für zwei Tage gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 1 M HCl gewaschen und anschließend die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Abschließend wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (SiO₂, DCM:MeOH, 30:1 zu 10:1) aufgereinigt.

AAV2.6 – Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese eines Silberkomplexes

Das Cyclodextrin-Imidazoliumsalz (1 eq.) wurde in trockenem DCM (130 µL/µmol) gelöst und Ag₂O (5 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wurde anschließend über Celite filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Falle des überbrückten Cyclodextrins säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EtOAc, 5:1) aufgereinigt.

AAV2.7 – Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese eines Kupferkomplexes

Das Cyclodextrin-Imidazoliumsalz (1 eq.) wurde in 1,4-Dioxan (130 µL/µmol), durch welches vorher 15 Minuten lang Argon geströmt ist, gelöst und Cu₂O (10 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert,

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EtOAc, 3:1) aufgereinigt.

AAV2.8 – Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese eines Kupferkomplexes nach Sollogoub⁶⁸

Der Cyclodextrin-NHC-Silberkomplex (1 eq.) wurde in DCM (130 µL/µmol) gelöst und Cu(I)Cl (10 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT zwei Tage gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und im Vakuum entfernt.

AAV2.9 – Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese eines Goldkomplexes nach Nolan¹¹⁶

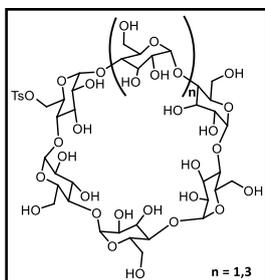
Das Cyclodextrin-Imidazoliumsalz (1.7 eq.) wurde in trockenem DCM (130 µL/µmol) gelöst und Ag₂O (1 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre über Celite filtriert. Dem Reaktionsgemisch wurde Dimethylsulfidgold(I)chlorid (1.6 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Durch Zugabe von Aktivkohle wurde die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und das Produkt mit *n*-Pentan ausgefällt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdekantiert und der Feststoff getrocknet.

AAV2.10 – Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese eines Goldkomplexes nach Sollogoub⁶⁸

Der Cyclodextrin-NHC-Silberkomplex (1 eq.) und AuCl (10 eq.) wurden in DCM (130 µL/µmol) gelöst und unter Lichtausschluss für zwei Tage bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und anschließend säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EtOAc, 5:1) aufgereinigt.

Studien zur Funktionalisierung von α - und γ -Cyclodextrin

Versuchte Darstellung von 6^A-Deoxy-6^A-O-*p*-toluolsulfonyl- α/γ -Cyclodextrin (2.7/2.8)



Diese Reaktionen wurden mit α - und γ -Cyclodextrin durchgeführt, wobei die gleichen negativen Ergebnisse erhalten wurden. Aufgrund dessen werden die Reaktion beispielhaft am α -Cyclodextrin aufgeführt:

1. Versuch

α -Cyclodextrin **2.5** (0.50 g, 0.51 mmol, 1 eq.) wurde in einer 0.4 M NaOH-Lösung (10 mL) gelöst und auf 5 °C gekühlt. Zur wässrigen Lösung wurden *p*-Toluolsulfonylchlorid (0.57 g, 2.89 mmol, 5.8 eq.) zugegeben und anschließend unter Eiskühlung eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat mit konz. HCl angesäuert und erneut eine Stunde unter Eiskühlung gerührt. Hierbei entstand kein Niederschlag und das Cyclodextrin ist demnach nicht ausgefallen.

2. Versuch

α -Cyclodextrin **2.5** (0.50 g, 0.51 mmol, 1 eq.) wurde in Pyridin (10 mL) gelöst und auf 5 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde *p*-Toluolsulfonylchlorid (0.18 g, 0.92 mmol, 1.8 eq.) gegeben und bei Raumtemperatur für drei Stunden gerührt. Anschließend wurden Wasser (1 mL) und Aceton (15 mL) hinzugegeben. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und in Wasser umkristallisiert. Das gewünschte Produkt konnte hierbei nicht isoliert werden.

3. Versuch

α -Cyclodextrin **2.5** (0.50 g, 0.51 mmol, 1 eq.) wurde in Wasser (10 mL) gelöst. Zur Lösung wurden *p*-Toluolsulfonylchlorid (0.13 g, 0.68 mmol, 1.3 eq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für drei Stunden gerührt. Das Gemisch wurde anschließend mit 2.5M NaOH-Lösung (2 mL) versetzt und die Lösung filtriert. Die Lösung wurde durch Zugabe von NH₄Cl auf einen pH-Wert von acht

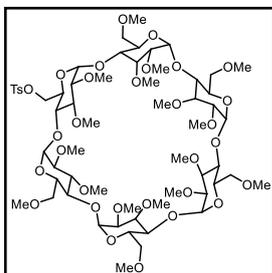
eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 5 °C auskristallisiert. Hierbei entstand kein Feststoff. Somit konnte das Produkt nicht erhalten werden.

4. Versuch

α -Cyclodextrin **2.5** (0.50 g, 0.51 mmol, 1 eq.) wurde in Pyridin (10 mL) gelöst und auf 5 °C gekühlt. Zur Lösung wurden *p*-Toluolsulfonylchlorid (0.49 g, 2.62 mmol, 5.1 eq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Dann wurde zu dem Reaktionsgemisch H₂O (1 mL) und Aceton (40 mL) hinzugegeben. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und säulenchromatographisch (Diaion 20: H₂O) aufgereinigt. Es konnte lediglich eine Mischfraktion aus Edukt, Produkt **2.7** und mehrfachosyliertem Produkt erhalten werden.

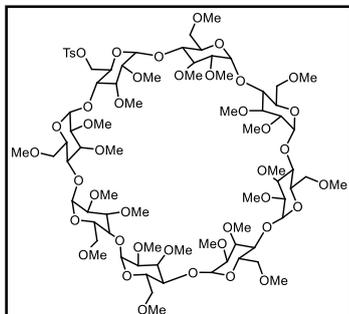
Synthese des 2^A-O-(*p*-toluolsulfonyl)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-O-(methyl)- α -Cyclodextrins (**2.9**)

KM-67



Die Verbindung **2.7** (0.50 g, 0.44 mmol, 1.5 mol%) wurde in DMF (10 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl, 1.18 g, 29.6 mmol, 1 eq.) versetzt, für eine Stunde bei 0 °C gerührt und für eine weitere Stunde bei RT. Anschließend wurde unter Eiskühlung Methyljodid (3.87 mL, 62.2 mmol, 2.1 eq.) zugegeben.

Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (12.3 mL, 28 mL/mmol) bei 0 °C beendet und das entstandene Gemisch wurde anschließend auf Eis (100 mg) gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert und die organische Phase mit 3%iger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand anschließend säulenchromatographisch (SiO₂, EtOAc:MeOH 0.1 Vol%) aufgereinigt. Das Produkt **2.9** konnte nicht isoliert werden.

Synthese des 2^A-O-(*p*-toluolsulfonyl)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-tricoso-O-(methyl)- γ -Cyclodextrins (2.10)**KM-97**

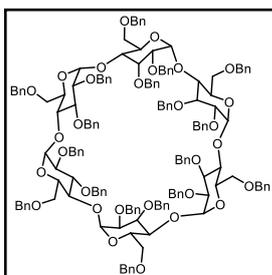
Die Verbindung **2.8** (0.50 g, 0.34 mmol, 1.5 mol%) wurde in DMF (10 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl, 0.92 g, 23.0 mmol, 1 eq.) versetzt, für eine Stunde bei 0 °C gerührt und für eine weitere Stunde bei RT. Anschließend wurde unter Eiskühlung Methyljodid (3.00 mL, 48.2 mmol, 2.1 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch

wurde über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (9.52 mL, 28 mL/mmol) bei 0 °C beendet und das entstandene Gemisch wurde anschließend auf Eis (100 mg) gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert und die organische Phase mit 3%iger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand anschließend säulenchromatographisch (SiO₂, EtOAc:MeOH 0.1 Vol%) aufgereinigt. Das Produkt **2.10** konnte nicht isoliert werden.

Synthese Cyclodextrin-basierter Imidazoliumsalze

Synthese des 2^A,2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-octadeca-*O*-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrins (**2.11**)

KM-SA-1



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.1 durchgeführt. Zu einer Lösung von α -Cyclodextrin **2.5** (10.0 g, 10.3 mmol, 1 eq.) in DMSO (206 mL) wurde Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl, 14.8 g, 370 mmol, 36 eq.) zugegeben. Anschließend wurde das verdünnte Benzylchlorid (42.6 mL, 370.0 mmol, 36 eq.) zugetropft. Nach beendeter Reaktion und darauffolgender

Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.11** (24.4 g, 9.43 mmol, 92%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.30-7.17 (m, 90 H), 5.24 (d, J = 10.9 Hz, 6 H), 5.14 (d, J = 3.0 Hz, 6 H), 4.92 (d, J = 10.9 Hz, 6 H), 4.55-4.34 (m, 24 H), 4.21-3.94 (m, 24 H), 3.54-3.50 (m, 12 H).

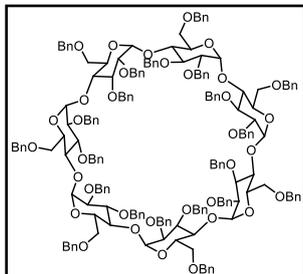
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 139.3, 138.3, 138.1, 128.3-126.9, 98.6, 81.0, 79.2, 79.0, 75.6, 73.4, 72.7, 71.5, 69.0.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+Na]⁺: C₁₆₂H₁₆₈NaO₃₀⁺ 2616.1513, gefunden: 2616.1500

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁷

Synthese des $2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^A, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G$ -heneicosa-*O*-(phenylmethyl)- β -Cyclodextrins (**2.18**)

KM-AK-24



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.1 durchgeführt. Zu einer Lösung von β -Cyclodextrin **2.17** (10.0 g, 8.81 mmol, 1 eq.) in DMSO (176 mL) wurde Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl, 14.8 g, 370 mmol, 42 eq.) zugegeben. Anschließend wurde das verdünnte Benzylchlorid (42.6 mL, 370.1 mmol, 42 eq.) zugetropft. Nach beendeter Reaktion und darauffolgender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.18** (23.6 g, 7.79 mmol, 88%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.30-7.14 (m, 105 H), 5.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 7 H), 5.12 (d, $J = 10.8$ Hz, 7 H), 4.82 (d, $J = 10.8$ Hz, 7 H), 4.56-4.50 (m, 14 H), 4.45-4.39 (m, 14 H), 4.11-4.00 (m, 28 H), 3.60 (d, $J = 10.3$ Hz, 7 H), 3.52 (dd, $J = 9.0, 3.7$ Hz, 7 H).

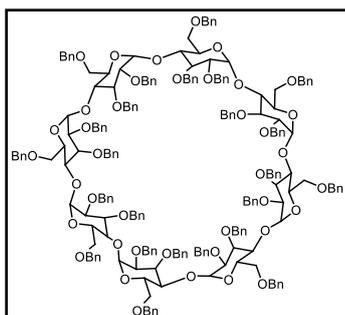
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.2, 138.3, 138.1, 128.2-126.9, 98.4, 80.8, 78.7, 78.6, 75.4, 73.2, 72.6, 71.4, 69.2.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: $\text{C}_{189}\text{H}_{200}\text{NO}_{35}^+$ 3043.3895 gefunden: 3043.3853.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁷

Synthese des $2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 2^H, 3^A, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 3^H, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G, 6^H$ -tetracosa-*O*-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins (**2.22**)

KM-119



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.1 durchgeführt. Zu einer Lösung von γ -Cyclodextrin **2.6** (10.0 g, 7.70 mmol, 1 eq.) in DMSO (154 mL) wurde Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl, 14.8 g, 370 mmol, 48 eq.) zugegeben. Anschließend wurde das verdünnte Benzylchlorid (42.6 mL, 370.1 mmol, 48 eq.) zugetropft. Nach beendeter Reaktion und darauffolgender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.22** (23.4 g, 6.76 mmol, 88%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.31-7.13 (m, 120 H), 5.27 (d, *J* = 3.4 Hz, 8 H), 5.18 (d, *J* = 10.8 Hz, 8 H), 4.82 (d, *J* = 10.8 Hz, 8 H), 4.58-4.50 (m, 16 H), 4.45-4.38 (m, 16 H), 4.09-3.92 (m, 32 H), 3.55-5.51 (m, 16 H).

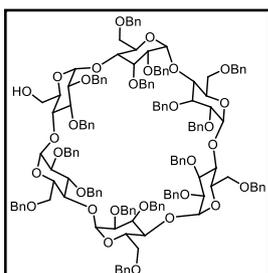
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 139.2, 138.2, 138.1, 128.3-126.9, 98.5, 81.0, 78.9, 78.4, 75.5, 73.1, 72.8, 71.4, 69.0.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+Na]⁺: C₂₁₆H₂₂₄NaO₄₀⁺ 3480.3586, gefunden: 3480.3579.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des 2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-*O*-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrins (2.12)

KM-327.1



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.2 durchgeführt. Die Verbindung **2.11** (23.0 g, 8.86 mmol, 1 eq.) wurde in trockenem Toluol gelöst und bei 60 °C DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 148 mL, 177 mmol, 20 eq.) dazu getropft. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.12** (10.5 g, 4.19 mmol, 47%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.36-7.11 (m, 85 H), 5.53 (dd, *J* = 10.7, 3.6 Hz, 2 H), 5.39 (dd, *J* = 19.1, 3.6 Hz, 2 H), 5.24 (dd, *J* = 15.8, 10.8 Hz, 2 H), 5.01-4.84 (m, 12 H), 4.72 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 2 H), 4.60-4.32 (m, 20 H), 4.25-3.87 (m, 24 H), 3.78-3.71 (m, 3 H), 3.62-3.44 (m, 9 H), 2.73 (br. s, 1 H).

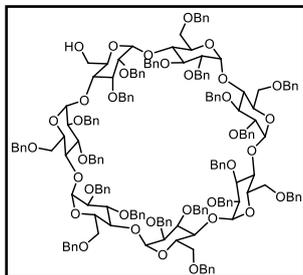
¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) = 139.3, 139.2, 138.5, 138.4, 138.3, 138.2, 138.1, 138.0, 137.9, 128.3-126.7, 98.7, 98.3, 98.1, 98.0, 97.9, 81.3, 81.1, 81.0, 80.8, 80.7, 80.3, 80.2, 79.9, 79.6, 79.4, 79.1, 78.9, 78.4, 78.0, 76.5, 76.1, 76.0, 75.8, 75.7, 74.6, 73.7, 73.3, 73.2, 73.1, 72.9, 72.8, 72.4, 71.8, 71.7, 71.4, 71.3, 69.3, 69.0, 61.5.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+Na]⁺: C₁₅₅H₁₆₂NaO₃₀⁺ 2527.1077, gefunden: 2527.1050.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁸

Synthese des 2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-eicosa-O-(phenylmethyl)- β -Cyclodextrins (2.19)

KM-315.1, KM-336.1



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.2 durchgeführt. Die Verbindung **2.18** (22.0 g, 7.27 mmol, 1 eq.) wurde in trockenem Toluol gelöst und bei 60 °C DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 121 mL, 145 mmol, 20 eq.) dazu getropft. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.19** (10.8 g, 3.67 mmol, 51%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.28-7.07 (m, 100 H), 5.41 (d, J = 3.6 Hz, 2 H), 5.30 (dd, J = 10.7, 3.4 Hz, 2 H), 5.22-5.14 (m, 4 H), 5.05-4.95 (m, 6 H), 4.80-4.66 (m, 9 H), 4.57-4.33 (m, 25 H), 4.17-3.82 (m, 28 H), 3.73-3.46 (m, 13 H), 3.41 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1 H), 2.48 (br. s, 1 H).

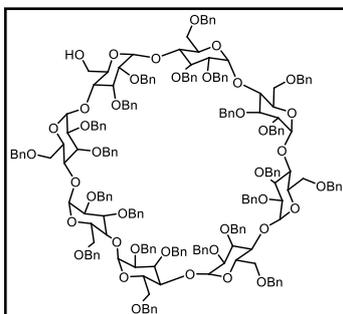
¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) = 139.6, 139.5, 139.3, 139.2, 138.8, 138.7, 138.6, 138.5, 138.4, 138.3, 138.1, 128.6-127.0, 99.1, 99.0, 98.8, 98.6, 98.5, 98.2, 81.3, 81.2, 81.1, 80.3, 80.1, 79.8, 79.7, 79.3, 79.2, 79.0, 76.2, 76.1, 75.6, 75.2, 75.0, 73.6, 73.5, 73.2, 73.1, 73.0, 72.9, 72.8, 72.7, 72.2, 72.0, 71.9, 71.8, 71.7, 71.6, 69.6, 61.8.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₁₂₈H₁₉₀NaO₃₅⁺ 2958.2980, gefunden: 2958.2913.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁸

Synthese des $2^B, 2^C, 2^E, 2^F, 2^G, 2^H, 3^A, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 3^H, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G, 6^H$ -tricoso-*O*-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins (**2.23**)

KM-313.1



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.2 durchgeführt. Die Verbindung **2.22** (22.0 g, 6.36 mmol, 1 eq.) wurde in trockenem Toluol gelöst und bei 60 °C DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 106 mL, 127 mmol, 20 eq.) dazu getropft. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.23** (9.33 g, 2.77 mmol, 44%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.29-7.09 (m, 115 H), 5.35 (d, $J = 16.9$, 1 H), 5.29-5.17 (m, 4 H), 5.16-4.99 (m, 10 H), 4.79-4.60 (m, 11 H), 4.55-4.40 (m, 28 H), 4.35-4.32 (m, 1 H), 4.04-3.80 (m, 32 H), 3.71-3.65 (m, 1 H), 3.56-3.44 (m, 14 H), 2.34 (br. s, 1 H).

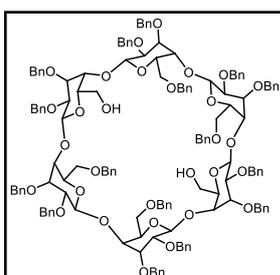
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.3, 139.2, 139.1, 139.0, 138.9, 138.3, 138.2, 138.1, 138.0, 138.9, 128.3-126.9, 98.7, 98.2, 98.0, 81.0, 78.9, 78.3, 75.4, 73.2, 73.1, 72.9, 72.7, 72.6, 71.9, 71.4, 69.0.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: $\text{C}_{209}\text{H}_{222}\text{NO}_{40}^+$ 3385.5363, gefunden: 3385.5298.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁸

Synthese des $2^B, 2^C, 2^E, 2^F, 3^A, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F$ -hexadeca-*O*-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrins (**2.26**)

KM-327.2



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.2 durchgeführt. Die Verbindung **2.11** (23.0 g, 8.86 mmol, 1 eq.) wurde in trockenem Toluol gelöst und bei 60 °C DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 148 mL, 177 mmol, 20 eq.) dazu getropft. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.26** (10.5 g, 4.19 mmol, 42%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 7.37-7.07 (m, 80 H), 5.73 (d, $J = 3.8$ Hz, 2 H), 5.45 (d, $J = 10.4$ Hz, 2 H), 5.19 (d, $J = 10.7$ Hz, 2 H), 4.91-4.88 (m, 4 H), 4.81-4.71 (m, 10 H), 4.58-4.31 (m,

18 H), 4.24-4.20 (m, 2 H), 4.13-3.65 (m, 28 H), 3.58 (dd, $J = 9.7, 3.8$ Hz, 2 H), 3.43 (dd, $J = 9.7, 2.1$ Hz, 2 H), 3.27 (br. s, 2 H).

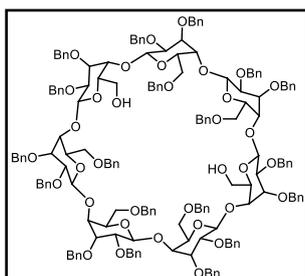
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm) = 138.9, 138.3, 137.9, 137.6, 137.4, 128.0-126.0, 97.9, 97.5, 97.3, 81.4, 81.3, 80.7, 80.6, 80.3, 79.4, 78.7, 77.4, 76.1, 75.7, 73.9, 73.6, 73.0, 72.6, 71.9, 71.7, 71.3, 70.9, 69.4, 69.2, 61.4.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{148}\text{H}_{156}\text{NaO}_{30}^+$ 2437.0607, gefunden: 2437.0608.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁸

Synthese des $2^{\text{B}}, 2^{\text{C}}, 2^{\text{E}}, 2^{\text{F}}, 2^{\text{G}}, 3^{\text{A}}, 3^{\text{B}}, 3^{\text{C}}, 3^{\text{D}}, 3^{\text{E}}, 3^{\text{F}}, 3^{\text{G}}, 6^{\text{A}}, 6^{\text{B}}, 6^{\text{C}}, 6^{\text{D}}, 6^{\text{E}}, 6^{\text{F}}, 6^{\text{G}}$ -nonadeca-*O*-(phenylmethyl)- β -Cyclodextrins (**2.31**)

KM-315.2, KM-336.2



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.2 durchgeführt. Die Verbindung **2.18** (22.0 g, 7.27 mmol, 1 eq.) wurde in trockenem Toluol gelöst und bei 60 °C DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 121 mL, 145 mmol, 20 eq.) dazu getropft. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.31** (9.09 g, 3.19 mmol, 44%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.32-6.94 (m, 95 H), 5.51 (dd, $J = 17.2, 3.7$ Hz, 2 H), 5.24-5.13 (m, 4 H), 5.01-4.89 (m, 4 H), 4.84 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H), 4.81-4.38 (m, 32 H), 4.16-3.56 (m, 39 H), 3.47-3.38 (m, 5 H), 2.66 (br. s, 1 H), 2.60 (br. s, 1 H).

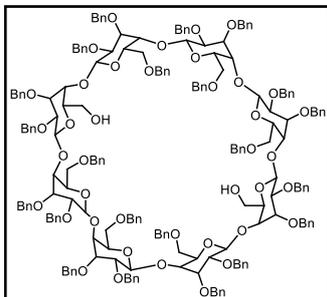
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 139.7, 139.6, 139.3, 139.2, 138.8, 138.6, 138.5, 138.4, 138.3, 138.2, 138.1, 128.6-127.1, 99.5, 99.4, 98.7, 98.6, 98.5, 98.0, 81.1, 81.0, 80.8, 79.7, 79.2, 79.0, 76.4, 76.2, 74.9, 73.7, 73.6, 73.4, 73.3, 73.1, 72.9, 72.8, 72.7, 72.3, 72.0, 71.9, 71.8, 60.7, 21.3.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{175}\text{H}_{185}\text{O}_{35}^+$ 2846.2691, gefunden: 2846.2654.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁸

Synthese des 2^B,2^C,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-docosa-O-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins (2.42)

KM-313.2



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.2 durchgeführt. Die Verbindung **2.22** (22.0 g, 6.36 mmol, 1 eq.) wurde in trockenem Toluol gelöst und bei 60 °C DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 106 mL, 127 mmol, 20 eq.) dazu getropft. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.42** (8.47 g, 2.58 mmol, 41%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.29-7.08 (m, 110 H), 5.42 (m, 1 H), 5.35-5.31 (m, 1 H), 5.18-5.13 (m, 4 H), 5.08-4.97 (m, 6 H), 4.80-4.61 (m, 11 H), 4.55-4.37 (m, 26 H), 4.06-3.77 (m, 32 H), 3.76-3.70 (m, 3H), 3.62-3.45 (m, 13 H), 3.40-3.38 (m, 2 H), 2.38 (br. s, 2 H).

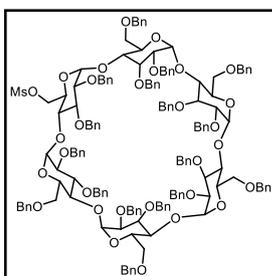
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 161.8, 139.3, 139.2, 139.0, 138.9, 138.4, 138.3, 138.2, 138.0, 137.9, 128.3-126.8, 98.9, 98.6, 98.3, 81.0, 78.9, 73.3, 73.2, 73.1, 73.0, 72.7, 72.6, 71.8, 71.5, 68.7.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+NH₄]⁺: C₂₀₂H₂₁₆NO₄₀⁺ 3295.4662, gefunden: 3295.4893.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁸

Synthese des 2^A-O-(methansulfonyl)2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-O-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrins (2.15)

KM-293, KM-344



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.12** (4.00 g, 1.60 mmol, 1 eq.) wurde in DCM (40 mL) gelöst und Triethylamin (0.89 mL, 6.39 mmol, 4 eq.) und Methansulfonylchlorid (0.49 mL, 6.39 mmol, 4 eq.) hinzugegeben. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.15** (4.12 g, 1.59 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 7.40-7.27 (m, 85 H), 5.35-5.24 (m, 6 H), 5.22 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 5.18 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 5.15 (dd, *J* = 10.6, 3.2 Hz, 2 H), 5.10 (dd, *J* = 10.4, 3.3 Hz, 2 H),

5.02-4.95 (m, 6 H), 4.58-4.43 (m, 22 H), 4.27-4.03 (m, 24 H), 3.81-3.77 (m, 2 H), 3.67-3.54 (m, 9 H), 3.50 (dd, $J = 9.8, 3.2$ Hz, 1 H), 2.71 (s, 3 H).

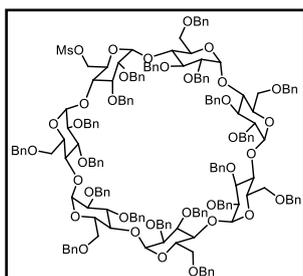
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ (ppm) = 139.4, 139.3, 139.2, 138.4, 138.3, 138.2, 138.1, 138.0, 128.3-126.9, 99.2, 99.0, 98.2, 80.5, 80.3, 80.1, 79.9, 79.4, 79.0, 78.9, 78.8, 78.4, 73.4, 73.3, 72.9, 72.6, 71.9, 71.5, 71.4, 71.3, 69.8, 37.1.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{156}\text{H}_{164}\text{NaO}_{32}\text{S}^+$ 2605.0852, gefunden: 2605.0765.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.¹⁹⁹

Synthese des 2^A-O-(methansulfonyl)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-eicosa-O-(phenylmethyl)- β -Cyclodextrins (2.20)

KM-172



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.19** (1.16 g, 0.40 mmol, 1 eq.) wurde in DCM (10 mL) gelöst und Triethylamin (0.22 mL, 1.58 mmol, 4 eq.) und Methansulfonylchlorid (0.12 mL, 1.58 mmol, 4 eq.) hinzugegeben. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.20** (1.15 g, 0.38 mmol, 97%) als weißer Feststoff erhalten werden.

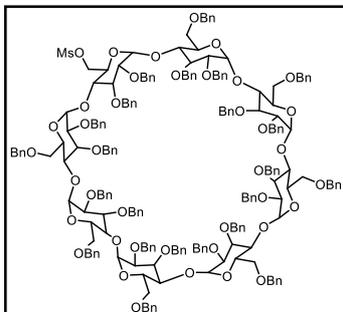
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 7.33-7.06 (m, 100 H), 5.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 5.18-5.09 (m, 9 H), 5.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 4.82-4.74 (m, 7 H), 4.57-4.33 (m, 27 H), 4.17-3.92 (m, 28 H), 3.69-3.47 (m, 13 H), 3.39 (dd, $J = 9.5, 3.1$ Hz, 1 H), 2.60 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm) = 139.0, 138.9, 138.8, 138.7, 138.2, 138.1, 138.0, 137.9, 137.8, 137.6, 127.9-126.6, 99.0, 98.7, 98.4, 80.5, 79.5, 74.7, 73.2, 73.0, 72.9, 72.4, 72.3, 72.2, 72.1, 71.6, 69.2, 60.1, 36.5.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: $\text{C}_{183}\text{H}_{1196}\text{NO}_{37}\text{S}^+$ 3031.3201, gefunden: 3031.3182.

Synthese des 2^A-O-(methansulfonyl)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-tricoso-O-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins (2.24)

KM-166



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.23** (1.30 g, 0.35 mmol, 1 eq.) wurde in DCM (10 mL) gelöst und Triethylamin (0.20 mL, 1.40 mmol, 4 eq.) und Methansulfonylchlorid (0.11 mL, 1.40 mmol, 4 eq.) hinzugegeben. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.24** (1.22 g, 0.35 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten werden.

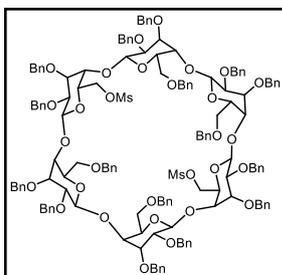
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 7.31-7.14 (m, 115 H), 5.28-5.15 (m, 12 H), 4.85-4.78 (m, 8 H), 4.59-4.41 (m, 32 H), 4.09-3.89 (m, 32 H), 3.72-3.68 (m, 2 H), 3.60-3.51 (m, 11 H), 3.43 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1 H), 2.62 (s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ (ppm) = 139.2, 139.1, 139.0, 138.7, 138.2, 138.1, 138.0, 137.9, 137.8, 128.3-126.8, 98.8, 98.5, 98.4, 98.1, 97.8, 81.1, 80.9, 80.8, 80.6, 80.5, 79.1, 79.0, 78.7, 78.6, 78.2, 75.7, 75.6, 75.5, 75.4, 75.2, 75.1, 73.2, 73.1, 73.0, 72.8, 72.7, 72.6, 71.3, 69.5, 68.9, 36.8.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+NH₄]²⁺: C₂₁₀H₂₂₈N₂O₄₂S²⁺ 1741.7772, gefunden: 1741.7825.

Synthese des 2^A2^D-di-O-(methansulfonyl)-2^B,2^C,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-hexadeca-O-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrins (2.29)

KM-LS-03B, KM-372



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.26** (4.00 g, 1.66 mmol, 1 eq.) wurde in DCM (40 mL) gelöst und Triethylamin (1.84 mL, 13.3 mmol, 8 eq.) und Methansulfonylchlorid (1.04 mL, 13.3 mmol, 8 eq.) hinzugegeben. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.29** (4.24 g, 1.65 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) = 7.32-7.12 (m, 80 H), 5.36 (d, $J = 10.9$ Hz, 2 H), 5.20-5.14 (m, 4 H), 5.05 (d, $J = 11.4$ Hz, 2 H), 4.96-4.84 (m, 10 H), 4.58 (d, $J = 12.5$ Hz, 2 H), 4.52-4.35 (m, 20 H),

4.28 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 2 H), 4.20-4.18 (m, 3 H), 4.14-4.09 (m, 8 H), 4.04-3.93 (m, 10 H), 3.76 (d, $J = 10.6$ Hz, 2 H), 3.65-3.62 (m, 2 H), 3.55-3.51 (m, 4 H), 3.45 (dd, $J = 9.7, 2.7$ Hz, 2 H), 3.39 (dd, $J = 9.7, 2.7$ Hz, 2 H), 2.54 (s, 6 H).

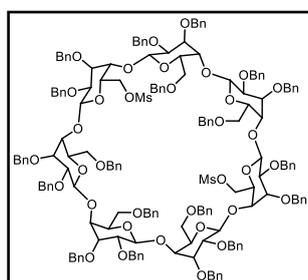
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ (ppm) = 139.4, 139.3, 138.6, 138.3, 138.2, 137.9, 128.2-126.7, 100.2, 99.9, 98.4, 81.4, 80.7, 80.4, 79.9, 79.1, 78.9, 78.1, 76.0, 75.8, 74.9, 73.4, 73.3, 73.0, 72.7, 72.3, 72.0, 71.5, 69.9, 69.5, 69.2, 68.8, 37.2, 26.9.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{150}\text{H}_{160}\text{NaO}_{34}\text{S}_2^+$ 2592.0125, gefunden: 2592.0125.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des 2^A,2^D-di-*O*-(methansulfonyl)-2^B,2^C,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-nonadeca-*O*-(phenylmethyl)- β -Cyclodextrins (**2.32**)

KM-176



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.31** (2.32 g, 0.81 mmol, 1 eq.) wurde in DCM (20 mL) gelöst und Triethylamin (0.90 mL, 6.52 mmol, 8 eq.) und Methansulfonylchlorid (0.50 mL, 6.52 mmol, 8 eq.) hinzugegeben. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.32** (2.44 g, 0.81 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 7.35-7.02 (m, 95 H), 5.59-5.58 (m, 1 H), 5.34-4.98 (m, 10 H), 4.83-4.70 (m, 9 H), 4.59-4.37 (m, 26 H), 4.22-3.99 (m, 24 H), 3.93-3.77 (m, 6 H), 3.59-3.41 (m, 8 H), 3.40-3.38 (m, 2 H), 2.74 (d, $J=10.39$ Hz, 6 H).

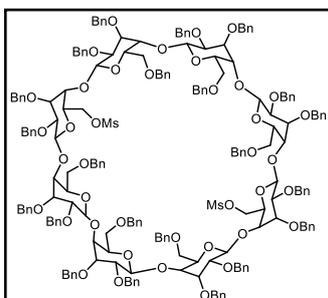
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ (ppm) = 139.3, 139.1, 138.9, 138.5, 138.4, 138.3, 138.2, 138.1, 138.0, 137.9, 128.3-126.6, 98.8, 98.5, 98.4, 98.2, 80.8, 80.7, 80.6, 78.9, 78.8, 76.2, 76.0, 75.7, 73.4, 73.3, 73.2, 72.9, 72.8, 72.5, 72.4, 72.3, 71.4, 71.3, 69.3, 68.8, 60.4, 52.5, 31.5, 21.0, 14.2.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: $\text{C}_{177}\text{H}_{192}\text{NO}_{39}\text{S}_2^+$ 3019.2507, gefunden: 3019.2443.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des Regioisomerengemisches aus 2^A,2^D-di-*O*-(methansulfonyl)- und 2^A,2^E-di-*O*-(methansulfonyl)-2^B,2^C,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-docosa-*O*-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins (2.43)

KM-168



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.42** (1.20 g, 0.37 mmol, 1 eq.) wurde in DCM (10 mL) gelöst und Triethylamin (0.40 mL, 2.92 mmol, 8 eq.) und Methansulfonylchlorid (0.22 mL, 2.92 mmol, 8 eq.) hinzugegeben. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.43** (1.17 g, 0.34 mmol, 92%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.37-7.11 (m, 110 H), 5.62-5.48 (m, 3 H), 5.36-5.25 (m, 4 H), 5.18-4.99 (m, 7 H), 4.94-4.76 (m, 9 H), 4.65-4.36 (m, 34 H), 4.20-3.80 (m, 31 H), 3.62-3.44 (m, 12 H), 2.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.58 (s, 3H).

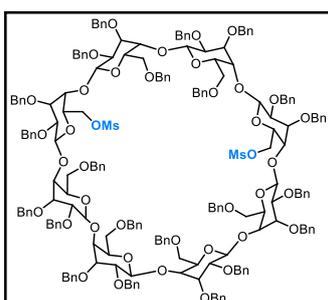
¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) = 139.4, 139.3, 139.1, 138.5, 138.3, 138.2, 138.1, 138.0, 137.9, 137.8, 137.7, 137.5, 128.1-126.4, 97.5, 95.2, 80.8, 80.4, 78.4, 77.6, 76.9, 75.9, 73.5, 73.0, 72.9, 72.8, 72.4, 72.3, 72.0, 70.6, 68.1, 60.1, 36.9, 36.1.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+NH₄]⁺: C₂₀₅H₂₂₀NO₄₄S₂⁺ 3451.4444, gefunden: 3451.4296.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des 2^A,2^D-di-*O*-(methansulfonyl)-2^B,2^C,2^E,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-docosa-*O*-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins (2.38)

KM-321.2



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.34** (4.50 g, 1.37 mmol, 1 eq.) wurde in DCM (10 mL) gelöst und Triethylamin (1.52 mL, 11.0 mmol, 8 eq.) und Methansulfonylchlorid (0.95 mL, 11.0 mmol, 8 eq.) hinzugegeben. Nach anschließender Aufarbeitung konnten das gewünschte Produkt **2.38** (1.65 g, 0.48 mmol, 35%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 7.43-7.18 (m, 110 H), 5.44-5.39 (m, 2 H), 5.34-5.30 (m, 2 H), 5.20-5.04 (m, 8 H), 4.89-4.76 (m, 8 H), 4.60-4.40 (m, 35 H), 4.12-3.92 (m, 28 H), 3.83-3.73 (m, 6 H), 3.63-3.51 (m, 8 H), 3.47-3.42 (m, 2), 2.72 (d, J = 2.4 Hz, 6 H).

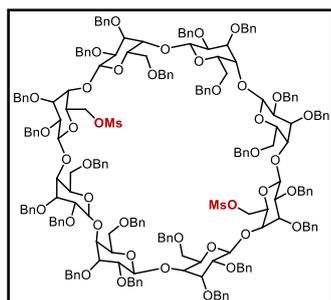
¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ (ppm) = 139.4, 138.5, 138.4, 138.2, 138.1, 138.0, 137.8, 128.4-126.8, 98.9, 80.9, 80.8, 79.0, 78.9, 73.4, 73.2, 73.1, 73.0, 72.7, 72.6, 71.9, 69.3, 36.8, 36.7.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+NH₄]⁺: C₂₀₅H₂₂₀NO₄₄S₂⁺ 3451.4444, gefunden: 3451.4296.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des 2^A,2^E-di-*O*-(methansulfonyl)-2^B,2^C,2^D,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,-6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-docosa-*O*-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins (**2.39**)

KM-321.1



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.35** (4.50 g, 1.37 mmol, 1 eq.) wurde in DCM (10 mL) gelöst und Triethylamin (1.52 mL, 11.0 mmol, 8 eq.) und Methansulfonylchlorid (0.95 mL, 11.0 mmol, 8 eq.) hinzugegeben. Nach anschließender Aufarbeitung konnten das gewünschte Produkt **2.39** (2.13 g, 0.62 mmol, 45%) und als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 7.45-7.38 (m, 10 H), 7.30-7.15 (m, 92 H), 7.10-7.08 (m, 3 H), 7.00-6.98 (m, 5 H), 5.61 (d, J = 3.8 Hz, 2 H), 5.51 (dd, J = 17, 10.5 Hz, 4 H), 5.28 (d, J = 10.5 Hz, 2 H), 5.07 (d, J = 3.1 Hz, 2 H), 5.02 (d, J = 2.9 Hz, 2 H), 4.92-4.87 (m, 7 H), 4.81 (d, J = 10.5 Hz, 2 H), 4.72-4.59 (m, 6 H), 4.54-4.36 (m, 30 H), 4.26-3.79 (m, 30 H), 3.71-3.70 (m, 3 H), 3.64-3.43 (m, 10 H), 2.56 (s, 6 H).

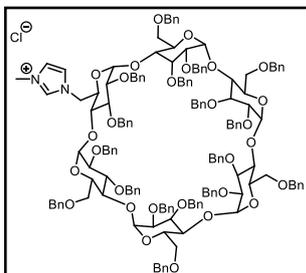
¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ (ppm) = 139.7, 139.6, 139.4, 138.8, 138.6, 138.5, 138.4, 138.3, 137.8, 128.4-126.7, 98.6, 97.8, 80.9, 80.7, 78.8, 76.3, 73.8, 73.3, 73.2, 72.6, 72.5, 72.3, 71.1, 36.4, 30.1, 29.7, 26.7, 22.7.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+NH₄]⁺: C₂₀₅H₂₂₀NO₄₄S₂⁺ 3451.4444, gefunden: 3451.4296.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-O-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrins (2.16)

KM-376



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.4 durchgeführt. Die Verbindung **2.15** (2.00 g, 0.78 mmol, 1 eq.) wurde in DMF (23.4 mL) gelöst und *N*-Methylimidazol (0.32 mL, 7.74 mmol, 10 eq.) dazu getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei 100 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.16** (1.52 g, 0.58 mmol, 76%) als bräunlicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 500 MHz): δ (ppm) = 8.88 (s, 1 H), 7.32-7.07 (m, 87 H), 5.18-5.11 (m, 4 H), 5.06-4.99 (m, 7 H), 4.77-4.67 (m, 8 H), 4.53-4.48 (m, 9 H), 4.46-4.36 (m, 16 H), 4.07-3.93 (m, 20 H), 3.76 (s, 3 H), 3.65-3.58 (m, 3 H), 3.53-3.35 (m, 9 H).

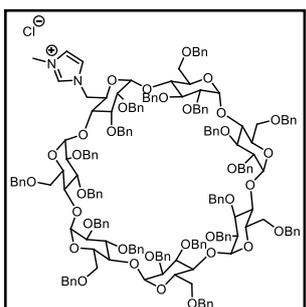
¹³C-NMR (CD₃CN, 126 MHz): δ (ppm) = 140.3, 140.2, 139.7, 139.6, 139.5, 139.3, 139.1, 138.6, 130.6, 129.5-128.0, 124.6, 124.1, 99.9, 99.7, 99.6, 99.5, 99.4, 98.8, 81.9, 81.1, 81.6, 80.7, 80.4, 80.3, 80.0, 79.9, 76.2, 76.0, 75.9, 75.8, 75.7, 74.1, 73.9, 73.6, 73.5, 73.4, 73.2, 73.0, 72.7, 72.5, 72.4, 71.5, 70.3, 70.0, 50.8, 36.9.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3029, 2865, 1673, 1495, 1452, 1354, 1207, 1091, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₁₅₉H₁₆₇N₂O₂₉⁺ 2568.1649, gefunden: 2568.1649.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-eicosa-O-(phenylmethyl)- β -Cyclodextrins (2.21)

KM-364



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.4 durchgeführt. Die Verbindung **2.20** (2.00 g, 0.66 mmol, 1 eq.) wurde in DMF (19.8 mL) gelöst und *N*-Methylimidazol (0.53 mL, 6.63 mmol, 10 eq.) dazu getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei 100 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.21** (1.35 g, 0.44 mmol, 67%) als bräunlicher Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 600 MHz): δ (ppm) = 8.56 (s, 1 H), 7.33-7.08 (m, 102 H), 5.24-5.02 (m, 6 H), 4.94-4.88 (m, 4 H), 4.69-4.23 (m, 39 H), 4.05-3.84 (m, 24 H), 3.74-3.71 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.65-3.54 (m, 8 H), 3.49-3.40 (m, 5 H), 3.36-3.28 (m, 2 H).

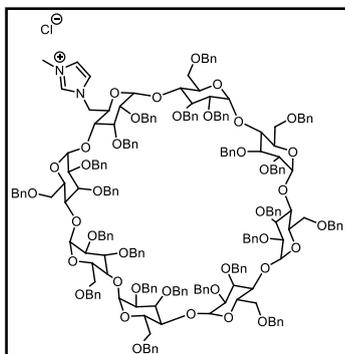
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN , 150 MHz): δ (ppm) = 140.8, 140.7, 140.4, 140.3, 140.2, 140.1, 140.0, 139.9, 139.4, 138.7, 134.0, 130.9, 129.9-128.5, 125.0, 124.4, 100.7, 100.6, 100.2, 99.9, 99.6, 99.5, 82.1, 80.7, 76.7, 76.4, 76.3, 74.5, 74.3, 74.1, 74.0, 73.9, 73.8, 73.6, 73.4, 73.2, 73.1, 72.2, 71.0, 70.9, 70.7, 70.6, 70.5, 50.8, 37.4.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3028, 2864, 1495, 1452, 1355, 1207, 1091, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{186}\text{H}_{195}\text{N}_2\text{O}_{35}^+$ 3000.3586, gefunden: 3000.3568.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-tricoso-O-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins (2.25)

KM-318.2



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.4 durchgeführt. Die Verbindung **2.24** (3.00 g, 0.88 mmol, 1 eq.) wurde in DMF (26.4 mL) gelöst und *N*-Methylimidazol (0.7 mL, 8.70 mmol, 10 eq.) dazu getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei 100 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.25** (2.55 g, 0.73 mmol, 84%) als bräunlicher Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 500 MHz): δ (ppm) = 8.62 (s, 1 H), 7.30-7.11 (m, 115 H), 7.01 (s, 2 H), 5.29-5.22 (m, 6 H), 5.12-4.86 (m, 10 H), 4.67-4.59 (m, 11 H), 4.54-4.31 (m, 30 H), 4.02-3.83 (m, 30 H), 3.71 (s, 3 H), 3.61-3.43 (m, 15 H).

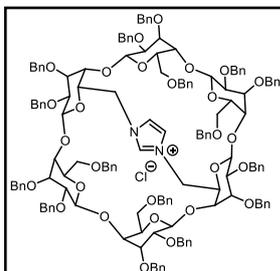
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN , 126 MHz): δ (ppm) = 140.3, 140.2, 140.1, 139.7, 139.6, 139.4, 138.9, 138.3, 129.5-128.1, 100.4, 99.6, 98.8, 81.8, 81.6, 76.0, 75.9, 74.1, 73.9, 73.8, 73.7, 73.6, 73.5, 22.9, 72.9, 72.6, 72.5, 72.4, 72.2, 36.9.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3028, 2864, 1673, 1495, 1452, 1357, 1207, 1092, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{213}\text{H}_{222}\text{N}_2\text{O}_{39}^+$ 3432.5523, gefunden: 3432.5328.

Synthese des 2^A2^D-dideoxy-2^A2^D-imidazolium-2^B,2^C,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-hexadeca-*O*-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrins (**2.30**)

KM-LS-04, KM-345



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.5 durchgeführt. Die Verbindung **2.29** (2.00 g, 0.78 mmol, 1 eq.) wurde in DMF (23.4 mL) gelöst und Imidazol (1.06 g, 25.6 mmol, 20 eq.) dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei 120 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.30** (1.44 g, 0.58 mmol, 74%) als gelblicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 500 MHz): δ (ppm) = 9.19 (s, 1 H), 7.43-7.08 (m, 72 H), 7.01 (d, J = 0.1 Hz, 2 H), 6.97-6.95 (m, 3 H), 6.87-6.84 (m, 5 H), 5.67 (d, J = 3.6 Hz, 2 H), 5.40 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 5.10 (d, J = 10.4 Hz, 2 H), 4.86-4.29 (m, 34 H), 4.18-3.86 (m, 14 H), 3.76-3.68 (m, 6 H), 3.58-5.53 (m, 4 H), 3.47 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 2 H), 3.39 (dd, J = 9.8, 3.2 Hz, 2 H), 3.26 (d, J = 10.4 Hz, 2 H), 3.12 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 126 MHz): δ (ppm) = 140.5, 140.3, 140.2, 140.0, 139.8, 139.5, 139.4, 139.2, 129.8-128.1, 125.7, 99.3, 99.0, 98.4, 82.7, 82.2, 81.7, 80.8, 80.5, 78.6, 77.6, 77.4, 76.9, 75.2, 74.9, 74.7, 74.4, 74.3, 74.1, 73.5, 73.3, 71.6, 71.5, 69.5, 54.2.

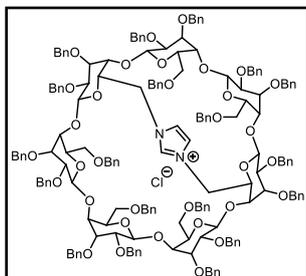
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3029, 2921, 1666, 1496, 1452, 1383, 1353, 1207, 1090, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₁₅₁H₁₅₇N₂O₂₈⁺ 2447.0917, gefunden: 2447.0917.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des 2^{A2D}-dideoxy-2^{A2D}-imidazolium-2^B,2^C,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,-6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-nonadeca-O-(phenylmethyl)-β-Cyclodextrins (2.33)

KM-347



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.5 durchgeführt. Die Verbindung **2.32** (1.50 g, 0.50 mmol, 1 eq.) wurde in DMF (15.0 mL) gelöst und Imidazol (0.68 mL, 9.99 mmol, 20 eq.) dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei 120 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.33** (1.16 g, 0.40 mmol, 80%) als gelblicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 500 MHz): δ (ppm) = 9.47 (s., 1 H), 7.41-6.82 (m, 97 H), 5.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 5.41 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 5.31 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 5.21 (d, *J* = 10.6 Hz, 2 H), 5.08 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 4.99 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 4.90-4.30 (m, 37 H), 4.14-3.37 (m, 37 H), 3.32-3.29 (m, 2 H), 3.21 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 3.13 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 2.88-2.77 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 126 MHz): δ (ppm) = 141.1, 141.0, 140.7, 140.5, 140.2, 140.0, 139.9, 139.8, 139.7, 139.6, 139.4, 139.2, 130.0-128.2, 125.3, 124.9, 121.7, 100.5, 98.6, 97.7, 97.4, 83.4, 82.9, 82.4, 82.3, 81.9, 81.7, 81.4, 81.0, 80.7, 80.3, 79.1, 77.5, 76.8, 75.5, 75.3, 74.4, 74.2, 74.0, 73.8, 73.5, 73.0, 72.3, 70.9, 70.8, 70.61, 69.4, 69.1, 53.1, 33.9.

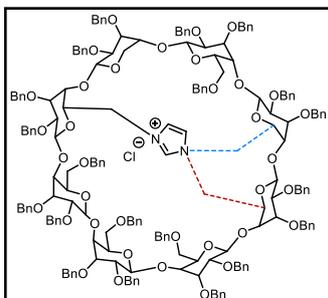
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2922, 1738, 1495, 1452, 1358, 1207, 1093, 1036, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₁₇₈H₁₈₅N₂O₃₃⁺ 2878.2854, gefunden: 2878.2797.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des Regioisomerengemisches aus 2^{A2D}-dideoxy-2^{A2D}-imidazolium- und des 2^{A2E}-dideoxy-2^{A2E}-imidazolium-2^B,2^C,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-docosa-*O*-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrin (2.44**)**

KM-356



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.5 durchgeführt. Die Verbindung **2.43** (2.00 g, 0.58 mmol, 1 eq.) wurde in DMF (17.4 mL) gelöst und Imidazol (0.79 g, 11.6 mmol, 20 eq.) dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei 120 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.44** (1.43 g, 0.43 mmol, 74%) als gelblicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 500 MHz): δ (ppm) = 9.19 (s, 1 H), 7.42-7.6.96 (m, 112 H), 5.62 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 5.35-5.14 (m, 6 H), 5.04 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 4.94-4.31 (m, 44 H), 4.19-3.70 (m, 30 H), 3.63-3.38 (m, 14 H), 3.20-3.01 (m, 3 H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 126 MHz): δ (ppm) = 140.7, 140.5, 140.4, 140.3, 139.7, 139.6, 139.5, 139.4, 139.1, 139.0, 129.6-127.7, 125.2, 124.6, 99.7, 99.5, 99.1, 98.4, 97.5, 94.7, 82.5, 81.9, 81.5, 81.4, 81.3, 81.1, 80.8, 80.4, 80.3, 77.6, 77.3, 74.8, 74.3, 74.2, 74.1, 74.0, 73.9, 73.9, 73.8, 73.6, 73.5, 73.3, 73.1, 72.8, 72.7, 72.4, 71.3, 70.8, 70.4, 69.1, 52.2, 36.6.

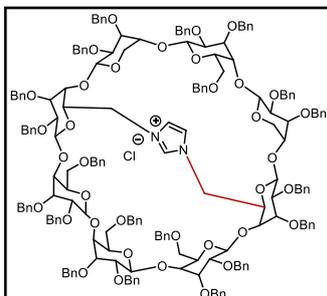
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2867, 1495, 1452, 1358, 1207, 1092, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₂₀₅H₂₁₃N₂O₃₈⁺ 3310.3791, gefunden: 3310.3791.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des 2^A2^E-dideoxy-2^A2^E-imidazolium-2^B,2^C,2^E,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-docosa-*O*-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins (2.41)

KM-330



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.5 durchgeführt. Die Verbindung **2.49** (0.80 g, 0.23 mmol, 1 eq.) wurde in DMF (6.9 mL) gelöst und Imidazol (0.32 g, 4.66 mmol, 20 eq.) dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei 120 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.41** (0.31 g, 0.09 mmol, 40%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.42 -7.12 (m, 104 H), 7.03-6.74 (m, 8 H), 5.62 (d, J = 3.1 Hz, 2 H), 5.27-5.19 (m, 6 H), 4.95-4.91 (m, 6 H), 4.86(d, J = 10.8 Hz, 2 H), 4.77-4.72 (m, 4 H), 4.66 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 4.60-4.38 (m, 30 H), 4.33 (d, J = 12.5 Hz, 2 H), 4.13-4.12 (m, 2 H), 3.99-3.74 (m, 26 H), 3.65-3.58 (m, 6 H), 3.51-3.47 (m, 4 H), 3.41-3.38 (m, 4 H), 3.13 (d, J = 10.6 Hz, 2 H), 3.02-3.00 (m, 2 H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 151 MHz): δ (ppm) = 140.6, 140.5, 140.3, 139.8, 139.6, 139.2, 139.0, 129.6-128.2, 125.3, 99.8, 99.5, 99.2, 94.7, 82.5, 81.9, 81.4, 81.2, 80.9, 80.5, 80.4, 77.6, 77.3, 74.9, 74.2, 74.1, 74.0, 73.6, 73.5, 73.3, 72.9,72.5, 72.4, 71.3, 70.8, 70.4, 69.2, 52.2.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2921, 1559, 1495, 1452, 1358, 1206, 1038, 1025.

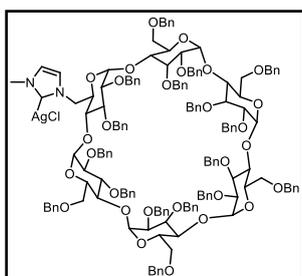
HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₂₀₅H₂₁₃N₂O₃₈⁺ 3310.3791, gefunden: 3310.3791.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese Cyclodextrin-basierter Metallkomplexe

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-O-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrin-Silberchlorids (**2.45**)

KM-397



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.6 durchgeführt. Die Verbindung **2.16** (200 mg, 76.7 μ mol, 1 eq.) wurde in DCM (10 mL) gelöst und Ag₂O (88.9 mg, 384 μ mol, 5 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.45** (205 mg, 75.6 μ mol, 99%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 700 MHz): δ (ppm) = 7.32-7.06 (m, 85 H), 6.97-6.91 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.13-5.00 (m, 11 H), 4.09 (s, 1 H), 4.79-4.74 (m, 4 H), 4.71 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 4.60 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 4.53-4.36 (m, 20 H), 4.31-4.20 (m, 7 H), 4.11 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.06-3.82 (m, 14 H), 3.77-3.75 (m, 2 H), 3.70 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.53 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.47-3.33 (m, 9 H), 3.23 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 10.9 Hz, 1 H).

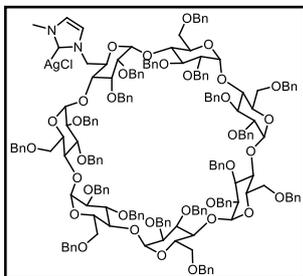
¹³C-NMR (CD₃CN, 176 MHz): δ (ppm) = 141.1, 141.0, 140.9, 140.2, 140.1, 140.0, 139.9, 130.8, 129.8-128.2, 100.8, 100.6, 100.4, 100.0, 99.9, 82.1, 82.0, 81.9, 81.8, 81.5, 81.3, 81.1, 80.6, 80.5, 80.2, 76.8, 76.5, 76.2, 75.9, 74.6, 74.3, 74.2, 74.0, 73.8, 73.7, 73.2, 73.1, 72.9, 72.7, 72.6, 71.6, 70.9, 70.8, 69.7, 55.7, 39.6.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2922, 1604, 1495, 1452, 1354, 1207, 1091, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₁₅₉H₁₆₆AgN₂O₂₉⁺ 2674.0622, gefunden: 2674.0622

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-eicosa-O-(phenylmethyl)-β-Cyclodextrins-Silberchlorids (2.48)

KM-406



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.6 durchgeführt. Die Verbindung **2.21** (200 mg, 65.8 μmol, 1 eq.) wurde in DCM (8.5 mL) gelöst und Ag₂O (76.3 mg, 329 μmol, 5 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.48** (198 mg, 62.9 μmol, 96%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.33-7.03 (m, 100 H), 6.96-6.91 (m, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 5.21-4.88 (m, 11 H), 4.80 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H), 4.63-4.30 (m, 38 H), 4.19-4.18 (m, 2 H), 4.09 (d, *J* = 10.1 Hz, 3 H), 4.00-3.55 (m, 28 H), 3.46-3.40 (m, 5 H), 3.39-3.28 (m, 3 H), 3.09-3.08 (m, 1 H).

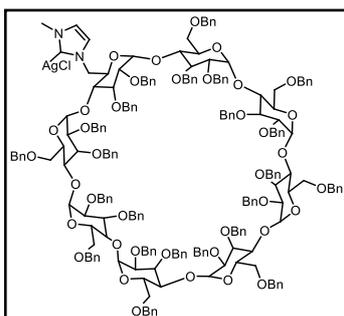
¹³C-NMR (CD₃CN, 151 MHz): δ (ppm) = 141.0, 140.8, 140.7, 140.4, 140.1, 140.0, 139.9, 139.7, 129.8-128.3, 100.3, 99.8, 99.5, 99.4, 82.2, 82.1, 81.8, 80.4, 77.0, 76.7, 74.6, 74.4, 74.3, 74.1, 73.9, 73.7, 73.6, 73.1, 73.0, 72.9, 72.3, 71.0, 70.8, 70.7, 39.4.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2921, 1495, 1452, 1355, 1259, 1207, 1090, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₁₈₆H₁₉₄AgN₂O₂₈⁺ 3106.2564, gefunden: 3106.2427.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-tricoso-O-(phenylmethyl)-γ-Cyclodextrin-Silberchlorids (2.51)

KM-405



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.6 durchgeführt. Die Verbindung **2.25** (200 mg, 57.6 μmol, 1 eq.) wurde in DCM (7.5 mL) gelöst und Ag₂O (66.8 mg, 288 μmol, 5 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.53** (196 mg, 54.8 μmol, 95%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 700 MHz): δ (ppm) = 7.34-7.07 (m, 115 H), 6.87 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 5.20-5.10 (m, 6 H), 5.03-4.99 (m, 4 H), 4.95 (d, $J = 10.9$ Hz, 2 H), 4.85 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 4.78 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 4.65-4.32 (m, 41 H), 4.21-4.09 (m, 3 H), 4.01-3.78 (m, 23 H), 3.75-3.70 (m, 3 H), 3.62-3.53 (m, 7 H), 3.49-3.41 (m, 7 H), 3.37 (s, 3 H), 3.20 (s, 2 H).

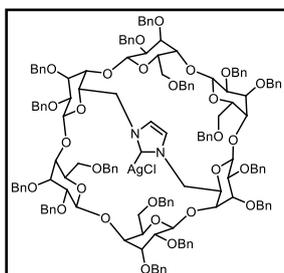
¹³C-NMR (CD₃CN, 176 MHz): δ (ppm) = 140.7, 140.6, 140.5, 140.3, 140.0, 139.9, 139.8, 139.7, 129.8-128.4, 100.1, 99.8, 99.6, 99.5, 99.1, 99.0, 82.2, 82.1, 81.8, 80.9, 80.6, 76.7, 76.5, 76.2, 76.1, 74.4, 74.2, 74.1, 74.0, 73.9, 73.8, 73.3, 73.0, 72.9, 72.3, 71.3, 70.9, 70.7, 70.5, 69.7, 53.8, 39.4.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2961, 1604, 1495, 1452, 1357, 1258, 1207, 1090, 1024.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₂₁₃H₂₂₂AgN₂O₃₉⁺ 3538.4501, gefunden: 3538.4307.

Synthese des 2^A2^D-dideoxy-2^A2^D-imidazolium-2^B,2^C,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-hexadeca-*O*-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrin-Silberchlorids (**2.54**)

KM-410



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.6 durchgeführt. Die Verbindung **2.30** (200 mg, 80.5 μ mol, 1 eq.) wurde in DCM (10.5 mL) gelöst und Ag₂O (93.3 mg, 402 μ mol, 5 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.54** (202 mg, 78.0 μ mol, 97%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.39-7.37 (m, 4 H), 7.33-7.08 (m, 60 H), 7.07-7.01 (m, 6 H), 6.95-6.92 (m, 4 H), 6.78-6.75 (m, 6 H), 6.69-6.67 (m, 2 H), 5.68-5.63 (m, 6 H), 5.35 (d, $J = 11.2$ Hz, 2 H), 5.17 (d, $J = 11.0$ Hz, 2 H), 5.05 (d, $J = 12.5$ Hz, 2 H), 4.97 (dd, $J = 10.3, 7.2$ Hz, 2 H), 4.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 2 H), 4.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 2 H), 4.69-4.56 (m, 13 H), 4.50-4.45 (m, 6 H), 4.38-4.32 (m, 4 H), 4.21-4.18 (m, 4 H), 4.14 (dd, $J = 9.6, 7.9$ Hz, 2 H), 4.07 (d, $J = 12.1$ Hz, 2 H), 3.94-3.89 (m, 8 H), 3.86-3.79 (m, 4 H), 3.71 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 3.63 (dd, $J = 9.9, 7.8$ Hz, 2 H), 3.53 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 2 H), 3.40-3.36 (m, 4 H), 3.09 (dd, $J = 11.0, 3.5$ Hz, 2 H), 2.91 (d, $J = 10.5$ Hz, 2 H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 151 MHz): δ (ppm) = 141.9, 141.1, 140.8, 140.3, 140.2, 139.8, 139.7, 129.8-127.6, 124.6, 124.5, 99.9, 99.2, 98.2, 83.7, 83.3, 83.0, 82.7, 82.2, 80.6, 78.0, 77.9, 77.8, 77.0, 75.3, 75.0, 74.3, 74.2, 74.1, 73.5, 73.4, 72.8, 72.5, 72.4, 72.0, 69.1, 55.6, 55.0, 36.9.

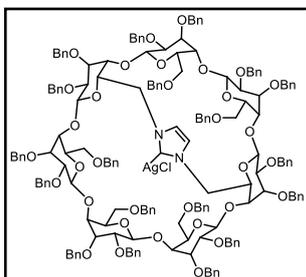
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2961, 1495, 1452, 1357, 1259, 1207, 1092, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₁₅₁H₁₅₆AgN₂O₂₈⁺ 2551.9890, gefunden: 2551.9685.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des 2^A2^D-dideoxy-2^A2^D-imidazolium-2^B,2^C,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,-3^G6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-nonadeca-*O*-(phenylmethyl)- β -Cyclodextrin-Silberchlorids (2.57**)**

KM-401



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.6 durchgeführt. Die Verbindung **2.33** (200 mg, 68.6 μ mol, 1 eq.) wurde in DCM (8.92 mL) gelöst und Ag₂O (79.5 mg, 343 μ mol, 5 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.57** (181 mg, 59.9 μ mol, 87%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.37-6.99 (m, 92 H), 6.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 6.86-6.82 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H); 5.84-5.83 (m, 1 H), 5.78 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H), 5.62 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 5.35 (d, *J* = 11.4 Hz, 2 H), 5.24-5.16 (m, 4 H), 4.95 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.89-4.35 (m, 39 H), 4.26-4.21 (m, 2 H), 4.14-4.06 (m, 3 H), 4.02-3.95 (m, 4 H), 3.89-3.86 (m, 4 H), 3.82-3.61 (m, 13 H), 3.54-3.42 (m, 6 H), 3.34-3.27 (m, 3 H), 3.09 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 2.96 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H), 2.78 (dd, *J* = 11.0, 3.1 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 151 MHz): δ (ppm) = 142.1, 141.4, 141.2, 141.1, 141.0, 140.3, 140.2, 140.1, 140.0, 139.7, 139.6, 129.9-127.9, 124.8, 123.7, 100.9, 100.4, 99.8, 98.4, 98.3, 98.2, 97.7, 83.6, 82.8, 82.7, 82.6, 82.3, 81.7, 81.6, 81.3, 81.0, 80.9, 80.8, 80.6, 80.3, 78.6, 78.5, 77.6, 77.5, 77.2, 77.1, 76.7, 75.7, 75.5, 75.1, 74.7, 74.4, 74.3, 74.2, 74.0, 73.9, 73.7, 73.6, 73.3, 72.7, 72.4, 71.5, 71.1, 71.0, 69.6, 69.1, 56.3, 54.2.

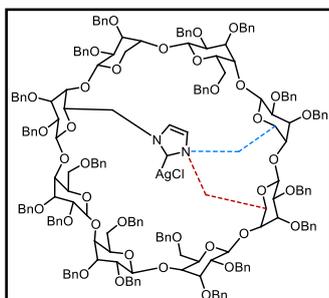
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2921, 1604, 1495, 1452, 1355, 1314, 1259, 1207, 1092, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₁₇₈H₁₅₈AgN₂O₃₃⁺ 2986.1939, gefunden: 2986.1965.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des Regioisomerengemisches aus 2^{A2D}-dideoxy-2^{A2D}-imidazolium- und 2^{A2E}-dideoxy-2^{A2E}-imidazolium-2^B,2^C,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-docosa-*O*-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins-Silberchlorids (2.60)

KM-381



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.6 durchgeführt. Die Verbindung **2.44** (200 mg, 59.7 μ mol, 1 eq.) wurde in DCM (7.76 mL) gelöst und Ag₂O (69.2 mg, 299 μ mol, 5 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.60** (175 mg, 50.6 μ mol, 85%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.44-7.10 (m, 110 H), 6.45 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 5.79-5.78 (m, 1 H), 5.64-5.62 (m, 1 H), 5.35-5.15 (m, 5 H), 5.07-5.03 (m, 2 H), 4.89-4.83 (m, 3 H), 4.74-4.71 (m, 3 H), 4.64-4.37 (m, 36 H), 4.25-4.14 (m, 3 H), 4.07-3.61 (m, 33 H), 3.59-3.27 (m, 14 H), 3.18 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 3.01 (d, J = 10.9 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 151 MHz): δ (ppm) = 141.5, 141.3, 141.2, 141.1, 141.0, 140.9, 140.4, 140.3, 140.2, 140.1, 140.0, 139.9, 139.8, 139.6, 130.0-128.0, 101.0, 100.4, 99.7, 99.6, 99.2, 98.2, 97.9, 95.4, 83.5, 83.1, 82.4, 82.3, 81.8, 81.6, 81.4, 81.1, 81.2, 81.1, 80.9, 80.6, 80.1, 77.8, 77.7, 77.4, 76.9, 76.3, 76.1, 75.3, 74.6, 74.5, 74.4, 74.3, 74.2, 74.1, 73.9, 73.8, 73.7, 73.6, 73.3, 73.1, 73.0, 72.8, 72.7, 72.6, 71.8, 71.6, 71.4, 71.2, 70.8, 70.3, 69.8, 54.7, 33.0.

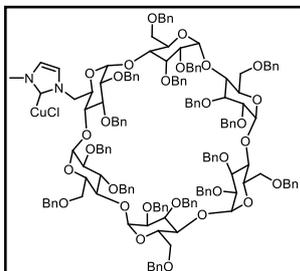
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2922, 1496, 1453, 1359, 1260, 1207, 1092, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+Na₂]²⁺: C₂₀₅H₂₁₃AgClN₂Na₂O₃₈²⁺ 1750.1694, gefunden: 1750.2994.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-O-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrin-Kupferchlorids (2.46)

KM-396



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.7 durchgeführt. Die Verbindung **2.16** (200 mg, 76.8 μ mol, 1 eq.) wurde in Dioxan (9.98 mL) gelöst und Cu₂O (110 mg, 768 μ mol, 10 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 100 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.46** (174 mg, 65.2 μ mol, 85%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.29-7.06 (m, 85 H), 6.96 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.18-5.14 (m, 3 H), 5.10-5.07 (m, 4 H), 5.04-5.01 (m, 4 H), 4.91-4.90 (m, 1 H), 4.81-4.77 (m, 5 H), 4.73-4.69 (m, 2 H), 4.50-4.35 (m, 21 H), 4.24-4.20 (m, 5 H), 4.17-4.14 (m, 3 H), 4.08-3.99 (m, 8 H), 3.85-3.85 (m, 6 H), 3.80-3.70 (m, 3 H), 3.64-3.57 (m, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 3.43-3.32 (m, 6 H), 3.19-3.18 (m, 1 H), 3.12 (d, J = 10.4 Hz, 1 H).

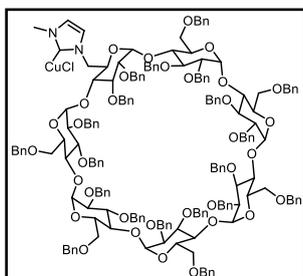
¹³C-NMR (CD₃CN, 151 MHz): δ (ppm) = 141.3, 141.1, 141.0, 140.2, 140.1, 140.0, 139.9, 129.7-128.1, 101.2, 101.0, 100.9, 100.7, 100.2, 84.9, 82.2, 82.1, 82.0, 81.8, 81.7, 81.4, 81.3, 81.2, 80.5, 80.3, 80.2, 76.9, 76.8, 76.7, 76.6, 76.2, 75.9, 74.6, 74.3, 74.2, 74.1, 73.9, 73.7, 73.6, 73.1, 72.9, 72.8, 72.7, 71.4, 70.9, 70.7, 69.6, 61.4, 53.8, 39.2.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2921, 1495, 1452, 1354, 1260, 1206, 1091, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₁₅₉H₁₆₆CuN₂O₂₉⁺ 2630,6080, gefunden: 2630.0767.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-eicosa-O-(phenylmethyl)- β -Cyclodextrins-Kupferchlorids (2.49)

KM-375



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.7 durchgeführt. Die Verbindung **2.21** (200 mg, 65.8 μ mol, 1 eq.) wurde in Dioxan (8.55 mL) gelöst und Cu₂O (94.2 mg, 658 μ mol, 10 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 100 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.49** (168 mg, 54.2 μ mol, 82%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 700 MHz): δ (ppm) = 7.33-7.07 (m, 100 H), 6.25 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.10 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 5.54 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.21 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 5.17-5.16 (m, 1 H), 5.13 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 5.04-4.88 (m, 6 H), 4.65-4.55 (m, 8 H), 4.53-4.47 (m, 8 H); 4.46-4.35 (m, 17 H), 4.12-4.11 (m, 1 H), 4.09-4.06 (m, 2 H), 4.04-4.02 (m, 2 H), 3.98-3.75 (m, 25 H), 3.67 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1 H), 3.63-3.56 (m, 4 H), 3.53 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 3.50 (dd, J = 9.2, 3.4 Hz, 1 H), 3.44-3.34 (m, 7 H), 2.99 (m, 3 H).

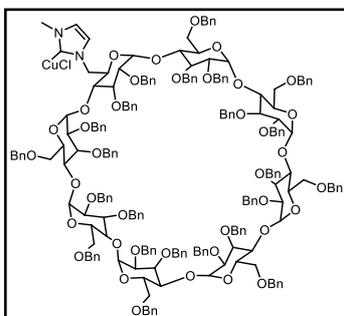
¹³C-NMR (CD₃CN, 176 MHz): δ (ppm) = 140.8, 140.7, 140.6, 140.1, 140.0, 139.9, 129.8-128.4, 112.7, 112.4, 99.7, 99.6, 99.5, 99.3, 99.1, 98.9, 82.2, 82.0, 81.7, 80.8, 80.7, 80.6, 80.5, 80.4, 80.0, 79.8, 76.6, 75.5, 76.3, 76.2, 74.4, 74.3, 74.2, 74.1, 74.0, 73.9, 73.6, 73.1, 73.0, 72.9, 72.8, 72.4, 70.8, 70.7, 70.5, 70.2, 45.6, 31.0.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2921, 1604, 1495, 1452, 1355, 1259, 1207, 1090, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+H]⁺: C₁₈₆H₁₉₈ClCuN₃O₃₄⁺ 3116.2869, gefunden: 3316.3446.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-tricoso-O-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrin-Kupferchlorids (2.52)

KM-388



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.7 durchgeführt. Die Verbindung **2.25** (200 mg, 57.6 μ mol, 1 eq.) wurde in Dioxan (7.49 mL) gelöst und Cu₂O (82.5 mg, 576 μ mol, 10 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 100 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.53** (80.5 mg, 56.5 μ mol, 98%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.33-7.08 (m, 115 H), 6.80 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 5.29-5.28 (m, 1 H), 5.20-5.10 (m, 6 H), 5.02-4.95 (m, 6 H), 4.87 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.85 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.65-4.33 (m, 41 H), 4.15-4.14 (m, 2 H), 3.99-3.79 (m, 26 H), 3.76-3.70 (m, 3 H), 3.66-3.53 (m, 7 H), 3.48-3.43 (m, 9 H), 3.35 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 3 H), 3.20 (s, 1 H).

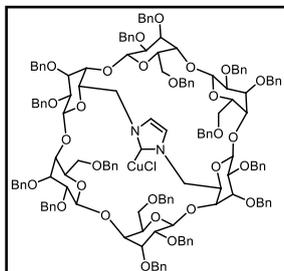
¹³C-NMR (CD₃CN, 151 MHz): δ (ppm) = 140.8, 140.7, 140.6, 140.5, 140.3, 140.1, 140.0, 139.9, 139.7, 129.8-128.4, 100.1, 99.9, 99.6, 99.5, 99.1, 82.2, 82.1, 81.9, 81.8, 80.9, 80.1, 80.6, 76.7, 76.6, 76.3, 76.2, 74.4, 74.2, 74.1, 74.0, 73.9, 73.8, 73.2, 73.0, 72.9, 72.8, 72.7, 71.2, 70.9, 70.8, 70.7, 70.5, 69.8, 38.9.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2961, 1495, 1452, 1356, 1259, 1207, 1091, 1024.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₂₁₃H₂₂₂CuN₂O₃₉⁺ 3494.4746, gefunden: 3494.4541.

Synthese des 2^A2^D-dideoxy-2^A2^D-imidazolium-2^B,2^C,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-hexadeca-*O*-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrin-Kupferchlorids (**2.55**)

KM-407



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.7 durchgeführt. Die Verbindung **2.30** (200 mg, 80.5 μ mol, 1 eq.) wurde in Dioxan (10.5 mL) gelöst und Cu₂O (115 mg, 805 μ mol, 10 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 100 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.55** (202 mg, 79.3 μ mol, 99%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.39-7.22 (m, 40 H), 7.15-7.07 (m, 29 H), 7.05-7.01 (m, 6 H), 6.92-6.89 (m, 4 H), 6.76-6.73 (m, 6 H), 6.64-6.62 (m, 2 H), 5.78 (t, J = 10.1 Hz, 6 H), 5.65 (d, J = 3.5 Hz, 2 H), 5.62 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 5.17 (dd, J = 19.2, 11.0 Hz, 4 H), 5.07-5.02 (m, 4 H), 4.90 (d, J = 3.3 Hz, 2 H), 4.74 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 4.67-4.64 (m, 7 H), 4.62-4.59 (m, 4 H), 4.49-4.46 (m, 6 H), 4.37-4.31 (m, 4 H), 4.22-4.14 (m, 6 H), 4.07 (d, J = 12.1 Hz, 2 H), 4.04-4.03 (m, 2 H), 3.98-3.90 (m, 6 H), 3.85-3.83 (m, 2 H), 3.78-3.70 (m, 4 H), 3.62 (dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 2 H), 3.50 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 2 H), 3.40 (dd, J = 10.0, 3.3 Hz, 2 H), 3.37 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 2 H), 3.09 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 2 H), 2.91 (d, J = 10.5 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 151 MHz): δ (ppm) = 141.6, 141.1, 140.8, 140.3, 140.2, 139.9, 139.7, 129.9-127.6, 124.0, 99.7, 99.2, 97.9, 83.0, 82.7, 81.9, 81.3, 80.6, 78.1, 77.8, 77.2, 75.3, 74.9, 74.3, 74.2, 74.1, 73.4, 73.1, 72.8, 72.0, 69.2, 54.9.

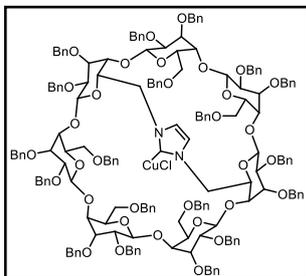
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2921, 1495, 1452, 1355, 1259, 1207, 1092, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+NH₄]⁺: C₁₅₁H₁₆₁ClCuN₃O₂₈⁺ 2562.0246, gefunden: 2562.0114.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des **2^A2^D-dideoxy-2^A2^D-imidazolium-2^B,2^C,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,-6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-nonadeca-O-(phenylmethyl)-β-Cyclodextrin-Kupferchlorids (2.58)**

KM-390



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.7 durchgeführt. Die Verbindung **2.33** (200 mg, 68.6 μmol , 1 eq.) wurde in Dioxan (8.92 mL) gelöst und Cu_2O (98.2 mg, 686 μmol , 10 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 100 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.58** (193 mg, 64.8 μmol , 94%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.36-6.98 (m, 92 H), 6.91-6.88 (m, 2 H), 6.80-6.78 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H); 5.83-5.82 (m, 1 H), 5.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 5.60 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 5.41-5.35 (m, 2 H), 5.24-5.21 (m, 3 H), 5.16 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 4.94 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 4.87-4.81 (m, 5 H), 4.77-4.64 (m, 8 H), 4.59-4.33 (m, 25 H), 4.29-4.22 (m, 2 H), 4.13-4.11 (m, 2 H), 4.08-4.05 (m, 1 H), 4.01-3.94 (m, 5 H), 3.89-3.85 (m, 3 H), 3.82-3.60 (m, 13 H), 3.52-3.47 (m, 4 H), 3.44-3.40 (m, 2 H), 3.35-3.26 (m, 3 H), 3.08 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 2.95 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 2.79 (dd, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 151 MHz): δ (ppm) = 142.0, 141.4, 141.3, 141.2, 141.1, 140.4, 140.3, 140.2, 140.1, 140.0, 139.7, 139.6, 129.8-128.0, 124.3, 123.3, 100.9, 100.3, 99.8, 98.3, 98.0, 97.7, 83.6, 82.8, 82.4, 82.3, 81.8, 81.7, 81.4, 81.3, 81.1, 80.9, 80.4, 80.3, 78.7, 78.6, 77.5, 77.2, 77.1, 76.8, 75.7, 75.5, 75.2, 74.6, 74.3, 74.2, 74.1, 74.0, 73.9, 73.8, 73.7, 73.6, 73.5, 73.2, 73.1, 72.8, 72.7, 71.5, 71.0, 69.6, 69.2, 55.8, 53.9.

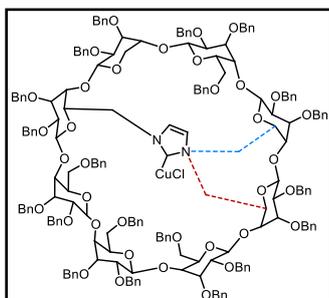
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2865, 1495, 1452, 1357, 1259, 1207, 1092, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: C₁₇₈H₁₈₅CuN₂O₃₃⁺ 2042.2184, gefunden: 2942.2046.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des Regioisomerengemisches aus 2^{A2D}-dideoxy-2^{A2D}-imidazolium- und 2^{A2E}-dideoxy-2^{A2E}-imidazolium-2^B,2^C,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-docosa-*O*-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins-Kupferchlorids (2.61)

KM-389



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.7 durchgeführt. Die Verbindung **2.44** (200 mg, 59.7 μ mol, 1 eq.) wurde in Dioxan (7.76 mL) gelöst und Cu₂O (85.5 mg, 597 μ mol, 10 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 100 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.61** (194 mg, 56.9 μ mol, 95%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.43-7.07 (m, 110 H), 6.47 (s, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 5.81-5.80 (m, 1 H), 5.68-5.67 (m, 1 H), 5.41-5.36 (m, 2 H), 5.31-5.22 (m, 3 H), 5.10-4.81 (m, 10 H), 4.75-4.35 (m, 38 H), 4.23-4.18 (m, 4 H), 4.05-3.35 (m, 34 H), 3.39-3.23 (m, 5 H), 3.08-3.04 (m, 1 H), 2.93-2.92 (m, 1 H).

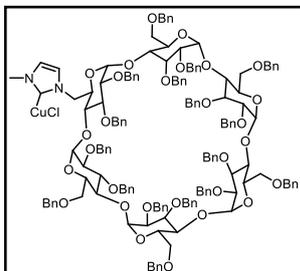
¹³C-NMR (CD₃CN, 151 MHz): δ (ppm) = 141.3, 141.2, 141.1, 140.3, 140.2, 140.1, 140.0, 139.9, 139.8, 139.7, 139.6, 130.0-128.0, 101.1, 99.6, 99.4, 99.2, 98.3, 98.0, 95.3, 83.4, 83.1, 82.4, 82.2, 81.9, 81.8, 81.7, 81.6, 81.5, 81.1, 81.2, 81.1, 81.0, 80.9, 80.7, 80.2, 77.7, 77.4, 76.9, 76.4, 76.2, 74.6, 74.5, 74.4, 74.3, 74.2, 74.1, 73.9, 73.8, 73.6, 73.3, 73.1, 72.8, 72.7, 72.0, 71.6, 71.2, 70.8, 70.3, 69.8, 69.4, 66.7, 56.6.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2961, 1495, 1452, 1358, 1258, 1207, 1091, 1024.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₁₅₁H₂₁₃CuN₂O₃₈⁺ 3374.4076, gefunden: 3374.3792.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-O-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrin-Kupferchlorids (2.46)

KM-566



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.8 durchgeführt. Die Verbindung **2.16** (200 mg, 76.8 μ mol, 1 eq.) wurde in DCM (8.55 mL) gelöst und CuCl (77.8 mg, 768 μ mol, 10 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.46** (157 mg, 59.9 μ mol, 78%) als weißer

Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 500 MHz): δ (ppm) = 7.33-7.06 (m, 85 H), 6.97 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.19-5.15 (m, 3 H), 5.11-5.06 (m, 4 H), 5.03-5.00 (m, 4 H), 4.88 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.82 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.80-4.76 (m, 3 H), 4.73-4.70 (m, 2 H), 4.50-4.34 (m, 21 H), 4.23-4.12 (m, 6 H), 4.08-3.69 (m, 19 H), 3.65-3.56 (m, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 3.43-3.40 (m, 1 H), 3.38-3.31 (m, 5 H), 3.17-3.04 (m, 2 H).

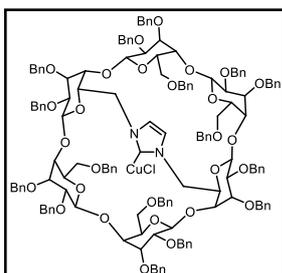
¹³C-NMR (CD₃CN, 126 MHz): δ (ppm) = 141.2, 141.1, 141.0, 140.2, 140.1, 140.0, 139.9, 129.7-128.0, 100.8, 100.2, 82.1, 82.0, 81.8, 81.4, 81.3, 81.2, 80.5, 80.4, 80.3, 80.1, 76.9, 76.8, 76.7, 76.6, 76.2, 75.8, 74.6, 74.2, 74.1, 74.0, 73.9, 73.7, 73.5, 73.1, 73.0, 72.9, 72.8, 72.7, 72.6, 70.8, 70.7, 69.5, 61.4, 53.8, 39.2.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2921, 1495, 1452, 1354, 1260, 1206, 1091, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₁₅₉H₁₆₆CuN₂O₂₉⁺ 2630,6080, gefunden: 2630.0767.

Synthese des 2^{A2D}-dideoxy-2^{A2D}-imidazolium-2^B,2^C,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-hexadeca-O-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrin-Kupferchlorids (2.55)

KM-564



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.8 durchgeführt. Die Verbindung **2.30** (200 mg, 80.5 μ mol, 1 eq.) wurde in DCM (10.5 mL) gelöst und CuCl (79.7 mg, 805 μ mol, 10 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte

das gewünschte Produkt **2.55** (168 mg, 66.0 μmol , 82%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 600 MHz): δ (ppm) = 7.39-7.36 (m, 4 H), 7.34-7.21 (m, 30 H), 7.15-7.07 (m, 28 H), 7.05-7.01 (m, 6 H), 6.92-6.89 (m, 4 H), 6.75-6.73 (m, 6 H), 6.64-6.62 (m, 2 H), 5.79-5.76 (m, 2 H), 5.65 (d, $J = 3.5$ Hz, 2 H), 5.61 (d, $J = 10.9$ Hz, 2 H), 5.17 (dd, $J = 19.1, 10.9$ Hz, 4 H), 5.07-5.01 (m, 4 H), 4.90 (d, $J = 3.2$ Hz, 2 H), 4.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 2 H), 4.67-4.59 (m, 13 H), 4.50-4.46 (m, 6 H), 4.37-4.32 (m, 4 H), 4.21-4.18 (m, 4 H), 4.15 (dd, $J = 9.7, 7.9$ Hz, 2 H), 4.07 (d, $J = 12.1$ Hz, 2 H), 4.02 (dd, $J = 9.7, 2.0$ Hz, 2 H), 3.97-3.90 (m, 6 H), 3.84 (d, $J = 10.6$ Hz, 2 H), 3.78-3.70 (m, 4 H), 3.62 (dd, $J = 9.9, 7.9$ Hz, 2 H), 3.50 (dd, $J = 10.4, 3.5$ Hz, 2 H), 3.41-3.36 (m, 4 H), 3.08 (dd, $J = 11.0, 3.4$ Hz, 2 H), 2.91 (d, $J = 10.5$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN , 151 MHz): δ (ppm) = 141.6, 141.1, 140.8, 140.3, 140.3, 140.2, 139.9, 139.7, 129.9-127.6, 124.0, 99.7, 99.2, 97.9, 83.0, 82.7, 81.9, 81.8, 81.3, 80.6, 78.1, 77.8, 77.2, 75.3, 74.9, 74.3, 74.2, 74.1, 73.4, 73.1, 72.8, 72.0, 69.2, 54.9.

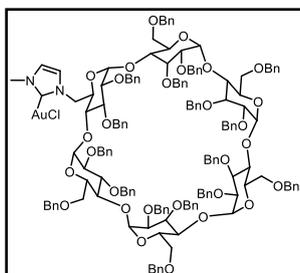
IR (Film): ν (cm^{-1}) = 30282921, 1495, 1452, 1355, 1259, 1207, 1092, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: $\text{C}_{151}\text{H}_{161}\text{ClCuN}_3\text{O}_{28}^+$ 2562.0246, gefunden: 2562.0114.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des **2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-O-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrin-Goldchlorids (2.47)**

KM-374



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.9 durchgeführt. Die Verbindung **2.16** (200 mg, 76.7 μmol , 1.7 eq.) wurde in DCM (9.97 mL) gelöst und Ag_2O (10.5 mg, 45.2 μmol , 1 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre über Celite filtriert. Dem Reaktionsgemisch wurde Dimethylsulfidgold(I)chlorid (21.6 mg, 72.2 μmol , 1.6 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.47** (194 mg, 69.2 μmol , 96%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 700 MHz): δ (ppm) = 7.32-7.06 (m, 85 H), 7.00 (d, J = 1.60 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 5.24-5.19 (m, 3 H), 5.13-5.09 (m, 3 H), 5.03-4.95 (m, 4 H), 4.85-4.72 (m, 8 H), 4.66-4.63 (m, 1 H), 4.41-4.25 (m, 24 H), 4.21-3.99 (m, 13 H), 3.91-3.75 (m, 11 H), 3.63-3.58 (m, 2 H), 3.52 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 3.40 (dd, J = 9.8, 3.2 Hz, 1 H), 3.36-3.33 (m, 2 H), 3.32-3.30 (m, 3 H).

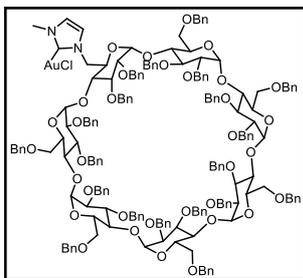
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN , 176 MHz): δ (ppm) = 171.5, 141.4, 141.3, 141.2, 141.1, 140.3, 140.1, 140.0, 139.9, 130.6, 129.8-128.0, 124.7, 123.0, 101.8, 101.5, 101.3, 101.1, 100.6, 100.4, 82.6, 82.3, 82.0, 81.9, 81.8, 81.7, 81.4, 81.3, 81.2, 80.6, 80.5, 80.0, 79.9, 76.2, 71.3, 71.1, 70.9, 70.7, 69.4, 53.9, 39.2.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3028, 2922, 1604, 1495, 1452, 1354, 1260, 1207, 1091, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{159}\text{H}_{166}\text{AuClN}_2\text{NaO}_{29}$ 2822.0823, gefunden: 2822.0458.

Synthese des 2^{A} - O -(1-methyl-1,3dihydro-2H-imidazol-2-ium)- 2^{B} , 2^{C} , 2^{D} , 2^{E} , 2^{F} , 2^{G} , 3^{A} , 3^{B} , 3^{C} , 3^{D} , 3^{E} , 3^{F} , 3^{G} , 6^{A} , 6^{B} , 6^{C} , 6^{D} , 6^{E} , 6^{F} , 6^{G} -eicosa- O -(phenylmethyl)- β -Cyclodextrins-Goldchlorids (2.50)

KM-393



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.9 durchgeführt. Die Verbindung **2.21** (200 mg, 65.8 μmol , 1.7 eq.) wurde in DCM (8.55 mL) gelöst und Ag_2O (9.3 mg, 38.7 μmol , 1 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre über Celite filtriert. Dem Reaktionsgemisch wurde Dimethylsulfidgold(I)chlorid (17.7 mg, 62.0 μmol , 1.6 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.50** (203 mg, 61.8 μmol , 99%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 600 MHz): δ (ppm) = 7.34-7.09 (m, 100 H), 7.03-6.99 (m, 4 H), 6.77 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 5.41 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 4.28 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.13-4.99 (m, 7 H), 4.87-4.78 (m, 4 H), 4.67-4.31 (m, 33 H), 4.28-4.10 (m, 7 H), 4.05-3.81 (m, 18 H), 3.77-3.56 (m, 8 H), 3.48-3.36 (m, 6 H), 3.34 (s, 3 H), 3.28 (dd, J = 9.8, 3.3 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN , 151 MHz): δ (ppm) = 171.8, 141.1, 141.0, 140.9, 140.8, 140.7, 140.4, 140.2, 140.1, 140.0, 139.9, 139.8, 129.8-128.1, 123.1, 100.7, 100.4, 99.8, 99.6, 99.3, 82.2, 81.6, 80.8, 80.5,

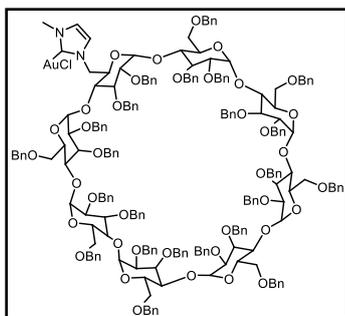
76.9, 75.9, 74.7, 74.4, 74.3, 74.2, 74.1, 74.0, 73.9, 73.8, 73.6, 73.5, 73.3, 73.1, 73.0, 72.9, 72.8, 72.3, 71.2, 71.0, 70.9, 70.7, 69.3, 66.7, 53.6, 38.9.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2962, 1495, 1452, 1355, 1258, 1207, 1088, 1015.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+NH₄]⁺: C₁₈₆H₁₉₉AuClN₃O₃₄⁺ 3250.3284, gefunden: 3250.2991.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-tricoso-O-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrin-Goldchlorids (2.53)

KM-329



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.9 durchgeführt. Die Verbindung **2.25** (200 mg, 57.6 μ mol, 1.7 eq.) wurde in DCM (7.49 mL) gelöst und Ag₂O (7.9 mg, 33.9 μ mol, 1 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre über Celite filtriert. Dem Reaktionsgemisch wurde Dimethylsulfidgold(I)chlorid (16.0 mg,

54.2 μ mol, 1.6 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.53** (196 mg, 53.5 μ mol, 99%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 700 MHz): δ (ppm) = 7.34-7.09 (m, 115 H), 6.77 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 5.28 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.22-5.19 (m, 4 H), 5.12 (dd, J = 10.8, 3.0 Hz, 2 H), 5.02-4.98 (m, 3 H), 4.94 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.90-4.89 (m, 2 H), 4.66-4.33 (m, 44 H), 4.25-4.16 (m, 2 H), 4.07-3.73 (m, 29 H), 3.71-3.69 (m, 3 H), 3.63-3.56 (m, 5 H), 3.49-3.40 (m, 6 H), 3.38 (s, 3 H), 3.34 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1 H).

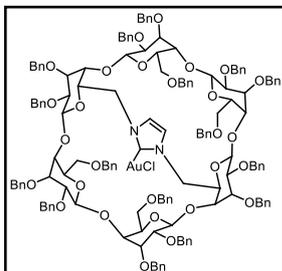
¹³C-NMR (CD₃CN, 176 MHz): δ (ppm) = 172.3, 140.9, 140.8, 140.7, 140.1, 140.0, 139.9, 139.8, 129.8-128.3, 100.1, 99.6, 98.3, 82.2, 82.0, 81.8, 80.6, 76.8, 76.2, 74.4, 74.2, 74.1, 74.0, 73.9, 73.8, 73.3, 73.1, 72.9, 72.8, 72.1, 71.2, 71.0, 70.9, 70.7, 70.6, 69.7, 53.5, 38.9.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2960, 1495, 1452, 1356, 1258, 1207, 1090, 1024.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+K]⁺: C₂₁₃H₂₂₃AuClKN₂O₃₉ 3705.4581, gefunden: 3705.4508.

Synthese des 2^{A2D}-dideoxy-2^{A2D}-imidazolium-2^B,2^C,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-hexadeca-*O*-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrin-Goldchlorids (2.56)

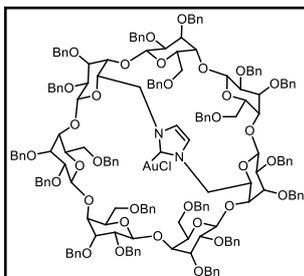
KM-LS-08



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.9 durchgeführt. Die Verbindung **2.30** (150 mg, 60.4 μ mol, 1.7 eq.) wurde in DCM (7.85 mL) gelöst und Ag₂O (8.35 mg, 35.5 μ mol, 1 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre über Celite filtriert. Dem Reaktionsgemisch wurde Dimethylsulfidgold(I)chlorid (16.9 mg, 56.8 μ mol, 1.6 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.56** nicht erhalten werden.

Synthese des 2^{A2D}-dideoxy-2^{A2D}-imidazolium-2^B,2^C,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-nonadeca-*O*-(phenylmethyl)- β -Cyclodextrin-Goldchlorids (2.59)

KM-394



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.9 durchgeführt. Die Verbindung **2.33** (200 mg, 68.6 μ mol, 1.7 eq.) wurde in DCM (8.92 mL) gelöst und Ag₂O (9.35 mg, 40.4 μ mol, 1 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre über Celite filtriert. Dem Reaktionsgemisch wurde Dimethylsulfidgold(I)chlorid (17.7 mg, 64.6 μ mol, 1.6 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.59** (200 mg, 64.3 μ mol, 99%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.40-6.96 (m, 95 H), 6.74 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.79-5.77 (m, 1 H), 5.58-5.51 (m, 1 H), 5.39 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 5.24-5.21 (m, 2 H), 5.10 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.91-4.88 (m, 3 H), 4.83-4.72 (m, 7 H), 4.67-4.34 (m, 29 H), 4.25-4.07 (m, 5 H), 3.98-3.61 (m, 26 H), 3.51-3.41 (m, 5 H), 3.34 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 2 H), 3.07 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 2.97 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 2.81-2.78 (m, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN , 151 MHz): δ (ppm) = 171.4, 141.8, 141.4, 141.1, 141.0, 140.3, 140.2, 140.1, 140.0, 139.7, 139.6, 130.0-127.9, 124.4, 123.6, 100.7, 100.4, 99.8, 98.2, 97.9, 97.5, 83.7, 83.4, 82.8, 82.3, 82.2, 81.7, 81.6, 81.5, 81.4, 81.0, 80.9, 80.8, 80.5, 80.3, 78.6, 77.6, 77.5, 77.3, 77.2, 77.0, 75.8, 75.5, 75.0, 74.5, 74.4, 74.3, 73.9, 73.8, 73.7, 73.5, 73.4, 73.3, 73.1, 72.9, 72.7, 72.0, 71.4, 71.0, 70.9, 69.6, 69.3, 55.6, 54.2, 34.0.

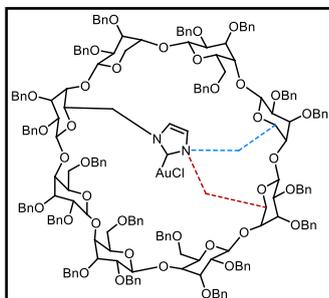
IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3028, 2919, 1495, 1452, 1357, 1259, 1207, 1092, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{178}\text{H}_{185}\text{AuClN}_2\text{NaO}_{33}^+$ 3133.2106, gefunden: 3133.1864.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des Regioisomerengemisches aus 2^{A2D}-dideoxy-2^{A2D}-imidazolium- und 2^{A2E}-dideoxy-2^{A2E}-imidazolium-2^B,2^C,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-docosa-*O*-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins-Goldchlorids (2.62)

KM-404



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.9 durchgeführt. Die Verbindung **2.44** (200 mg, 59.7 μmol , 1.7 eq.) wurde in DCM (7.76 mL) gelöst und Ag_2O (8.14 mg, 35.1 μmol , 1 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre über Celite filtriert. Dem Reaktionsgemisch wurde Dimethylsulfidgold(I)chlorid (16.6 mg,

56.2 μmol , 1.6 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.62** (199 mg, 56.0 μmol , 99%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 700 MHz): δ (ppm) = 7.42-6.96 (m, 110 H), 6.94-6.90 (m, 2 H), 5.65 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 5.41 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.31-5.21 (m, 3 H), 5.31-4.32 (m, 50 H), 4.20-4.18 (m, 3 H), 4.15-4.10 (m, 2 H), 4.03-3.43 (m, 35 H), 3.36-3.27 (m, 5 H), 3.07 (d, J = 10.9 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN , 176 MHz): δ (ppm) = 171.1, 170.7, 141.1, 140.5, 140.4, 140.3, 139.5, 139.4, 139.3, 139.2, 139.1, 139.0, 138.9, 138.8, 129.1-127.2, 123.2, 100.3, 99.3, 98.8, 98.6, 98.3, 97.3, 97.2, 94.4, 82.7, 82.3, 82.0, 81.6, 81.4, 81.1, 80.8, 80.7, 80.6, 80.5, 80.3, 80.1, 77.1, 77.0, 76.6,

76.5, 75.6, 74.3, 74.3, 73.8, 73.7, 73.6, 73.5, 73.4, 73.3, 73.2, 73.1, 73.0, 72.9, 72.8, 72.6, 72.3, 72.1, 71.9, 71.8, 71.2, 70.6, 70.2, 69.1, 68.7, 53.5, 36.1.

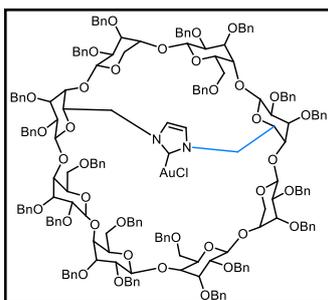
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2961, 2922, 1604, 1495, 1452, 1358, 1259, 1207, 1091, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₂₀₅H₂₁₂AuN₂O₃₈⁺ 3506.4378, gefunden: 3506.3850.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des 2^{A,D}-dideoxy-2^{A,D}-imidazolium-2^B,2^C,2^E,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-docosa-O-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins-Goldchlorids (2.63)

KM-513



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.9 durchgeführt. Die Verbindung **2.40** (200 mg, 59.7 μ mol, 1.7 eq.) wurde in DCM (7.76 mL) gelöst und Ag₂O (8.14 mg, 35.1 μ mol, 1 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre über Celite filtriert. Dem Reaktionsgemisch wurde Dimethylsulfidgold(I)chlorid (16.6 mg, 56.2 μ mol, 1.6 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.63** (198 mg, 56.0 μ mol, 99%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 700 MHz): δ (ppm) = 7.35-7.04 (m, 110 H), 6.94-6.90 (m, 1 H), 6.79-6.75 (m, 1 H), 5.78-5.77 (m, 1 H), 5.41-5.54 (m, 1 H), 5.31-5.21 (m, 3 H), 5.15-4.85 (m, 10 H), 4.77-4.31 (m, 38 H), 4.20-3.98 (m, 5 H), 3.94-3.65 (m, 15 H), 3.62-3.41 (m, 6 H), 3.37-3.26 (m, 4 H), 3.07 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 176 MHz): δ (ppm) = 171.5, 141.3, 141.2, 141.1, 140.3, 140.2, 140.1, 140.0, 139.9, 139.8, 139.7, 139.6, 129.9-128.0, 101.1, 99.4, 98.1, 98.0, 83.5, 82.4, 82.0, 81.9, 81.6, 81.5, 81.2, 80.9, 80.8, 80.2, 77.8, 76.4, 76.3, 74.6, 74.5, 74.4, 74.2, 74.1, 74.0, 73.9, 73.8, 73.6, 73.1, 72.9, 72.7, 70.8, 70.3, 69.5, 56.4, 53.9.

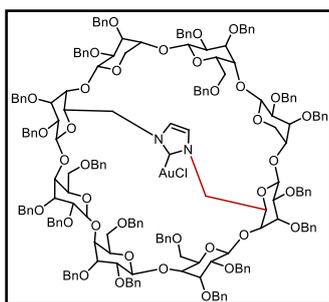
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2861, 1604, 1495, 1452, 1359, 1259, 1207, 1091, 1024.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M-Cl]^+$: $C_{205}H_{212}AuN_2O_{38}^+$ 3506.4378, gefunden: 3506.3850.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des 2^A2^E-dideoxy-2^A2^E-imidazolium-2^B,2^C,2^D,2^F,2^G,2^H,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,3^H,-6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-docosa-O-(phenylmethyl)- γ -Cyclodextrins-Goldchlorids (2.64)

KM-500



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.9 durchgeführt. Die Verbindung **2.41** (200 mg, 59.7 μ mol, 1.7 eq.) wurde in DCM (7.76 mL) gelöst und Ag_2O (8.14 mg, 35.1 μ mol, 1 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Argon-Atmosphäre über Celite filtriert. Dem Reaktionsgemisch wurde Dimethylsulfidgold(I)chlorid (16.6 mg,

56.2 μ mol, 1.6 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.64** (196 mg, 55.1 μ mol, 98%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.41-7.09 (m, 110 H), 6.94-6.92 (m, 2 H), 5.65 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 5.41 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 5.28 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 5.21 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 5.08 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 4.93 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 4.88-4.83 (m, 3 H), 4.79-4.77 (m, 2 H), 4.74 (m, 4 H), 4.62-4.60 (m, 3 H), 4.57-4.43 (m, 19 H), 4.38-4.36 (m, 5 H), 4.33-4.29 (m, 3 H), 4.20-4.09 (m, 5 H), 4.01-3.64 (m, 20 H), 3.54-3.42 (m, 8 H), 3.36-3.34 (m, 2 H), 3.30-3.25 (m, 3 H), 3.06 (d, J = 10.8 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 151 MHz): δ (ppm) = 171.8, 141.9, 141.3, 141.1, 140.3, 140.2, 140.1, 140.0, 139.8, 139.6, 129.9-128.0, 124.0, 100.1, 99.6, 99.1, 95.3, 83.1, 82.8, 82.2, 81.9, 81.6, 81.4, 81.3, 81.1, 80.7, 79.4, 78.0, 77.4, 77.3, 75.1, 74.3, 74.1, 73.8, 73.7, 73.6, 73.4, 72.7, 72.6, 72.0, 71.4, 71.0, 69.8, 54.3, 25.1

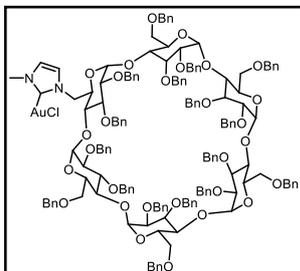
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2960, 2922, 1605, 1495, 1453, 1358, 1259, 1207, 1091, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[M-Cl]^+$: $C_{205}H_{212}AuN_2O_{38}^+$ 3506.4378, gefunden: 3506.3850.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-O-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrin-Goldchlorids (2.47)

KM-565



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.10 durchgeführt. Die Verbindung **2.16** (200 mg, 76.8 μ mol, 1 eq.) wurde in Acetonitril (8.55 mL) gelöst und AuCl (179 mg, 768 μ mol, 10 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.47** (146 mg, 52.2 μ mol, 68%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 500 MHz): δ (ppm) = 7.32-7.05 (m, 85 H), 7.00 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 5.25-5.20 (m, 3 H), 5.15-5.08 (m, 3 H), 5.02-5.00 (m, 2 H), 4.98 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 4.93 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.86-4.79 (m, 5 H), 4.74-4.72 (m, 2 H), 4.67-4.63 (m, 1 H), 4.49-4.00 (m, 40 H), 3.91-3.77 (m, 10 H), 3.60 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.52 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.30 (dd, J = 9.9, 3.1 Hz, 1 H), 3.36-3.29 (m, 5 H).

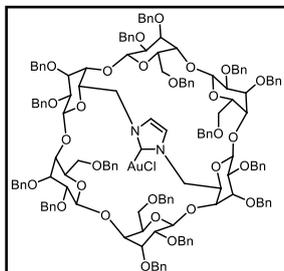
¹³C-NMR (CD₃CN, 126 MHz): δ (ppm) = 141.4, 141.3, 141.2, 141.1, 141.0, 140.2, 140.1, 140.0, 139.9, 139.8, 129.7-127.9, 123.0, 101.8, 101.5, 101.3, 101.1, 100.7, 100.3, 82.6, 82.3, 82.0, 81.8, 81.7, 81.3, 81.2, 81.1, 80.5, 80.4, 80.0, 77.1, 76.9, 76.8, 76.7, 76.1, 74.6, 74.2, 74.1, 74.0, 73.8, 73.6, 73.5, 73.4, 73.1, 73.0, 72.8, 72.6, 71.3, 71.1, 70.6, 69.3, 53.8, 39.1.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2922, 1604, 1495, 1452, 1354, 1260, 1207, 1091, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+Na]⁺: C₁₅₉H₁₆₆AuClN₂NaO₂₉ 2822.0823, gefunden: 2822.0458.

Synthese des 2^A2^D-dideoxy-2^A2^D-imidazolium-2^B,2^C,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-hexadeca-*O*-(phenylmethyl)- α -Cyclodextrin-Goldchlorids (**2.56**)

KM-512



Die Reaktion wurde gemäß AAV2.10 durchgeführt. Die Verbindung **2.30** (180 mg, 69.5 μ mol, 1 eq.) wurde in DCM (9.04 mL) gelöst und AuCl (80.7 mg, 347 μ mol, 5 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.56** (151 mg, 56.3 μ mol, 81%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 600 MHz): δ (ppm) = 7.39-7.37 (m, 4 H), 7.33-7.08 (m, 58 H), 7.05-7.01 (m, 6 H), 6.95-6.92 (m, 4 H), 6.78-6.75 (m, 6 H), 6.69-6.67 (m, 2 H), 5.68-5.63 (m, 6 H), 5.35 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 5.17-5.15 (m, 2 H), 5.06-5.04 (m, 2 H), 4.97 (dd, J = 10.2, 7.2 Hz, 2 H), 4.88 (d, J = 3.2 Hz, 2 H), 4.76-4.74 (m, 2 H), 4.69-4.56 (m, 13 H), 4.50-4.45 (m, 6 H), 4.38-4.32 (m, 4 H), 4.21-4.18 (m, 4 H), 4.14 (dd, J = 9.5, 8.0 Hz, 2 H), 4.07 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.94-3.91 (m, 7 H), 3.86-3.79 (m, 4 H), 3.71 (t, J = 9.3 Hz, 2 H), 3.63 (dd, J = 9.7, 8.0 Hz, 2 H), 3.53 (dd, J = 10.4, 3.7 Hz, 2 H), 3.40-3.36 (m, 4 H), 3.08 (dd, J = 10.9, 3.5 Hz, 2 H), 2.91 (d, J = 10.5 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (CD₃CN, 151 MHz): δ (ppm) = 141.9, 141.1, 140.8, 140.3, 140.2, 139.9, 139.8, 139.7, 129.8-127.6, 124.6, 124.5, 99.9, 99.2, 98.2, 83.3, 83.0, 82.7, 81.9, 81.8, 81.2, 80.6, 78.0, 77.9, 77.8, 77.0, 75.3, 75.0, 74.3, 74.2, 74.1, 73.5, 73.4, 72.8, 72.5, 72.0, 69.1, 55.0.

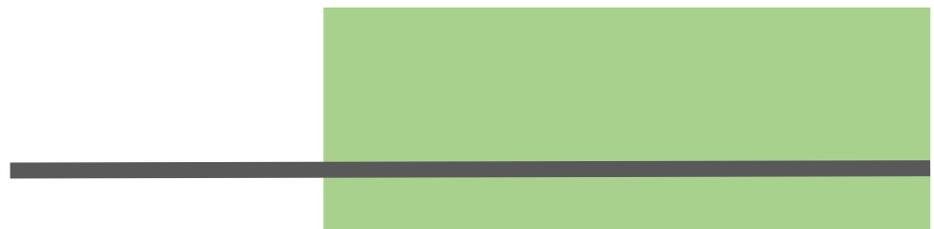
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3028, 2921, 1604, 1495, 1452, 1355, 1259, 1207, 1091, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+NH₄]⁺: C₁₅₁H₁₆₁AuClN₃O₂₈⁺ 2696.0615, gefunden: 2696.0571.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁸



3. Untersuchungen zur katalytischen Aktivität der Cyclodextrin-NHC- Münzmetallkomplexe



3.1. Einleitung

3.1.1. Allene

Innerhalb dieses Kapitels spielt die übergangsmetallkatalysierten Cycloisomerisierung von Allenen eine große Rolle. Aus diesem Grund wird diese interessante Strukturklasse im Folgenden genauer beschrieben.

Allene stellen durch ihre vielfältigen Einsatzmöglichkeiten eine wertvolle Stoffklasse in der Chemie dar. Dies wird mit der großen Anzahl an Synthesestrategien sowohl zur Darstellung der Allene als auch zu ihrer Umsetzung verdeutlicht.¹⁸⁹ Bereits im Jahre 1875 berichtete J. H. VAN'T HOFF als erster von der Struktur der Allene und den daraus resultierenden ungewöhnlichen stereochemischen Eigenschaften.²⁰⁰ Bedingt durch die aufwändige Darstellung der Allene galten sie lange Zeit als instabil und chemische Kuriosität. Erst in den 1950er Jahren, durch die Einführung der IR- und Raman-Spektroskopie, konnten die beiden kumulierten Doppelbindungen strukturell nachgewiesen werden.^{201,202} Ab diesem Zeitpunkt nahm das Interesse an den Allenen stark zu. So finden die Allene Einsatz als Farbstoffe, in Medikamenten oder Polymeren.²⁰³ Eine besondere Fähigkeit der Allene liegt darin, einen vollständigen Chiralitätstransfer zu ermöglichen, was sich in vielen Bereichen der Chemie zunutze gemacht wird. Mittlerweile ist auch eine Vielzahl von Naturstoffen mit einer allenischen Struktur bekannt. Dazu gehört beispielsweise das so genannte Heuschrecken-Keton **3.3**, welches 1968 aus der flugunfähigen Heuschrecke der Gattung *Romalea microptera* isoliert werden konnte. Es dient als Abwehrsekret, um Fressfeinde fernzuhalten.^{204,205} Aber auch das Pilzmetabolit *Mycomycin* **3.1** und das *Marasin* **3.2** enthalten ein allenisches Strukturmotiv.^{201,206} Beide Naturstoffe weisen eine antibiotische Wirkung auf.^{206,207}

²⁰⁰ J. H. van't Hoff, *Chimie dans l'espace*, P.M. Bazendijk, Rotterdam, **1875**.

²⁰¹ W. D. Celmer, I. A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1870–1871.

²⁰² E. R. H. Jones, G. H. Whitham, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3201.

²⁰³ D. R. Taylor, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 317–359.

²⁰⁴ J. Meinwald, L. Hendry, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *21*, 1657–1660.

²⁰⁵ S. W. Russell, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1969**, *3*, 85.

²⁰⁶ G. Bendz, *Ark. Kemi* **1959**, *14*, 305–321.

²⁰⁷ A. Johnson, K. L. Burdon, *J. Bacteriol.* **1947**, *54*, 267–282.

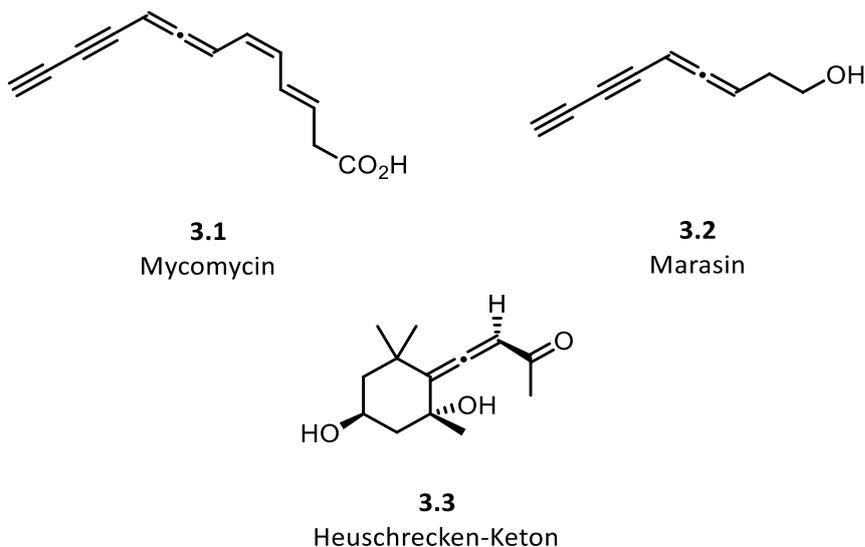


Abbildung 3.1: Naturstoffe mit einem allenischem Strukturmotiv.

Wie in der Abbildung 3.2 zu erkennen, bestehen Allene aus einem sp -hybridisiertem Kohlenstoffatom, welches von zwei sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen umgeben ist. Die Orbitale weisen bei dieser Struktur eine orthogonale Anordnung auf.

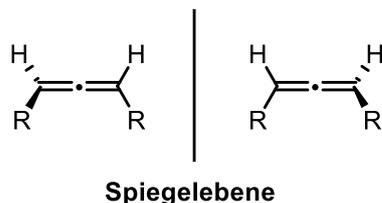


Abbildung 3.2: Axiale Chiralität von Allenen.

Befinden sich an den sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen zwei unterschiedliche Substituenten, dann weist das Allen eine axiale Chiralität auf. Besitzt eines der beiden äußeren C-Atome der Allen-Einheit jedoch zwei gleiche Substituenten, so wird von einem prochiralen Allen gesprochen (Abbildung 3.3).

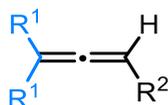
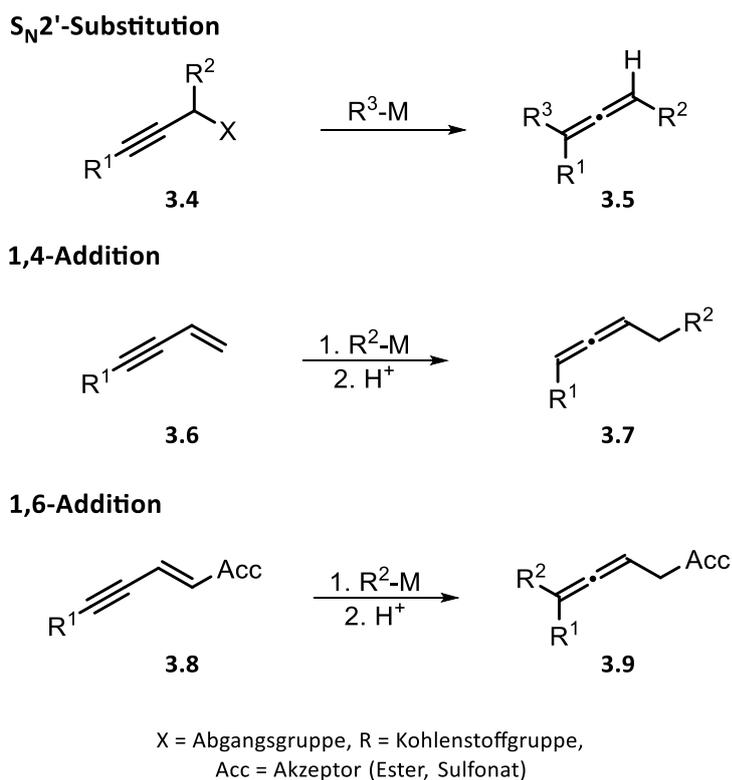


Abbildung 3.3: Prochirales Allen.

Prochirale Allene besitzen selbst keine Chiralität, können aber bei ihrer Umsetzung ein Chiralitätszentrum ausbilden. Sowohl auf die Chiralität als auch die Prochiralität im Allgemeinen wird im weiteren Verlauf dieses Kapitels genauer eingegangen.

Da die Allene mittlerweile einen beliebten Synthesebaustein darstellen und als Zwischen- und Endprodukt eingesetzt werden können, sind ihre Synthesemethoden sehr gefragt. Wie oben bereits erwähnt, gibt es verschiedene Darstellungsmethoden für Allene, die wichtigsten sind in Schema 3.1 zusammengefasst. Hierfür werden gerne Übergangsmetallvermittelte Reaktionen verwendet, da sie sich durch ihre hohe Regio-, Stereo- und Chemoselektivität auszeichnen. Dazu gehören die S_N2' -Substitution von Propargylderivaten, die 1,4-Additionen an Enine und die 1,6-Addition.^{208,209}



Schema 3.1: Verschiedene metallvermittelte Darstellungsmethoden für Allene.

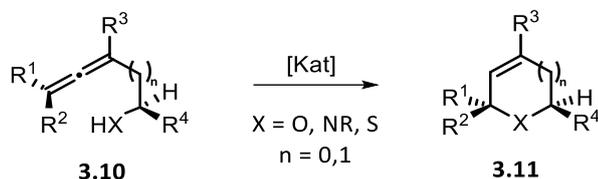
Es ist neben der Übergangsmetallkatalysierten Darstellung ebenfalls möglich, Allene durch die CLAISEN-Orthoester-Umlagerung eines Alkylins oder die Reduktion eines Alkylins mit LiAlH_4 zu erhalten. Die beiden genannten Methoden werden im Rahmen dieser Arbeit eingesetzt und in den Abschnitten 3.3 und 4.3 genauer erklärt.

Die Allene stellen ein sehr gutes Ausgangsmaterial zur Herstellung von Heterocyclen, wie Furanen oder Pyrrolen, dar. Gerade die Hydroxyallene eignen sich für die Übergangsmetallkatalysierte Cycloisomerisierung besonders gut und es können die gewünschten Heterocyclen erhalten

²⁰⁸ N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11671–11694.

²⁰⁹ N. Krause, A. S. K. Hashmi, *Modern Allene Chemistry*, Wiley, **2004**.

werden. Hierfür können eine Vielzahl von Metallen eingesetzt werden, wie beispielsweise Kupfer, Silber, Palladium oder Gold. Die goldkatalysierte Cycloisomerisierung wurde bereits in Kapitel 1.3.6 näher erklärt.



Schema 3.2: Übergangsmetallkatalysierte Cycloisomerisierung von Allenen.

Ein wichtiger Aspekt bei der Cycloisomerisierung von Allenen ist, dass durch den vollständigen Chiralitätstransfer chirale Heterocyclen gebildet werden können. Eine weitere Möglichkeit stellt die Verwendung von prochiralen Allenen dar. Durch den Einsatz von chiralen Katalysatoren bei der Cycloisomerisierung können auch auf diesem Wege chirale Heterocyclen stereoselektiv gebildet werden. Weshalb die Chiralität so eine große Bedeutung hat, wird im Folgenden genauer erklärt.

3.1.2. Chiralität und enantioselektive Katalyse

In der Chemie wird zwischen achiralen und chiralen Verbindungen unterschieden. Achirale Substanzen sind optisch nicht aktiv und sind überlagerungsfähig mit ihrem Spiegelbild. Die chiralen Moleküle sind hingegen nicht deckungsgleich mit ihrem Spiegelbild und können somit nicht ineinander überführt werden.²¹⁰ Das bekannteste Beispiel aus dem Alltag ist die Hand, so sind die rechte und die linke Hand nicht deckungsgleich und können nur durch das Spiegeln ineinander überführt werden.

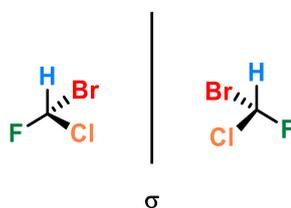


Abbildung 3.4: Asymmetrisches Kohlenstoffatom.

Die häufigste Ursache für Chiralität ist ein asymmetrisches Kohlenstoffatom mit vier unterschiedlichen Substituenten. Wie in Abbildung 3.4 zu sehen ist, können die beiden

²¹⁰ P. Y. Bruice, *Organische Chemie*, Pearson Deutschland, München, 2011.

Verbindungen nur durch Spiegeln ineinander überführt werden. Sie werden deshalb auch als Enantiomere bezeichnet.

In den 1960er Jahren gelang die Bedeutung von Enantiomeren durch den *Contergan*-Skandal in den Fokus der Gesellschaft. Das Beruhigungsmedikament mit dem Wirkstoff THALIDOMID wurde von 1957 bis 1961 gegen morgendliche Schwangerschaftsübelkeit verschrieben. Der Wirkstoff ist eine chirale Verbindung und wurde im Medikament als Racemat eingesetzt.²¹¹ Es stellte sich jedoch heraus, dass die beiden Enantiomere unterschiedliche Wirkungen haben. Das (*R*)-Thalidomid weist dabei die gewünschte sedierende Wirkung auf, während sich das (*S*)-Thalidomid als fruchtschädigend herausstellte und zu Fehlbildungen bei den Embryos führte. Seit diesem Zeitpunkt rückte die Bedeutung von chiralen Verbindungen und ihren möglichen unterschiedlichen Eigenschaften immer mehr in das Zentrum der Wissenschaft.²¹²

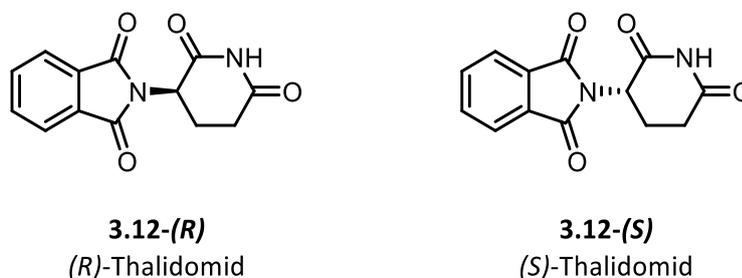


Abbildung 3.5: Beide Enantiomere von Thalidomid.

Dadurch dass die Enantiomere gleiche physikalische Eigenschaften aufweisen, war es lange Zeit sehr schwer sie voneinander zu trennen. Mittlerweile ist es aber sowohl in der Pharmazie als auch in der Synthesechemie von hoher Bedeutung, enantiomerenreine Substanzen herzustellen. Dabei können zwei unterschiedliche Wege verfolgt werden. Zum einen ist es möglich, durch die Racematspaltung die Enantiomere in Diastereomere zu überführen, wodurch sie darauffolgend unterschiedliche physikalische Eigenschaften aufweisen und über Destillation, Chromatographie oder Kristallisation voneinander getrennt werden können.²¹³ Die zweite Methode ist die enantioselektive Synthese.²¹⁴ Hierbei wird durch Optimierung der Reaktionsbedingungen versucht, selektiv ein Enantiomer im Überschuss zu erhalten.²¹⁵ Dies kann sowohl Substrat-kontrolliert als auch Reagenz-kontrolliert ablaufen. Bei der Substrat-kontrollierten asymmetrischen Synthese befinden sich chirale Zentren in räumlicher Nähe zum eigentlichen

²¹¹ T. Ito, H. Ando, T. Suzuki, T. Ogura, K. Hotta, Y. Imamura, Y. Yamaguchi, H. Handa, *Science* **2010**, 327, 1345–1350.

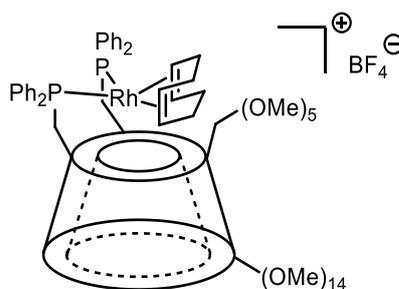
²¹² I. Agranat, H. Caner, John Caldwell, *Nat Rev Drug Discov* **2002**, 1, 753–768.

²¹³ W. Marckwald, A. M. Kenzie, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 2130–2136.

²¹⁴ W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 1368–1370.

²¹⁵ P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138–5175; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248–5286.

Reaktionszentrum und induzieren auf diesem Wege die Bildung eines Diastereomerenüberschusses. Ein bekanntes Beispiel dafür ist die Zuckersynthese von EMIL FISCHER.^{216,217} Bei der Reagenz-kontrollierten Methode wird die asymmetrische Umsetzung durch ein chirales Auxiliar vermittelt, beispielsweise chirale Metallkatalysatoren. Diese Katalysatoren setzen sich aus einem chiralen Liganden und einem Katalysatormetall zusammen, welche eine enantioselektive Synthese begünstigen können. Einen guten Liganden stellen dafür die Cyclodextrine dar, da sie sich aus einer Vielzahl von chiralen Glucoseeinheiten zusammensetzen. Die Arbeitsgruppe um WONG entdeckte als erste das hervorragende Zusammenspiel von Cyclodextrinen und Metallen in der asymmetrischen Katalyse. Durch die Verwendung des β -Cyclodextrin-basierten Rhodiumkatalysators **3.13** konnten sie bei der asymmetrischen Hydrierung von unterschiedlichen prochiralen Olefinen sehr hohe Enantioselektivitäten von bis zu 92% *ee* erhalten.²¹⁸



3.13

Abbildung 3.6: Chiraler Ruthenium-Katalysator nach WONG.²¹⁸

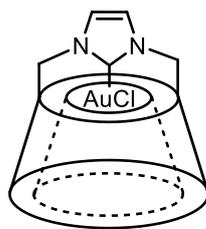
ARMSPACH *et al.* konnten ebenfalls durch die Verwendung eines Cyclodextrin-basierten Phosphin-Rhodiumkatalysators herausragende Selektivitäten von 98% *ee* bei der Hydroformylierung von Styrol erreichen.²¹⁹ Überbrückte Cyclodextrin-Metallkomplexe wurden von der Arbeitsgruppe um SOLLOGOUB für die goldkatalysierte Cycloisomerisierung von Eninen eingesetzt. Ihnen gelang es auf diesem Wege, Enantioselektivitäten zwischen 60% und 80% *ee* zu generieren.⁶⁸

²¹⁶ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 3479–3483.

²¹⁷ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 1145–1167.

²¹⁸ Y. T. Wong, C. Yang, K. C. Ying, G. Jia, *Organometallics* **2002**, 21, 1782–1787.

²¹⁹ M. Jouffroy, R. Gramage-Doria, D. Armspach, D. Sémeril, W. Oberhauser, D. Matt, L. Toupet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3937–3940; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 4018–4021.

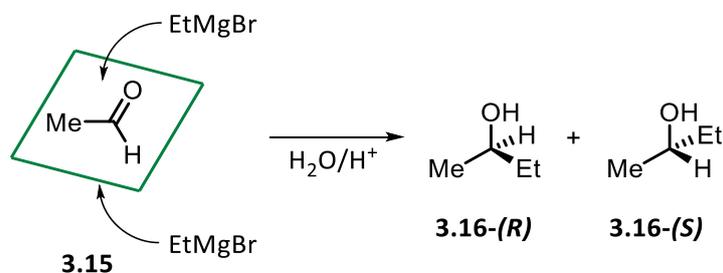


3.14

Abbildung 3.7: Chiraler Gold-Katalysator nach SOLLOGOUB.⁶⁸

Ein wichtiger Punkt bei der Anwendung chiraler Katalysatoren ist die Prochiralität des Substrates. Prochirale Verbindungen sind achiral und besitzen somit kein Chiralitätszentrum, durch ihre Umsetzung können sie jedoch ein Chiralitätszentrum ausbilden. Sie weisen oft eine Symmetrieebene auf, die das Molekül in zwei identische Hälften zerlegt. Prochirale Verbindungen haben oft eine tetraedrische Struktur, dabei besitzen sie vier Substituenten, von denen zwei identisch sind. Sie können ebenfalls eine planare Struktur aufweisen, beispielsweise eine Carbonylverbindung mit zwei unterschiedlichen Substituenten. Hierbei befindet sich die Symmetrieebene in der Molekülebene.²²⁰ Zur Veranschaulichung ist eine beispielhafte GRIGNARD-Reaktion mit Acetaldehyd in Schema 3.3 aufgeführt.

Angriff von oben - re



Angriff von unten - si

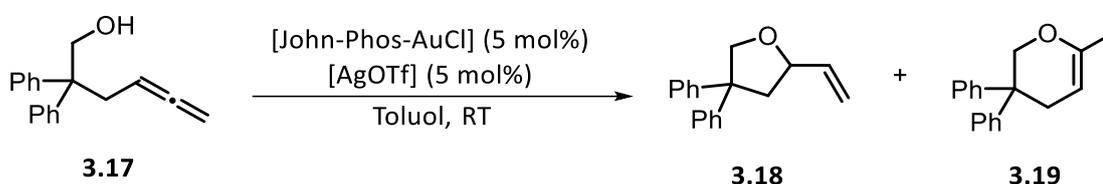
Schema 3.3: GRIGNARD-Reaktion von Ethylmagnesiumbromid mit Acetaldehyd.

Hierbei reagiert das nucleophile GRIGNARD-Reagenz mit der elektrophilen Carbonylverbindung Acetaldehyd zum Alkohol. Als Additionsprodukt entsteht ein tetraedrisches Molekül mit vier verschiedenen Substituenten, welches nun ein Chiralitätszentrum aufweist. Bei dieser Reaktion kann sowohl das (*S*)-Enantiomer als auch das (*R*)-Enantiomer entstehen. Dies hängt davon ab, ob der Angriff des Grignard-Reagenzes oberhalb der Spiegelebene oder unterhalb erfolgt. Ist eine

²²⁰ K. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2731–2742.

Angriffsposition bevorzugt, so entsteht eine enantiomerenangereicherte oder -reine Verbindung.²¹⁰

Wie oben bereits erwähnt, können auch die Allene zu den prochiralen Verbindungen gehören. Weist eines der endständigen Kohlenstoffatome zwei gleiche Substituenten auf, dann ist dieses Allen prochiral. Die Arbeitsgruppe um WIDENHOEFER zeigte, dass sich γ - und δ -Hydroxyallene ausgezeichnet für eine stereoselektive Synthese eignen. Dabei wurde das γ -Hydroxyallen in einer goldkatalysierten, intermolekularen Hydroalkoxylierung zu einem Gemisch aus dem 2-Vinyltetrahydrofuran als auch dem Dihydropyran umgesetzt, wobei das Katalysatorsystems $[\text{Au}\{\text{P}(\text{tBu})_2(\text{o-biphenyl})\}\text{Cl}]$ (John-Phos-AuCl) und AgOTf verwendet wurde.²²¹



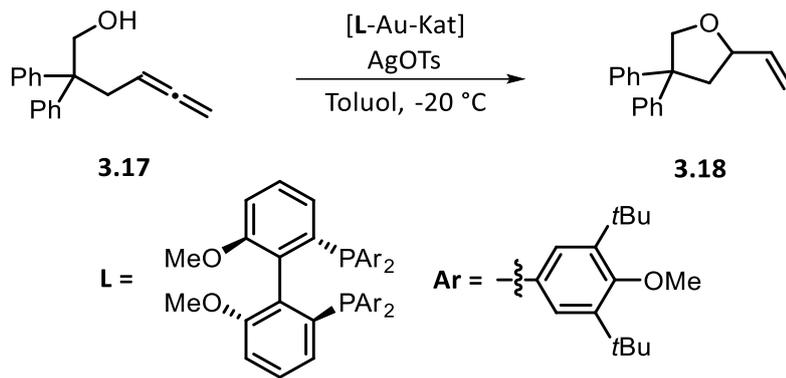
Schema 3.4: Goldkatalysierte intermolekulare Hydroalkoxylierung nach WIDENHOEFER.²²¹

Wurde AgOTs als Silberadditiv verwendet, konnte bei der Hydroalkoxylierung lediglich das 2-Vinyltetrahydrofuran **3.18** erhalten werden. Diese Ergebnisse verdeutlichen, welche Effekte die Additive bei der regioselektiven Katalyse haben.

Spätere Untersuchungen der Arbeitsgruppe befassten sich mit der enantioselektiven Umsetzung des γ -Hydroxyallens zum 2-Vinyltetrahydrofuran. Hierbei wurde ein Katalysatorsystem bestehend aus dem chiralen Goldkatalysator $[\text{Au}_2\{\text{L}\}\text{Cl}_2]$ und AgOTs eingesetzt und die Reaktionstemperatur auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ verringert (Schema 3.5). Das gewünschte Produkt konnte mit einer Ausbeute von 67% und einem Enantiomerenüberschuss von 93% *ee* erhalten werden.²²²

²²¹ Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066–9073.

²²² Z. Zhang, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 283–285 *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 287–289.



Schema 3.5: Enantioselektive Hydroalkoxylierung nach WIDENHOEFER.²²²

Hierbei wird sichtbar, welchen Einfluss die verschiedenen Reaktionsparameter, wie zum Beispiel Liganden, Lösungsmittel und Temperatur, auf die enantioselektive Katalyse haben können.

3.2. Zielsetzung

Wie wichtig die enantioselektive Katalyse ist, wurde im obigen Abschnitt erläutert. Im Rahmen dieses Kapitels sollte nun untersucht werden, ob die bereits synthetisierten Metallkomplexe eine katalytische Aktivität bei der Allen-Cycloisomerisierung aufweisen (Abbildung 3.8), und ob ein Enantiomerenüberschuss erzielt werden kann. Da sich die Cyclodextrine durch ihren Aufbau aus Glucoseeinheiten mit zahlreichen Chiralitätszentren auszeichnen, wurden eingehende Untersuchungen zur enantioselektiven Cycloisomerisierung eines Allens durchgeführt. Außerdem sollte hierbei festgestellt werden, ob die verschiedenen Struktur motive, die Ringgrößen oder die unterschiedlichen Metalle einen Einfluss auf die Reaktivität und die enantioselektive Katalyse haben.

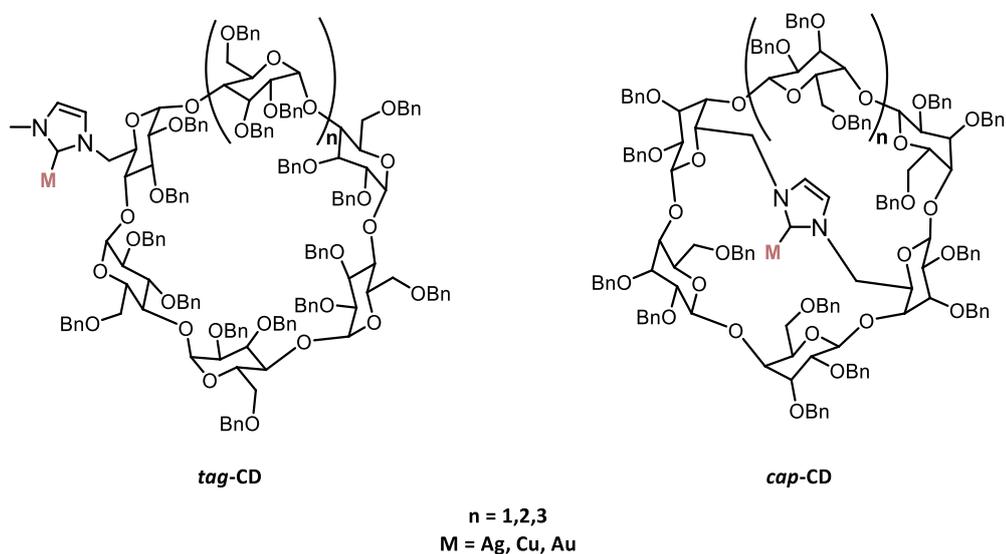
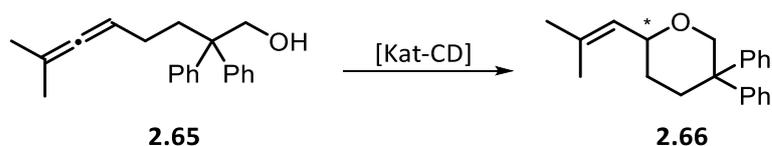


Abbildung 3.8: Struktur motive der Cyclodextrin-NHC-Münzmetallkomplexe.

Als Substrat wurde ein prochirales Hydroxyallen gewählt, welches schon in früheren Arbeiten vielversprechende Resultate erzielt hat (Schema 3.6).^{62,221} Bei den katalytischen Untersuchungen wurde das Hauptaugenmerk auf Gold als Katalysatormetall gelegt, da sich dieses Metall in der Vergangenheit als hochselektiv für die Cycloisomerisierung von Allenen erwies.

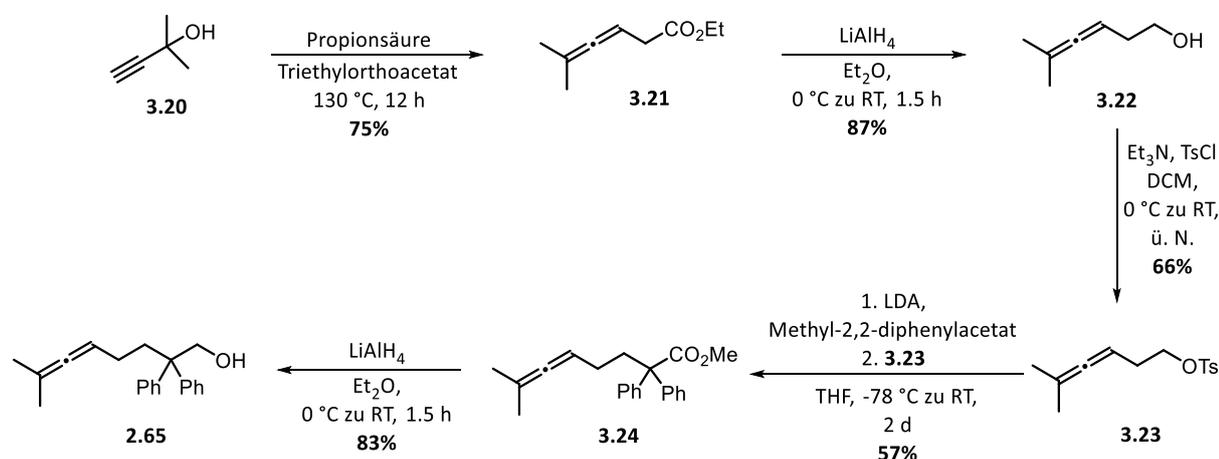


Schema 3.6: Cycloisomerisierung eines prochiralen δ -Hydroxyallens.

3.3. Ergebnisse und Diskussion

3.3.1. Synthese des δ -Hydroxyallens 2.65

Im Rahmen dieses Kapitels sollte neben der katalytischen Aktivität der synthetisierten Katalysatoren auch noch deren Eignung für die enantioselektive Katalyse untersucht werden. Diese beiden Aspekte wurden anhand der Cycloisomerisierung eines δ -Hydroxyallens untersucht. Die dabei entstehenden Heterocyclen können als Baustein in der Naturstoffsynthese oder bei der Herstellung von Pharmazeutika dienen. Hierbei ist besonders eine enantioselektive Darstellung der Verbindungen wichtig. Die Entwicklung von neuen und effizienteren Katalysatoren ist auf diesem Gebiet deshalb sehr gefragt, um die gewünschten Produkte mit höheren Ausbeuten und besseren Selektivitäten zu erhalten. Die Cycloisomerisierung des Hydroxyallens ist zudem 100% atomökonomisch und bietet somit großes wirtschaftliches Potenzial. Es sollte nun untersucht werden, welche Einflüsse die Struktur motive, die Ringgrößen und die Metalle auf die Katalyse haben. Dabei wurde das Hauptaugenmerk auf die katalytischen Untersuchungen der Goldkatalysatoren gelegt. Zu Beginn wurde dafür das prochirale δ -Hydroxyallen synthetisiert. Dieses wurde über fünf Stufen ausgehend von 2-Methylbut-3-in-2-ol erhalten. Die einzelnen Syntheseschritte sind in Schema 3.7 zu erkennen.



Schema 3.7: Synthese des δ -Hydroxyallens 7-Methyl-2,2-diphenylocta-5,6-dien-1-ol.^{221,223}

Im ersten Schritt fand eine CLAISEN-Orthoester-Umlagerung des 2-Methylbut-3-in-2-ol statt. Dabei konnte der Ester **3.21** mit einer Ausbeute von 75% erhalten werden. Bei diesem Reaktionsschritt erfolgte als Erstes ein nucleophiler Angriff des Alkohols am Triethylorthoacetat und es wurde Ethanol eliminiert. Durch die darauffolgende CLAISEN-Umlagerung konnte dann das allenische

²²³ C. Jonasson, A. Horváth, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9600–9609.

Produkt erhalten werden. Im nächsten Schritt folgte die Reduktion des Esters **3.21** zu dem Alkohol **3.22** durch das Reduktionsmittel LiAlH_4 . Es konnte in diesem Schritt eine gute Ausbeute von 87% erhalten werden. Im folgenden Schritt wurde eine Tosylatgruppe in das Molekül eingeführt, um so eine gute Abgangsgruppe für den darauffolgenden Schritt zu generieren. Das tosylierte Produkt **3.23** konnte mit einer Ausbeute von 66% erhalten werden. Als Nächstes sollte eine Verlängerung der Kohlenstoffkette erfolgen, welche in zwei Schritten abläuft. Als Erstes erfolgte die Deprotonierung von Methyl-2,2-diphenylacetat durch die Base LDA (Lithiumdiisopropylamid). Im nächsten Schritt fand dann eine nucleophile Substitution am Allen statt, wobei die Tosylatgruppe abgespalten wurde. Das gewünschte Produkt **3.24** konnte mit einer Ausbeute von 57% isoliert werden. Im letzten Syntheseschritt folgte eine Reduktion des Esters zum Alkohol **2.65** durch LiAlH_4 . Der abschließende Schritt konnte mit einer Ausbeute von 83% zu dem δ -Hydroxyallen **2.65** realisiert werden.

3.3.2. Untersuchungen zur katalytischen Aktivität und Selektivität der Goldkatalysatoren

Das synthetisierte Hydroxyallen **2.65** sollte nun mit den Cyclodextrin-basierten Goldkomplexen cycloisomerisiert werden, um sowohl deren katalytische Aktivität als auch die Fähigkeit zur enantioselektiven Katalyse zu überprüfen. Für eine bessere Übersichtlichkeit werden zuvor noch einmal die beiden Strukturen der Goldkomplexe aufgeführt.

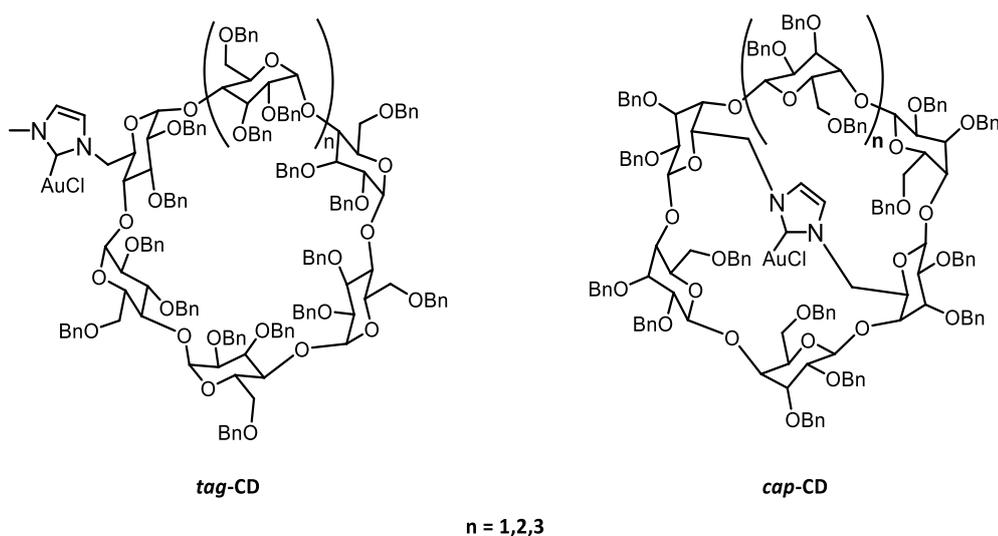
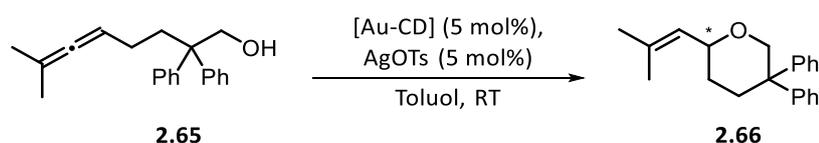


Abbildung 3.9: Strukturmodelle der eingesetzten Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe.

Zur ersten Überprüfung der katalytischen Aktivität der Goldkatalysatoren wurde Toluol als Lösungsmittel und Silbertosylat als Additiv gewählt, da es sich bei WIDENHOEFER als sehr vielversprechend erwiesen hatte.²²² Zudem wurden 5 mol% des gewählten Katalysatorsystems verwendet. Aufgrund der hohen Reaktivität der Goldkomplexe, konnten die Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschicht-Chromatographie überprüft und es wurde entweder nach vollständigem Umsatz des Eduktes oder nach 24 Stunden aufgearbeitet, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Das Reaktionsschema ist in Schema 3.8 zu erkennen.



Schema 3.8: Cycloisomerisierung des δ -Hydroxyallens.

Alle sechs Katalysatoren zeigten bei der durchgeführten Cycloisomerisierung katalytische Aktivität. Wie in Tabelle 3.1 dargestellt, unterscheiden sich die verschiedenen Goldkatalysatoren sowohl in ihrer Aktivität als auch in ihrer Stereoselektivität.

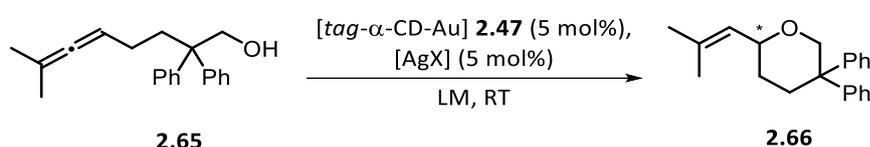
Tabelle 3.1: Aktivitätsuntersuchungen zur Cycloisomerisierung des Hydroxyallens mit den unterschiedlichen Cyclodextrin-Goldkomplexen.

Eintrag	Katalysator	Zeit	Ausbeute ^[a]	ee ^[b]
1	<i>tag</i> - α -CD-Au (2.47)	24 h	87%	0%
2	<i>cap</i> - α -CD-Au (2.56)	24 h	61%	18%
3	<i>tag</i> - β -CD-Au (2.50)	3.30 h	91%	0%
4	<i>cap</i> - β -CD-Au (2.59)	24 h	94%	0%
5	<i>tag</i> - γ -CD-Au (2.53)	5 min	81%	0%
6	<i>cap</i> - γ -CD-Au (2.62)	20 min	82%	5%
7	-	96 h	-	-

[a] bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

In den meisten Fällen wurde lediglich das racemische Produkt erhalten. Bei dem überbrücktem α -Cyclodextrin-Goldkomplex **2.56** (Eintrag 2) konnte dagegen ein Enantiomerenüberschuss von 18% *ee* erreicht werden. Hierbei konnte aber nur eine Ausbeute von 61% erzielt werden. Eine zusätzlich durchgeführte Blindprobe ohne Verwendung eines Goldkatalysators bestätigte, dass die Cycloisomerisierung des δ -Hydroxyallens **2.65** goldkatalysiert stattfindet, da keine Produktbildung beobachtet werden konnte.

Im nächsten Schritt wurde das Katalysatorsystem für jeden einzelnen Goldkomplexe bei Raumtemperatur optimiert. Dabei wurde sowohl das Lösungsmittel als auch das Silberadditiv variiert, um so die geeigneten Reaktionsbedingungen für den jeweiligen Cyclodextrin-basierten Goldkatalysator zu finden. Die entstandenen Enantiomerenüberschüsse wurden mittels chiraler HPLC untersucht. Für die Reaktion wurde zunächst der Cyclodextrin-basierte Goldkatalysator mit dem Silberadditiv für 15 Minuten im Lösungsmittel gerührt, um so *in situ* die aktive Goldspezies zu generieren. Eine auftretende Trübung, das ausfallende Silbersalz, konnte dies bestätigen. Anschließend wurde das δ -Hydroxyallens zur aktiven Katalysatorspezies gegeben, wodurch die Reaktion startete. Wie bereits oben erwähnt, wurde der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschicht-Chromatographie überprüft und es wurde aufgrund der Vergleichbarkeit entweder nach vollständigem Umsatz des Eduktes oder nach 24 Stunden aufgearbeitet. Zunächst wurde die Optimierung am monosubstituierten α -Cyclodextrin-Goldkomplex **2.47** (kurz *tag*- α -CD) vorgenommen. Um erste Vergleiche bezüglich der beiden Struktur motive ziehen zu können, folgen darauf die Untersuchungen zu dem überbrückten α -Cyclodextrin **2.56** (kurz *cap*- α -CD). Die erzielten Ergebnisse für die Cycloisomerisierung des δ -Hydroxyallens durch den Katalysator **2.47** sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

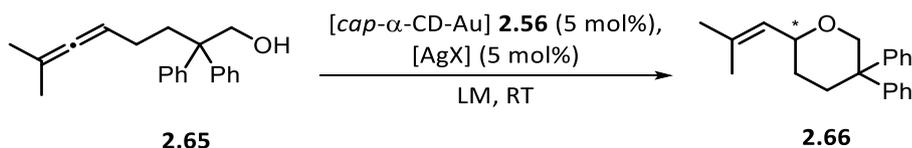
Tabelle 3.2: Optimierung des Katalysatorsystems *tag*- α -CD-Au **2.47**.

Eintrag	Lösungsmittel	Silbersalz	Zeit	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	Toluol	AgOTs	24 h	87%	0%
2	DCM	AgOTs	10 min	96%	3%
3	EtOAc	AgOTs	24 h	68%	5%
4	MeCN	AgOTs	35 min	99%	5%
5	THF	AgOTs	24 h	90%	12%
6	EtOH	AgOTs	35 min	77%	5%
7	Et ₂ O	AgOTs	2.15 h	80%	0%
8	Aceton	AgOTs	2.5 h	83%	2%
9	THF	AgSbF ₆	15 min	98%	6%
10	THF	AgBF ₄	24 h	80%	5%
11	THF	AgOTf	1.45 h	82%	4%
12	THF	-	24 h	76%	0%

[a] bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

Wie in Tabelle 3.2 zu erkennen, hat sowohl das Lösungsmittel als auch das Silberadditiv einen starken Einfluss auf die Reaktivität und die Selektivität bei dieser Reaktion. Im ersten Schritt wurde AgOTs als Silberadditiv beibehalten und das Lösungsmittel verändert. Hierbei fällt auf, dass im Vergleich zu Toluol niedrige Enantioselektivitäten erzielt werden konnten. Beim Einsatz von Dichlormethan als Lösungsmittel konnte die Reaktionszeit auf 10 Minuten reduziert und eine Ausbeute von 96% erhalten werden. Dabei wurde aber lediglich ein *ee* von 3% erhalten (Eintrag 2). Auch bei den Lösungsmitteln Acetonitril, Ethanol, Diethylether und Aceton konnte die Reaktionszeit verkürzt werden. Dabei befanden sich die Ausbeuten zwischen 77-99% und die Enantioselektivität lagen zwischen 0-5% *ee*. Das beste Ergebnis für die Enantioselektivität der Reaktion konnte mit THF als Lösungsmittel erreicht werden, dabei wurde nach 24 Stunden eine Ausbeute von 90% und ein Enantiomerenüberschuss von 12% *ee* erhalten (Eintrag 5). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde THF als Lösungsmittel festgelegt und ein Screening der Silberadditive durchgeführt. Wie in den Einträgen 9 und 11 zu erkennen, konnte die Reaktivität durch Austausch der Silberadditive stark gesteigert werden und die Reaktionszeiten verkürzten sich deutlich. Jedoch konnte bei allen Silberadditiven keine Verbesserung der Enantioselektivität beobachtet werden, diese verschlechterte sich hingegen auf 4-6% *ee* (Eintrag 9-11). Als letzte Untersuchung wurde das Silberadditiv komplett entfernt und es wurde nur der *tag*- α -CD-Goldkomplex **2.47** verwendet (Eintrag 12). Hierbei konnte nach 24 Stunden eine Ausbeute von 76% erhalten werden, was verdeutlicht, dass der Goldkomplex auch ohne vorherige Aktivierung durch ein Silberadditiv katalytisch aktiv ist. Bei dieser Reaktion wurde das Produkt als racemisches Gemisch erhalten.

Um die Struktur motive vergleichen zu können, wurden nun ein Katalysatorscreening mit dem überbrückten α -Cyclodextrin-Goldkomplex **2.56** aufgeführt. Da sich hierbei das Metall in der Kavität befindet, ist interessant, ob dieser Aspekt Einfluss auf die katalytische Aktivität und die Enantioselektivität der Reaktion hat. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

Tabelle 3.3: Optimierung des Katalysatorsystems *cap-α-CD-Au* 2.56.

Eintrag	Lösungsmittel	Silbersalz	Zeit	Ausbeute ^[a]	ee ^[b]
1	Toluol	AgOTs	24 h	61%	18%
2	DCM	AgOTs	4 h	57%	0%
3	EtOAc	AgOTs	24 h	72%	0%
4	MeCN	AgOTs	20 min	59%	0%
5	THF	AgOTs	24 h	71%	0%
6	EtOH	AgOTs	1 h	56%	8%
7	Et ₂ O	AgOTs	24 h	65%	17%
8	Aceton	AgOTs	1 h	59%	0%
9	Toluol	AgSbF ₆	35 min	81%	0%
10	Toluol	AgBF ₄	20 min	55%	10%
11	Toluol	AgOTf	5 min	90%	2%
12	Toluol	-	24 h	70%	5%

[a] bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

Auch bei diesen Untersuchungen zeigten sich wieder die Einflüsse des Lösungsmittels und des Silberadditivs auf die Cycloisomerisierung. So konnten durch Variierung des Lösungsmittels die Reaktionszeiten verkürzt werden. Die Ausbeuten befanden sich zwischen 56-72%. Die Enantioselektivität konnte in diesem Fall durch den Einsatz von verschiedenen Lösungsmitteln nicht verbessert werden (Eintrag 2-8) und es zeigte sich, dass Toluol mit einem Enantiomerenüberschuss von 18% ee das beste Lösungsmittel war (Eintrag 1). Im nächsten Schritt wurden nun die Silberadditive untersucht, dafür wurde Toluol als Lösungsmittel beibehalten (Eintrag 9-11). Es zeigte sich, dass zwar die Reaktionszeiten deutlich verkürzt und die Ausbeuten verbessert werden konnten (55-90%), jedoch wurde die Enantioselektivität schlechter (0-10%). Somit führte die Untersuchungen der Silberadditive nicht zu dem gewünschten Ergebnis. Im letzten Eintrag 12 wurde abschließend die katalytische Aktivität des *cap-α-CD*-Goldkatalysators **2.56** ohne Silberadditiv überprüft. Hierbei konnte nach 24 Stunden eine Ausbeute von 70% bei einem Enantiomerenüberschuss von 5% erhalten werden.

Vergleichend zeigt sich, dass bei beiden Strukturmotiven nur ein geringer Enantiomerenüberschuss von 12% (**2.47**) bzw. 18% (**2.56**) erhalten werden konnte. Somit konnten

bei der Stereoselektivität der beiden Katalysatorsysteme keine gravierenden Unterschiede festgestellt werden. Bei der Reaktivität kam es jedoch zu deutlichen Unterschieden. Hier zeigte sich, dass der *tag*- α -CD-Goldkomplex **2.47**, gegenüber dem *cap*- α -CD-Goldkomplex **2.56**, bessere Ausbeuten erzielen konnte. Dies ist mit der Lage des Metalls, innerhalb der Kavität, zu erklären. Da das α -Cyclodextrin, im Vergleich zu den anderen beiden eingesetzten Cyclodextrinen, die kleinste Kavität aufweist, führt dies zu einer Verminderung der Reaktivität, da das Allen das Metall nur schwer erreichen kann.

Im nächsten Teil soll nun untersucht werden, ob auch die Größe des Cyclodextrins einen Einfluss auf die Reaktion hat und die Selektivität hierdurch verbessert werden kann. Dafür werden nun die Optimierungen der β - und γ -Cyclodextrin-basierten Goldkatalysatoren vorgestellt.

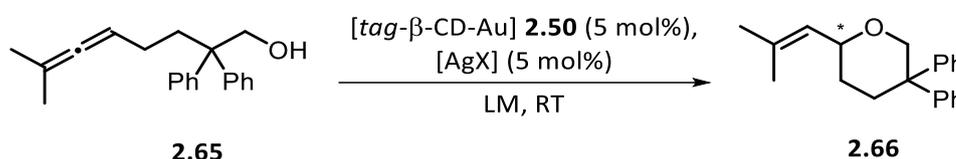


Tabelle 3.4: Optimierung des Katalysatorsystems *tag*- β -CD-Au **2.50**.

Eintrag	Lösungsmittel	Silbersalz	Zeit	Ausbeute	<i>ee</i> ^[c]
1	Toluol	AgOTs	3.30 h	91% ^[a]	0%
2	DCM	AgOTs	1.45 h	96% ^[a]	0%
3	EtOAc	AgOTs	24 h	72% ^[a]	13%
4	MeCN	AgOTs	24 h	73% ^[b]	3%
5	THF	AgOTs	24 h	99% ^[a]	20%
6	EtOH	AgOTs	2.15	78% ^[a]	0%
7	Et ₂ O	AgOTs	24 h	80% ^[b]	15%
8	Aceton	AgOTs	2 h	96%^[a]	27%
9	Aceton	AgSbF ₆	45 min	92% ^[a]	20%
10	Aceton	AgBF ₄	24 h	86% ^[a]	2%
11	Aceton	AgOTf	30 min	91% ^[a]	20%
12	Aceton	-	24 h	71% ^[b]	2%

[a] isolierte Ausbeute; [b] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [c] bestimmt mittels chiraler HPLC

Wie in Tabelle 3.4 zu erkennen, zeigten sich auch bei dem *tag*- β -Cyclodextrin-Goldkatalysator **2.50** Unterschiede in der Reaktivität und Selektivität durch die Variation des Lösungsmittels. Es konnten insgesamt gute bis sehr gute Ausbeuten von 72-99% erzielt werden. Neben Toluol wurde auch noch bei der Verwendung von Dichlormethan (Eintrag 2) und Ethanol (Eintrag 6) das racemische

Produktgemisch erhalten. Bei der Verwendung von Acetonitril konnte ein sehr geringer Überschuss von 3% *ee* nachgewiesen werden (Eintrag 4). Der Enantiomerenüberschuss konnte durch die Verwendung von Ethylacetat, THF und Diethylether verbessert werden und es konnte ein *ee* von 13-20% erreicht werden. Das beste Ergebnis wurde beim Einsatz von Aceton erreicht, dabei konnte nach zwei Stunden und 96% Ausbeute eine Enantioselektivität von 27% *ee* beobachtet (Eintrag 8). Auf Grund dieses Ergebnisses wurde das folgende Screening der Silbersalze in Aceton durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass sowohl die Ausbeute als auch der Enantiomerenüberschuss nicht weiter verbessert werden konnte und ein *ee* von 2-20% erhalten wurde (Eintrag 9-10). Es konnte jedoch bei der Verwendung von AgOTf eine Steigerung der Reaktivität beobachtet werden, so war nach 30 Minuten das Edukt vollständig umgesetzt. Abschließend wurde die Aktivität und Selektivität des *tag*- β -CD-Goldkatalysators **2.50** ohne Silberadditiv in Aceton überprüft. Es konnte nach 24 Stunden eine Ausbeute von 71% und eine geringe Enantioselektivität von 2% *ee* erreicht werden.

Als Nächstes wurden nun die Optimierungen des überbrückten β -Cyclodextrin-Goldkatalysators **2.59** durchgeführt. Diese sind in Tabelle 3.5 zusammengefasst.

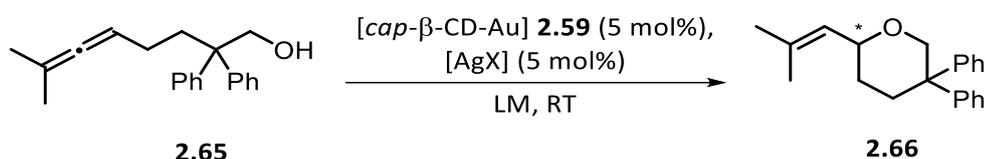


Tabelle 3.5: Optimierung des Katalysatorsystems *cap*- β -CD-Au **2.59**.

Eintrag	Lösungsmittel	Silbersalz	Zeit	Ausbeute	<i>ee</i> ^[c]
1	Toluol	AgOTs	24 h	94% ^[a]	0%
2	DCM	AgOTs	45 min	99% ^[a]	0%
3	EtOAc	AgOTs	24 h	78% ^[a]	0%
4	MeCN	AgOTs	24 h	58% ^[b]	12%
5	THF	AgOTs	24 h	87% ^[a]	0%
6	EtOH	AgOTs	2.15 h	68% ^[a]	23%
7	Et ₂ O	AgOTs	24 h	80% ^[b]	72%
8	Aceton	AgOTs	24 h	73% ^[a]	14%
9	Ethanol	AgSbF ₆	30 min	97% ^[a]	29%
10	Ethanol	AgBF ₄	24 h	74% ^[a]	27%
11	Ethanol	AgOTf	1.30 h	85% ^[a]	28%
12	Ethanol	-	24 h	8% ^[b]	9%

[a] isolierte Ausbeute; [b] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [c] bestimmt mittels chiraler HPLC

Auch hierbei wurde zunächst ein Screening des Lösungsmittels durchgeführt. Bei der Verwendung von Dichlormethan (Eintrag 2), Ethylacetat (Eintrag 3) und bei THF (Eintrag 5) wurde ein racemisches Produktgemisch erhalten mit guten Ausbeuten von 78-99%. Bei den Lösungsmitteln Acetonitril (Eintrag 4) und Aceton (Eintrag 8) konnte eine Enantioselektivität von 12-14% *ee* mit Ausbeuten von 58-73% erzielt werden. Wie in Eintrag 6 zu erkennen ist, konnte bei dem Einsatz von Ethanol nach 2.15 Stunden eine Ausbeute von 68% und ein Enantiomerenüberschuss von 23% *ee* erreicht werden. Das beste Ergebnis konnte mit Diethylether als Lösungsmittel verzeichnet werden, dabei wurde nach 24 Stunden eine Ausbeute von 80% und eine Enantioselektivität von 72% *ee* beobachtet. Da die HPLC-Untersuchung dieses Ergebnisses erst zu einem späteren Zeitpunkt stattfand, wurde das folgende Silbersalzscreening in Ethanol als Lösungsmittel durchgeführt. Dabei konnte neben schnelleren Reaktionszeiten (Eintrag 9 und 11) auch noch die Selektivität verbessert werden, so wurde bei der Verwendung von AgSbF_6 als Silbersalz ein *ee* von 29% erreicht. Im letzten Eintrag 12 wurde der überbrückte β -Cyclodextrin-Goldkatalysator **2.59** ohne Silberadditiv für die Cycloisomerisierung des Hydroxyallens verwendet. Dabei konnten nach 24 Stunden nur eine sehr geringe Ausbeute von 8% bei einer Enantioselektivität von 9% *ee* erhalten werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Ringgröße einen entscheidenden Einfluss auf die Selektivität der Cycloisomerisierung hat und auch die unterschiedlichen Struktur motive zeigten bei den β -Cyclodextrin-Goldkatalysatoren **2.50** und **2.59** eine Veränderung. So konnte bei der Verwendung des *tag*- β -CD-Goldkatalysators ein Enantiomerenüberschuss von 27% *ee* erreicht werden und beim Einsatz des *cap*- β -CD-Goldkatalysators sogar ein Überschuss von 72% *ee*, was zudem eine sehr deutliche Steigerung zu den Ergebnissen der α -Cyclodextrin-Goldkatalysatoren darstellt.

Abschließend sollte nun die katalytische Aktivität und Selektivität der beiden γ -Cyclodextrin-Goldkomplexe **2.53** und **2.62** optimiert werden

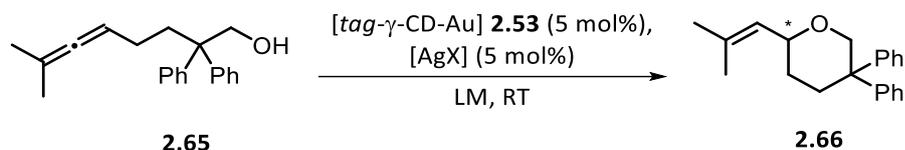


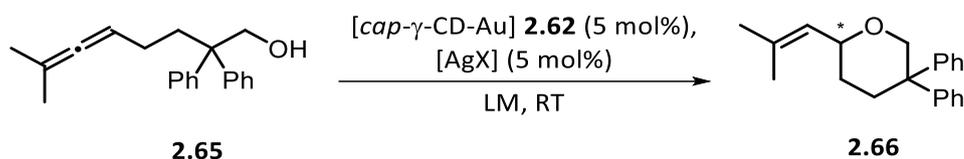
Tabelle 3.6: Optimierung des Katalysatorsystems *tag*- γ -CD-Au **2.53**.

Eintrag	Lösungsmittel	Silbersalz	Zeit	Ausbeute ^[a]	ee ^[b]
1	Toluol	AgOTs	5 min	81%	0%
2	DCM	AgOTs	15 min	85%	5%
3	EtOAc	AgOTs	24 h	67%	4%
4	MeCN	AgOTs	30 min	93%	4%
5	THF	AgOTs	24 h	85%	5%
6	EtOH	AgOTs	35 min	85%	0%
7	Et ₂ O	AgOTs	2 h	70%	5%
8	Aceton	AgOTs	2 h	59%	0%
9	DCM	AgSbF ₆	5 min	66%	3%
10	DCM	AgBF ₄	4.35 h	82%	3%
11	DCM	AgOTf	55 min	66%	0%
12	DCM	-	24 h	95%	3%

[a] bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

Wie in Tabelle 3.6 zu erkennen ist, wies der *tag*- γ -Cyclodextrin-Goldkatalysator **2.53** eine sehr gute Reaktivität auf. Es konnten gute bis sehr gute Ausbeuten von 59-93% bei Reaktionszeiten von unter zwei Stunden erreicht werden. Lediglich bei den Lösungsmitteln Ethylacetat (Eintrag 3) und THF (Eintrag 5) betrug die Reaktionszeit 24 Stunden. Es zeigte sich jedoch auch, dass die Selektivität hierbei sehr gering war. In Dichlormethan konnte die höchste Enantioselektivität mit einem sehr kleinen Überschuss von nur 5% *ee* erhalten werden (Eintrag 2). Aufgrund dieses Ergebnisses wurde die Optimierung des Silberadditivs in Dichlormethan durchgeführt. Auch durch die Verwendung der verschiedenen Silbersalze was es nicht möglich, den Enantiomerenüberschuss zu steigern (Eintrag 9-11). Die Ausbeuten befanden sich im guten Bereich bei 66-82%. Als abschließende Untersuchung wurde der *tag*- γ -CD-Goldkatalysator **2.53** ohne Silberadditiv in Dichlormethan eingesetzt. Hierbei konnten nach 24 Stunden eine Ausbeute von 95% und ein *ee* von nur 3% erhalten werden. Zwar zeichnet sich dieser Goldkatalysator durch seine gute Reaktivität aus, leider war es nicht möglich die Selektivität weiter zu optimieren.

Als letzter Katalysator wurde der *cap*- γ -CD-Goldkomplex bezüglich seiner Reaktivität und Selektivität untersucht. Hierbei wurde der Goldkatalysator als Regioisomerengemisch **2.62** eingesetzt. Das beste Ergebnis sollte anschließend mit den einzelnen Regioisomeren – dem A,D-Produkt **2.63** und dem A,E-Produkt **2.64** – untersucht werden, um einen Einblick zu bekommen, welches Isomer reaktiver ist bzw. eine bessere Selektivitätssteuerung aufweist.

Tabelle 3.7: Optimierung des Katalysatorsystems *cap*- γ -CD-Au **2.62**.

Eintrag	Lösungsmittel	Silbersalz	Zeit	Ausbeute ^[a]	ee ^[b]
1	Toluol	AgOTs	20 min	82%	5%
2	DCM	AgOTs	5 min	77%	2%
3	EtOAc	AgOTs	24 h	72%	7%
4	MeCN	AgOTs	20 min	71%	2%
5	THF	AgOTs	24 h	70%	5%
6	EtOH	AgOTs	1.05 h	63%	3%
7	Et ₂ O	AgOTs	24 h	73%	9%
8	Aceton	AgOTs	24 h	68%	8%
9	Et ₂ O	AgSbF ₆	1 h	58%	0%
10	Et ₂ O	AgBF ₄	24 h	77%	24%
11	Et ₂ O	AgOTf	35 min	74%	4%
12	Et ₂ O	-	24 h	75%	7%

[a] bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

Auch bei den Optimierungen in Tabelle 3.7 zeigte sich, welchen Einfluss das Lösungsmittel und die Silberadditive auf die Cycloisomerisierung haben. Es zeigte sich, dass durchweg gute Ausbeuten von 63-82% erhalten werden konnten, bei sehr kurzen Reaktionszeiten von 5-60 Minuten. Bei den Lösungsmitteln Ethylacetat (Eintrag 3), THF (Eintrag 5), Diethylether (Eintrag 7) und Aceton (Eintrag 8) betrug die Reaktionszeit 24 Stunden. Die Enantioselektivität war bei allen Reaktionen vorhanden, jedoch sehr gering zwischen 2-9% ee. Da bei der Reaktion in Diethylether der höchste Überschuss von 9% ee beobachtet werden konnte, wurde das Screening des Silbersalzes darin durchgeführt. Bei der Verwendung von AgSbF₆ als Additiv wurde nach einer Stunde Reaktionszeit und einer Ausbeute von 58% lediglich das racemische Produkt erhalten (Eintrag 9). Mit AgOTf war

schon nach 35 Minuten das Edukt vollständig umgesetzt, aber es konnte bei einer Ausbeute von 74% nur ein Enantiomerenüberschuss von 4% *ee* erzielt werden (Eintrag 11). Wie in Eintrag 10 zu erkennen, konnte bei dem Einsatz von AgBF_4 als Additiv das vielversprechendste Ergebnis erreicht werden. Hierbei konnte nach 24 Stunden Reaktionszeit und einer Ausbeute von 77% eine Enantioselektivität von 24% verzeichnet werden (Eintrag 10). Somit gelang es durch die Variation des Lösungsmittels und Silbersalzes den Enantiomerenüberschuss von 5% *ee* (Eintrag 1) auf 24% *ee* (Eintrag 10) zu erhöhen. Bei der Reaktion ohne Silberadditiv zeigte sich, dass der *cap*- γ -CD-Goldkatalysator **2.62** eine gute Reaktivität aufwies und es konnte nach 24 Stunden eine Ausbeute von 75% mit einem Enantiomerenüberschuss von 7% erhalten werden.

Darauf abbauend wurde nun die durchgeführten Optimierungen auf die einzelnen Regioisomere des *cap*- γ -CD-Goldkatalysators angewandt. Zur besseren Vergleichbarkeit wird noch das Ergebnis des Regioisomerengemisches mit aufgeführt. Die Ergebnisse sind in der folgende Tabelle 3.8 zusammengefasst.

Tabelle 3.8: Cycloisomerisierung mit verschiedenen *cap*- γ -CD Goldkatalysatoren.

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Silbersalz	Zeit	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	<i>cap</i> - γ -CD-Au (2.62)	Et_2O	AgBF_4	24 h	77%	24%
2	A,D- <i>cap</i> - γ -CD-Au (2.63)	Et_2O	AgBF_4	24 h	60%	18%
3	A,E- <i>cap</i> - γ -CD-Au (2.64)	Et_2O	AgBF_4	24 h	Spuren	5%

[a] bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

Es zeigte sich, dass bei dem Einsatz des Regioisomerengemisches **2.62** das beste Ergebnis erzielt werden konnte. Bei der Verwendung des A,D-*cap*- γ -CD-Goldkomplexes **2.63** konnten nach 24 Stunden Reaktionszeit eine Ausbeute von 60% erhalten werden. Die Enantioselektivität, war bei dieser Reaktion mit 18% *ee* etwas geringer (Eintrag 2). Durch Einsatz des anderen Regioisomers, des A,E-*cap*- γ -CD-Goldkatalysators **2.64** (Eintrag 3), konnten nach 24 Stunden lediglich Spuren des gewünschten Produktes erhalten werden und der Enantiomerenüberschuss war mit nur 5% *ee* auch sehr gering. Dies zeigt, dass die Selektivität ausgehend vom A,D-*cap*- γ -CD-Goldkatalysator **2.63** auf das Produkt übertragen wird und dieser auch der reaktivere der beiden Katalysatoren ist. Dies hängt vermutlich mit seinem unsymmetrischen Aufbau zusammen. Dadurch ist der Aufbau des Cyclodextrins etwas verzerrt und das Metall befindet sich nicht gänzlich mittig in der Kavität.

Abschließend werden die optimierten Reaktionsbedingungen für die jeweiligen Katalysatorsysteme zusammengefasst, und in Tabelle 3.9 vergleichend dargestellt.

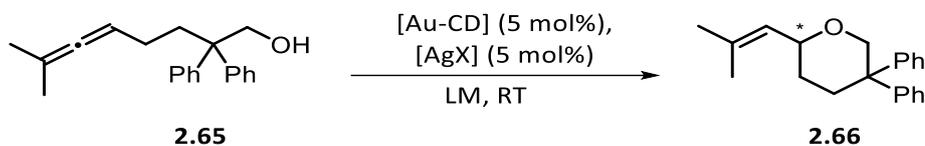


Tabelle 3.9: Optimierte Katalysatorsysteme.

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Silbersalz	Zeit	Ausbeute	ee ^[c]
1	<i>tag</i> - α -CD-Au (2.47)	THF	AgOTs	24 h	90% ^[b]	12%
2	<i>cap</i> - α -CD-Au (2.56)	Toluol	AgOTs	24 h	61% ^[b]	18%
3	<i>tag</i> - β -CD-Au (2.50)	Aceton	AgOTs	2 h	96% ^[a]	27%
4	<i>cap</i>-β-CD-Au (2.59)	Et₂O	AgOTs	24 h	80%^[b]	72%
5	<i>tag</i> - γ -CD-Au (2.53)	DCM	AgOTs	15 min	85% ^[b]	5%
6	<i>cap</i> - γ -CD-Au (2.62)	Et ₂ O	AgBF ₄	24 h	77% ^[b]	24%

[a] isolierte Ausbeute; [b] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [c] bestimmt mittels chiraler HPLC

Wie in Tabelle 3.9 zu sehen ist, ist sowohl die Reaktivität als auch die Enantioselektivität stark von den unterschiedlichen Cyclodextrinen und von den Strukturmotiven abhängig. Es zeigte sich, dass die monosubstituierten Cyclodextrin-Goldkomplexe zwar reaktiver waren, jedoch weniger selektiv. Dies hängt damit zusammen, dass sich das Metall außerhalb der Kavität befindet und somit schneller reagieren kann. Die überbrückten Metallkomplexe waren im Vergleich etwas weniger reaktiv, wiesen jedoch eine bessere Selektivität auf. Da sich bei diesem Strukturmotiv das Metall in der Kavität befindet, ist es geschützter und kann nicht so leicht mit dem Allen einen Komplex ausbilden. Dass bei diesem Strukturmotiv die Kavitätsgröße eine wichtige Rolle spielte, zeigte sich daran, dass der überbrückte α -Cyclodextrin-Goldkomplex **2.56** die geringste Reaktivität aufwies. Hier lässt sich vermuten, dass das δ -Hydroxyallen bedingt durch seine Größe nur schwer mit dem Gold innerhalb der Kavität agieren konnte. Bei den überbrückten Goldkomplexen konnten zudem die Strukturinformationen besser auf das prochirale Allen übertragen werden und sich somit ein Enantiomer bevorzugt bilden. Sowohl bei dem monosubstituierten als auch bei den überbrückten Metallkomplexen konnten die besten Ergebnisse mit β -Cyclodextrin erzielt werden. Bei der Verwendung des *cap*- β -CD-Goldkatalysators **2.59** konnte sogar ein guter Enantiomerenüberschuss von 72% erhalten werden. In diesem Fall ist der Katalysator unsymmetrisch aufgebaut, wie bereits in Kapitel 2.2.4 näher erläutert wurde. Dies ermöglichte eine bessere Übertragung der Chiralität auf das Cycloisomerisierungsprodukt. Dies konnte auch

bei dem Einsatz des *A,D-cap-γ*-CD-Goldkatalysators **2.63** beobachtet werden (Tabelle 3.8, Eintrag 2).

Die Dissertation von HÜLYA SAK zeigte, dass auch die Temperatur einen starken Einfluss auf die Enantioselektivität einer Cycloisomerisierung haben kann.⁶¹ Dieser Effekte sollte nun auch im Rahmen dieser Doktorarbeit an drei Katalysatorsystemen untersucht werden. Als Katalysatoren wurden dafür *tag-α*-CD-Au **2.47**, *tag-β*-CD-Au **2.50** und *cap-β*-CD-Au **2.59** verwendet. Es wurden die zuvor optimierten Reaktionsbedingungen für die jeweiligen Katalysatoren verwendet und Temperaturen von 0 °C, -15 °C und -30 °C gewählt. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt, die Niedrigtemperaturkatalysen wurden zur besseren Vergleichbarkeit nach 24 Stunden Reaktionszeit aufgearbeitet.

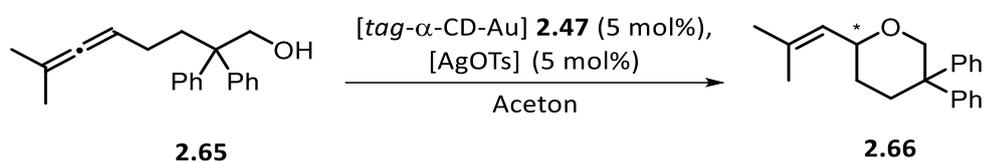


Tabelle 3.10: Untersuchungen zu Temperatureinflüssen bei dem Katalysatorsystem *tag-α*-CD-Au **2.47**.

Eintrag	Temperatur	Zeit	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	RT	24 h	90%	12%
2	0 °C	24 h	96%	5%
3	-15 °C	24 h	76%	0%
4	-30 °C	24 h	47%	10%

[a] bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

Wie in Tabelle 3.10 zu erkennen, konnte bei diesem Katalysatorsystem eine Veränderung der Enantioselektivität in Abhängigkeit der Temperatur beobachtet werden. Bei einer Temperatur von 0 °C verminderte sich der Enantiomerenüberschuss von 12% auf 5% *ee*. Auch bei der weiteren Temperaturminimierung auf -15 °C verringerte sich die Enantioselektivität weiter und es konnte lediglich das racemische Produktgemisch erhalten werden. Bei einer Temperatur von -30 °C erhöhte sich der Enantiomerenüberschuss im Vergleich zu den vorherigen beiden Einträgen wieder auf 10% *ee*, wobei die bevorzugte Bildung des anderen Enantiomers beobachtet wurde (Abbildung 3.10). Bedingt durch die niedrigere Temperatur verringerte sich die Ausbeute der Reaktion, da die Reaktivität dadurch herabgesetzt wurde. So konnte bei -30 °C nur noch eine Ausbeute von 47% nach 24 h erhalten werden. Eine temperaturabhängige Enantioselektivität in

der goldkatalysierten Cycloisomerisierung von Hydroxyallenen konnte auch schon von FÜRSTNER *et al.* nachgewiesen werden.²²⁴

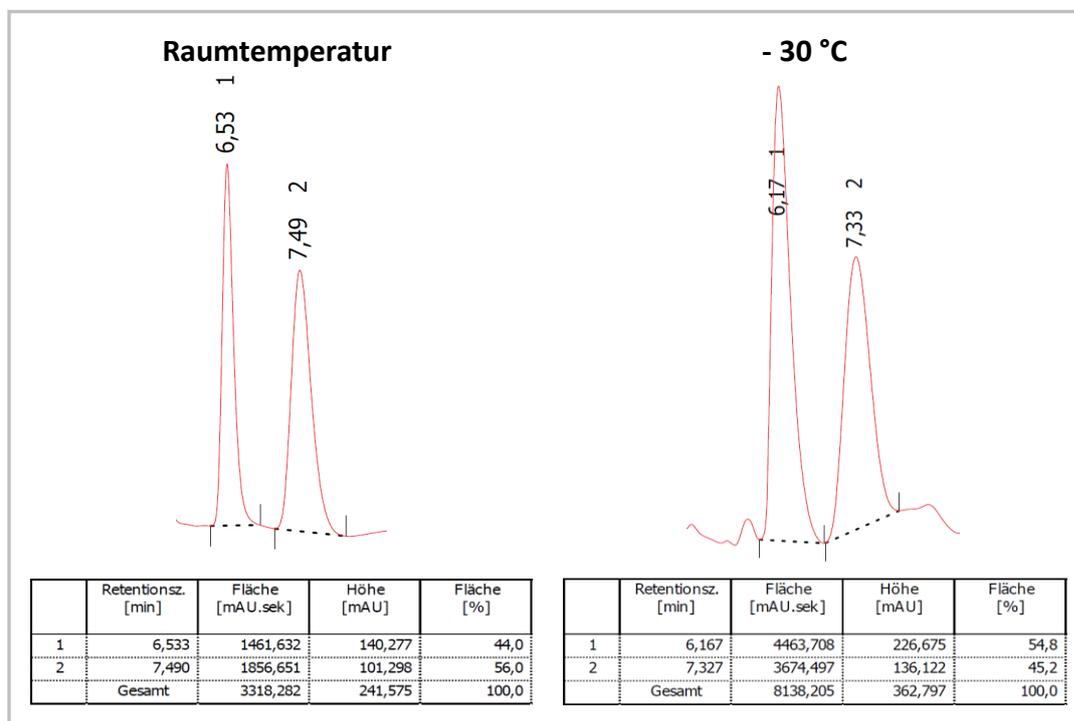


Abbildung 3.10: Enantiomerenüberschüsse des Produktes **2.66** bei der goldkatalysierten Cycloisomerisierung mit *tag*- α -CD-Au **2.47**.

Als Nächstes wurde überprüft, ob es auch bei der Verwendung der beiden β -Cyclodextrin-Goldkatalysatoren **2.50** und **2.59** zu einer temperaturabhängigen Enantioselektivität bei der Cycloisomerisierung kommt. Die Ergebnisse für *tag*- β -CD-Goldkatalysators sind in Tabelle 3.11 zusammengefasst.

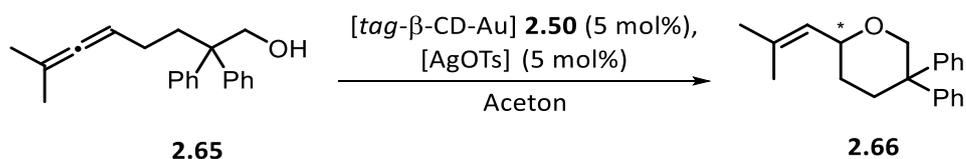


Tabelle 3.11: Untersuchungen zu Temperatureinflüssen bei dem Katalysatorsystem *tag*- β -CD-Au **2.50**.

Eintrag	Temperatur	Zeit	Ausbeute	<i>ee</i> ^[c]
1	RT	2h	96% ^[a]	27%
2	0 °C	24 h	92% ^[b]	8%
3	-15 °C	24 h	78% ^[b]	13%
4	-30 °C	24 h	71% ^[b]	23%

[a] isolierte Ausbeute; [b] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [c] bestimmt mittels chiraler HPLC

²²⁴ M. K. Ilg, L. M. Wolf, L. Mantilli, C. Farès, W. Thiel, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12279–12284.

Entgegen der Verwendung des *trans*- α -CD-Goldkatalysators **2.47** kam es bei dem Einsatz des *trans*- β -CD-Goldkatalysators **2.50** zu keiner temperaturabhängigen Veränderung der Enantioselektivität. Es konnte bei allen Temperaturen eine bevorzugte Bildung desselben Enantiomers beobachtet werden. Bei der Verwendung dieses Katalysatorsystems konnte lediglich eine leichte Verringerung in der Selektivität beobachtet werden. Bei einer Temperatur von 0 °C fiel der Enantiomerenüberschuss von 27% auf 8% *ee* (Eintrag 2). Wie in Eintrag 3 zu sehen, stieg der Enantiomerenüberschuss bei einer Temperatur von -15 °C wieder leicht an und es konnte ein *ee* von 13% erhalten werden. Bei einer Temperatur von -30 °C konnte wieder eine bessere Enantioselektivität im Vergleich zu den vorherigen beiden Einträgen 2 und 3 erreicht werden. Hierbei betrug der Enantiomerenüberschuss 23% *ee*, wie in Abbildung 3.11 zu erkennen ist.

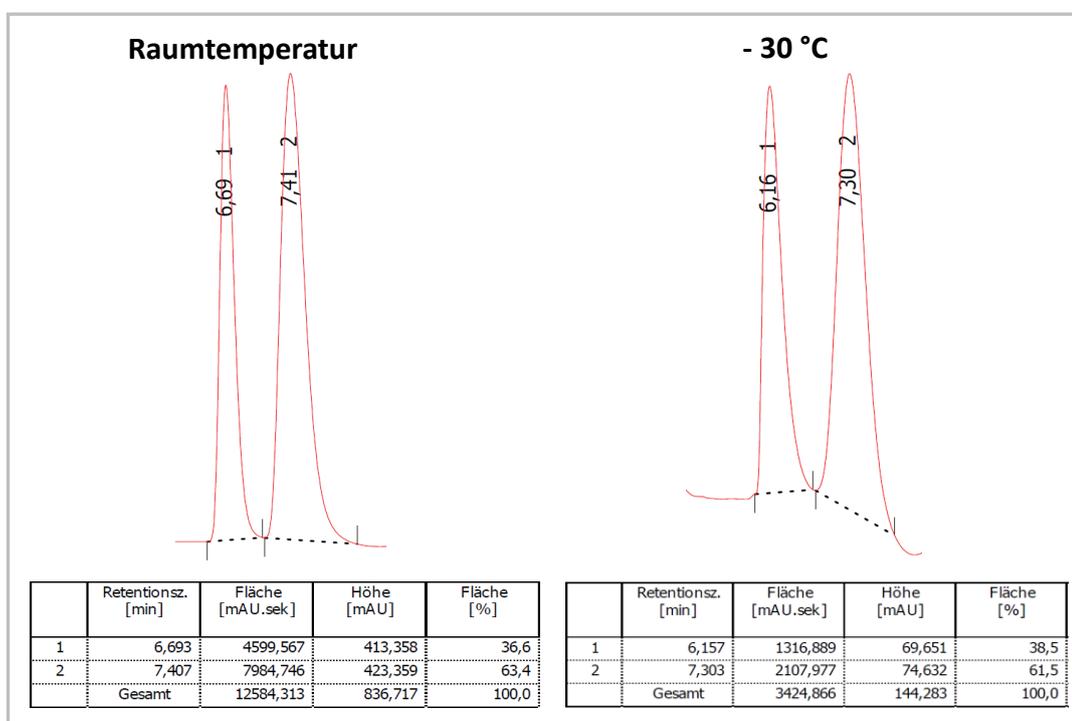
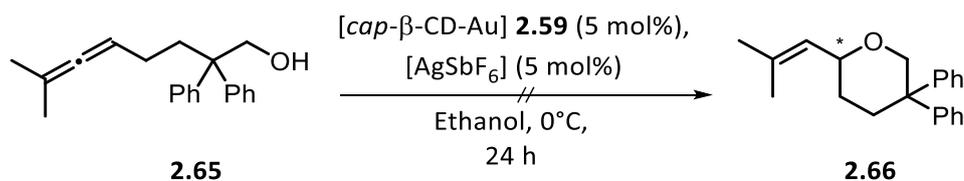


Abbildung 3.11: Enantiomerenüberschüsse des Produktes 2.66 bei der goldkatalysierten Cycloisomerisierung mit *trans*- β -CD-Au **2.50**.

Die beste Enantioselektivität konnte demnach bei Raumtemperatur erzielt werden. Ebenso wie bei der Verwendung des α -Cyclodextrin-Goldkatalysators **2.47** nahm auch bei diesem Katalysatorsystem die Reaktivität bei niedrigerer Temperatur ab.



Schema 3.9: Niedrigtemperaturkatalyse von *cap*- β -CD-Au **2.59** in Ethanol.

Bei der Niedrigtemperaturkatalyse des überbrückten β -Cyclodextrin-Goldkatalysators stellte die Löslichkeit ein Problem dar. Bei einer Temperatur von 0 °C wurde die Löslichkeit des benzylierten Goldkatalysators **2.59** so herabgesetzt, dass dieser nicht mehr in Ethanol löslich war. Somit konnten die gewünschten Untersuchungen nicht in Ethanol durchgeführt werden. Als Katalysatorsystem wurde dann AgOTs als Silberadditiv und Aceton als Lösungsmittel verwendet. Dieses System konnte bereits bei dem monosubstituierten β -Cyclodextrin **2.50** verwendet werden. Zudem zeigte es auch bei Raumtemperatur schon eine geringe Enantioselektivität (Tabelle 3.5). Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 3.12 zusammengefasst.

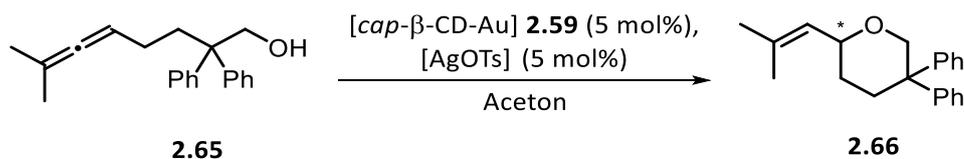


Tabelle 3.12: Untersuchungen zu Temperatureinflüssen bei dem Katalysatorsystem *cap*- β -CD-Au **2.59**.

Eintrag	Temperatur	Zeit	Ausbeute	ee ^[c]
1	RT	24 h	73% ^[a]	14%
2	0 °C	24 h	61% ^[b]	3%
3	-15 °C	24 h	29% ^[b]	6%
4	-30 °C	24 h	23% ^[b]	36%

[a] isolierte Ausbeute; [b] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [c] bestimmt mittels chiraler HPLC

Ebenso wie bei dem *tag*- β -CD-Goldkomplex **2.50**, führte die Niedrigtemperaturkatalyse sowohl bei 0 °C als auch bei -15 °C zu keiner Steigerung der Enantioselektivität. Wie bei den vorherigen Untersuchungen kam es auch bei diesem Katalysatorsystem hingegen zu einer Verringerung des Enantiomerenüberschusses, in diesem Fall von 14% auf 3-6% ee. Bei einer Temperatur von -30 °C konnte jedoch eine Erhöhung der Enantioselektivität erzielt werden und es konnte ein Überschuss von 36% ee erreicht werden. Somit konnte bei der Verwendung des überbrückten β -Cyclodextrin-Goldkatalysators **2.59** eine Steigerung des Enantiomerenüberschusses von 14% auf 36% ee erzielt werden. Genauso wie bei dem monosubstituierten

β -Cyclodextrin-Goldkomplexes konnte hierbei keine temperaturabhängige Veränderung der Enantioselektivität beobachtet werden. Ebenso wie bei den anderen beiden Reaktionen, kam es auch bei dieser Reaktion zu einem Aktivitätsverlust bei sinkender Temperatur. So wurde bei einer Temperatur von $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine niedrige Ausbeute von 23% erhalten. Die beiden Ergebnisse der chiralen HPLC-Messungen bei Raumtemperatur und bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ sind in Abbildung 3.12 dargestellt.

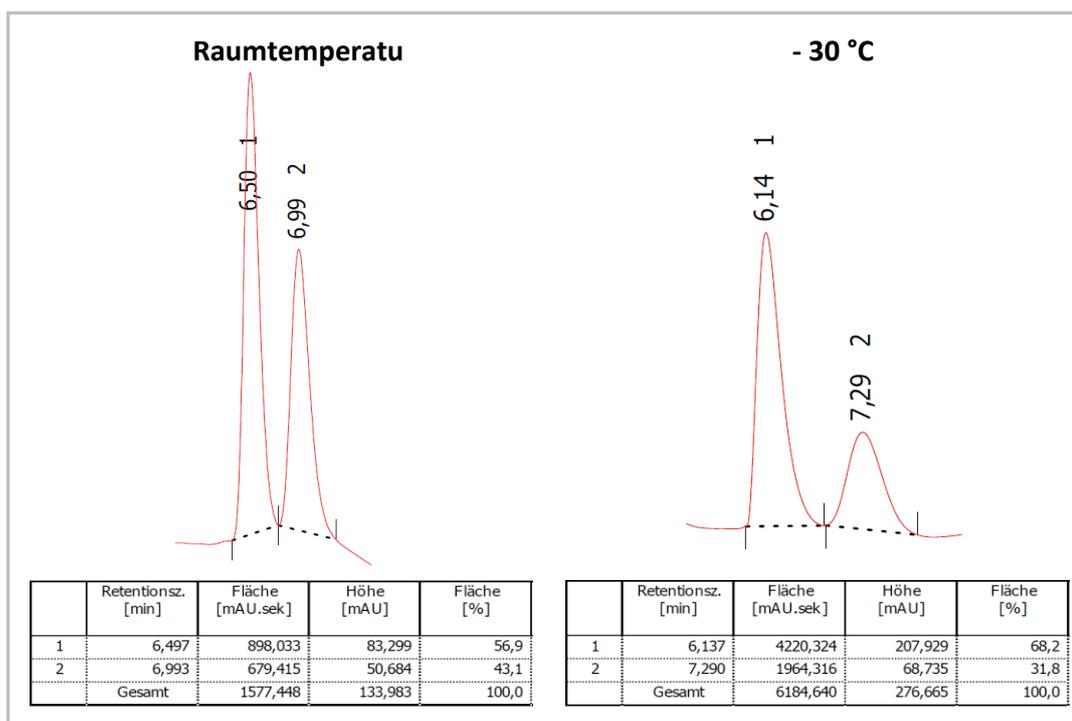


Abbildung 3.12: Enantiomerenüberschüsse des Produktes **2.66** bei der goldkatalysierten Cycloisomerisierung mit *cap*- β -CD-Au **2.59**.

Vergleichend zu dem *tag*- β -CD-Goldkomplexes **2.50** fällt jedoch auf, dass bei dem Einsatz des überbrückten Goldkomplexes **2.59** das gegensätzliche Enantiomer bevorzugt gebildet wurde. Gleiche Ergebnisse konnten auch Hii *et al.* bei der Cycloisomerisierung des δ -Hydroxyallens **2.65** beobachten. Hierbei kam es auch zu einer Beeinflussung der Enantioselektivität durch den Einsatz verschiedener Katalysatoren.²²⁵

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Cycloisomerisierung des δ -Hydroxyallens mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 72% durchgeführt werden konnte. Es zeigten sich deutliche Reaktivitäts- und Selektivitätsunterschiede sowohl zwischen den einzelnen Strukturmotiven als auch den verschiedenen Cyclodextrinen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass auch die Temperatur einen Einfluss auf die enantioselektive Katalyse hat. Alles in allem konnte herausgestellt werden, dass die in Abschnitt 2.2 entwickelten Cyclodextrin-basierten

²²⁵ J. L. Arbour, H. S. Rzepa, J. Contreras-García, L. A. Adrio, E. M. Barreiro, K. K. Hii, *Chem* **2012**, *18*, 11317–11324.

NHC-Goldkatalysatoren für die Durchführung von enantioselektiven Reaktionen eingesetzt werden können.

3.3.3. Untersuchungen zur katalytischen Aktivität der Silber- und Kupferkatalysatoren

Im letzten Teil dieses Kapitels sollten nun die Silber- und Kupferkatalysatoren auf ihre katalytische Aktivität untersucht werden. Dafür wurde ebenfalls das zuvor synthetisierte δ -Hydroxyallen **2.65** verwendet. Wie bereits in vorherigen Kapiteln erwähnt, können diese durch den Einsatz von Silber- oder Kupferkatalysatoren cyclisiert werden. Bei diesen beiden Münzmetallen sollte ebenfalls der Einfluss der unterschiedlichen Struktur motive als auch der verschiedenen Cyclodextrine untersucht werden. Es wurde ausschließlich die Reaktivität der Katalysatoren untersucht und die Selektivität vernachlässigt. Zunächst wurde die Reaktivität der Silberkatalysatoren untersucht, anschließend folgen die Untersuchungen zu den Kupferkatalysatoren.

Die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur in Dichlormethan als Lösungsmittel und mit einer Katalysatormenge von 5 mol% durchgeführt. Alle Cycloisomerisierungen wurden nach einer Reaktionslaufzeit von 24 Stunden aufgearbeitet.

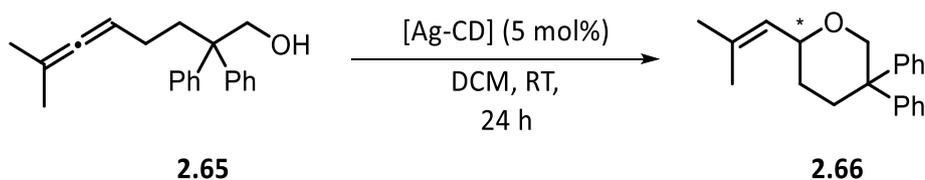


Tabelle 3.13: Reaktivitätsuntersuchung der Silberkatalysatoren.

Eintrag	Katalysator	Ausbeute ^[a]
1	<i>tag</i> - α -CD-Ag (2.45)	18%
2	<i>cap</i> - α -CD-Ag (2.54)	10%
3	<i>tag</i> - β -CD-Ag (2.48)	17%
4	<i>cap</i> - β -CD-Ag (2.57)	7%
5	<i>tag</i> - γ -CD-Ag (2.51)	7%
6	<i>cap</i> - γ -CD-Ag (2.60)	12%

[a] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR

Wie der Tabelle 3.13 zu entnehmen ist, waren die Cyclodextrin-basierten Silberkatalysatoren dazu in der Lage das δ -Hydroxyallen zu cyclisieren. Es zeigte sich jedoch im Vergleich zu den Goldkomplexen, dass die Silberkatalysatoren eine drastisch niedrigere Reaktivität aufwiesen, die Ausbeuten lagen zwischen 7-18%. Bei α - und β -Cyclodextrin, erwiesen sich die monosubstituierten Silberkomplexe als reaktiver gegenüber dem überbrückten NHC-Komplex. So konnten die besten Ergebnisse mit dem *tag*- α -CD-Ag **2.45** (Eintrag 1) mit einer Ausbeute von 18% und dem *tag*- β -CD-Ag **2.48** (Eintrag 3) mit einer Ausbeute von 17% erzielt werden. Beim γ -Cyclodextrin zeigte sich nur ein geringer Unterschied zwischen dem monosubstituiertem und dem überbrücktem Cyclodextrin. Dies könnte mit der Größe der Kavität zusammenhängen. Das γ -Cyclodextrin besitzt von den drei untersuchten Cyclodextrinen die größte Kavität und das Allen **2.65** kann daher das Metall gut erreichen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die synthetisierten Silberkomplexe eine katalytische Aktivität aufweisen.

Als Nächstes wurden die Kupferkatalysatoren in der Cycloisomerisierung untersucht. Es wurden die gleichen Reaktionsbedingungen gewählt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur in Dichlormethan unter Verwendung von 5 mol% des Kupferkatalysators durchgeführt. Die Reaktionen wurden nach 24 Stunden beendet und aufgearbeitet. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3.14 aufgeführt.

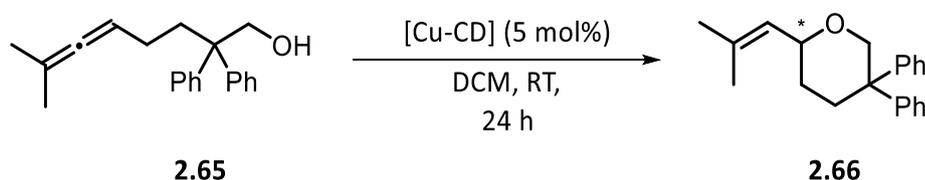


Tabelle 3.14: Reaktivitätsuntersuchung der Kupferkatalysatoren.

Eintrag	Katalysator	Ausbeute
1	<i>tag</i> - α -CD-Cu (2.46)	_[a]
2	<i>cap</i> - α -CD-Cu (2.55)	_[a]
3	<i>tag</i> - β -CD-Cu (2.49)	_[a]
4	<i>cap</i> - β -CD-Cu (2.58)	_[a]
5	<i>tag</i> - γ -CD-Cu (2.52)	_[a]
6	<i>cap</i> - γ -CD-Cu (2.61)	_[a]

[a] Reisolierung des Eduktes

Die Kupferkatalysatoren wiesen bei der Cycloisomerisierung des δ -Hydroxyallens keinerlei Aktivität auf. So konnte nach 24 Stunden Reaktionszeit lediglich das Edukt reisoliert werden. Somit

zeigte sich, dass die synthetisierten Kupferkatalysatoren nicht geeignet für die Cycloisomerisierung des oben dargestellten Allens sind.

Da die oben beschriebene Reaktion nicht erfolgreich war, wurde zur Überprüfung der Aktivität eine zweite Reaktion untersucht – die kupferkatalysierte Cyclopropanierung. Im ersten Schritt wurde dafür in einer Testreaktion überprüft, ob die Cyclodextrin-basierten Kupferkatalysatoren für die Cyclopropanierung geeignet sind. Als Katalysatoren wurden *tag*- α -CD-Cu **2.46** und *cap*- α -CD-Cu **2.55** eingesetzt. Für die Reaktion wurden Styrol und Diazoessigsäureethylester als Edukte verwendet. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur in Dichlormethan und mit einer Katalysatormenge von 4 mol% durchgeführt. Diese Katalysatorbeladung erwies sich in der Literatur als vorteilhaft für die Cyclopropanierung.²²⁶ Ebenso wie bei den Silberkomplexen wurde auch bei Cyclopropanierung der Fokus nur auf die Reaktivität der Katalysatoren gelegt.

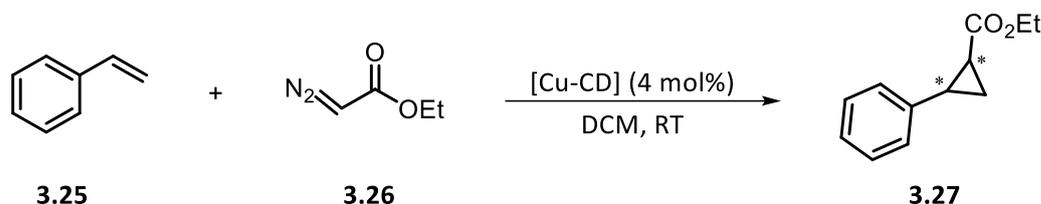


Tabelle 3.15: Kupferkatalysierte Cyclopropanierung mit α -Cyclodextrinkomplexen.

Eintrag	Katalysator	Zeit	Ausbeute ^[a]
1	<i>tag</i> - α -CD-Cu (2.46)	5 h	87%
2	<i>cap</i> - α -CD-Cu (2.55)	48 h	62%
3	-	96 h	-

[a] Isolierte Ausbeute

Es zeigte sich, dass die Cyclodextrin-basierten Kupferkatalysatoren *tag*- α -CD-Cu **2.46** und *cap*- α -CD-Cu **2.55** für die Cyclopropanierung von Styrol und Diazoessigsäureethylester verwendet werden können. Dabei erwies sich das monosubstituierte Cyclodextrin **2.55** als reaktiver gegenüber dem überbrücktem Cyclodextrin-Kupferkomplex. So konnte bei der Verwendung des *tag*- α -CD-Cu **2.46** nach fünf Stunden eine Ausbeute von 87% erhalten werden (Eintrag 1). Zur Überprüfung, ob die Reaktion nicht auch ohne Einsatz von Kupfer stattfindet, wurde eine Blindprobe ohne den Kupferkatalysator durchgeführt (Eintrag 3). Wie zu erkennen, konnte dabei nach 96 Stunden keine Produktbildung beobachtet werden.

²²⁶ R. E. Gawley, S. Narayan, *Chem. Commun.* **2005**, 5109–5111.

Da gezeigt werden konnte, dass sich die Cyclodextrin-basierten Kupferkomplexe für die Cyclopropanierung eignen, wurden nun die β - und γ -Cyclodextrin-Metallkomplexe untersucht. Bedingt durch die hohe molare Masse dieser Komplexe wurde die Katalysatormenge, auf 2 mol% reduziert, um auch weiterhin eine gute Löslichkeit zu gewährleisten.

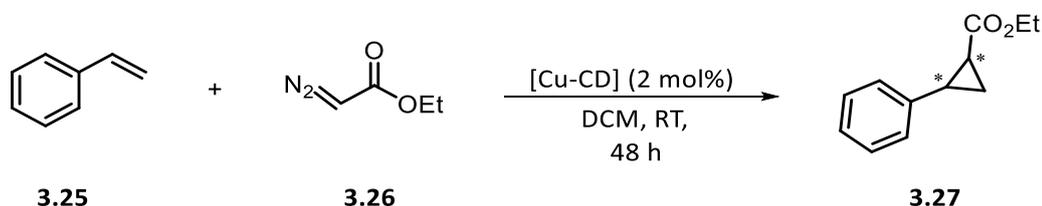


Tabelle 3.16: Kupferkatalysierte Cyclopropanierung mit β - und γ -Cyclodextrinkomplexen.

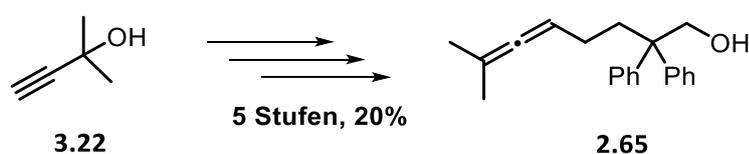
Eintrag	Katalysator	Ausbeute ^[a]
1	<i>tag</i> - β -CD-Cu (2.49)	Spuren
2	<i>cap</i> - β -CD-Cu (2.58)	Spuren
3	<i>tag</i> - γ -CD-Cu (2.52)	Spuren
4	<i>cap</i> - γ -CD-Cu (2.61)	Spuren

[a] über Dünnschicht-Chromatographie nachgewiesen

Wie in der Tabelle 3.16 zu erkennen ist, konnte bei allen Reaktionen die Produktbildung beobachtet werden, jedoch nur in sehr geringen Mengen. Von weiteren Optimierungen wurde im Rahmen dieser Arbeit abgesehen. Es konnte jedoch aufgezeigt werden, dass die synthetisierten Kupferkatalysatoren katalytisch aktiv sind und in folgenden Arbeiten für die Cyclopropanierung verwendet werden können.

3.4. Zusammenfassung

In diesem Kapitel lag der Fokus auf der Untersuchung der katalytischen Aktivität und Enantioselektivität der zuvor synthetisierten Cyclodextrin-NHC-Münzmetallkomplexe. Dabei wurde das Hauptaugenmerk auf die Verwendung der Goldkatalysatoren gelegt. Im ersten Schritt wurde dafür zunächst ein δ -Hydroxyallen synthetisiert, welches anschließend in der Übergangsmetallkatalysierten Cycloisomerisierung eingesetzt werden konnte. Das Allen **2.65** wurde über fünf Stufen ausgehend von 2-Methylbut-3-in-2-ol mit einer Gesamtausbeute von 20% erhalten.



Schema 3.10: Synthese des δ -Hydroxyallens.

In den katalytischen Untersuchungen zeigte sich, dass die Reaktivitäten und Enantioselektivitäten der Cycloisomerisierung sowohl vom Strukturmotiv des Katalysators als auch von der Ringgröße des Cyclodextrins abhängig sind. Die beiden Struktur motive sind in Abbildung 3.13 aufgeführt.

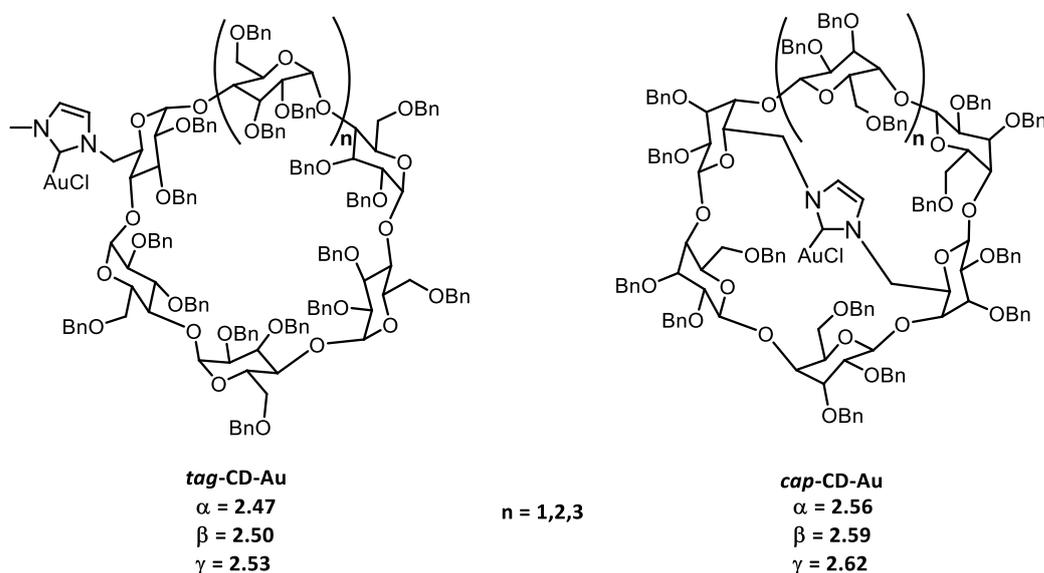


Abbildung 3.13: Struktur motive der Cyclodextrin-basierten Goldkatalysatoren.

Neben den zuvor genannten Faktoren übten auch das Lösungsmittel, die Silbersalze und die Temperatur einen Einfluss auf die Enantioselektivität aus. In Tabelle 3.17 sind die optimierten Bedingungen für die eingesetzten Katalysatorsysteme aufgeführt. Besonders herauszustellen ist

hierbei die gute Enantioselektivität von 72% *ee*, welche beim Einsatz von *cap*- β -CD-Au **2.59** erreicht wurde.

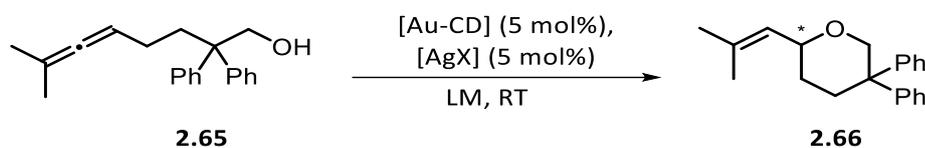


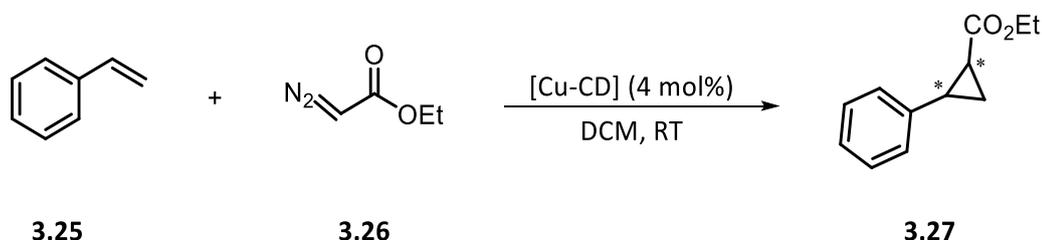
Tabelle 3.17: Optimierte Katalysatorsysteme für die Cyclodextrin-basierten Goldkomplexe.

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Silbersalz	Zeit	Ausbeute	<i>ee</i> ^[c]
1	<i>tag</i> - α -CD-Au (2.47)	THF	AgOTs	24 h	90% ^[b]	12%
2	<i>cap</i> - α -CD-Au (2.56)	Toluol	AgOTs	24 h	61% ^[b]	18%
3	<i>tag</i> - β -CD-Au (2.50)	Aceton	AgOTs	2 h	96% ^[a]	27%
4	<i>cap</i>-β-CD-Au (2.59)	Et₂O	AgOTs	24 h	80%^[b]	72%
5	<i>tag</i> - γ -CD-Au (2.53)	DCM	AgOTs	15 min	85% ^[b]	5%
6	<i>cap</i> - γ -CD-Au (2.62)	Et ₂ O	AgBF ₄	24 h	77% ^[b]	24%

[a] isolierte Ausbeute; [b] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [c] bestimmt mittels chiraler HPLC

Im abschließenden Teil dieses Kapitels wurden die Aktivitäten der Silber- und Kupferkatalysatoren untersucht. Diese wurden ebenfalls für die Cycloisomerisierungsreaktion des δ -Hydroxyallens angewandt. Zunächst wurde hierfür die katalytische Aktivität der Silberkomplexe untersucht, hierbei konnten Ausbeuten zwischen 7-18% verzeichnet werden. Diese Ergebnisse können eine katalytische Aktivität bestätigen, die Silberkatalysatoren weisen jedoch insgesamt eine geringere Reaktivität im Vergleich zu den untersuchten Goldkatalysatoren auf.

Im letzten Schritt wurde dann die katalytische Aktivität der Kupferkomplexe betrachtet. Da bei der Cycloisomerisierungsreaktion keine Reaktivität beobachtet werden konnte, wurden die Komplexe für die kupferkatalysierte Cyclopropanierung eingesetzt (Schema 3.11).



Schema 3.11: Kupferkatalysierte Cyclopropanierung.

Es zeigte sich, dass die Cyclodextrin-basierten Kupferkatalysatoren *tag*- α -CD-Cu **2.46** und *cap*- α -CD-Cu **2.56** für die Cyclopropanierung von Styrol und Diazoessigsäureethylester verwendet

werden können. Dabei konnte bei Verwendung des monosubstituierten α -Cyclodextrin-Kupferkomplexes **2.46** nach fünf Stunden eine gute Ausbeute von 87% erhalten werden. Beim Einsatz der β - und γ -Cyclodextrin Kupferkatalysatoren konnten lediglich Spuren des Produktes nachgewiesen werden. Es konnte jedoch aufgezeigt werden, dass die synthetisierten Kupferkatalysatoren katalytisch aktiv sind und für die Cyclopropanierung verwendet werden können.

3.5. Experimenteller Teil

3.5.1. Arbeitsvorschriften und Analytische Daten

AAV3.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur goldkatalysierten Cycloisomerisierung eines prochiralen Allens

Der Cyclodextrin-Goldkomplex (5 mol%) und das Silberadditiv (5 mol%) wurden im Lösungsmittel (35 mL/mmol) gelöst und für 15 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde das Allen (1 eq.) dazu gegeben und das Reaktionsgemisch gerührt. Anschließend wurde das Gemisch über eine Pipettensäule mit Celite und Kieselgel filtriert, um den Katalysator abzutrennen. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Die Ausbeute wurde, wenn nicht anders angegeben, mittels internen Standards (DMF) im NMR bestimmt. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC-Chromatographie ermittelt.

AAV3.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur goldkatalysierten Cycloisomerisierung eines prochiralen Allens bei Niedrigtemperatur

Der Cyclodextrin-Goldkomplex (5 mol%) und das Silberadditiv (5 mol%) wurden im Lösungsmittel (35 mL/mmol) gelöst und für 15 Minuten bei der gewünschten Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Allen (1 eq.) dazu gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Gemisch über eine Pipettensäule mit Celite und Kieselgel filtriert, um den Katalysator abzutrennen. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Die Ausbeute wurde, wenn nicht anders angegeben, mittels internen Standards (DMF) im NMR bestimmt. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC-Chromatographie ermittelt.

AAV3.3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur silberkatalysierten Cycloisomerisierung eines prochiralen Allens

Der Cyclodextrin-Silberkomplex (5 mol%) wurden im Lösungsmittel (35 mL/mmol) gelöst und das Allen (1 eq.) dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch über eine Pipettensäule mit Celite und Kieselgel filtriert, um den Katalysator abzutrennen. Das Lösungsmittel daraufhin bei vermindertem Druck entfernt. Die Ausbeute wurde, wenn nicht anders angegeben, mittels internen Standards (DMF) im NMR bestimmt.

AAV3.4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur kupferkatalysierten Cycloisomerisierung eines prochiralen Allens

Der Cyclodextrin-Kupferkomplex (5 mol%) wurden im Lösungsmittel (35 mL/mmol) gelöst und das Allen (1 eq.) dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch über eine Pipettensäule mit Celite und Kieselgel filtriert, um den Katalysator abzutrennen. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Die Ausbeute wurde, wenn nicht anders angegeben, mittels internen Standards (DMF) im NMR bestimmt.

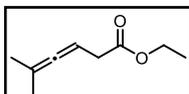
AAV3.5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur kupferkatalysierten Cyclopropanierung

Der Cyclodextrin-Kupferkomplex (4-2 mol%) wurden im Lösungsmittel (8 mL/mmol) gelöst und das Styrol (1 eq.) zusammen mit dem Diazoessigsäureethylester (1 eq) dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch über Produkt säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EtoAC, 30:1 zu 10:1) aufgereinigt.

Synthese des δ -Hydroxyallens 2.65

Synthese des Ethyl 5-methylhexa-3,4-dienoates (3.21)

KM-PK-1b



Ein Gemisch aus 2-Methylbut-3-in-2-ol (5.00 g, 59.4 mmol, 1 eq.), Propansäure (0.66 g, 8.91 mmol, 0.15 eq.) und Triethylorthoacetat (96.4 g, 594.4 mmol, 10 eq.) wurde bei 130 °C für zwölf Stunden erhitzt. Die Reaktionslösung wurde daraufhin mit Diethylether verdünnt und die organische Phase mit 0.1M HCl und mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung sowie NaCl-Lösung gewaschen. Das Produkt über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt **3.21** (6.9 g, 44.7 mmol, 75%) konnte als gelbliches Öl erhalten werden.

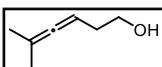
¹H-NMR (C₆D₆, 600 MHz): δ (ppm) = 5.29-5.28 (m, 1 H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.90 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.75 (d, J = 2.8 Hz, 6 H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

¹³C-NMR (C₆D₆, 150 MHz): δ (ppm) = 203.5, 172.0, 96.5, 83.2, 60.5, 35.6, 20.6, 14.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²²³

Synthese des 5-Methylhexa-3,4-dien-1-ols (3.22)

KM-TF-4



Zu einer eisgekühlten Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (4.57 g, 120.4 mmol, 2 eq.) in trockenem Diethylether (50 mL) wurde **3.21** (9.29 g, 60.2 mmol, 1 eq.) in trockenem Diethylether (30 mL) langsam hinzugegeben. Das Gemisch wurde nach 30 min langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung beendet. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde das Produkt über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt **3.22** (5.87 g, 52.3 mmol, 87%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

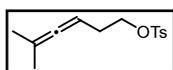
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) = 4.96-4.95 (m, 1 H), 3.69 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.22 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.70 (d, J = 2.6 Hz, 6 H), 1.62 (br. s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) = 202.4, 95.4, 84.8, 61.9, 32.3, 20.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²²³

Synthese des 5-Methylhexa-3,4-dien-1-yl 4-methylbenzenesulfonates (3.23)

KM-200

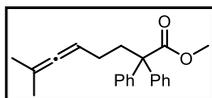


Zu einer Lösung von **3.22** (10.2 g, 112.2 mmol, 1 eq.) und Triethylamin (15.1 mL, 108.7 mmol, 1.2 eq.) wurden in trockenem DCM (40 mL) gelöst. Unter Eiskühlung wurde *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (20.7 g, 108.7 mmol, 1.2 eq.) hinzugegeben. Danach wurde die Reaktion langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat wurde mit Wasser und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde das Produkt über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Pe:Et₂O, 80:1 zu 20:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt **3.23** (19.6 g, 73.6 mmol, 66%) konnte als gelbes Öl erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 600 MHz): δ (ppm) = 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.74-4.73 (m, 1 H), 3.90 (7, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.02 (q, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 1.51 (d, J = 2.1 Hz, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 150 MHz): δ (ppm) = 203.5, 144.7, 134.7, 130.2, 128.6-128.2, 96.8, 84.5, 70.0, 29.5, 21.5, 20.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²²³

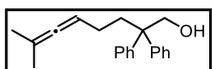
Synthese des Methyl 7-methyl-2,2-diphenylocta-5,6-dienoates (3.24)**KM-201**

Zunächst wurde LDA hergestellt, indem zu Diisopropylamin (5.28 mL, 37.5 mmol, 1.3 eq.) in trockenem THF (70 mL) unter Eiskühlung langsam *n*-Butyllithium (2.2 M in Hexan, 15.6 mL, 34.7 mmol, 1.2 eq.) zugetropft wurde. Das Gemisch wurde für 30 Minuten gerührt und auf -78 °C runter gekühlt. Anschließend wurde Methyl-2,2-diphenylacetat (6.53 g, 28.9 mmol, 1 eq.) in trockenem THF (70 mL) über einen Zeitraum von 30 Minuten hinzugegeben und das Gemisch für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde **3.23** (10 g, 37.5 mmol, 1.3 eq.) in trockenem THF (100 mL) langsam zugegeben. Das Gemisch wurde langsam auf RT erwärmt und für zwei Tage gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde das Produkt über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Pe:Et₂O, 80:1 zu 10:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt **3.24** (5.3 g, 16.5 mmol, 57%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR ((CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) = 7.31-7.26 (m, 10 H), 4.91-4.90 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.48-2.45 (m, 2 H), 1.73-1.69 (m, 2 H), 1.68 (d, *J* = 1.9 Hz, 6 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) = 201.9, 175.3, 143.3, 129.4-127.3, 96.1, 89.1, 60.7, 52.7, 38.0, 25.8, 21.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²²¹

Synthese des 7-Methyl-2,2-diphenylocta-5,6-dien-1-ols (2.65)**KM-203**

Zu einer eisgekühlten Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (1.24 g, 32.8 mmol, 2 eq.) in trockenem Diethylether (30 mL) wurde **3.24** (5.25 g, 16.4 mmol, 1 eq.) in trockenem Diethylether (40 mL) langsam hinzugegeben. Die Lösung wurde für 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktion wurde unter Zugabe von gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung beendet und anschließend mit Diethylether verdünnt. Darauf wurden die Phasen getrennt, die

wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen Wasser und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde das Produkt über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt **2.65** (3.99 g, 13.6 mmol, 83%) konnte als gelbliches Öl erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) = 7.29-7.25 (m, 4 H), 7.17-7.14 (m, 6 H), 4.87-4.85 (m, 1 H), 4.12 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.23-2.19 (m, 2 H), 1.70-1.66 (m, 2 H), 1.63 (d, J = 2.6 Hz, 6 H), 1.13 (br. s, 1 H).

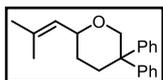
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) = 201.3, 145.4, 128.2-126.3, 95.5, 88.8, 68.2, 52.0, 35.8, 24.3, 20.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²²¹

Untersuchungen zu der katalytischen Aktivität

Synthese des 2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-5,5-diphenyltetrahydro-2H-pyran (2.66)

KM-PK-06B



Gemäß AAV3.1 wurden das entsprechende Katalysatorsystem im Lösungsmittel bei RT gelöst und nach 15 Minuten mit dem Allen **2.65** (20.0 mg, 68.3 μmol , 1 eq.) versetzt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.66** erhalten werden und mittels chiraler HPLC Untersuchung der Enantiomerenüberschuss bestimmt werden (analytische HPLC: (Chiralpak IA, *n*-Heptan/EtOH 99:1, Fluss: 0.7 mL/min, Detektor 225 nm). Die Ergebnisse der einzelnen Cycloisomerisierungen sind nachfolgend aufgeführt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.54-7.52 (m, 2 H), 7.10-7.07 (m, 5 H), 7.05-7.01 (m, 3 H), 5.30 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.67 (dd, J = 12.0 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 4.09-4.06 (m, 1 H), 3.51 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 2.29-2.16 (m, 2 H), 1.56 (s, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 147.9, 147.1, 134.7, 130.0, 129.0, 128.9, 128.0, 127.8, 127.0, 126.5, 75.7, 46.5, 35.5, 29.2, 26.2, 18.9 ppm.

tag- α -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 3.2. Versuchsnummern: KM-418, KM-421, KM-422, KM-423, KM-428, KM-429, KM-430, KM-431, KM-437, KM-438, KM-439, KM-545.

cap- α -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 3.3. Versuchsnummern: KM-529, KM-530, KM-531, KM-532, KM-533, KM-534, KM-535, KM-536, KM-537, KM-538, KM-539, KM-540.

tag- β -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 3.4. Versuchsnummern: KM-204, KM-205, KM-206, KM-207, KM-208, KM-209, KM-230, KM-231, KM-232, KM-546, KM-569, KM-570.

cap- β -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 3.5. Versuchsnummern: KM-211, KM-212, KM-213, KM-214, KM-215, KM-216, KM-236, KM-237, KM-238, KM-547, KM-571, KM-572.

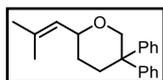
tag- γ -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 3.6. Versuchsnummern: KM-449, KM-450, KM-451, KM-452, KM-453, KM-455, KM-456, KM-457, KM-507, KM-508, KM-509, KM-510.

cap- γ -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 3.7 und Tabelle 3.8. Versuchsnummern: KM-464, KM-465, KM-466, KM-467, KM-468, KM-470, KM-471, KM-472, KM-541, KM-542, KM-543, KM-544, KM-567, KM-568.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²²¹

Synthese des 2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-5,5-diphenyltetrahydro-2H-pyran (2.66)

KM-PK-06B



Gemäß AAV3.2 wurden das entsprechende Katalysatorsystem im Lösungsmittel bei den angegebenen Temperaturen gelöst und nach 15 Minuten mit dem Allen **2.65** (20.0 mg, 68.3 μ mol, 1 eq.) versetzt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.66** erhalten werden und mittels chiraler HPLC Untersuchung der Enantiomerenüberschuss bestimmt werden (analytische HPLC: (Chiralpak IA, *n*-Heptan/EtOH 99:1, Fluss: 0.7 mL/min, Detektor 225 nm). Die Ergebnisse der einzelnen Cycloisomerisierungen sind nachfolgend aufgeführt.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.54-7.52 (m, 2 H), 7.10-7.07 (m, 5 H), 7.05-7.01 (m, 3 H), 5.30 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.67 (dd, J = 12.0 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 4.09-4.06 (m, 1 H), 3.51 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 2.29-2.16 (m, 2 H), 1.56 (s, 6 H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 147.9, 147.1, 134.7, 130.0, 129.0, 128.9, 128.0, 127.8, 127.0, 126.5, 75.7, 46.5, 35.5, 29.2, 26.2, 18.9.

tag- α -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 3.10. Versuchsnummern: KM-474, KM-514, KM-515.

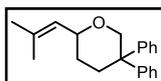
tag- β -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 3.11. Versuchsnummern: KM-498, KM-502, KM-503.

cap-β-CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 3.12. Versuchsnummern: KM-492, KM-504, KM-505.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²²¹

Synthese des 2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-5,5-diphenyltetrahydro-2H-pyran (2.66)

KM-PK-06B



Gemäß AAV3.3 wurden der entsprechende Silberkatalysator in DCM (2 mL) bei RT gelöst und mit dem Allen **2.65** (20.0 mg, 68.3 μmol, 1 eq.) versetzt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.66** erhalten werden. Die Ergebnisse der einzelnen Cycloisomerisierungen sind nachfolgend aufgeführt.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.54-7.52 (m, 2 H), 7.10-7.07 (m, 5 H), 7.05-7.01 (m, 3 H), 5.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.67 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2.8 Hz, 1 H), 4.09-4.06 (m, 1 H), 3.51 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 2.29-2.16 (m, 2 H), 1.56 (s, 6 H).

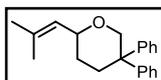
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 147.9, 147.1, 134.7, 130.0, 129.0, 128.9, 128.0, 127.8, 127.0, 126.5, 75.7, 46.5, 35.5, 29.2, 26.2, 18.9.

Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 3.13. Versuchsnummern: KM-523, KM-553, KM-554, KM-555, KM-556, KM-557.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²²¹

Synthese des 2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-5,5-diphenyltetrahydro-2H-pyran (2.66)

KM-PK-06B



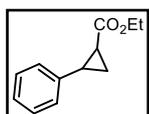
Gemäß AAV3.4 wurden der entsprechende Kupferkatalysator in DCM (2 mL) bei RT gelöst und mit dem Allen **2.65** (20.0 mg, 68.3 μmol, 1 eq.) versetzt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **2.66** nicht erhalten werden. Die Ergebnisse der einzelnen Cycloisomerisierungen sind nachfolgend aufgeführt.

Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 3.14. Versuchsnummern: KM-558, KM-559, KM-560, KM-561, KM-562, KM-563.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²²¹

Synthese des Ethyl 2-phenylcyclopropan-1-carboxylat (**3.27**)

KM-311.3



Gemäß AAV3.5 wurden der entsprechende Kupferkatalysator in DCM (2 mL) bei RT gelöst und Styrol **3.25** (20.0 mg, 192 μ mol, 1 eq.) und Diazoessigsäureethylester **3.26** (23 μ L, 192 μ mol, 1 eq) dazu gegeben. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **3.27** erhalten werden. Die Ergebnisse der einzelnen Cycloisomerisierungen sind nachfolgend aufgeführt.

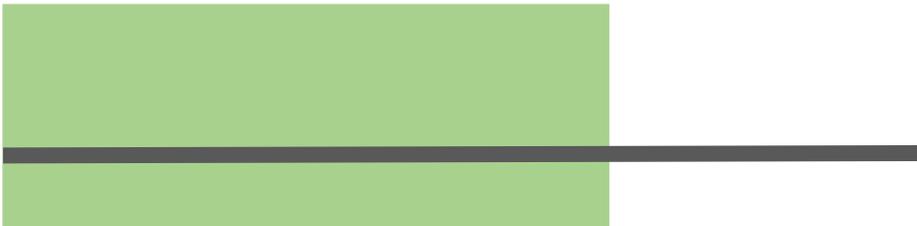
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.32-7.18 (m, 5 H), 3.88 (q, J = 7.2 Hz 2 H), 2.94-2.89 (m, 1 H), 2.61-2.56 (m, 1 H), 1.74-1.71 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 165.0, 133.6, 129.3, 128.3, 127.9, 126.6, 126.4, 125.7, 61.3, 26.9, 24.0, 14.1, 11.1.

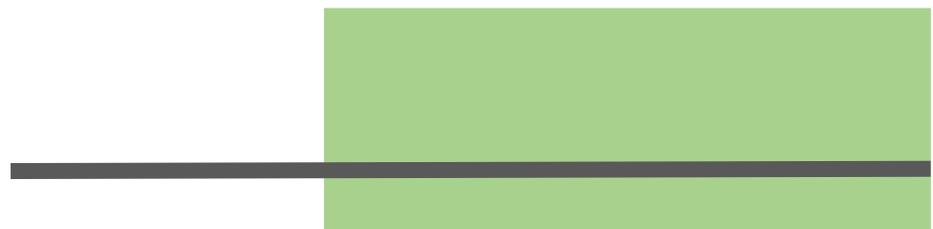
Ergebnisse der Cyclopropanierung siehe Tabelle 3.15 und Tabelle 3.16. Versuchsnummern: KM-308, KM-309, KM-576, KM-577, KM-578, KM-579.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²²⁷

²²⁷ A. G. Barrett, D. C. Braddock, I. Lenoir, H. Tone, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8260–8263.



4. Darstellung von wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen



4.1. Einleitung

Die GRÜNE CHEMIE bzw. die nachhaltige Chemie befasst sich mit dem bewussten Umgang von Ressourcen bei chemischen Prozessen. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Optimierung von Synthesestrategien, dem Einsatz von erneuerbaren Rohstoffen und dem energieeffizienten Arbeiten, um so umweltschonende Verfahren zu entwickeln. Die Fundamente der GRÜNEN CHEMIE wurden im Jahre 1998 von PAUL ANASTAS und JOHN WARNER in zwölf Punkten zusammengefasst.²²⁸

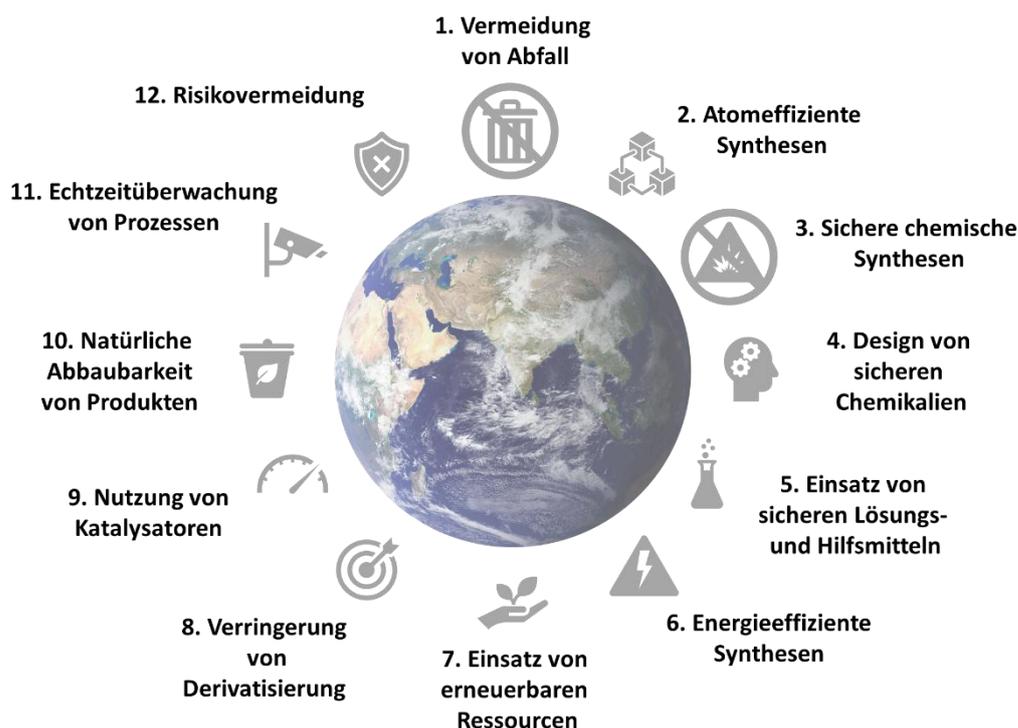


Abbildung 4.1: Die zwölf Prinzipien der GRÜNEN CHEMIE.

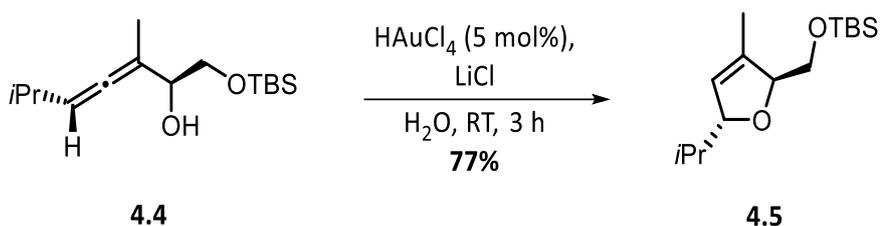
Wie in Abbildung 4.1 zu erkennen ist, ist ein wichtiger Punkt die Verwendung von katalytischen Mengen im Gegensatz zu dem Einsatz von stöchiometrischen Mengen. Die Verwendung von Katalysatoren bietet viele Vorteile. So können zum Beispiel Reaktionszeiten verkürzt, der Energieverbrauch gesenkt oder Selektivitäten erhöht werden. Somit werden durch die Nutzung von Katalysatoren schon einige Anforderungen der GRÜNEN CHEMIE erfüllt.²²⁹ Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Wiederverwendbarkeit des Katalysatorsystems – sprich das Katalysatorrecycling. Dabei wird der Katalysator nach der Reaktion vom Produkt abgetrennt und kann für weitere Reaktionen wieder eingesetzt werden. Neben der Verwendung von Katalysatoren spielt auch das Reaktionsmedium eine wichtige Rolle. So ist der Einsatz von Wasser als Reaktionsmedium sehr

²²⁸ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry. Theory and practice*, Oxford Univ. Press, Oxford, 2000.

²²⁹ P. T. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301–312.

Lösungsmittel für die Produktphase so gewählt wird, dass es sich nicht mit der Katalysatorphase mischt.

Wichtig beim Einsatz von Katalysatoren in wässrigen Medien ist deren Stabilität, um so ein Recycling zu gewährleisten. Untersuchungen der Arbeitsgruppe von KRAUSE zeigten, dass Goldkatalysatoren für die Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallenen in Wasser verwendet werden können. Bei dieser Reaktion konnten gute Ausbeuten erzielt werden, jedoch zersetzte sich der Katalysator bei der Extraktion des Produktes und konnte nicht wieder verwendet werden.²³⁴



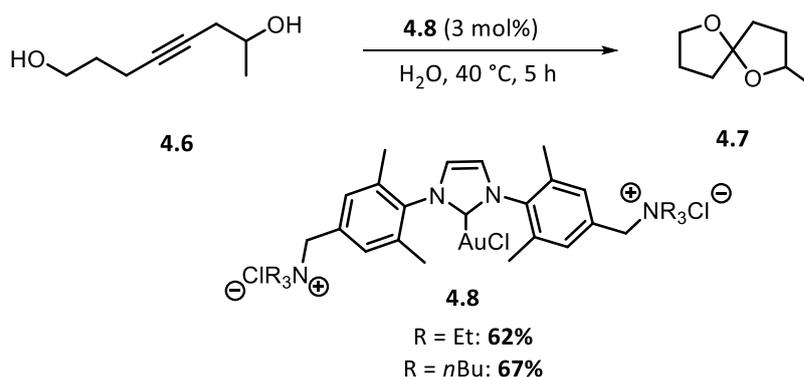
Schema 4.2: Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens **4.4** in Wasser.

Da sich das Recycling von Goldkatalysatoren als sehr schwierig erwies, wurde nach Alternativen gesucht. Eine gute Möglichkeit stellt die Synthese von wasserlöslichen Goldkatalysatoren dar. Durch den Einsatz von wasserlöslichen Liganden auf Basis von Phosphinen konnten erste Erfolge erzielt werden. Bedingt durch ihre ähnlichen Eigenschaften rückten dann auch die NHC-Liganden in den Fokus der Forschung.⁹⁵ Durch die Verwendung von ionischen Resten, wie beispielsweise Sulfonium- oder Ammonium-Derivate, kann die Wasserlöslichkeit von NHC-Metallkomplexen erreicht werden.²³⁵ Ein Beispiel für den Einsatz von wasserlöslichen NHC-Goldkomplexen zeigte die Arbeitsgruppe von KRAUSE bei der Cycloisomerisierung von Alkindiolen zu Spirocyclen. Dabei gelang es zudem, den Katalysator über mehrere Cyclen wiederzuverwenden (Schema 4.3).²³⁶

²³⁴ C. Winter, N. Krause, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1309.

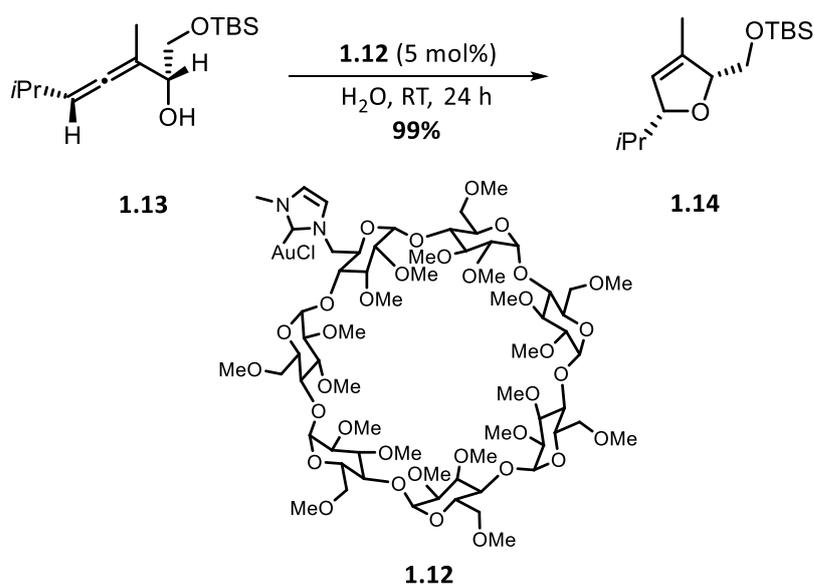
²³⁵ K. Belger, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8556–8560.

²³⁶ K. Belger, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 220–225.



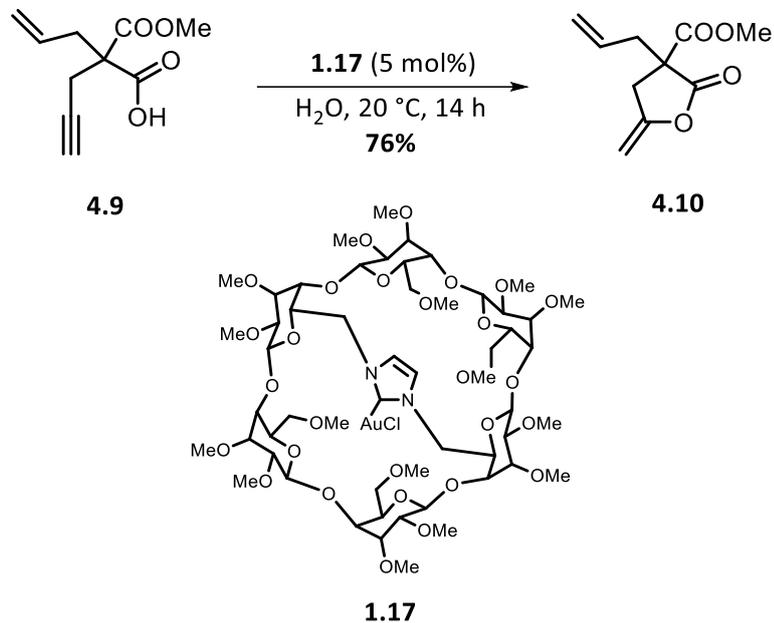
Schema 4.3: Cyclisierung zum Spirocyclus in Wasser.

Die Kombination aus Cyclodextrinen und NHC-Liganden stellt sich als sehr viel versprechend heraus. Durch die Verknüpfung mit Kohlenhydratresten kann die Hydrophilie der NHC-Metallkomplexe stark erhöht und somit die Wasserlöslichkeit von Katalysatoren gewährleistet werden. Ein weiterer positiver Aspekt stellt die Biokompatibilität der Cyclodextrine dar. Sie sind nicht toxisch und weisen schon durch ihre Struktur eine Chiralität auf, wodurch sie auch in der enantioselektiven Katalyse angewendet werden können. Diese Vorteile haben sich sowohl die Arbeitsgruppe von KRAUSE als auch von SOLLOGOUB zu nutzen gemacht. KRAUSE gelang es, verschiedene wasserlöslichen NHC-Goldkomplex auf Basis von β -Cyclodextrin zu synthetisieren. Dafür wurden zunächst die freien OH-Gruppen mit Methylschutzgruppen versehen, um so die Wasserlöslichkeit des β -Cyclodextrins beizubehalten. Der erhaltene Goldkomplex konnte dann für die Cycloisomerisierung eines α -Hydroxyallens eingesetzt werden und über vier Cyclen ohne Umsatzverluste wiederverwendet werden.⁶²



Schema 4.4: Cycloisomerisierung in Wasser.

Die Gruppe um SOLLOGOUB wählte einen ähnlichen Ansatz. Hierbei wurde ein wasserlöslicher, überbrückter NHC-Goldkomplex auf Basis von Cyclodextrinen synthetisiert. Der Goldkatalysator wurde dann für die Lactonisierung von Alkensäuren in Wasser verwendet.⁷²



Schema 4.5: Lactonisierung einer Alkensäure in Wasser.⁷²

4.2. Zielsetzung

Wie wichtig die nachhaltige Chemie in der heutigen Zeit ist, wurde im vorherigen Abschnitt erläutert. Aus diesem Grund sollte im Rahmen dieses Kapitels eine Synthesemethode zur Darstellung von wasserlöslichen Goldkatalysatoren auf Basis von Cyclodextrinen entwickelt werden. Die Kombination aus Kohlenhydraten und NHC-Metallkomplexen erwies sich in vorangegangenen Arbeiten als sehr vielversprechend. Bedingt durch die Hydrophilie der Cyclodextrine und die stabilisierenden Eigenschaften der NHCs auf das Metallzentrum sollen Goldkatalysatoren synthetisiert werden, welche eine Katalyse in wässrigem Medium ermöglichen. Die beiden möglichen Strukturen der Goldkomplexe sind in Abbildung 4.2 aufgeführt.

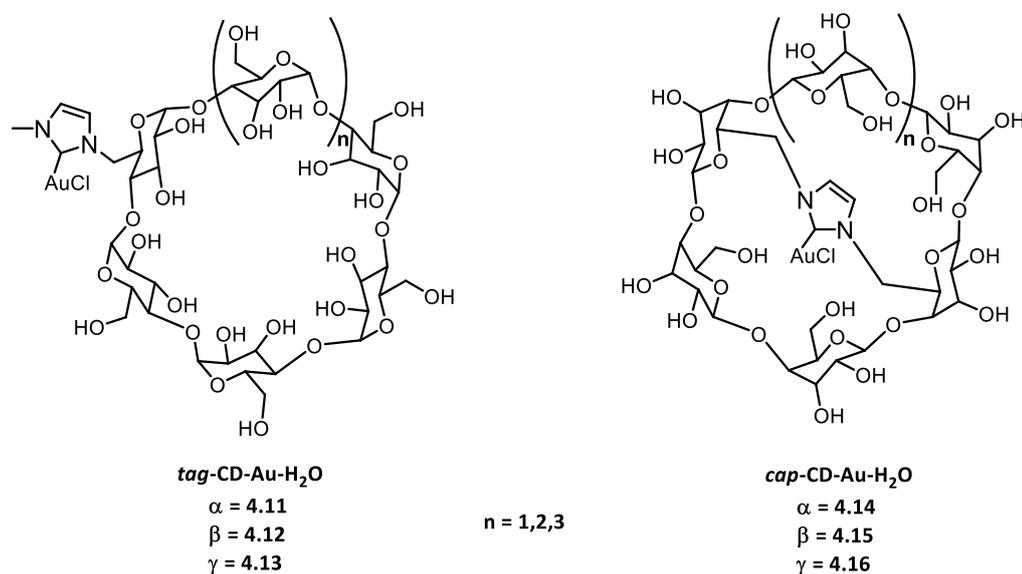


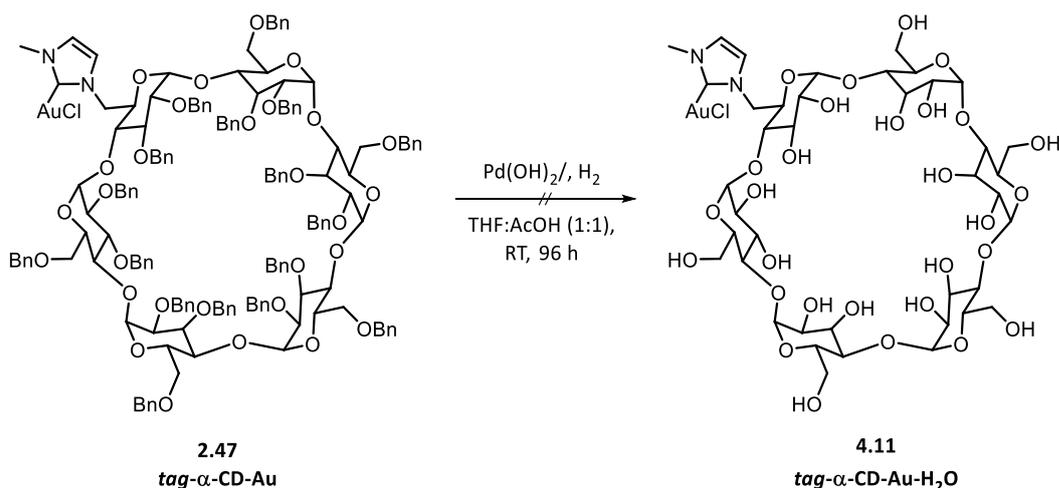
Abbildung 4.2: Wasserlösliche Goldkatalysatoren auf Basis von Cyclodextrinen.

Als Ausgangsmoleküle sollten dafür die zuvor in Kapitel 2 synthetisierten benzylierten Komplexe verwendet werden. Durch palladiumkatalysierte Hydrierung sollten dann die Benzylschutzgruppen abgespalten werden, um die wasserlöslichen Zielmoleküle zu erhalten. Zudem sollte eine Synthesestrategie entwickelt werden, die sich sowohl auf die zwei verschiedenen Strukturmodelle als auch alle drei eingesetzten Cyclodextrine anwenden lässt.

4.3. Ergebnisse und Diskussion

4.3.1. Synthese des wasserlöslichen, monosubstituierten α -Cyclodextrin-basierten Goldkomplexes

Zur Synthese des wasserlöslichen Goldkatalysators konnten drei verschiedene Synthesemethoden ausgehend von unterschiedlichen Edukten in Betracht gezogen werden. Die Methoden werden am Beispiel des monosubstituierten α -Cyclodextrins ausführlich erklärt. Die Verwendung von Benzylethern als Schutzgruppe bietet den Vorteil, dass diese über eine palladiumkatalysierte Hydrierung abgespalten werden können. Um die Löslichkeit des unpolaren Eduktes sowie die des polaren Produktes bei der Entschützung zu gewährleisten, wurde ein Lösungsmittelgemisch aus einer unpolaren und einer polaren Komponente verwendet. Die erste Synthesestrategie befasst sich mit der Abspaltung der Benzylgruppen am Goldkatalysator, da auf diesem Wege ein direkter Zugang zu dem wasserlöslichen Cyclodextrin-Goldkomplex möglich wäre.



Schema 4.6: Palladiumkatalysierte Hydrierung des *tag- α -CD*-Goldkomplexes.

VIVES und HASENKNOPF verwendeten in ihrer Publikation zur Debenzylierung von Cyclodextrinen ein Lösemittelgemisch aus THF und Essigsäure mit $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ als Katalysator.²³⁷ Dieses wurde für die Entschützung des Goldkatalysators übernommen. Bedingt durch die Temperaturempfindlichkeit des Goldkatalysators wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 96 Stunden konnte lediglich ein Zersetzungsprodukt des *tag- α -CD*-Goldkomplexes **2.47** erhalten werden – das vollständig debenzylierte Imidazoliumsalz. Dieser Reaktionsverlauf wurde über analytische Methoden bestätigt. Bei der

²³⁷ J. W. Fredey, J. Scelle, A. Guenet, E. Morel, S. A. de Beaumais, M. Ménand, V. Marvaud, C. S. Bonnet, E. Tóth, M. Sollogoub et al., *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10915–10920.

Massenspektrometrie konnte eine Masse von $[M]^+$ von 1037.3675 für $C_{40}H_{65}N_2O_{29}^+$ gefunden werden, was der Masse 1037.3668 des Imidazoliumsalzes entspricht und nicht der Masse 1269.3027 des Goldkomplexes. Anhand der 1H -NMR-Untersuchung konnte diese These zusätzlich bestätigt werden. Hierbei war der charakteristische Carbenpeak bei $\delta = 8.73$ zu erkennen.

Es zeigte sich, dass die Metall-NHC-Bindung zu empfindlich für die angewandten Reaktionsbedingungen war und somit eine direkte Entschützung des Goldkomplexes nicht möglich war. Aufgrund dieses Ergebnisses wurden weitere Synthesestrategien entwickelt und die Zwischenstufen **2.15** und **2.16** der Synthese aus Abschnitt 2.2.1 wurden als Ausgangssubstrat für die vollständige Debenzylierung in Betracht gezogen (Abbildung 4.3). Die Synthese des wasserlöslichen Goldkatalysators sollte dann ausgehend von diesen beiden Zwischenstufen erfolgen.

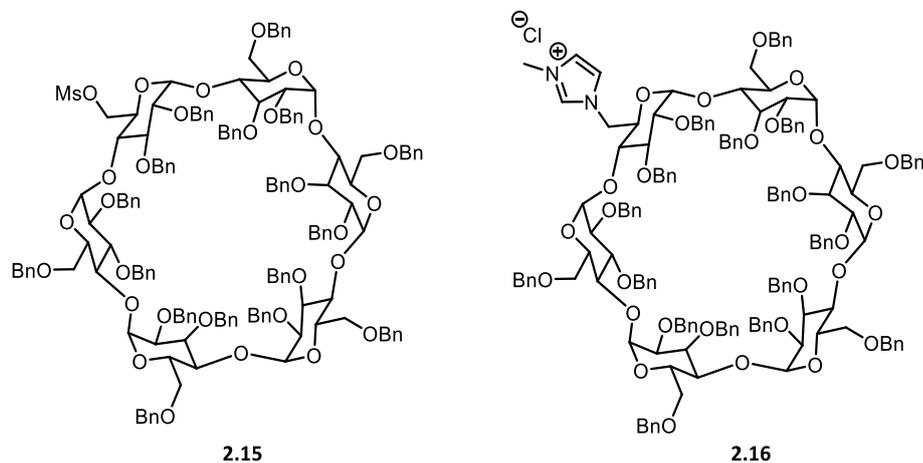
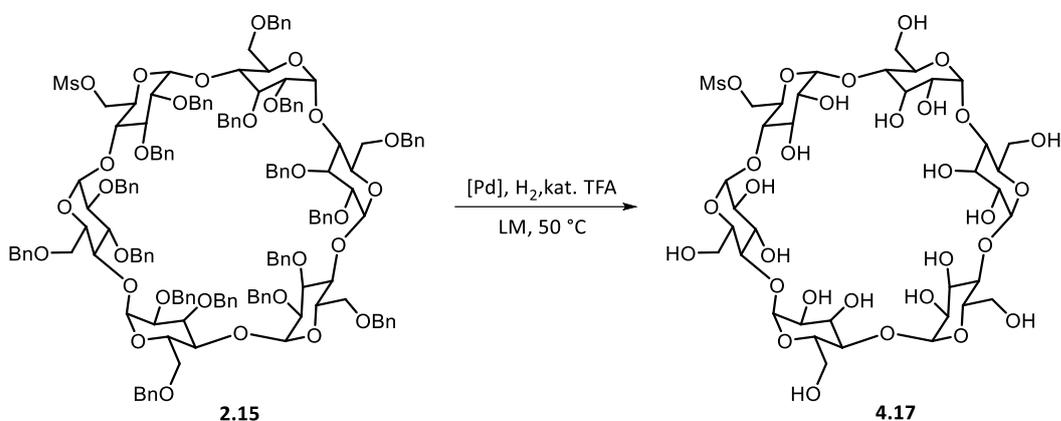


Abbildung 4.3: Mögliche Zwischenstufen für die Debenzylierung.

Zu Beginn wurden Optimierungen der Reaktionsbedingungen für die vollständige Debenzylierung durchgeführt. Hierfür wurden verschiedene Lösungsmittelsysteme und Katalysatoren betrachtet. Als Lösemittelgemische wurden THF:MeOH:H₂O (5:2:1), THF:EtOH:H₂O (5:1:1), THF:AcOH:H₂O (5:1:1) und EA:MeOH (1:1) eingesetzt. Die palladiumkatalysierte Hydrierung wurde unter Wasserstoffatmosphäre durchgeführt. Als Katalysatoren wurden Pd/C, Pd(OH)₂/C und ein Gemisch aus beiden Katalysatoren verwendet, um so ihre Effizienz in den unterschiedlichen Lösemitteln vergleichen zu können. Die Reaktionstemperatur wurde auf 50 °C erhöht und das Reaktionsgemisch mit einer katalytischen Menge TFA versetzt, da sich diese Kombination in vorangegangenen Untersuchungen als sehr gut erwiesen hatte. Als Reaktionszeit ist die aktive Wasserstoff-Durchleitung durch das Reaktionsgemisch angegeben. Die Aufreinigung der Produkte erfolgte über die Ausfällung in Wasser mit Aceton.

Sowohl die Entschützung des monomesylierten Cyclodextrins **2.15** als auch des Imidazoliumsalzes **2.16** wurden betrachtet. Zunächst werden nun die Ergebnisse der Debenzylierung des monomesylierten Cyclodextrins vorgestellt.



Schema 4.7: Vollständige Debenzylierung des monomesylierten α -Cyclodextrins **2.15.**

In Diagramm 4.1 sind die erhaltenen Ausbeuten der Debenzylierung des monomesylierten α -Cyclodextrins in den verschiedenen Lösungsmittelsystemen unter der Verwendung der unterschiedlichen Palladiumkatalysatoren aufgeführt. Zudem ist noch die aktive Wasserstoff-Durchleitungsdauer bis zum vollständigen Umsatz des Eduktes aufgeführt.

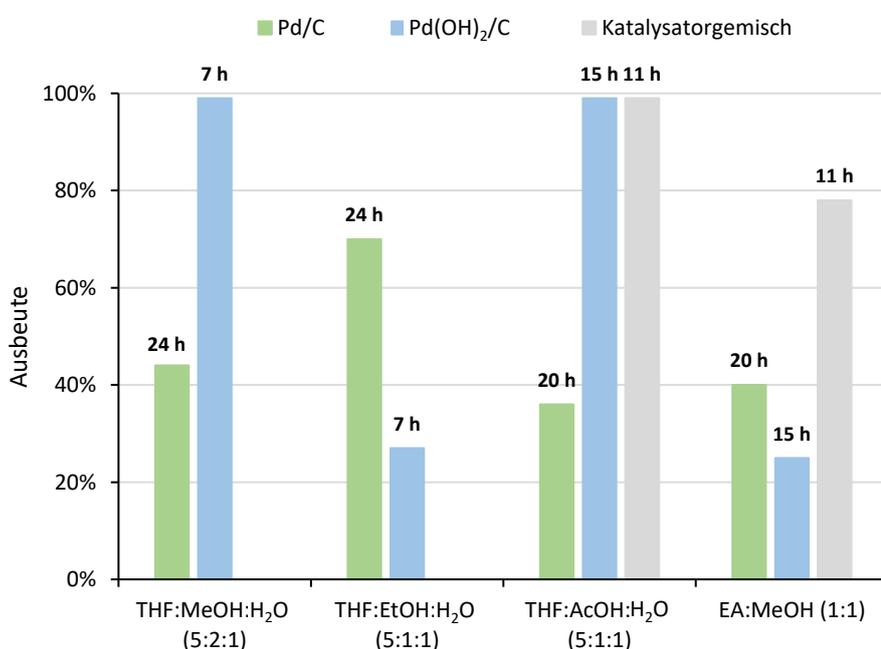


Diagramm 4.1: Ausbeuten des monomesylierten α -Cyclodextrins **4.17 in verschiedenen Lösungsmittelgemischen und mit unterschiedlichen Katalysatoren.**

Bei allen Reaktionen konnte das gewünschte Produkt **4.17** erhalten werden. Dies konnte sowohl über die Massenspektrometrie als auch die NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Im

NMR-Spektrum war weiterhin das signifikante Signal der Methylgruppe zu erkennen, jedoch fehlten die Signale der Benzylschutzgruppen vollständig. Auch über die Massenanalyse konnte die erfolgreiche Synthese bestätigt werden. So wurde für die berechnete Masse von $[M+Na]^+$ von 1073.2837 für $C_{37}H_{62}NaO_{32}S^+$ die Masse von 1073.2857 gefunden. Es gelang, dass vollständig debenzylierte, monomesylierte α -Cyclodextrin zu erhalten.

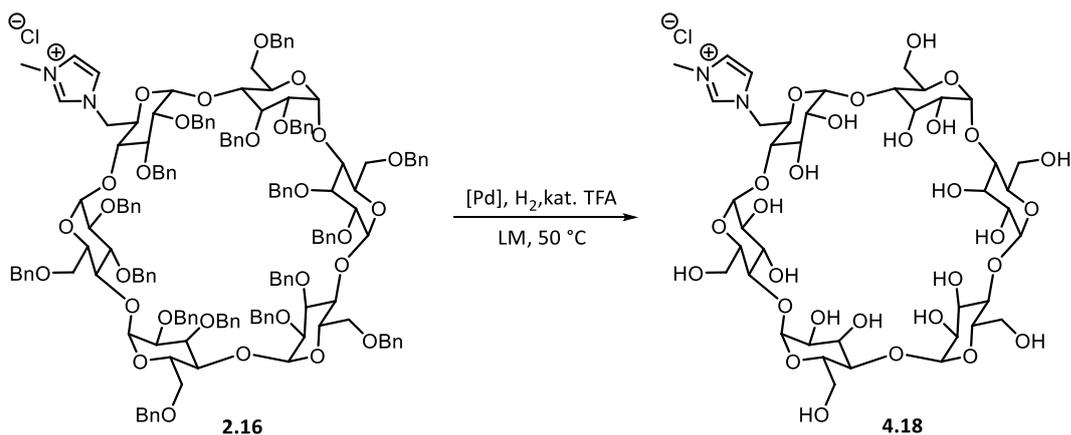
Zwischen den einzelnen Lösungsmittelgemischen und Katalysatorsystemen waren jedoch einige Unterschiede zu erkennen. Bei der Verwendung von Pd/C als Katalysator konnte nach 20-24 Stunden der vollständige Umsatz des Eduktes erreicht werden. Die beste Ausbeute von 70% konnte bei dem Lösungsmittelgemisch THF:EtOH:H₂O (5:1:1) erhalten werden. Bei den anderen Gemischen befanden sich die Ausbeuten in einem moderaten Bereich von 36-44%.

Der Austausch von Pd/C gegen den Pd(OH)₂/C-Katalysator hatte einen starken Einfluss auf die Reaktionszeiten. Hierbei konnte schon nach 7-15 Stunden der vollständige Umsatz des Eduktes verzeichnet werden. Das beste Ergebnis konnte bei dem Lösemittelsystem THF:MeOH:H₂O (5:2:1) erzielt werden. Dabei konnte nach sieben Stunden eine exzellente Ausbeute von 99% erhalten werden. Diese Ausbeute wurde ebenso bei dem Gemisch aus THF:AcOH:H₂O (5:1:1) nach 15 Stunden erhalten. Bei den anderen beiden Lösungsmittelgemischen konnten lediglich Ausbeuten von 25-27% isoliert werden.

Studien zeigten, dass die Kombination der beiden Katalysatorsysteme zu einer Verbesserung der Reaktionszeit und der Ausbeute führte.²³⁸ Hierfür wurden die Lösungsmittelgemische THF:AcOH:H₂O (5:1:1) und EA:MeOH (1:1) ausgewählt. Die Reaktionszeit betrug bei beiden Ansätzen elf Stunden. Durch die Verwendung des Katalysatormischs gelang es, die Ausbeute in EA:MeOH zu verdoppeln und es konnte eine Ausbeute von 85% erhalten werden. In THF:AcOH:H₂O konnte eine Ausbeute von 99% erhalten werden. Somit konnte durch die Kombination der beiden Palladiumkatalysatoren die Reaktionszeit um vier Stunden verkürzt werden.

Im nächsten Schritt wurde nun die Entschützung des *tag*- α -CD-Imidazoliumsalzes **2.16** untersucht. Hierbei wurden die gleichen Reaktionsparameter betrachtet.

²³⁸ Y. Li, G. Manickam, A. Ghoshal, P. Subramaniam, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 925–928.



Schema 4.8: Vollständige Debenzylierung des α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes 2.16.

In Diagramm 4.2 sind neben den prozentualen Ausbeuten auch die Reaktionszeiten der verschiedenen Lösungsmittelgemische und Katalysatorsysteme aufgeführt. Bei den Reaktionszeiten wird die aktive Zeit der Wasserstoff-Durchleitung bis zum vollständigen Umsatz des Eduktes aufgeführt.

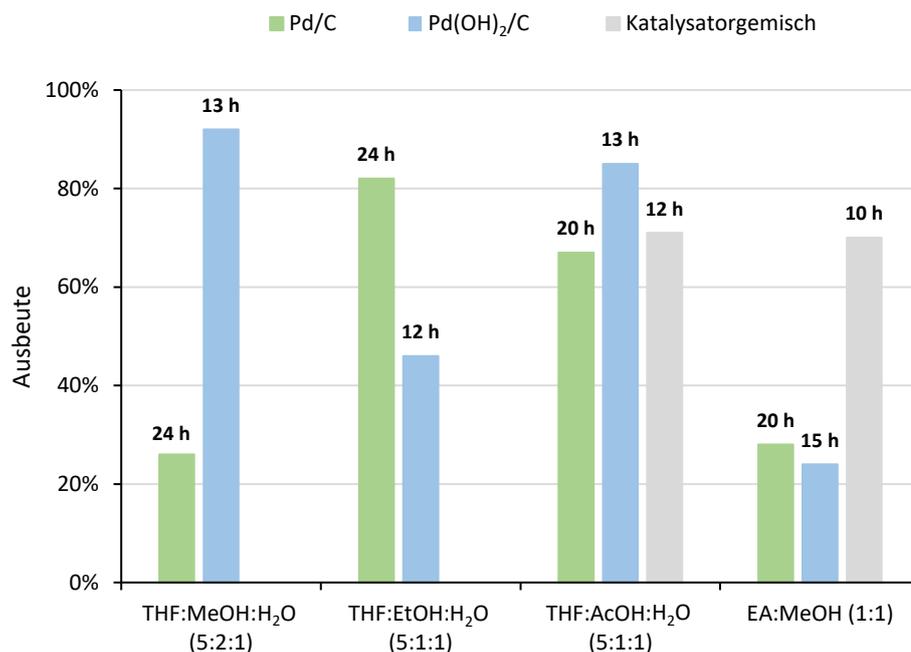


Diagramm 4.2: Ausbeuten des α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes 4.18 in verschiedenen Lösungsmittelgemischen und mit unterschiedlichen Katalysatoren.

In allen Reaktionsansätzen konnte das vollständig debenzylierte Imidazoliumsalz 4.18 erhalten werden. Dies konnte mittels Strukturanalyse belegt werden. Bei der massenspektrometrischen Messung konnte für das Molekül $[M]^+$ für $C_{40}H_{65}N_2O_{29}^+$ eine Masse von 1037.3670 gefunden werden, was zu der berechneten Masse von 1037.3668 passt. Auch über die NMR-Spektroskopie

konnte eine erfolgreiche Synthese des gewünschten Produktes bestätigt werden. Hierbei waren im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum keinerlei Benzylschutzgruppen zu erkennen, was eine erfolgreiche Entschützung belegte.

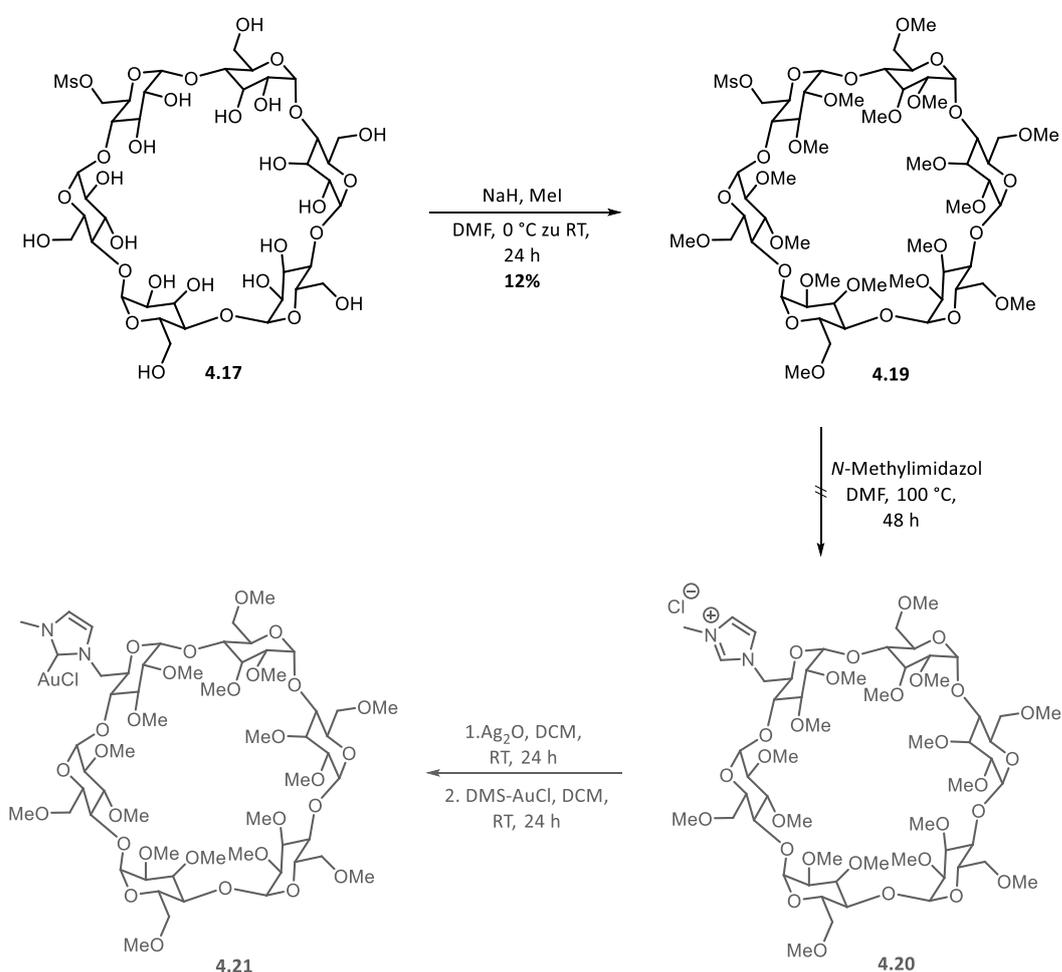
Auch bei der Debenzylierung des Imidazoliumsalzes **2.16** zeigten sich zwischen den Lösungsmittelgemischen und eingesetzten Katalysatoren einige Unterschiede. Bei der Verwendung von Pd/C als Katalysator befanden sich die Reaktionszeiten zwischen 20-24 Stunden. Die höchste Ausbeute mit 82% konnte ebenfalls wieder in THF:EtOH:H₂O (5:1:1) nach 24 Stunden erhalten werden. In den beiden Lösungsmittelgemischen mit Methanol wurden die geringsten Ausbeuten von 26% bzw. 28% erhalten. In THF:AcOH:H₂O (5:1:1) konnte nach 20 Stunden eine Ausbeute von 67% isoliert werden.

Durch den Austausch des Katalysators von Pd/C zu Pd(OH)₂/C konnten auch bei dem Imidazoliumsalz **2.16** die Reaktionszeiten verkürzt werden. In diesem Fall betragen sie 12-15 Stunden. Das beste Ergebnis konnte bei der Verwendung von THF:MeOH:H₂O (5:2:1) erhalten werden. So konnten hier nach 13 Stunden eine Ausbeute von 92% erhalten werden. Auch bei der Reaktion in THF:AcOH:H₂O (5:1:1) konnte die Ausbeute auf 85% verbessert werden. Leider führte die Verwendung des Pd(OH)₂/C Katalysators in THF:EtOH:H₂O und EA:MeOH zu einer Verschlechterung der Ausbeuten auf 24-46%. Dass in EA:MeOH bei beiden Katalysatorsystemen nur eine geringe Ausbeute um die 24% erhalten wurde, könnte auf die geringere Polarität des Lösungsmittels zurückzuführen sein.

Abschließend wurde hier das Gemisch aus beiden Palladiumkatalysatoren untersucht. Dafür wurden, ebenso wie bei der Reaktion von **2.15**, die Lösungsmittelsysteme THF:AcOH:H₂O (5:1:1) und EA:MeOH (1:1) betrachtet. Bei beiden Systemen konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. In THF:AcOH:H₂O konnte nach zwölf Stunden eine Ausbeute von 71% und in EA:MeOH nach zehn Stunden eine Ausbeute von 70% isoliert werden. Die Kombination der beiden Katalysatoren wirkte sich sehr positiv auf die Ausbeute in EA:MeOH aus, diese konnte nahezu verdreifacht werden.

Sowohl bei dem monomesylierten α -Cyclodextrin **2.15** als auch bei dem Imidazoliumsalz **2.16** erwiesen sich THF:MeOH:H₂O (5:2:1) und der Palladiumkatalysator Pd(OH)₂/C als eine sehr gute Kombination. Die beiden gewünschten Produkte konnten mit einer Ausbeute von 99% (**4.17**) und 92% (**4.18**) erhalten werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde dieses System auch für die nachfolgenden Entschützungen angewandt.

Der nächste Teil des Kapitels befasst sich mit der Synthese des wasserlöslichen α -Cyclodextrins-Goldkatalysators. Dieser sollte aus den zuvor debenzylierten Produkten **4.17** und **4.18** synthetisiert werden. Dafür wurde zunächst versucht, das wasserlösliche, monomesylierte Cyclodextrin im ersten Schritt mit Methylgruppen zu schützen, um dadurch sowohl eine Löslichkeit in organischen als auch wässrigen Medien zu generieren. Die Funktionalisierung mit Methylgruppen erwies sich schon in vorherigen Arbeiten als sehr viel versprechend.^{61,62} Anschließend sollte dann über eine nucleophile Substitution das Imidazol gebildet werden, welches im abschließenden Schritt durch eine Transmetallierungsreaktion zu dem Goldkatalysator umgesetzt werden sollte. Der Reaktionsverlauf ist in Schema 4.9 aufgeführt.

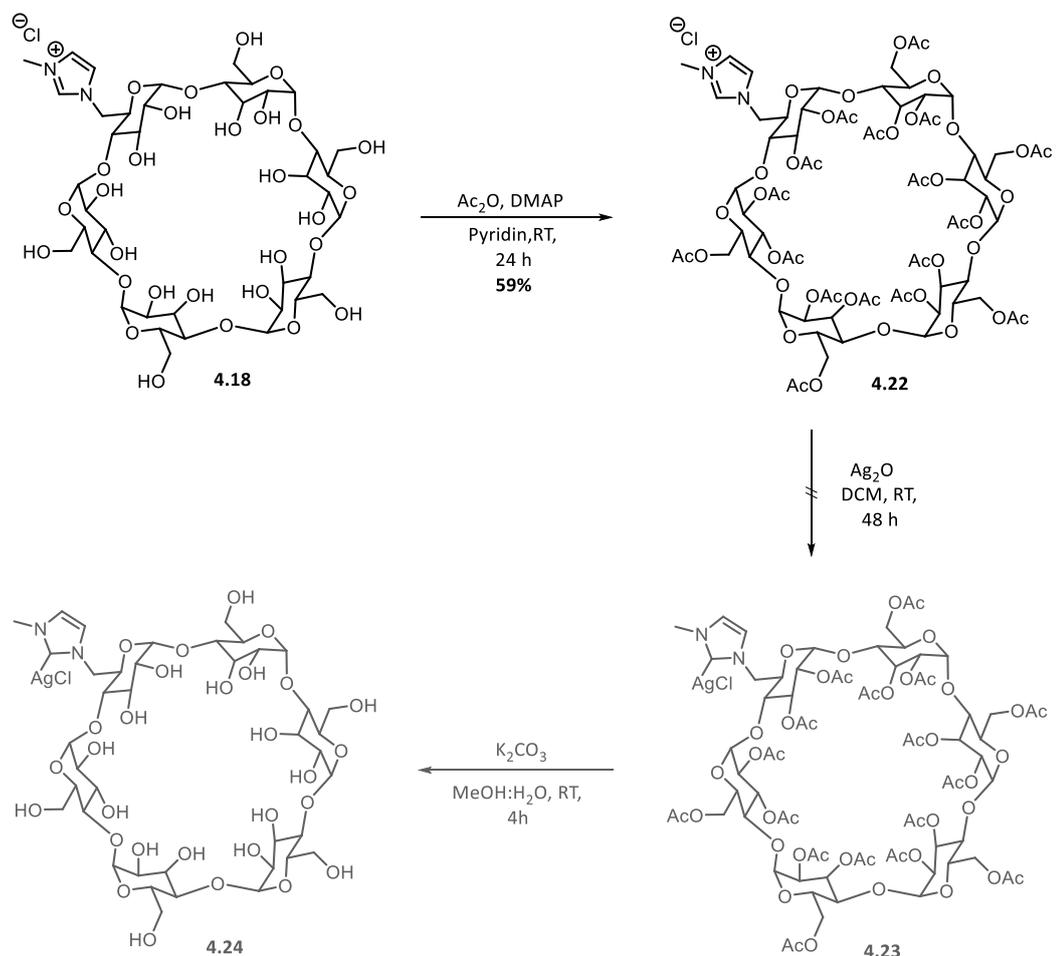


Schema 4.9: Syntheseroute zu dem wasserlöslichen *tag*- α -CD-Goldkomplex ausgehend von dem monomesylierten Cyclodextrin **4.17**.

Im ersten Schritt wurden die freien Hydroxyfunktionen als Methyl-Ether geschützt. Dies bietet den Vorteil, dass das Cyclodextrin in organischen Lösungsmitteln und in wässrigen Medien löslich ist. Das gewünschte Produkt **4.19** konnte mit einer geringen Ausbeute von 12% erhalten werden. Es zeigte sich, dass die Methansulfonsäure-Gruppe größtenteils während der Reaktion abgespalten

wurde und somit das vollständig methylierte Cyclodextrin erhalten wurde. Im nächsten Schritt wurde dann versucht, über eine nucleophile Substitution das Imidazoliumsalz zu erhalten. Leider führte diese Reaktion nicht zu dem gewünschten Ergebnis und das Produkt **4.20** wurde nicht erhalten. Aufgrund dessen war es nicht möglich den wasserlöslichen Goldkomplex über diese Syntheseroute zu erhalten.

Die Arbeitsgruppe um SOLLOGOUB veröffentlichte eine alternative Syntheseroute zu einem wasserlöslichen Metallkomplex ausgehend von einem debenzylisiertem Imidazoliumsalz.⁶⁵ Hierbei sollte zunächst der wasserlösliche Silberkomplex synthetisiert werden, welcher dann zu einem Goldkomplex umgesetzt werden könnte. Es wurde versucht, diese Methode auf das wasserlösliche *tag*- α -CD-Imidazoliumsalz **4.18** zu übertragen. Die Syntheseroute ist in Schema 4.10 zusammengefasst.

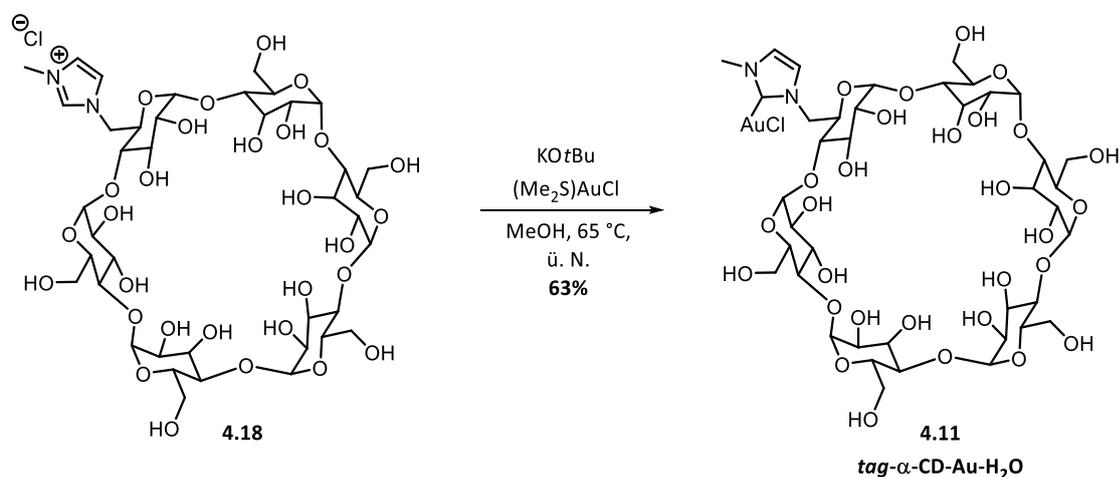


Schema 4.10: Syntheseroute zu dem wasserlöslichen *tag*- α -CD-Silberkomplex **4.24** ausgehend von dem Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **4.18**.

Im ersten Schritt wurden die freien OH-Gruppen mit Acetyl-Gruppen geschützt. Diese eignen sich hierfür sehr gut, da sie leicht unter basischen Bedingungen wieder abgespalten werden können.

Die Acetylierung konnte mit einer Ausbeute von 59% realisiert werden. Im nachfolgenden Schritt sollte dann der Silberkomplex analog zu dem benzylierten Komplex **2.45** synthetisiert werden. Das gewünschte Produkt **4.23** konnte jedoch nicht isoliert werden. Lediglich das Edukt **4.18** konnte reisoliert werden. Aus diesem Grund war es leider nicht möglich, die darauffolgende Entschützung durchzuführen und somit den Metallkomplex analog zu der Darstellungsmethode von SOLLOGOUB zu erhalten.⁶⁵

Als letzte Syntheseroute wurde die Synthese des Goldkomplexes über das freie Carben untersucht. Bei dieser Methode wird zunächst das Imidazoliumsalz durch Zugabe einer starken Base deprotoniert und das freie Carben erhalten. Dieses kann dann zu dem Goldkomplex umgesetzt werden. Die Reaktion ist im nachfolgenden Schema 4.11 aufgeführt.



Schema 4.11: Synthese zu dem wasserlöslichen *tag-α*-CD-Goldkomplex **4.11** ausgehend vom Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **4.18**.

Das α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz **4.18** wurde durch die Zugabe von Kalium-*tert*-Butanolat und (Me₂S)AuCl in Methanol unter Lichtausschluss zu dem Goldkomplex **4.11** umgesetzt. Über die Syntheseroute des freien Carbens war es möglich, den gewünschten wasserlöslichen Goldkomplex **4.11** mit einer Ausbeute von 63% zu erhalten. Die Produktbildung konnte sowohl über die NMR-Spektroskopie als auch die Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Die gefundene Masse von [M-Cl]⁺ von 1233.3261 für C₄₀H₆₄AuN₂O₂₉⁺ entspricht der Masse des Produktes. Und auch die NMR-Spektroskopie konnte dies bestätigen. Das fehlende Protonen-Signal im ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 8.73$ zeigte, dass der wasserlösliche α -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplex **4.11** gebildet wurde. Zudem fällt auf, dass es nach der Ausbildung der NHC-Gold-Bindung zu einer Verschiebung der Protonen der CH-Gruppen des Imidazoliumrings kommt.

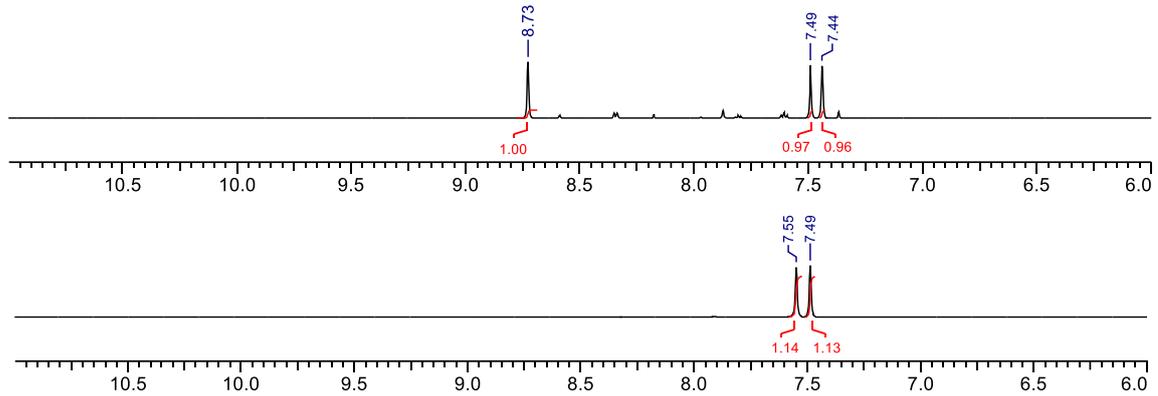
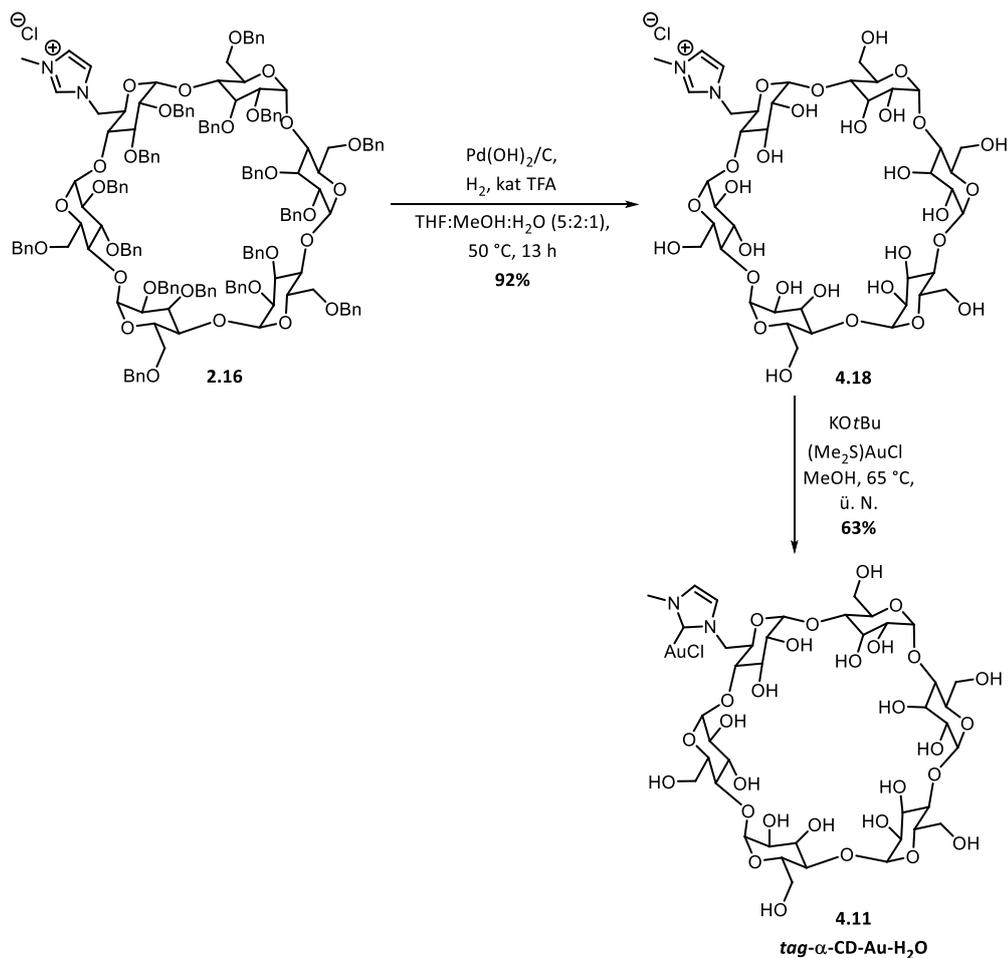


Abbildung 4.4: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des wasserlöslichen *tag*- α -CD-Imidazoliumsalzes **4.18** (oben) und des wasserlöslichen *tag*- α -CD-Goldkomplexes **4.11** (unten).

Es war also möglich, eine Syntheseroute für einen wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplex zu entwickeln. Der genaue Syntheseverlauf ist in Schema 4.12 dargestellt.



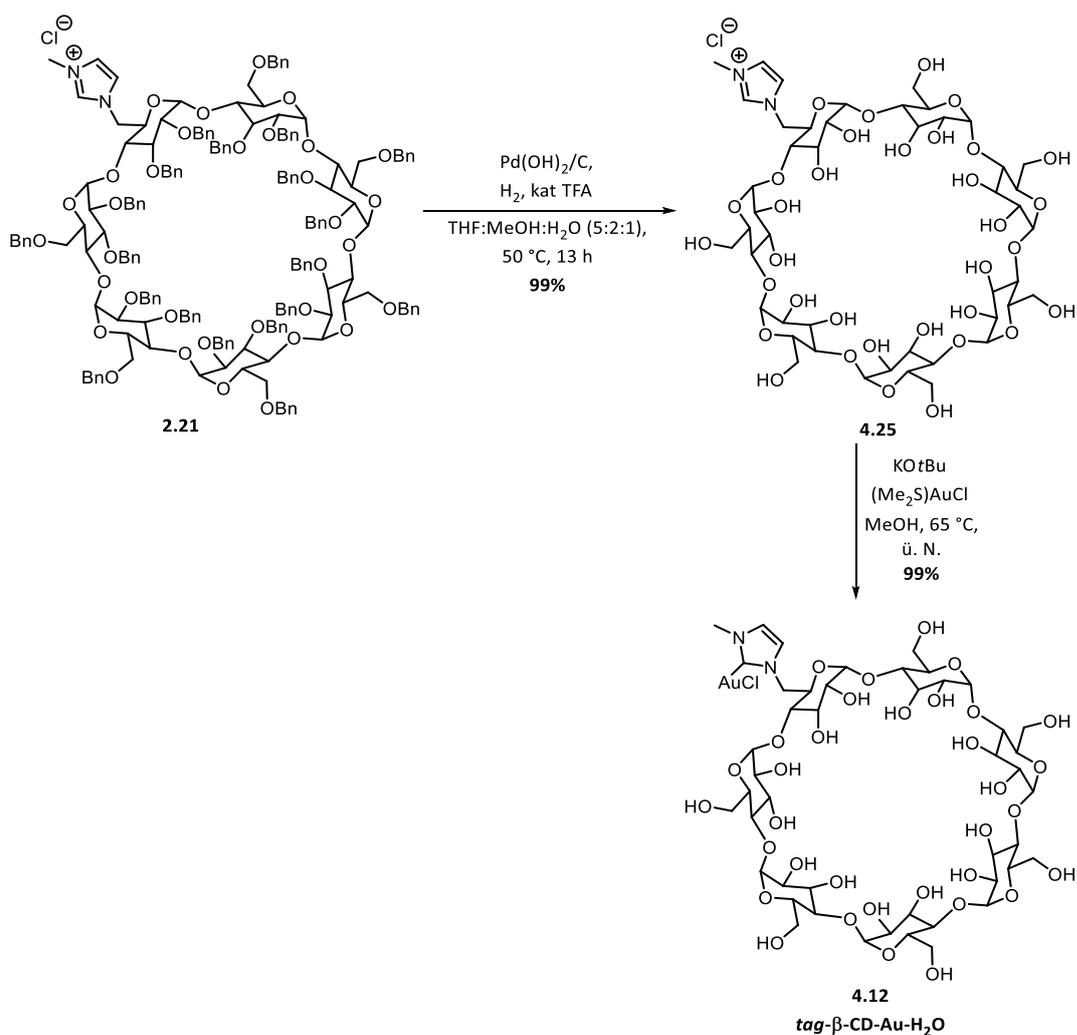
Schema 4.12: Syntheseroute zu dem wasserlöslichen *tag*- α -CD-Goldkomplex **4.11**.

Die Reaktionsbedingungen für die vollständige Debenzylierung konnten so optimiert werden, dass schon nach 13 Stunden Reaktionszeit das wasserlösliche Imidazoliumsalz **4.18** mit einer Ausbeute

von 92% erhalten werden konnte. Anschließend wurde dieses dann mit Kalium-*tert*-butanolat und $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ zu dem entsprechenden NHC-Goldkomplex **4.11** umgesetzt. Der wasserlösliche Goldkomplex konnte mit einer guten Ausbeute von 63% erhalten werden. Bedingt durch die freien OH-Gruppen kann dieser Goldkomplex zukünftig für katalytische Reaktionen im wässrigen Medium eingesetzt werden.

4.3.2. Synthese von wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen

Im folgenden Abschnitt sollte nun untersucht werden, ob sich diese Syntheseroute auch auf die anderen beiden Cyclodextrine als auch das zweite Strukturmotiv übertragen lässt. Es werden dafür zu Beginn die Untersuchungen zu den monosubstituierten β - und γ -Cyclodextrin-Komplexen vorgestellt.



Schema 4.13: Syntheseroute zu dem wasserlöslichen *tag*- β -CD-Goldkomplex **4.12**.

Im ersten Schritt wurde das β -Cyclodextrin **2.21** entschützt und die Benzylgruppen wurden abgespalten. Das wasserlösliche Imidazoliumsalz **4.25** konnte dabei mit einer hervorragenden Ausbeute von 99% isoliert werden. Die erfolgreiche Produktbildung konnte sowohl mittels NMR-Spektroskopie als auch Massenspektrometrie belegt werden. Wie in Abbildung 4.5 (Mitte) zu erkennen ist, wurden keine Signale der Benzylschutzgruppen in dem ^1H -NMR-Spektrum detektiert. Es sind nur noch die Signale der CH-Gruppen des Imidazolrings mit jeweils einem Proton bei $\delta = 7.47$ und 7.50 zu erkennen. Ebenso wie das Signal des Imidazolprotons bei $\delta = 8.77$.

Im nächsten Schritt wurde dann aus dem vollständig debenzylierten Imidazoliumsalz **4.25** der wasserlösliche Goldkomplex **4.12** gebildet. Dieser konnte erfolgreich mit einer exzellenten Ausbeute von 99% erhalten werden. Auch hierbei wurde die erfolgreiche Synthese durch Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie überprüft. Das Massenspektrum zeigte für die Masse von $[\text{M}+\text{Na}]^+$ für $\text{C}_{46}\text{H}_{74}\text{AuClN}_2\text{NaO}_{34}^+$ die Masse von 1453.3369 an, was eine erfolgreiche Synthese belegte. Dies konnte auch über die Auswertung der ^1H -NMR-Spektren bestätigt werden. Hierfür wurde der entscheidende Bereich in Abbildung 4.5 dargestellt. Wie bereits oben erwähnt ist in der Mitte das Spektrum des Imidazoliumsalzes **4.32** dargestellt, was die Signale der CH-Gruppen des NHC-Rückgrats und das Protonensignal des Carbenvorläufers aufweist. Im unteren Spektrum ist der wasserlösliche Goldkomplex **4.19** dargestellt. Die erfolgreiche Bildung des Metallkomplexes ist an dem fehlenden Signal des Imidazolprotons bei $\delta = 8.77$ zu erkennen.

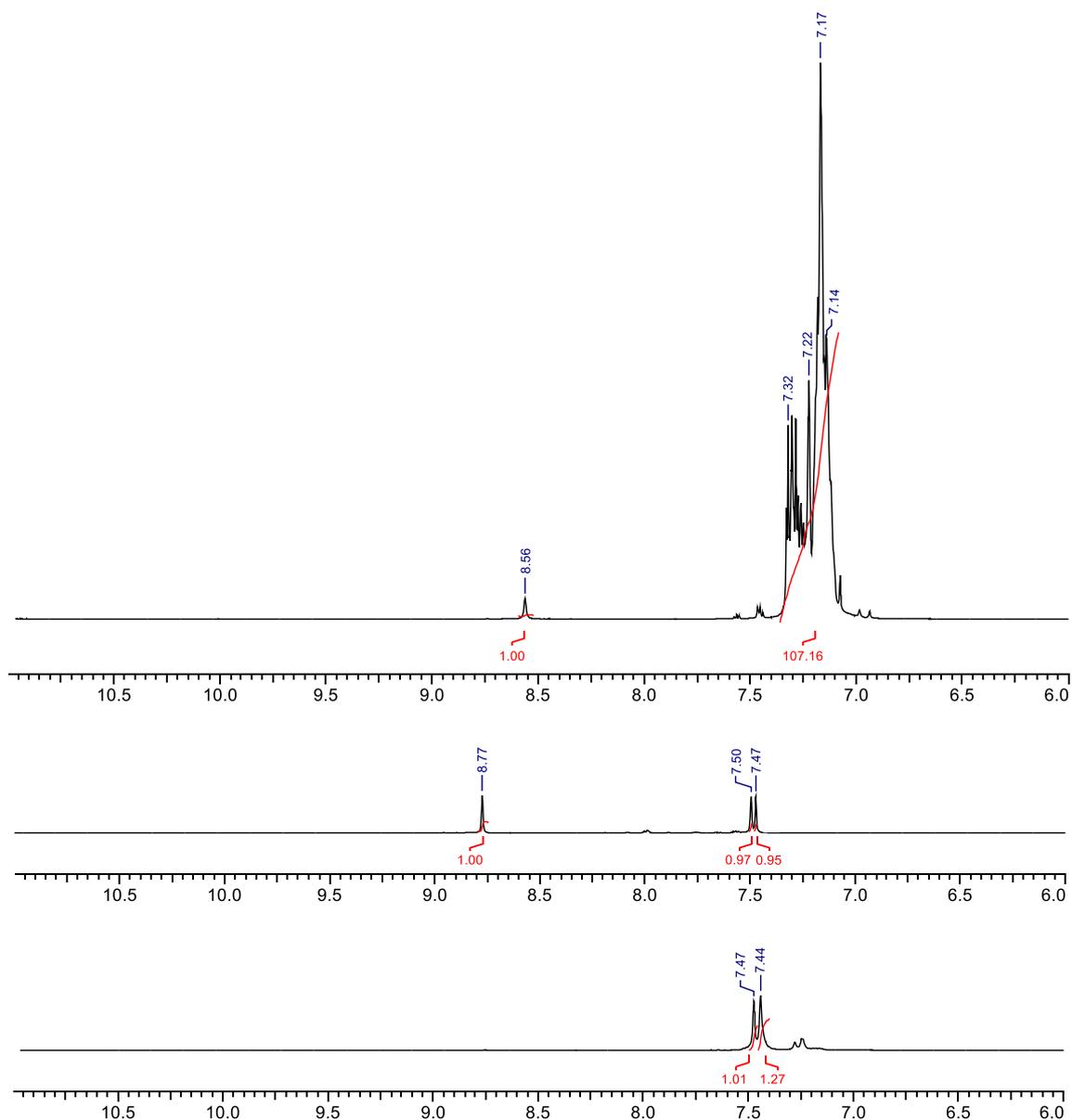
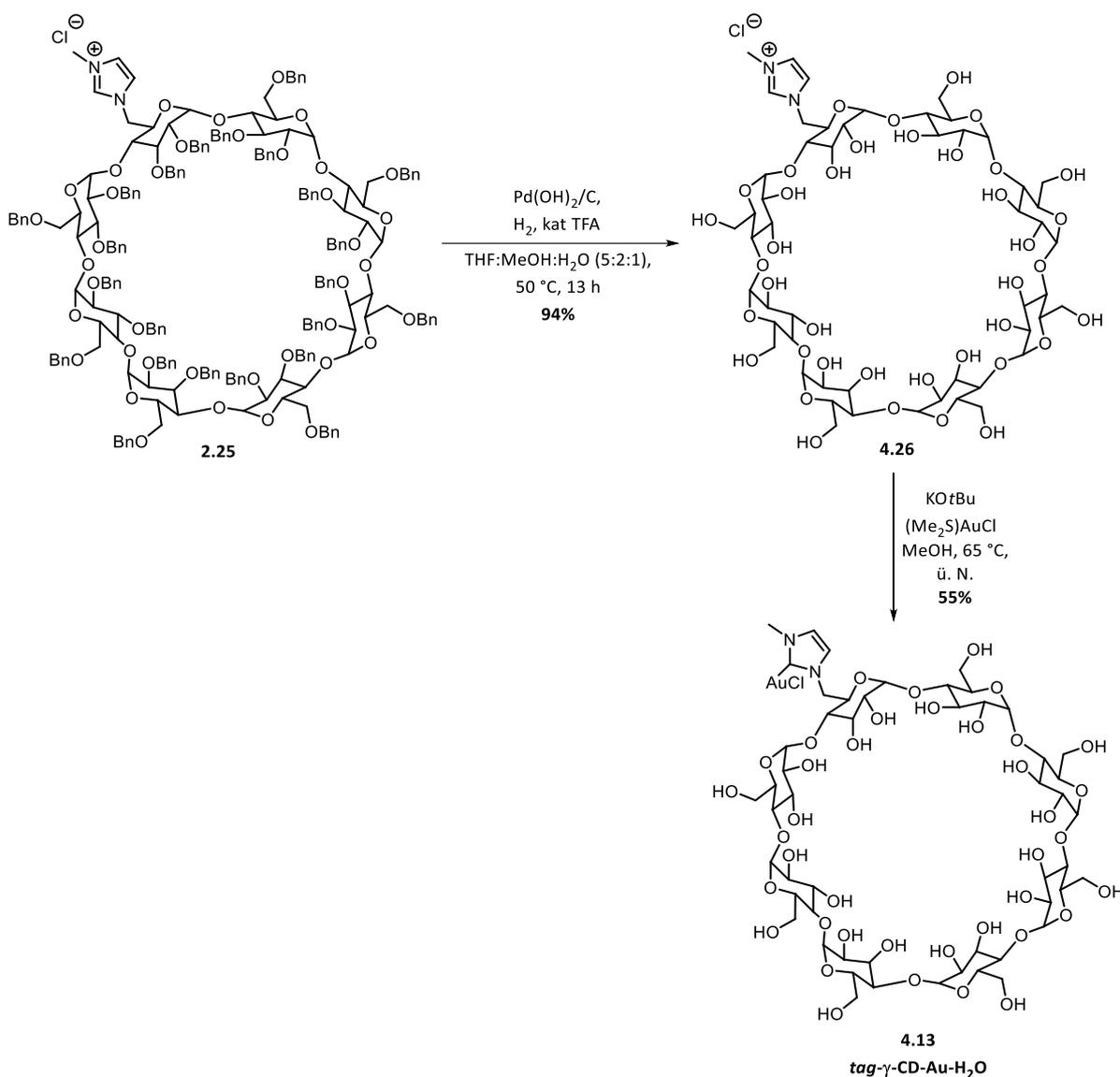


Abbildung 4.5: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des perbenzylierten *tag*- β -CD-Imidazoliumsalzes **2.21** (oben), des wasserlöslichen *tag*- β -CD-Imidazoliumsalzes **4.25** (mitte) und des wasserlöslichen *tag*- β -CD-Goldkomplexes **4.12** (unten).

Somit konnte die Synthese des wasserlöslichen *tag*- α -CD-Goldkomplexes **4.11** auf das β -Cyclodextrin übertragen und der wasserlösliche *tag*- β -CD-Goldkomplex **4.12** erfolgreich synthetisiert und isoliert werden. Es sollte nun überprüft werden, ob dies auch für das γ -Cyclodextrin möglich ist. Das Reaktionsschema ist in Schema 4.14 aufgeführt.



Schema 4.14: Syntheseroute zu dem wasserlöslichen *tag-γ-CD*-Goldkomplex **4.23**.

Die vollständige Entschützung des perbenzylierten Imidazoliumsalzes **2.25** stellte keinerlei Problem dar. So konnte das wasserlösliche Salz **4.26** mit einer Ausbeute von 94% erhalten werden. Die erfolgreiche Debenzylierung konnte über die NMR-Spektroskopie belegt werden. Hierbei waren im ^1H -NMR-Spektrum im aromatischen Bereich von $\delta = 7.11$ bis 7.30 keine Signale mehr zu erkennen, was eine erfolgreiche Entschützung bestätigte (Abbildung 4.6, oben).

Abschließend wurde dann der Goldkomplex gebildet. Dafür wurde das Imidazoliumsalz **4.33** mit Kalium-*tert*-Butanolat und $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ in Methanol unter Lichtausschluss umgesetzt. Der wasserlösliche Goldkatalysator **4.13** konnte mit einer Ausbeute von 55% isoliert werden. Die Massenspektrometrie ergab, dass für die errechnete Masse von $[\text{M}+\text{H}]^+$ von 1593.4078 für $\text{C}_{52}\text{H}_{85}\text{AuClN}_2\text{O}_{39}^+$ die Masse von 1593.4082 gefunden wurde und das gewünschte Produkt somit erhalten werden konnte. Auch über die NMR-Analyse konnte dies bestätigt werden. In Abbildung

4.6 sind Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des wasserlöslichen Imidazoliumsalzes **4.26** und des Goldkomplexes **4.13** vergleichend aufgeführt. Die erfolgreiche Synthese des Goldkomplexes **4.13** konnte über das fehlende Signal des Imidazoliumprotons bei $\delta = 8.62$ belegt werden.

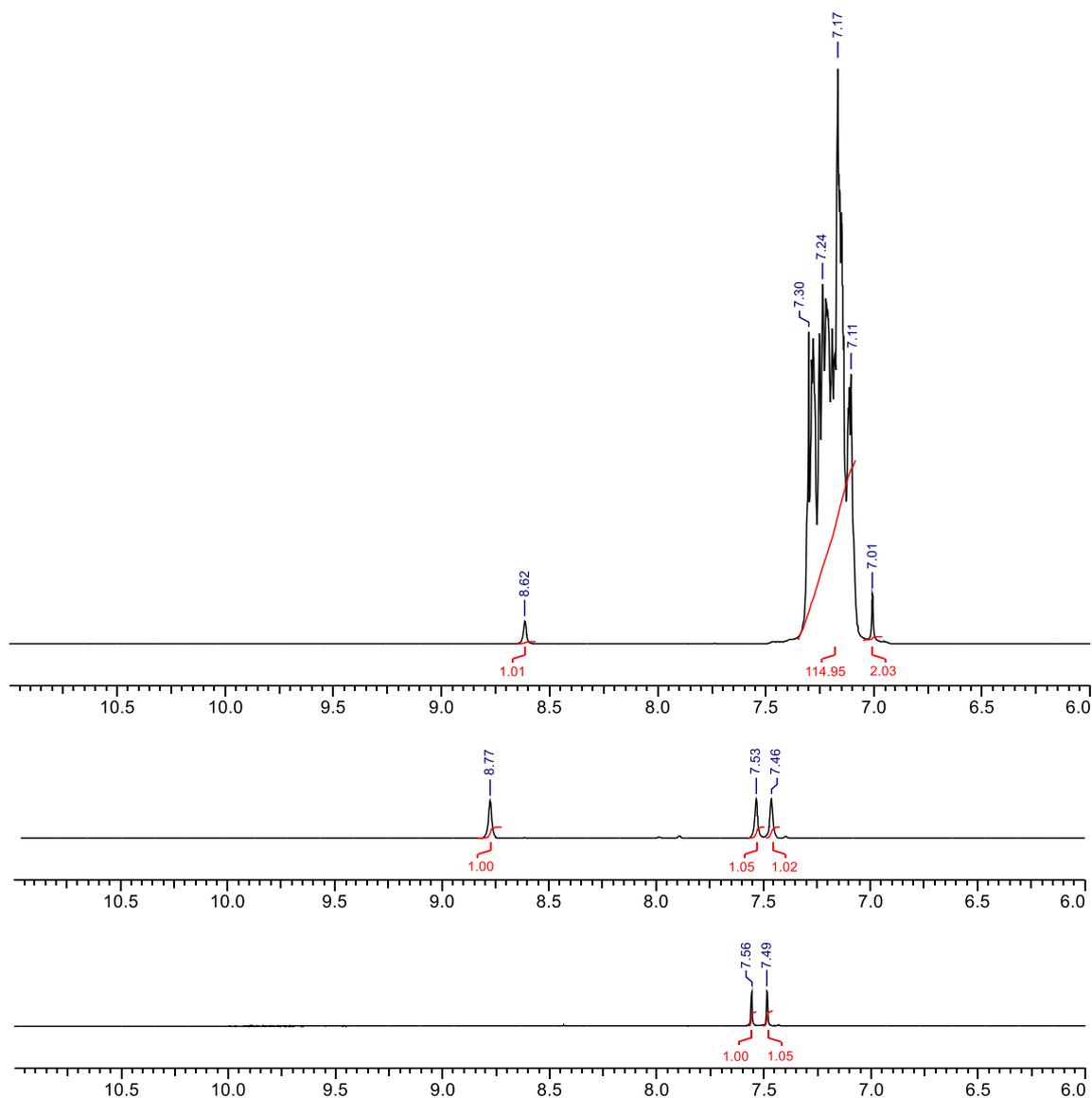
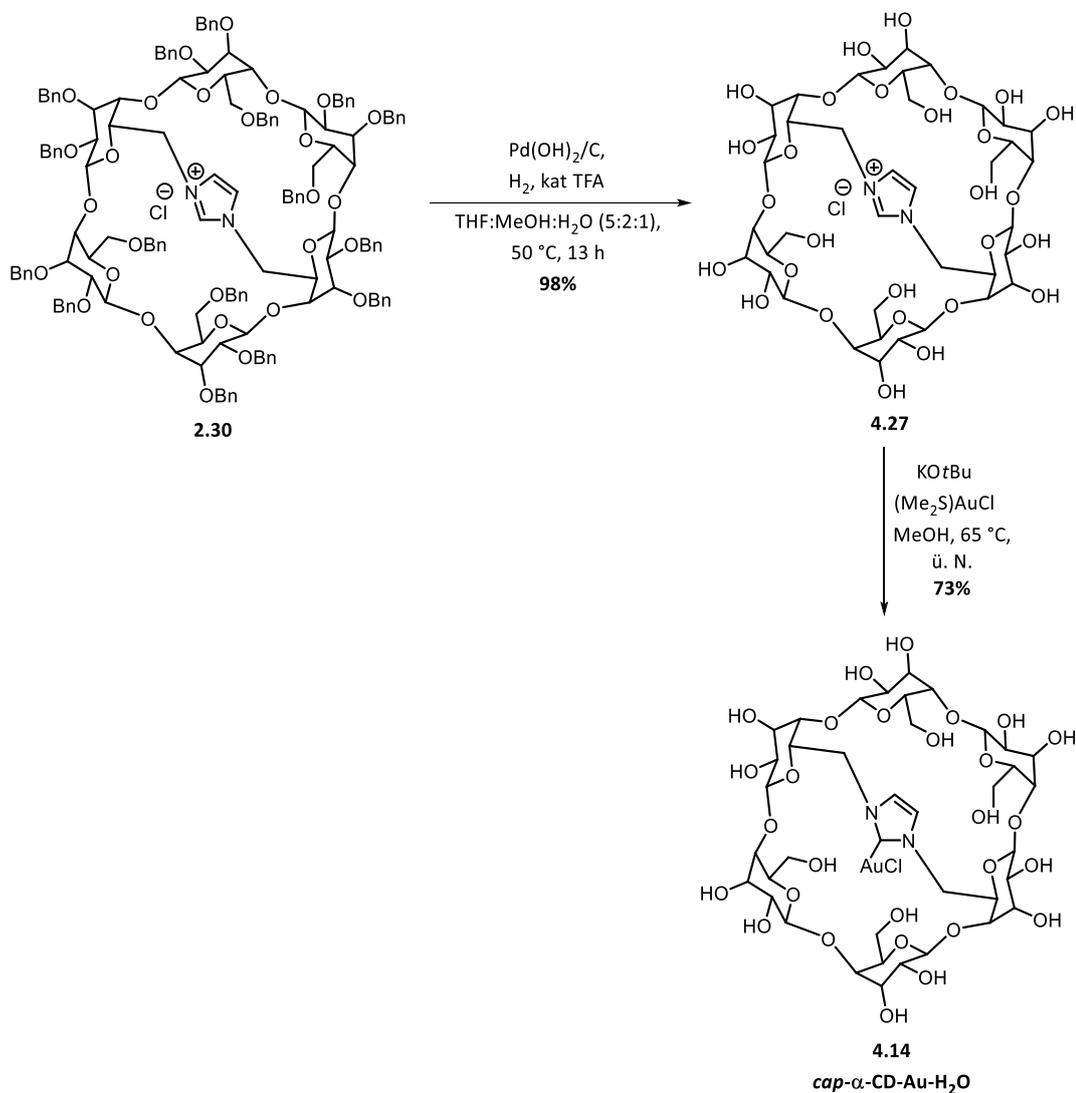


Abbildung 4.6: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des perbenzylierten *tag*- γ -CD-Imidazoliumsalzes **2.25** (oben), des wasserlöslichen *tag*- γ -CD-Imidazoliumsalzes **4.26** (mitte) und des wasserlöslichen *tag*- γ -CD-Goldkomplexes **4.13** (unten).

Die vergleichsweise geringe Ausbeute des wasserlöslichen *tag*- γ -CD Goldkomplexes **4.13** lässt sich über dessen Löslichkeit erklären. So weist das γ -Cyclodextrin, bedingt durch seine Struktur, im Vergleich zum β -Cyclodextrin zwar eine deutlich bessere Löslichkeit in Wasser auf, jedoch eine schlechtere in Methanol. Aufgrund dessen kommt es leider bei diesem Syntheseschritt zu einer geringeren Ausbeute.

Es war möglich eine Synthesestrategie für das Strukturmotiv des monosubstituierten Cyclodextrins zu entwickeln, die sich auf alle drei Cyclodextrine übertragen ließ. In dem folgenden

Abschnitt wurde nun überprüft, ob sich diese Synthesemethode auch auf die überbrückten Cyclodextrin-NHC-Komplexe übertragen lässt. Dafür wurde zunächst die Synthese des wasserlöslichen *cap*- α -CD-Goldkomplexes **4.14** untersucht.



Schema 4.15: Syntheseroute zu dem wasserlöslichen *cap*- α -CD-Goldkomplex **4.14**.

Im ersten Syntheseschritt wurde zunächst das perbenzylierte Imidazoliumsalz **2.30** vollständig entschützt und dazu die Benzylgruppen abgespalten. Der wasserlösliche Cyclodextrin-Komplex **4.27** konnte dabei mit einer hervorragenden Ausbeute von 98% isoliert werden. Über die NMR-Spektroskopie konnte die erfolgreiche Synthese bestätigt werden. Wie schon bei der Synthese des ersten Strukturmotivs, wird auch bei den überbrückten Komplexen der entscheidende Bereich des ^1H -NMR-Spektrums bildlich aufgeführt. Wie in der Abbildung 4.7 zu sehen, waren keine Signale der Benzylschutzgruppen mehr im ^1H -NMR-Spektrum des Imidazoliumsalzes **4.27** zu erkennen. Somit konnte die erfolgreiche Abspaltung belegt werden. Die Signale des Imidazols bei $\delta = 7.64$ und 9.33 waren weiterhin deutlich zu erkennen. Es fällt jedoch

auf, dass, im Vergleich zu dem ^1H -NMR-Spektrum des monosubstituierten Cyclodextrins, nur ein Signal für die CH-Bindungen des Rückgrats im ^1H -NMR-Spektrum zu sehen ist. Dies ist über durch den komplett symmetrischen Aufbau des NHC-Komplexes zu erklären. So besitzen beide Stickstoffatome die gleichen Kopplungspartner. Zudem kommt es nach der Abspaltung der Benzylschutzgruppen zu einer deutlichen Verschiebung des Singulets des Carbenvorläufers. So befindet sich dieses in dem ^1H -NMR-Spektrum des perbenzylierten Salz **2.30** bei $\delta = 9.19$ und bei dem wasserlöslichen Komplex **4.27** bei $\delta = 9.93$. Dies hängt damit zusammen, dass sich der NHC-Komplex im Inneren der Kavität befindet und es so zu einer Abschirmung durch die Benzylschutzgruppen kommt.

Im nächsten Schritt sollte dann über die Synthesemethode des freien Carbens der Goldkomplex gebildet werden. Dafür wurde zunächst *in situ* das freie Carben durch die Zugabe von Kalium-*tert*-Butanolat erzeugt, welches dann mit $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ zu dem gewünschten Goldkomplex **4.14** umgesetzt wurde. Der wasserlösliche *cap*- α -CD-Goldkomplex **4.14** konnte mit einer guten Ausbeute von 74% erhalten werden. Durch die vorherige Entschützung war es bei dieser Synthese möglich, den Goldkomplex **4.14** trotz der Verwendung von $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ zu synthetisieren. Bedingt durch das Fehlen der Benzylgruppen im Vergleich zum Carbenvorläufer **2.30**, war bei dem wasserlöslichen Vorläufer **4.27** genügend Raum innerhalb der Kavität. Die Strukturaufklärung erfolgte über die Massenspektrometrie und die NMR-Spektroskopie. Die gefundene Masse von $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ von 1219.3549 für $\text{C}_{39}\text{H}_{64}\text{AuN}_3\text{O}_{28}^+$ stimmt mit der errechneten Masse von 1219.3336 überein, somit konnte das gewünschte Produkt isoliert werden. Dies bestätigte ebenfalls die NMR-Spektroskopie. Das Produkt konnte im ^1H -NMR-Spektrum nachgewiesen werden. Die beiden Spektren sind in Abbildung 4.7 in der Mitte und unten dargestellt. Durch das Fehlen des Singulets des Imidazoliumproton bei $\delta = 9.93$ ist zu erkennen, dass die gewünschte Carben-Gold-Bindung entstanden ist.

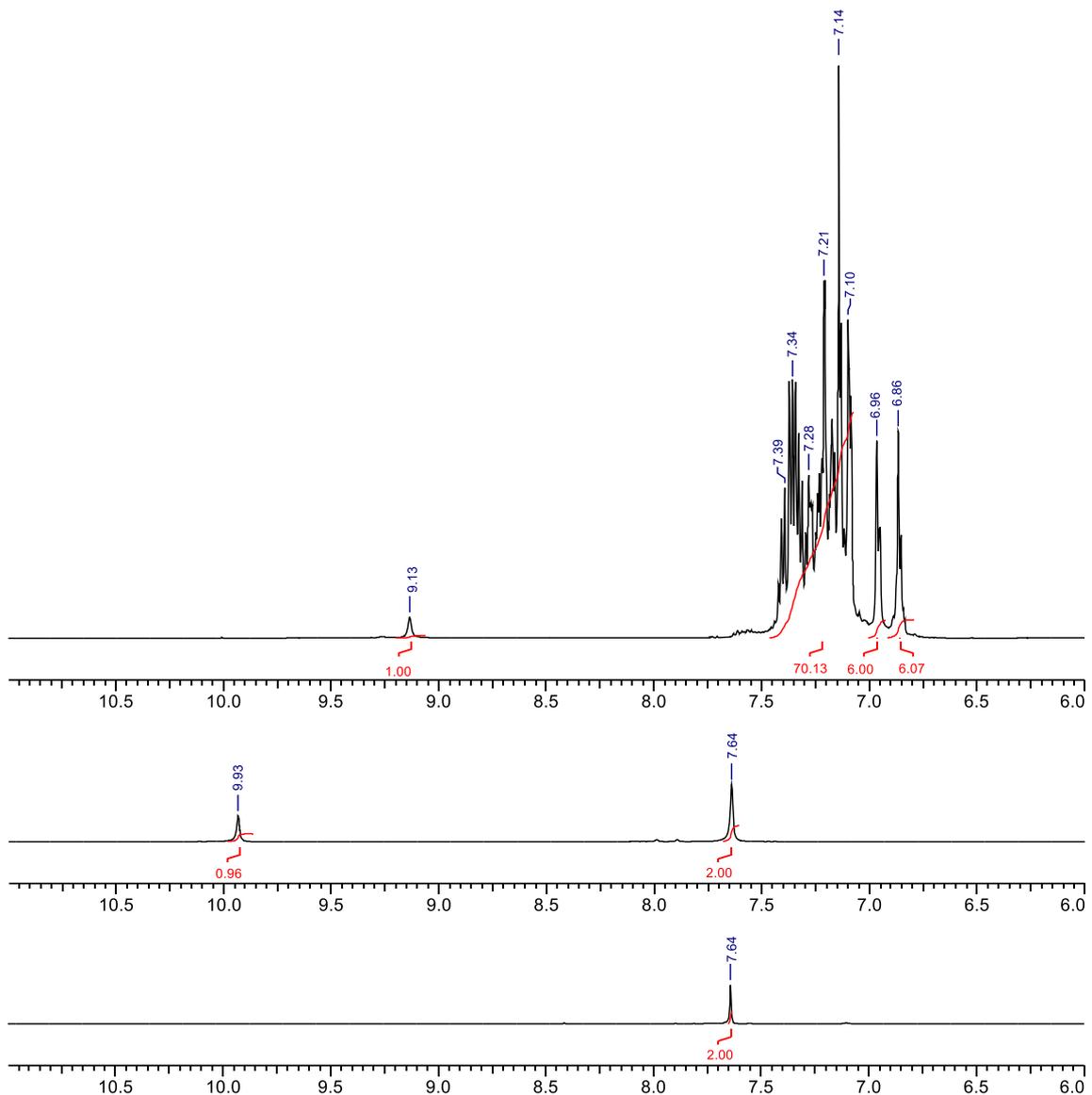
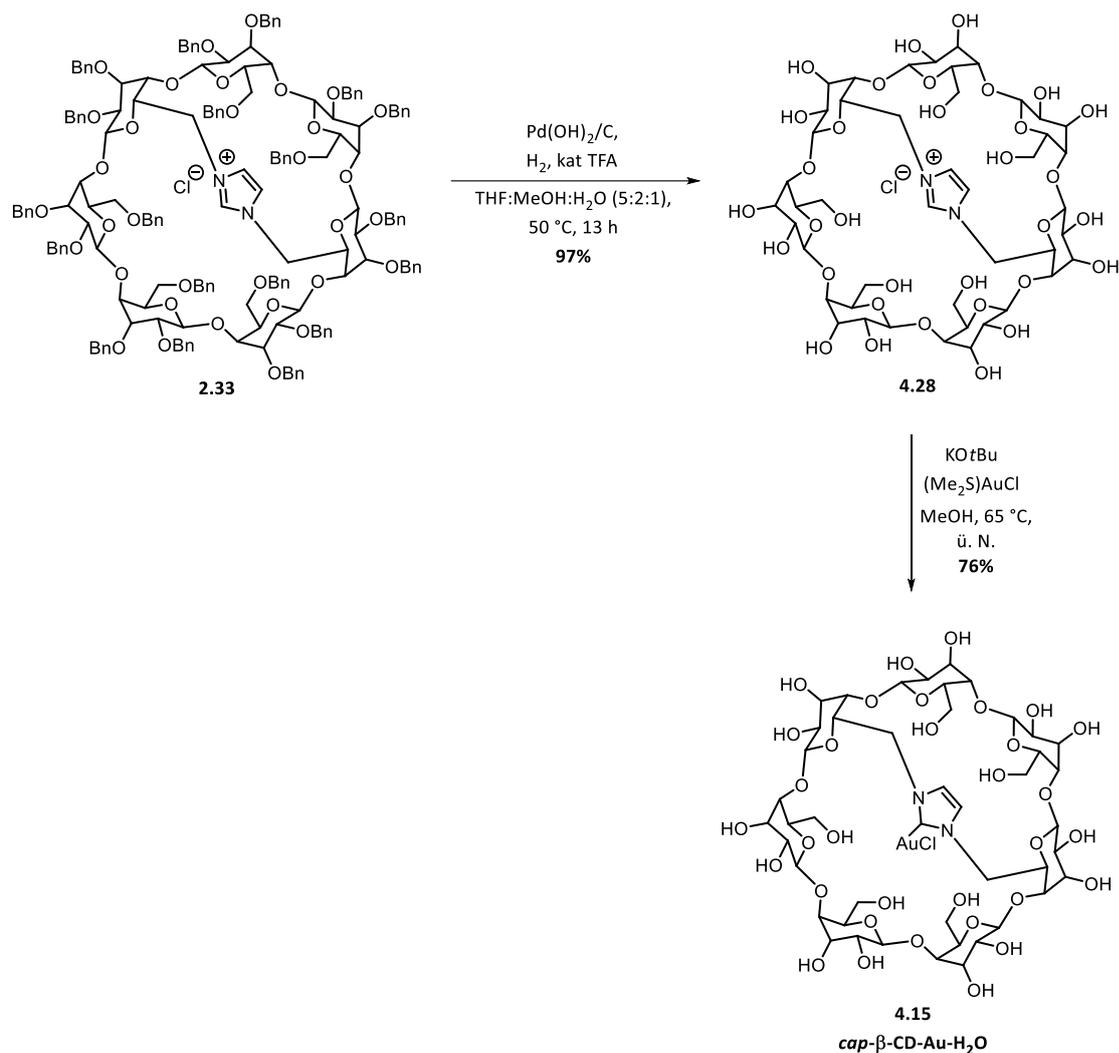


Abbildung 4.7: ¹H-NMR-Spektren des perbenzylierten *cap*- α -CD-Imidazoliumsalzes 2.30 (oben), des wasserlöslichen *cap*- α -CD-Imidazoliumsalzes 4.27 (mitte) und des wasserlöslichen *cap*- α -CD-Goldkomplexes 4.14 (unten).

Im nächsten Schritt wurde nun die Syntheseroute auf das überbrückte β -Cyclodextrin übertragen, um so den wasserlöslichen *cap*- β -CD-Goldkomplex **4.15** zu synthetisiert. Der Reaktionsverlauf ist in Schema 4.16 zusammengefasst.



Schema 4.16: Syntheseroute zu dem wasserlöslichen *cap*- β -CD-Goldkomplex **4.15**.

Zunächst wurde durch eine palladiumkatalysierte Hydrierung die Benzylgruppen abgespalten, um so die freien OH-Gruppen zu erhalten. Das wasserlösliche Imidazoliumsalz **4.28** konnte mit einer Ausbeute von 97% erhalten werden. Die vollständige Debenzylierung konnte auch anhand der NMR-Spektroskopie bewiesen werden. Es waren keinerlei Signale der Benzylschutzgruppen im ^1H -NMR-Spektrum zu erkennen, somit erfolgte eine vollständige Umsetzung. Die Spektren des perbenzylierten Eduktes **2.33** (oben) und des vollständig entschützten Produktes **4.28** (Mitte) sind in Abbildung 4.8 dargestellt. Bei dem wasserlöslichen NHC-Liganden ist das Proton des Carbenvorläufers bedingt durch die vollständige Debenzylierung deutlicher zu erkennen. Die Signale der CH-Gruppen liegen, im Gegensatz zu dem *cap*- α -CD-Imidazoliumsalzes **4.28**, als zwei Singulets bei $\delta = 7.57$ und 7.62 vor. Dies ist mit dem unymmetrischen Aufbau des überbrückten β -Cyclodextrin-NHC-Liganden zu begründen. Dadurch weisen die beiden Stickstoffatome ein unterschiedliches chemisches Umfeld auf, wodurch die zwei Signale zustande kommen

Im zweiten Schritt wurde das Imidazoliumsalz **4.28** zu dem Goldkomplex **4.15** umgesetzt. Auch dieser Reaktionsschritt erfolgte ohne Probleme. Der wasserlösliche *cap*- β -CD-Goldkomplex **4.15** konnte mit einer guten Ausbeute von 76% erhalten werden. Über die Massenspektrometrie konnte das gewünschte Produkt **4.15** nachgewiesen werden. Es konnte ein Massenpeak von $[M-Cl]^+$ für $C_{45}H_{70}AuN_2O_{33}^+$ von 1363.3521 gefunden werden, dies entspricht der errechneten Masse von 1363.3526. Auch durch die 1H -NMR-Spektroskopie konnte der gewünschte Goldkomplex nachgewiesen werden. Bei dem Vergleich der Spektren des Imidazoliumsalzes **4.28** (Mitte) und des Produktes **4.15** (unten) fehlt das entscheidende charakteristische Signal des Imidazolprotons bei $\delta = 9.61$, wie in der folgenden Abbildung 4.8 zu erkennen ist.

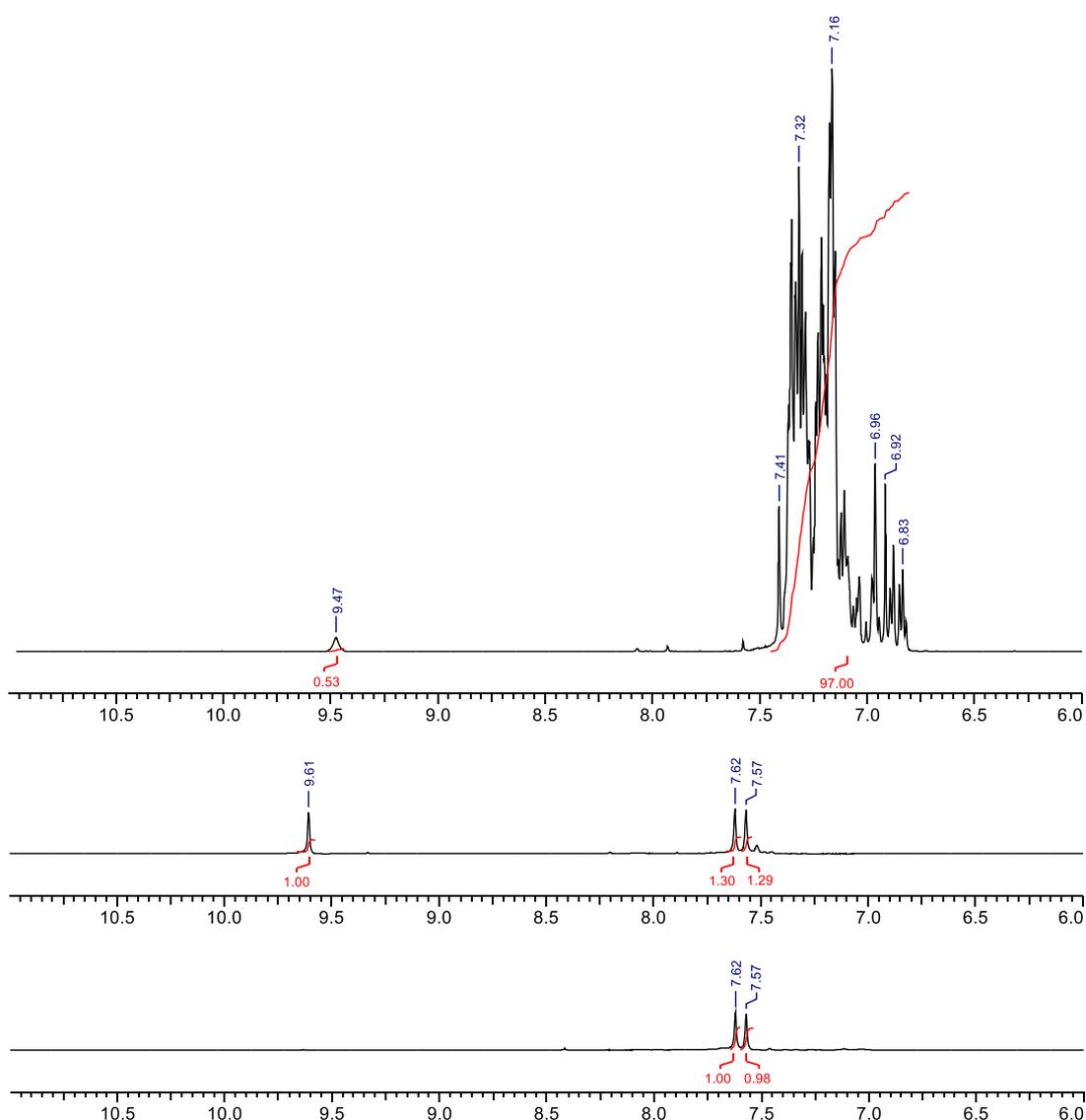
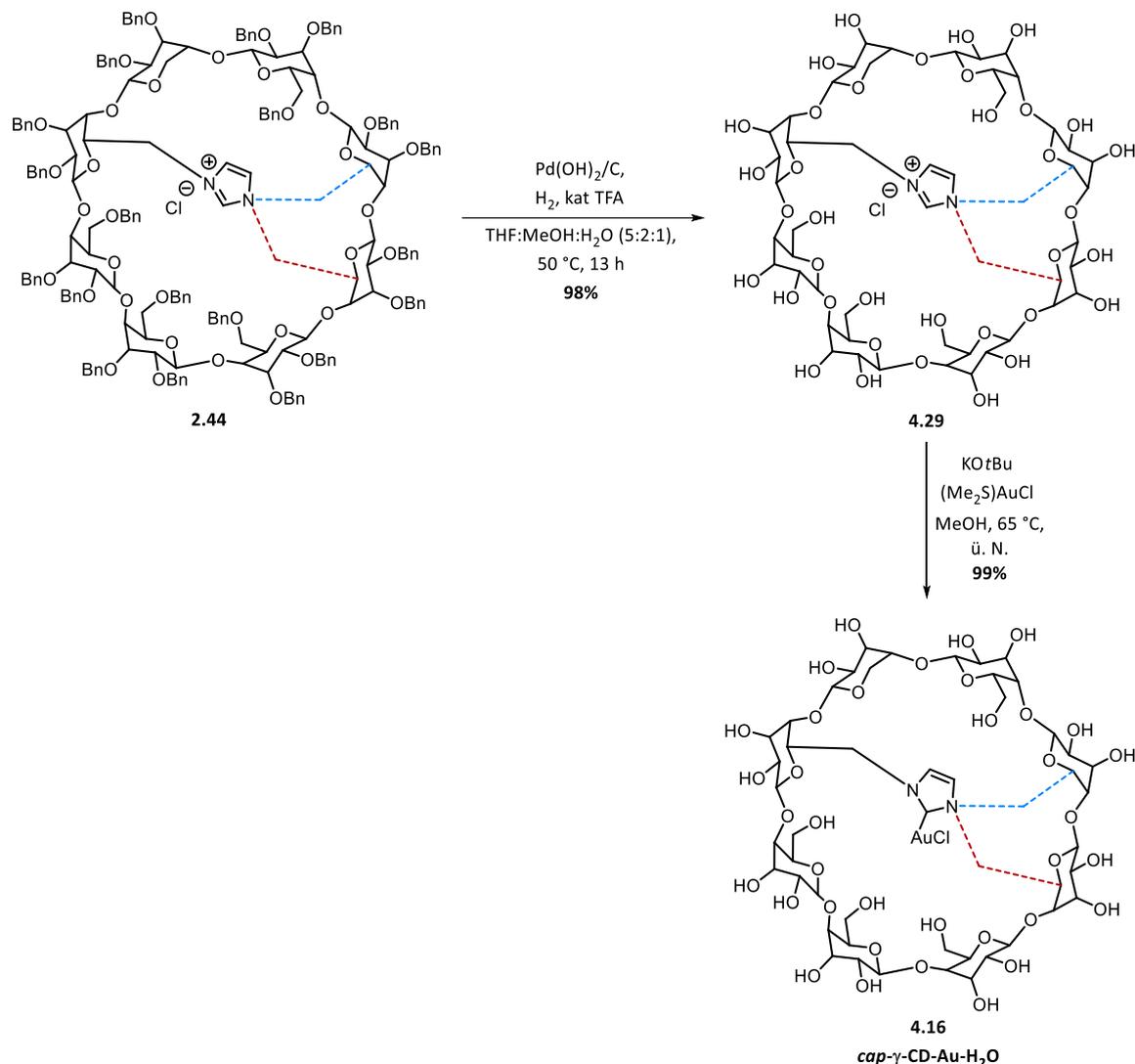


Abbildung 4.8: 1H -NMR-Spektren des perbenzylierten *cap*- β -CD-Imidazoliumsalzes **2.33** (oben), des wasserlöslichen *cap*- β -CD-Imidazoliumsalzes **4.28** (mitte) und des wasserlöslichen *cap*- β -CD-Goldkomplexes **4.15** (unten).

Als letztes Cyclodextrin wurde nun γ -Cyclodextrin untersucht. Für die Synthese des wasserlöslichen Goldkomplexes **4.16** wurde das Regioisomerengemisch eingesetzt, da nur wenig

Substanz der reinen Isomere vorhanden war. Zur Darstellung des Regioisomerengemisches werden die Cyclodextrin-NHC-Vorläufer sowohl mit der A,D-Bindung (blau) als auch der A,E-Bindung (rot) dargestellt, was in Schema 4.17 zu erkennen ist.



Schema 4.17: Syntheseroute zu dem wasserlöslichen *cap*- γ -CD-Goldkomplex **4.16**.

Im ersten Schritt erfolgte zunächst die vollständige Debenzylierung der Imidazoliumsalze **2.44**. Die gewünschten Produkte **4.29** konnten dabei mit einer exzellenten Ausbeute von 98% erhalten werden. Über strukturelle Untersuchungen konnte belegt werden, dass die vollständige Entschützung stattgefunden hat. Wie in Abbildung 4.9 zu erkennen ist, sind die Signale der Benzylschutzgruppen im ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 6.84$ bis 7.38 vollständig verschwunden. Es sind lediglich die Signale des NHC-Liganden zu erkennen. Hierbei ist besonders deutlich zu sehen, dass es sich um das Regioisomerengemisch handelt, da zwei Signalsätze vorliegen. So liegen für das Signal des Carben-Vorläufers zwei Signale bei $\delta = 9.15$ und 9.37 vor. Auch bei den Signalen der

CH-Gruppen des NHC-Rückgrats kommt es, bedingt durch die beiden Regioisomere, zu zwei Signalsätzen.

Abschließend wurde ausgehend von den wasserlöslichen Imidazoliumsalzen **4.29** die Goldkomplexe **4.16** synthetisiert. Dafür wurde zunächst durch die Zugabe von Kalium-*tert*-Butanolat *in situ* das freie Carben erzeugt, welches dann mit (Me₂S)AuCl zu den gewünschten Goldkomplexen **4.16** reagierte. Die Metallkomplexe **4.16** konnten mit einer hervorragenden Ausbeute von 99% isoliert werden. Ebenso wie bei den anderen beiden Cyclodextrinen wurden auch die wasserlöslichen *cap*- γ -CD-Goldkomplexe **4.16** analytisch untersucht. Die Massenspektrometrie ergab, dass für die errechnete Masse von [M+NH₄]⁺ von 1543.4393 für C₅₁H₈₄AuN₃O₃₈⁺ die Masse 1543.5451 gefunden wurde und die gewünschten Produkte **4.16** somit erhalten werden konnten. Auch über die NMR-Analyse konnte dies bestätigt werden. So konnten die Goldkomplexe über das fehlende Signal des Imidazoliumprotons bei $\delta = 9.15$ und 9.37 identifiziert werden, was in der folgenden Darstellung zu sehen ist (Abbildung 4.9, unten). Außerdem ist zu erkennen, dass es nach der Ausbildung der NHC-Metallbindung zu einer Verschiebung der Protonen kommt. Für die CH-Gruppen des Imidazoliumrings liegt jeweils nur noch ein Signalsatz bei $\delta = 7.53$ und 7.61 vor.

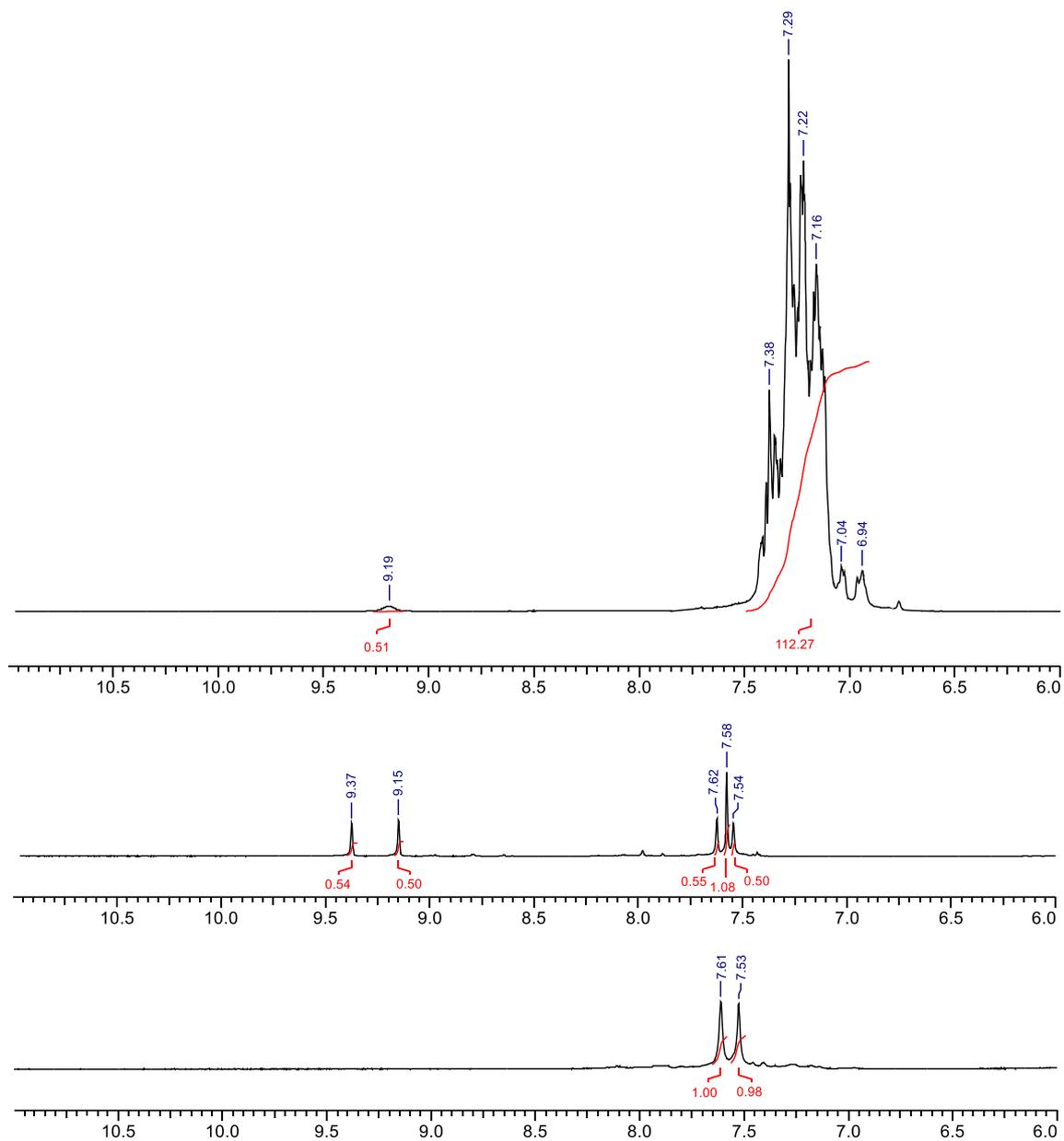


Abbildung 4.9: ¹H-NMR-Spektren des perbenzylierten *cap*- γ -CD-Imidazoliumsalzes 2.44 (oben), des wasserlöslichen *cap*- γ -CD-Imidazoliumsalzes 4.29 (mitte) und des wasserlöslichen *cap*- γ -CD-Goldkomplexes 4.16 (unten).

4.4. Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Projektes war es möglich, wasserlösliche NHC-Goldkomplexe auf Basis von Cyclodextrinen zu synthetisieren. Dabei unterscheiden sich die Komplexe sowohl in ihrer Struktur (monosubstituiert und Brücke), als auch in der Ringgröße der Cyclodextrine (α -, β - und γ -Cyclodextrin). Als Ausgangsmaterial dienten die zuvor in Kapitel 2 synthetisierten Imidazoliumsalze. Im ersten Schritt erfolgte die vollständige Entschützung der Substrate über eine palladiumkatalysierte Hydrierung. Dieser Reaktionsschritt konnte so optimiert werden, dass exzellente Ausbeuten von 92-99% erhalten werden konnten. Anschließend folgte die Synthese der wasserlöslichen Goldkomplexe. Hierfür wurde zunächst durch die Zugabe von Kalium-*tert*-Butanolat *in situ* das freie Carben erzeugt, welches dann mit $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ zu dem gewünschten Goldkomplex reagierte. Es konnte somit eine Syntheseroute entwickelt werden, die sich sowohl auf die drei Cyclodextrin-Ringgrößen als auch die beiden Struktur motive übertragen lässt. Die erfolgreich synthetisierten Goldkomplexe sind in Abbildung 4.10 aufgeführt.

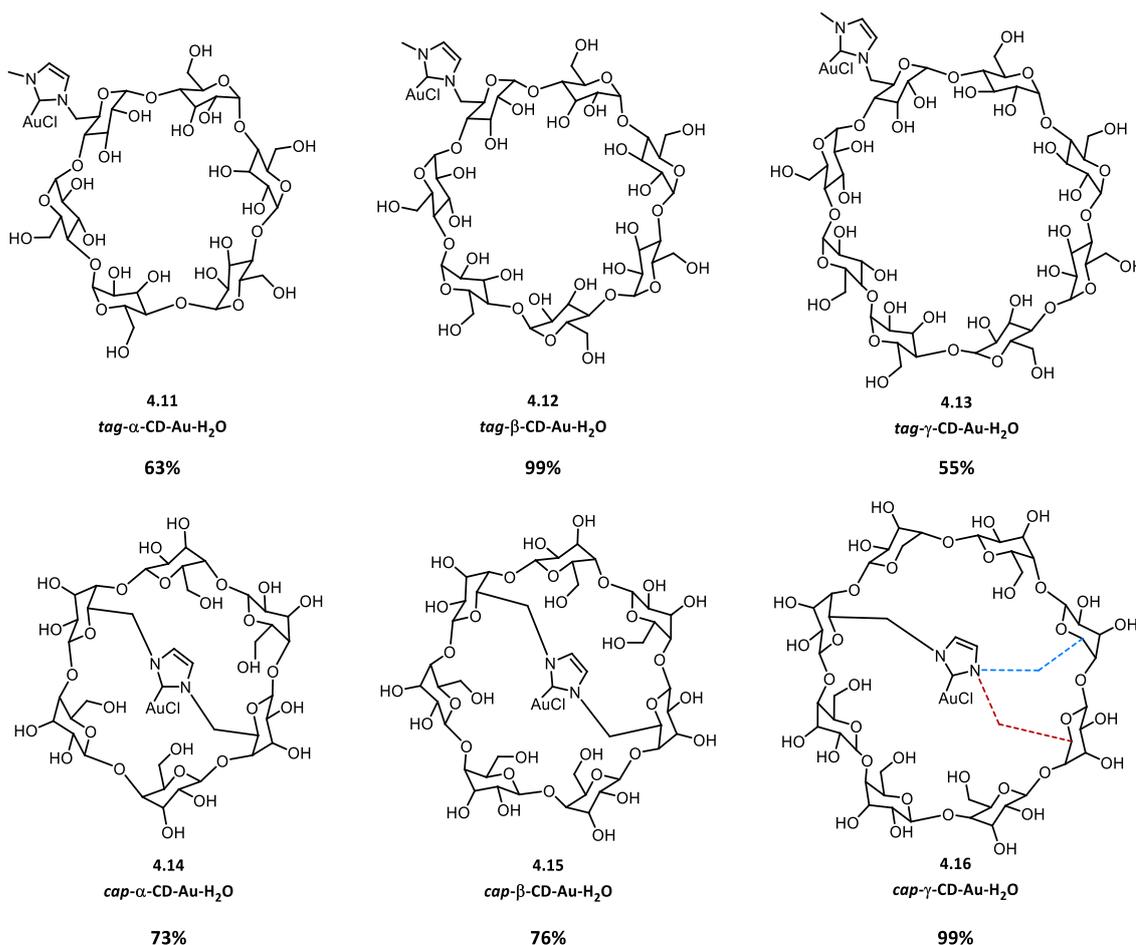


Abbildung 4.10: Synthetisierte wasserlösliche Goldkomplexe auf Basis von Cyclodextrinen.

4.5. Experimenteller Teil

4.5.1. Arbeitsvorschriften und Analytische Daten

AAV4.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des wasserlöslichen, monomesylierten α -Cyclodextrins

Das perbenzylierte, monomesylierte α -Cyclodextrin (1 eq.) wurde in einem Lösungsmittelgemisch (200 mL/mmol) gelöst und anschließend mit einem Palladium-Katalysator auf Kohle (30 mol% pro Schutzgruppe) versetzt. Es wurden katalytisch Mengen TFA dazu gegeben. Die Reaktion wurde unter Wasserstoffatmosphäre bei 50 °C durchgeführt, bis kein fortschreitender Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie mehr zu erkennen war. In den entsprechenden Versuchsvorschriften wird sowohl die effektive Wasserstoff-Durchleitungsdauer als auch die vollständige Reaktionszeit angegeben. Anschließend wurde die Lösung über Celite gefiltert und mit einem MeOH:H₂O Gemisch (1:1) nachgespült. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in H₂O aufgenommen und durch Ausfällung mit Aceton aufgereinigt. Das Lösungsmittel konnte abdekantiert werden und das Produkt wurde als Feststoff erhalten.

AAV4.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des wasserlöslichen, monosubstituierten α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes

Das perbenzylierte α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalz (1 eq.) wurde in einem Lösungsmittelgemisch (200 mL/mmol) gelöst und anschließend mit einem Palladium-Katalysator auf Kohle (30 mol% pro Schutzgruppe) versetzt. Es wurden katalytisch Mengen TFA dazu gegeben. Die Reaktion wurde unter Wasserstoffatmosphäre bei 50 °C durchgeführt, bis kein fortschreitender Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie mehr zu erkennen war. In den entsprechenden Versuchsvorschriften wird sowohl die aktive Wasserstoff-Durchleitungsdauer als auch die vollständige Reaktionszeit angegeben. Anschließend wurde die Lösung über Celite gefiltert und mit einem MeOH:H₂O Gemisch (1:1) nachgespült. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in H₂O aufgenommen und durch Ausfällung mit Aceton aufgereinigt. Das Lösungsmittel konnte abdekantiert werden und das Produkt wurde als Feststoff erhalten.

AAV4.3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des wasserlöslichen Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes

Das perbenzylierte Cyclodextrin-Imidazoliumsalz (1 eq.) wurde in einem THF:MeOH:H₂O-Gemisch (5:2:1) (200 mL/mmol) gelöst, Pd(OH₂)/C (20%ig, 30 mol% pro Schutzgruppe) zugegeben und mit einer katalytischen Menge TFA versetzt. Die Reaktion wurde unter Wasserstoffatmosphäre bei 50 °C durchgeführt, bis kein fortschreitender Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie mehr zu erkennen war. In den entsprechenden Versuchsvorschriften wird sowohl die effektive Wasserstoff-Durchleitungsdauer als auch die vollständige Reaktionszeit angegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nach vollständigem Umsatz über Celite filtriert, zwei Mal mit einem MeOH:H₂O Gemisch (1:1) nachgespült. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde in H₂O aufgenommen und durch Ausfällung mit Aceton aufgereinigt. Das Lösungsmittel konnte abdekantiert werden und das Produkt wurde als Feststoff erhalten.

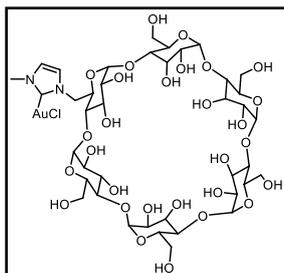
AAV4.4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des wasserlöslichen Cyclodextrin-Goldkomplexes

Das wasserlösliche Imidazoliumsalz (1 eq.) wurde in trockenem Methanol (75 µL/µmol) gelöst und KO^tBu (1 eq.) sowie Dimethylsulfidgold(I)chlorid (1 eq.) unter Lichtausschluss hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch auf RT abgekühlt, über Celite filtriert und mit MeOH nachgespült. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und das Produkt mit Aceton ausgefällt. Abschließend wurde das Lösungsmittel abdekantiert und der Feststoff getrocknet.

Studien zur Entschützung des perbenzylierten, monosubstituierten α -Cyclodextrins

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)- α -Cyclodextrin-Goldchlorids (4.18)

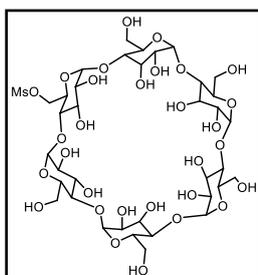
KM-SA-46



Die Verbindung **2.47** (80.5 mg, 28.7 μ mol, 1 eq.) wurde in THF:EtOH:H₂O (5:1:1) gelöst und anschließend mit Pd(OH)₂/C (10%ig, 0.40 g, 0.29 mmol, 5 eq.) versetzt. Es wurden katalytisch Mengen TFA dazu gegeben. Die Reaktion wurde unter Wasserstoffatmosphäre (Durchleitungsdauer 16 Stunden) für zwei Tage bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung über Celite gefiltert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **4.11** konnte nicht isoliert werden.

Synthese des 2^A-methansulfonat- α -Cyclodextrins mit Pd/C (4.17)

KM-SA-34



Gemäß AAV4.1 wurde die Verbindung **2.15** (0.30 g, 0.12 mmol, 1 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch gelöst und anschließend mit Pd/C (10%ig, 0.62 g, 0.58 mmol, 5 eq.) versetzt. Es wurde bis zum vollständigen Umsatz bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch wie angegeben aufgearbeitet und aufgereinigt. Das Produkt **4.17** konnte als gelblicher Feststoff isoliert werden. Die einzelnen Reaktionen sind der Tabelle 4.1 zu entnehmen.

Tabelle 4.1: Debenzylierung des perbenzylierten, monomesylierten α -Cyclodextrins 2.15 in verschiedenen Lösungsmittelgemischen mit dem Katalysator Pd/C (10%).

Versuchsnummer	Lösungsmittelgemisch	Durchleitungsdauer H ₂	Ausbeute
SA 24	THF: MeOH:H ₂ O (5:2:1)	24	44%
SA 23	THF: EtOH:H ₂ O (5:1:1)	24	70%
SA 26	THF: AcOH:H ₂ O (5:1:1)	20	36%
SA 27	EA:MeOH (1:1)	20	40%

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): δ (ppm) = 5.03 (s, 61 H), 3.96-4.86 (m, 23 H), 4.59-3.57 (m, 13 H), 3.22 (s, 2 H), 2.21 (s, 19 H).

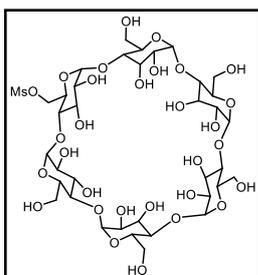
$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 151 MHz): δ (ppm) = 101.6, 101.5, 100.4, 89.7, 87.9, 85.8, 81.2, 81.1, 73.2, 73.2, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.4, 70.5, 69.7, 60.7, 60.2, 60.1, 59.5, 50.0, 36.8, 30.3.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3303, 1675, 1423, 1200, 1132, 1079, 1025.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{NaO}_{32}\text{S}^+$: 1073.2837, gefunden 1073.2850.

Synthese des 2^A-methansulfonat- α -Cyclodextrins mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (4.17)

KM-SA-34



Gemäß AAV4.1 wurde die Verbindung **2.15** (0.30 g, 0.12 mmol, 1 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch gelöst und anschließend mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20%ig, 0.42 g, 0.58 mmol, 5 eq.) versetzt. Es wurde bis zum vollständigen Umsatz bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch wie angegeben aufgearbeitet und aufgereinigt. Das Produkt **4.17** konnte als gelblicher Feststoff isoliert werden. Die einzelnen Reaktionen sind der Tabelle 4.2 zu entnehmen.

Tabelle 4.2: Debenzylierung des perbenzylierten, monomesylierten α -Cyclodextrins 2.15 in verschiedenen Lösungsmittelgemischen mit dem Katalysator $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20%).

Versuchsnummer	Lösungsmittelgemisch	Durchleitungsdauer H_2	Ausbeute
SA 34	THF: MeOH:H ₂ O (5:2:1)	7	99%
SA 35	THF: EtOH:H ₂ O (5:1:1)	7	27%
SA 37	THF: AcOH:H ₂ O(5:1:1)	15	99%
SA 38	EA:MeOH (1:1)	15	25%

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): δ (ppm) = 5.03 (s, 61 H), 3.96-4.86 (m, 23 H), 4.59-3.57 (m, 13 H), 3.22 (s, 2 H), 2.21 (s, 19 H).

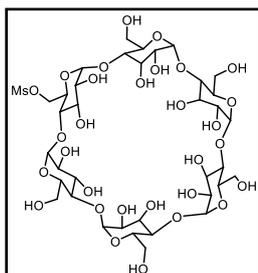
$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 151 MHz): δ (ppm) = 101.6, 101.5, 100.4, 89.7, 87.9, 85.8, 81.2, 81.1, 73.2, 73.2, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.4, 70.5, 69.7, 60.7, 60.2, 60.1, 59.5, 50.0, 36.8, 30.3.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3303, 1675, 1423, 1200, 1137, 1079, 1025.

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₇H₆₂NaO₃₂S⁺: 1073.2837, gefunden 1073.2858.

Synthese des 2^A-methansulfonat- α -Cyclodextrins mit Pd/C und Pd(OH)₂/C-Gemisch (4.17)

KM-SA-34



Gemäß AAV4.1 wurde die Verbindung **2.15** (0.30 g, 0.12 mmol, 1 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch gelöst und anschließend mit einem Katalysatorgemisch aus Pd/C (10%ig, 0.31 g, 0.29 mmol, 2.5 eq.) und Pd(OH)₂/C (20%ig, 0.21 g, 0.29 mmol, 2.5 eq.) versetzt. Es wurde bis zum vollständigen Umsatz bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch wie angegeben aufgearbeitet und aufgereinigt. Das Produkt **4.17** konnte als gelblicher Feststoff isoliert werden. Die einzelnen Reaktionen sind der Tabelle 4.3 zu entnehmen.

Tabelle 4.3: Debenzylierung des perbenzylierten, monomesylierten α -Cyclodextrins **2.15** in verschiedenen Lösungsmittelgemischen mit einem Katalysatorgemisch aus Pd/C (10%) und Pd(OH)₂/C (20%).

Versuchsnummer	Lösungsmittelgemisch	Durchleitungsdauer H ₂	Ausbeute
SA 39	THF:AcOH:H ₂ O (5:1:1)	11	99%
SA 40	EA:MeOH (1:1)	11	78%

¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): δ (ppm) = 5.03 (s, 61 H), 3.96-4.86 (m, 23 H), 4.59-3.57 (m, 13 H), 3.22 (s, 2 H), 2.21 (s, 19 H).

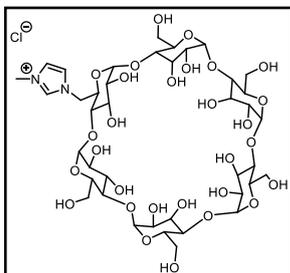
¹³C-NMR (D₂O, 151 MHz): δ (ppm) = 101.6, 101.5, 100.4, 89.7, 87.9, 85.8, 81.2, 81.1, 73.2, 73.2, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.4, 70.5, 69.7, 60.7, 60.2, 60.1, 59.5, 50.0, 36.8, 30.3.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3303, 1675, 1423, 1200, 1137, 1079, 1025.

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₇H₆₂NaO₃₂S⁺: 1073.2837, gefunden 1073.2868.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)- α -Cyclodextrins mit Pd/C (4.18)

KM-SA-21



Gemäß AAV4.2 wurde die Verbindung **2.16** (0.3 g, 0.12 mmol, 1 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch gelöst und anschließend mit Pd/C (10%ig, 0.62 g, 0.58 mmol, 5 eq.) versetzt. Es wurde bis zum vollständigen Umsatz bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch wie angegeben aufgearbeitet und aufgereinigt. Das Produkt **4.18** konnte

als grünlicher Feststoff isoliert werden. Die einzelnen Reaktionen sind der Tabelle 4.4 zu entnehmen.

Tabelle 4.4: Debenzylierung des perbenzylierten, monosubstituierten α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes 2.16 in verschiedenen Lösungsmittelgemischen mit dem Katalysator Pd/C (10%).

Versuchsnummer	Lösungsmittelgemisch	Durchleitungsdauer H ₂	Ausbeute
SA 28	THF: MeOH:H ₂ O (5:2:1)	24	26%
SA 29	THF: EtOH:H ₂ O (5:1:1)	24	82%
SA 21	THF: AcOH:H ₂ O(5:1:1)	20	67%
SA 20	EA:MeOH (1:1)	20	28%

¹H-NMR (D₂O, 600 MHz): δ (ppm) = 8.73 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 5.00-4.94 (m, 7 H), 4.75 (s, 11 H), 4.41-4.37 (m, 1 H), 3.64-3.46 (m, 14 H), 3.36-3.34 (m, 2 H), 3.11-3.09 (m, 2 H).

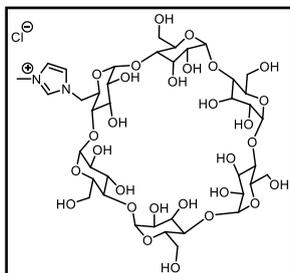
¹³C-NMR (D₂O, 151 MHz): δ (ppm) = 182.6, 162.7, 137.1, 131.0, 127.9, 123.6, 123.4, 119.2, 117.3, 119.2, 117.3, 115.3, 101.6, 101.5, 101.4, 82.5, 81.6, 81.2, 81.1, 73.3, 73.2, 73.2, 72.6, 72.4, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.4, 70.5, 69.7, 60.7, 60.2, 60.1, 59.5, 50.0, 35.8, 28.0.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3303, 2929, 1674, 1423, 1200, 1132, 1075, 1025.

HRMS-ESI (m/z): [M]⁺ berechnet für C₄₀H₆₅N₂O₂₉⁺: 1037.3668, gefunden 1037.3698.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)- α -Cyclodextrins mit Pd(OH)₂/C (4.18)

KM-SA-21



Gemäß AAV4.2 wurde die Verbindung **2.16** (0.3 g, 0.12 mmol, 1 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch gelöst und anschließend mit Pd(OH)₂/C (20%ig, 0.42 g, 0.58 mmol, 5 eq.) versetzt. Es wurde bis zum vollständigen Umsatz bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch wie angegeben aufgearbeitet und aufgereinigt. Das

Produkt **4.18** konnte als grünlicher Feststoff isoliert werden. Die einzelnen Reaktionen sind der Tabelle 4.5 zu entnehmen.

Tabelle 4.5: Debenzylierung des perbenzylierten, monosubstituierten α -Cyclodextrin Imidazoliumsalzes 2.16 in verschiedenen Lösungsmittelgemischen mit dem Katalysator Pd(OH)₂/C (20%).

Versuchsnummer	Lösungsmittelgemisch	Durchleitungsdauer H ₂	Ausbeute
SA 47	THF: MeOH:H ₂ O (5:2:1)	13	92%
SA 48	THF: EtOH:H ₂ O (5:1:1)	12	46%
SA 43	THF: AcOH:H ₂ O(5:1:1)	13	85%
SA 42	EA:MeOH (1:1)	12	24%

¹H-NMR (D₂O, 600 MHz): δ (ppm) = 8.73 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 5.00-4.94 (m, 7 H), 4.75 (s, 11 H), 4.41-4.37 (m, 1 H), 3.64-3.46 (m, 14 H), 3.36-3.34 (m, 2 H), 3.11-3.09 (m, 2 H).

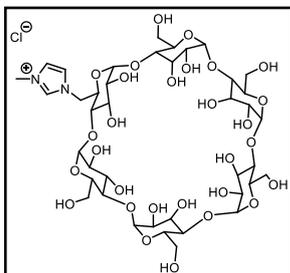
¹³C-NMR (D₂O, 151 MHz): δ (ppm) = 182.6, 162.7, 137.1, 131.0, 127.9, 123.6, 123.4, 119.2, 117.3, 119.2, 117.3, 115.3, 101.6, 101.5, 101.4, 82.5, 81.6, 81.2, 81.1, 73.3, 73.2, 73.2, 72.6, 72.4, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.4, 70.5, 69.7, 60.7, 60.2, 60.1, 59.5, 50.0, 35.8, 28.0.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3303, 2929, 1674, 1423, 1200, 1132, 1075, 1025.

HRMS-ESI (m/z): [M]⁺ berechnet für C₄₀H₆₅N₂O₂₉⁺: 1037.3668, gefunden 1037.3698.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)- α -Cyclodextrins mit Pd/C und Pd(OH)₂/C-Gemisch (4.18)

KM-SA-21



Gemäß AAV4.2 wurde die Verbindung **2.16** (0.30 g, 0.12 mmol, 1 eq.) in einem Lösungsmittelgemisch gelöst und anschließend mit einem Katalysatorgemisch aus Pd/C (10%ig, 0.31 g, 0.29 mmol, 2.5 eq.) und Pd(OH)₂/C (20%ig, 0.21 g, 0.29 mmol, 2.5 eq.) versetzt. Es wurde bis zum vollständigen Umsatz bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch wie angegeben aufgearbeitet und aufgereinigt. Das Produkt **4.18** konnte als grünlicher Feststoff isoliert werden. Die einzelnen Reaktionen sind der Tabelle 4.6 zu entnehmen.

Tabelle 4.6: Debenzylierung des perbenzylierten, monosubstituierten α -Cyclodextrin-Imidazoliumsalzes 2.16 in verschiedenen Lösungsmittelgemischen mit einem Katalysatorgemisch aus Pd/C (10%) und Pd(OH)₂/C (20%).

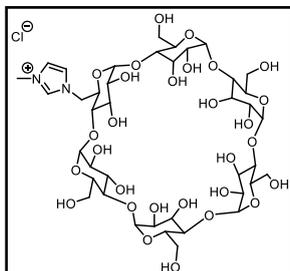
Versuchsnummer	Lösungsmittelgemisch	Durchleitungsdauer H ₂	Ausbeute
SA 49	THF:AcOH:H ₂ O (5:1:1)	12	71%
SA 44	EA:MeOH (1:1)	10	70%

¹H-NMR (D₂O, 600 MHz): δ (ppm) = 8.73 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 5.00-4.94 (m, 7 H), 4.75 (s, 11 H), 4.41-4.37 (m, 1 H), 3.64-3.46 (m, 14 H), 3.36-3.34 (m, 2 H), 3.11-3.09 (m, 2 H).

¹³C-NMR (D₂O, 151 MHz): δ (ppm) = 182.6, 162.7, 137.1, 131.0, 127.9, 123.6, 123.4, 119.2, 117.3, 119.2, 117.3, 115.3, 101.6, 101.5, 101.4, 82.5, 81.6, 81.2, 81.1, 73.3, 73.2, 73.2, 72.6, 72.4, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.4, 70.5, 69.7, 60.7, 60.2, 60.1, 59.5, 50.0, 35.8, 28.0.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3303, 2929, 1674, 1423, 1200, 1132, 1075, 1025.

HRMS-ESI (m/z): [M]⁺ berechnet für C₄₀H₆₅N₂O₂₉⁺: 1037.3668, gefunden 1037.3698.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)- α -Cyclodextrins (4.18)**KM-367**

Die Reaktion wurde gemäß AAV4.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.16** (2.20 g, 0.84 mmol, 1 eq.) wurde in einem THF:MeOH:H₂O-Gemisch (168 mL) gelöst und Pd(OH₂)/C (20%ig, 2.96 g, 4.22 mmol, 5 eq.) dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter H₂-Atmosphäre bei 50 °C für 2 Tage (Durchleitungsdauer 13 Stunden) gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **4.18** (0.99 g, 0.84 mmol, 99%) als grünlicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (D₂O, 600 MHz): δ (ppm) = 8.73 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 5.00-4.94 (m, 7 H), 4.75 (s, 11 H), 4.41-4.37 (m, 1 H), 3.64-3.46 (m, 14 H), 3.36-3.34 (m, 2 H), 3.11-3.09 (m, 2 H).

¹³C-NMR (D₂O, 151 MHz): δ (ppm) = 182.6, 162.7, 137.1, 131.0, 127.9, 123.6, 123.4, 119.2, 117.3, 119.2, 117.3, 115.3, 101.6, 101.5, 101.4, 82.5, 81.6, 81.2, 81.1, 73.3, 73.2, 73.2, 72.6, 72.4, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.4, 70.5, 69.7, 60.7, 60.2, 60.1, 59.5, 50.0, 35.8, 28.0.

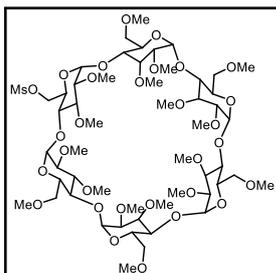
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3303, 2929, 1674, 1423, 1200, 1132, 1075, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₄₀H₆₅N₂O₂₉⁺ 1037.3668, gefunden: 1037.3698.

Studien zur Synthese des wasserlöslichen, monosubstituierten α -Cyclodextrin-Goldkomplexes

Synthese des 2^A-methansulfonat 2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-*O*-(methyl)- α -Cyclodextrins (**4.19**)

KM-NJ-74



Die Verbindung **4.17** (2.0 g, 1.92 mmol, 1.5 mol%) wurde in DMF gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl, 5.1 g, 128 mmol, 1 eq.) versetzt, für eine Stunde bei 0 °C gerührt und für eine weitere Stunde bei RT. Anschließend wurde unter Eiskühlung Methyljodid (16.7 mL, 268. mmol, 2.1 eq.) zugegeben. Das

Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (53.8 mL, 28 mL/mmol) bei 0 °C beendet und das entstandene Gemisch wurde anschließend auf Eis (400 mg) gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert und die organische Phase mit 3%iger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand anschließend säulenchromatographisch (SiO₂, EtOAc:MeOH 0.1 Vol%) aufgereinigt. Das Produkt **4.19** (0.32 g, 0.23 mmol, 12%) konnte als weißer Feststoff isoliert werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 5.22-4.98 (m, 6 H), 4.12-4.10 (m, 3 H), 3.84-3.44 (m, 46 H), 3.42-3.25 (m, 13 H), 3.11 (s, 3 H).

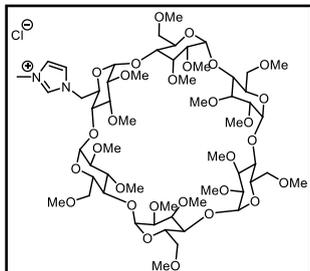
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ (ppm) = 99.7, 99.3, 99.2, 98.8, 98.6, 82.7, 82.6, 82.0, 81.6, 81.2, 79.1, 79.0, 71.9, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.2, 71.1, 71.0, 70.6, 64.0, 62.0, 60.5, 59.3, 57.7, 36.8

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 1644, 1423, 1260, 1132, 1075, 1025.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₅₄H₈₆O₃₂S: 1288.5605, gefunden: 1288.5619.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-O-(methyl)- α -Cyclodextrins (4.20)

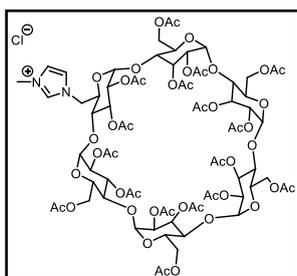
KM-MW-23



Die Verbindung **4.19** (0.32 g, 0.23 mmol, 1 eq.) wurde in DMF (5.60 mL) gelöst und *N*-Methylimidazol (0.18 mL, 2.31 mmol, 10 eq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 1 M HCl gewaschen und anschließend die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Abschließend wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (SiO₂, DCM:MeOH, 30:1 zu 10:1) aufgereinigt. Das Produkt **4.20** konnte nicht isoliert werden.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-O-(acetyl)- α -Cyclodextrins (4.22)

KM-398



Die Verbindung **4.25** (0.92 g, 0.84 mmol, 1 eq.) wurde in Pyridin (18 mL) und Acetanhydrid (9 mL) gelöst. Dann wurde DMAP (0.10 g, 0.84 mmol, 1 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurde MeOH zugegeben, das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt und der Rückstand anschließend säulenchromatographisch (SiO₂, DCM:MeOH, 10:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt **4.22** (0.88 mg, 0.49 mmol, 59%) konnte als bräunlicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (CD₃CN, 700 MHz): δ (ppm) = 8.62 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 5.41-5.31 (m, 6 H), 5.07-5.06 (m, 2 H), 5.05 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 5.01 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.98 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 4.87-4.85 (m, 1 H), 4.82-4.78 (m, 3 H), 4.76-4.74 (m, 1 H), 4.71-4.69 (m, 2 H), 4.63-4.60 (m, 1 H), 4.56-4.53 (m, 1 H), 4.47-4.43 (m, 2 H), 4.41-4.38 (m, 3 H), 4.36-4.34 (m, 1 H), 4.29-4.25 (m, 2 H), 4.21-4.11 (m, 6 H), 4.01-4.92 (m, 7 H), 3.89-3.88 (m, 3 H), 3.69-3.66 (m, 1 H), 2.07-1.99 (m, 51 H).

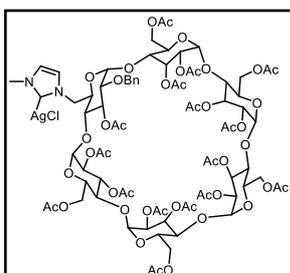
^{13}C -NMR (CD_3CN , 176 MHz): δ (ppm) = 172.2, 172.0, 171.9, 171.7, 171.6, 171.4, 171.3, 171.2, 170.9, 139.2, 125.5, 124.5, 99.7, 99.3, 99.2, 98.8, 98.6, 80.0, 79.1, 79.0, 78.5, 72.5, 72.1, 71.9, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.4, 71.3, 71.2, 71.1, 71.0, 70.6, 64.0, 63.8, 63.5, 51.1, 37.5, 31.3, 21.7, 21.6, 21.5, 21.4.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2929, 1736, 1674, 1370, 1221, 1171, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{74}\text{H}_{99}\text{N}_2\text{O}_{46}^+$ 1751.5456, gefunden: 1751.5444.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)-2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F-heptadeca-O-(acetyl)- α -Cyclodextrin-Silberchlorids (4.23)

KM-580

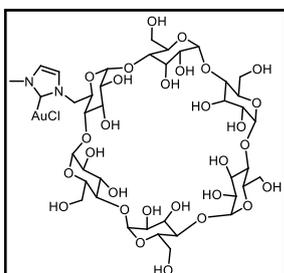


Die Verbindung **4.22** (100 mg, 55.9 μmol , 1 eq.) wurde in DCM (5 mL) gelöst und Ag_2O (129 mg, 559 μmol , 10 eq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Lichtausschluss über Nacht bei RT gerührt. Das Anschließend wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **4.23**

konnte nicht isoliert werden.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ium)- α -Cyclodextrin-Goldchlorids (4.11)

KM-443



Die Reaktion wurde gemäß AAV4.4 durchgeführt. Die Verbindung **4.18** (200 mg, 186 μmol , 1 eq.) wurde in MeOH (14.0 mL) gelöst und KOtBu (20.9 mg, 186 μmol , 1 eq.) sowie Dimethylsulfidgold(I)chlorid (54.8 mg, 186 μmol , 1 eq.) unter Lichtausschluss hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **4.11** (148 mg, 117 μmol , 63%) als hellgelblicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (D₂O, 700 MHz): δ (ppm) = 7.55 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 5.07-5.00 (m, 6 H), 4.47-4.44 (m, 1 H), 4.10-4.05 (m, 3 H), 4.00-3.81 (m, 29 H), 3.67-3.52 (m, 19 H), 3.43-3.38 (m, 3 H), 3.20-3.18 (m, 1 H).

¹³C-NMR (D₂O, 176 MHz): δ (ppm) = 183.1, 162.9, 162.7, 162.5, 123.6, 123.3, 117.2, 115.6, 113.9, 101.5, 101.4, 101.3, 82.5, 81.7, 81.3, 81.2, 73.3, 73.2, 73.1, 72.7, 72.6, 72.0, 71.9, 71.7, 71.5, 69.8, 61.6, 60.9, 60.5, 60.3, 59.7, 50.0, 35.9, 35.8, 34.1, 30.3, 28.5, 28.0.

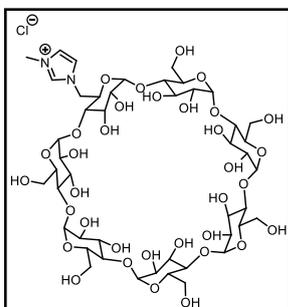
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3305, 1676, 1407, 1159, 1075, 1021.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₄₀H₆₄AuN₂O₂₉⁺ 1233.3260, gefunden: 1233.3261.

Wasserlösliche Cyclodextrin-basierte Goldkomplexe

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3dihydro-2H-imidazol-2-ium)- β -Cyclodextrins (4.25)

KM-460



Die Reaktion wurde gemäß AAV4.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.21** (1.40 g, 0.46 mmol, 1 eq.) wurde in einem THF:MeOH:H₂O-Gemisch (92.0 mL) gelöst und Pd(OH)₂/C (20%ig, 1.93 g, 2.74 mmol, 6 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter H₂-Atmosphäre bei 50 °C für 3 Tage (Durchlaufzeitdauer 16 Stunden) gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **4.25**

(0.56 g, 0.45 mmol, 99%) als grünlicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (D₂O, 600 MHz): δ (ppm) = 8.77 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 5.06 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 5.02 (s, 6 H), 4.98 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.75 (s, 8 H), 4.42-4.38 (m, 1 H), 4.01-3.74 (m, 34 H), 3.66-3.46 (m, 18 H), 3.43-3.40 (m, 1 H), 3.33-3.31 (m, 1 H), 3.09 (dd, J = 12.4, 3.8 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (D₂O, 151 MHz): δ (ppm) = 162.8, 162.6, 137.1, 123.8, 123.1, 122.9, 119.4, 119.3, 117.4, 115.4, 102.1, 102.0, 101.9, 101.8, 101.7, 82.7, 81.6, 81.1, 73.1, 73.0, 72.6, 72.4, 72.1, 72.0, 71.8, 71.7, 71.5, 69.9, 60.7, 60.2, 60.1, 59.5, 50.0, 38.4, 35.8, 35.4.

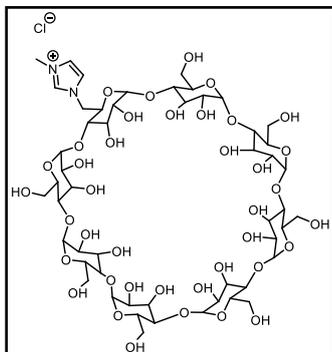
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3309, 1675, 1418, 1150, 1078, 1026.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₄₆H₇₅N₂O₃₄⁺ 1199.4196, gefunden: 1199.4201.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶¹

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3dihydro-2H-imidazol-2-ium)- γ -Cyclodextrins (4.26)

KM-478



Die Reaktion wurde gemäß AAV4.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.25** (2.50 g, 0.72 mmol, 1 eq.) wurde in einem THF:MeOH:H₂O-Gemisch (144.2 mL) gelöst und Pd(OH)₂/C (20%ig, 3.50 g, 5.04 mmol, 7 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter H₂-Atmosphäre bei 50 °C für 3 Tage (Durchleitungsdauer 16 Stunden) gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **4.26** (0.76 g, 0.68 mmol, 94%) als grünlicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (D₂O, 600 MHz): δ (ppm) = 8.77 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 5.07-5.03 (m, 9 H), 4.75 (s, 16 H), 4.41-4.39 (m, 1 H), 4.12 (s, 1 H), 3.97-3.84 (m, 35 H), 3.67-3.42 (m, 18 H), 3.37-3.35 (m, 1 H), 3.20-3.18 (m, 1 H).

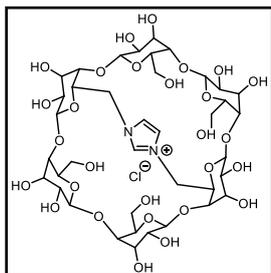
¹³C-NMR (D₂O, 151 MHz): δ (ppm) = 163.0, 162.8, 137.1, 123.7, 123.2, 117.3, 115.4, 102.0, 101.8, 101.7, 101.6, 101.4, 82.3, 80.9, 80.6, 80.5, 80.4, 72.9, 72.8, 72.4, 72.3, 72.2, 72.1, 71.9, 71.8, 71.7, 71.6, 69.6, 61.5, 60.6, 60.2, 60.1, 59.6, 50.0, 35.8, 30.2, 27.8.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3284, 1678, 1423, 1132, 1076, 1018.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₅₂H₈₅N₂O₃₉⁺ 1361.4724, gefunden: 1361.4742

Synthese des 2^A2^D-dideoxy-2^A2^D-imidazolium- α -Cyclodextrins (4.27)

KM-362



Die Reaktion wurde gemäß AAV4.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.30** (1.40 g, 0.56 mmol, 1 eq.) wurde in einem THF:MeOH:H₂O-Gemisch (112 mL) gelöst und Pd(OH)₂/C (20%ig, 1.97 mg, 2.82 mmol, 5 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter H₂-Atmosphäre bei 50 °C für 2 Tage (Durchleitungsdauer 12 Stunden) gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **4.27** (0.57 g, 0.55 mmol, 98%) als grünlicher Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 600 MHz): δ (ppm) = 9.93 (s, 1 H), 7.64 (s, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 4.92 (s, 2 H), 4.75 (s, 16 H), 4.49-4.43 (m, 6 H), 4.01-3.94 (m, 8 H), 3.79-3.47 (m, 18 H), 3.25 (s, 4 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 151 MHz): δ (ppm) = 133.0, 124.6, 117.3, 115.4, 100.4, 99.3, 98.0, 81.1, 80.2, 78.1, 74.4, 74.1, 72.2, 71.9, 71.6, 71.3, 71.2, 70.4, 69.9, 62.8, 61.5, 59.8, 51.7, 27.8.

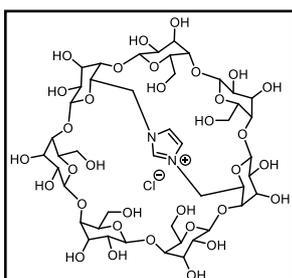
IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3303, 1676, 1423, 1204, 1132, 1075, 1025.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{39}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_{28}^+$ 1005.3406, gefunden: 1005.3405.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.⁶⁵

Synthese des 2^A2^D-dideoxy-2^A2^D-imidazolium- β -Cyclodextrins (4.28)

KM-448



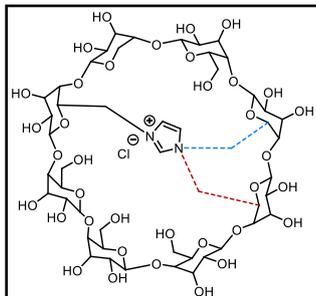
Die Reaktion wurde gemäß AAV4.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.33** (1.40 g, 0.49 mmol, 1 eq.) wurde in einem THF:MeOH:H₂O-Gemisch (98.4 mL) gelöst und Pd(OH)₂/C (20%ig, 2.05 g, 2.93 mmol, 6 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter H₂-Atmosphäre bei 50 °C für 3 Tage (Durchleitungsdauer 16 Stunden) gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **4.28** (0.57 g, 0.47 mmol, 97%) als grünlicher Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 600 MHz): δ (ppm) = 9.61 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 5.65 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.56 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 5.02-4.99 (m, 5 H), 4.92 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.84 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 4.67-4.64 (m, 2 H), 4.49-4.46 (m, 1 H), 4.41-4.37 (m, 2 H), 4.13-4.06 (m, 3 H), 4.00-3.78 (m, 18 H), 3.73-3.47 (m, 28 H), 3.37-3.35 (m, 1 H), 3.30-3.29 (m, 1 H), 3.24-3.22 (m, 1 H), 3.15-3.12 (m, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 151 MHz): δ (ppm) = 183.0, 163.0, 162.8, 134.4, 124.4, 124.0, 117.3, 115.4, 101.2, 100.4, 99.8, 98.9, 97.9, 97.5, 81.4, 80.0, 79.6, 79.5, 76.0, 74.8, 74.4, 74.0, 72.7, 72.6, 72.5, 72.4, 72.1, 72.0, 71.7, 71.4, 71.3, 70.6, 70.2, 69.4, 69.3, 62.3, 61.5, 61.0, 60.6, 59.4, 58.6, 51.9, 51.1, 27.9, 27.8.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3300, 1675, 1422, 1133, 1077, 1026.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{45}\text{H}_{71}\text{N}_2\text{O}_{33}^+$ 1167.3934, gefunden: 1167.3940.

Synthese des Regioisomerengemisches aus 2^{A2D}-dideoxy-2^{A2D}-imidazolium- und 2^{A2E}-dideoxy-2^{A2E}-imidazolium- γ -Cyclodextrins (4.29)**KM-491**

Die Reaktion wurde gemäß AAV4.3 durchgeführt. Die Verbindung **2.44** (1.40 g, 0.42 mmol, 1 eq.) wurde in einem THF:MeOH:H₂O-Gemisch (84.0 mL) gelöst und Pd(OH)₂/C (20%ig, 2.06 g, 2.93 mmol, 7 eq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter H₂-Atmosphäre bei 50 °C für 3 Tage (Durchleitungsdauer 16 Stunden) gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **4.29** (0.56 g, 0.41 mmol, 98%) als grünlicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (D₂O, 600 MHz): δ (ppm) = 9.37 (s, 0.5 H), 9.15 (s, 0.5 H), 7.62 (s, 0.5 H), 7.58 (s, 1 H), 7.54 (s, 0.5 H), 5.89 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.81 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.42 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 5.25-5.23 (m, 1 H), 5.03-4.98 (m, 4 H), 4.93 (d, J = 2.4 Hz, 3 H), 4.49-4.46 (m, 1 H), 4.41-4.33 (m, 3 H), 4.10-4.08 (m, 3 H), 3.99-3.80 (m, 25 H), 3.74-3.47 (m, 36 H), 3.43-3.41 (m, 1 H), 3.33-3.31 (m, 1 H), 3.23-3.21 (m, 1 H).

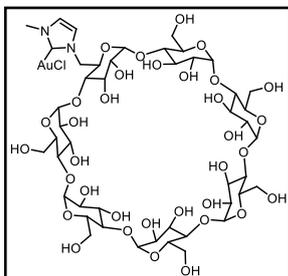
¹³C-NMR (D₂O, 151 MHz): δ (ppm) = 162.9, 162.7, 135.1, 124.8, 124.4, 123.7, 117.3, 115.4, 113.5, 101.1, 100.5, 100.1, 99.6, 99.1, 98.1, 97.9, 96.3, 80.8, 80.4, 79.2, 78.7, 78.4, 78.3, 76.7, 74.5, 74.2, 73.2, 73.0, 72.8, 72.7, 72.5, 72.3, 72.0, 71.9, 71.8, 71.7, 71.4, 71.2, 71.0, 70.7, 70.5, 69.4, 69.1, 61.5, 61.2, 60.8, 60.6, 60.3, 60.0, 59.4, 59.2, 59.1, 50.9, 50.8, 30.2, 27.9, 27.8.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3281, 2929, 1674, 1421, 1131, 1077, 1021.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M]⁺: C₅₁H₈₁N₂O₃₈⁺ 1329.4462, gefunden: 1329.4467.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3dihydro-2H-imidazol-2-ium)-β-Cyclodextrin-Goldchlorids (4.12)

KM-484



Die Reaktion wurde gemäß AAV4.4 durchgeführt. Die Verbindung **4.25** (100 mg, 81.0 μmol, 1 eq.) wurde in MeOH (6.08 mL) gelöst und KOtBu (9.08 mg, 81.0 μmol, 1 eq.) sowie Dimethylsulfidgold(I)chlorid (23.9 mg, 81.0 μmol, 1 eq.) unter Lichtausschluss zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **4.12** (115 mg, 80.5 μmol, 99%) als hellgelblicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (D₂O, 500 MHz): δ (ppm) = 7.47 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 5.04-4.97 (m, 9 H), 4.75 (s, 11 H), 4.41-4.36 (m, 1 H), 4.01-3.74 (m, 30 H), 3.64-3.43 (m, 19 H), 3.31-3.29 (m, 1 H), 3.10-3.08 (m, 1 H).

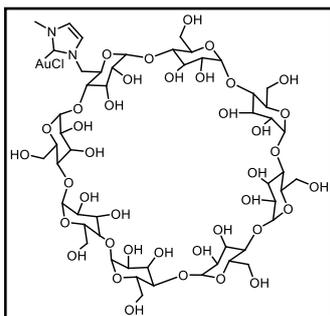
¹³C-NMR (D₂O, 126 MHz): δ (ppm) = 162.9, 162.6, 123.6, 123.0, 117.4, 115.1, 102.1, 102.0, 101.9, 101.8, 101.7, 82.6, 81.0, 81.0, 73.1, 73.0, 72.9, 72.4, 72.3, 72.0, 71.9, 71.6, 71.4, 69.9, 60.6, 59.5, 50.0, 38.4, 35.7, 25.4.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3306, 1677, 1363, 1151, 1076, 1022.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+Na]⁺: C₄₆H₇₄AuClN₂NaO₃₄⁺ 1453.3369, gefunden: 1453.3369.

Synthese des 2^A-O-(1-methyl-1,3dihydro-2H-imidazol-2-ium)-γ-Cyclodextrin-Goldchlorids (4.13)

KM-506



Die Reaktion wurde gemäß AAV4.4 durchgeführt. Die Verbindung **4.26** (200 mg, 143 μmol, 1 eq.) wurde in MeOH (10.7 mL) gelöst und KOtBu (16.1 mg, 143 μmol, 1 eq.) sowie Dimethylsulfidgold(I)chlorid (41.2 mg, 143 μmol, 1 eq.) unter Lichtausschluss zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **4.13** (125 mg, 78.4 μmol, 55%) als hellgelblicher Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 700 MHz): δ (ppm) = 7.56 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 5.13-5.05 (m, 8 H), 4.75 (s, 11 H), 4.45-4.41 (m, 1 H), 4.16-4.14 (m, 1 H), 3.99-3.81 (m, 37 H), 3.71-3.69 (m, 2 H), 3.66-3.54 (m, 17 H), 3.51-3.48 (m, 1 H), 3.46-3.44 (m, 1 H), 3.39-3.38 (m, 1 H), 3.23-3.21 (m, 1 H).

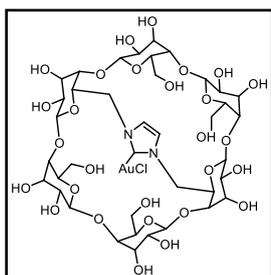
$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 176 MHz): δ (ppm) = 163.0, 162.8, 123.6, 123.2, 118.9, 117.2, 115.5, 113.9, 102.0, 101.7, 101.6, 101.5, 82.4, 80.9, 80.6, 80.5, 80.4, 72.9, 72.8, 72.5, 72.3, 72.1, 72.0, 71.8, 71.7, 71.6, 69.6, 61.5, 60.6, 60.2, 59.7, 50.0, 38.8, 35.8, 27.9.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3307, 2929, 1677, 1414, 1201, 1153, 1077, 1019.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{52}\text{H}_{85}\text{AuClN}_2\text{O}_{39}^+$ 1593.4078, gefunden: 1593.4082.

Synthese des $2^{\text{A}2\text{D}}$ -dideoxy- $2^{\text{A}2\text{D}}$ -imidazolium- α -Cyclodextrin-Goldchlorids (**4.14**)

KM-440



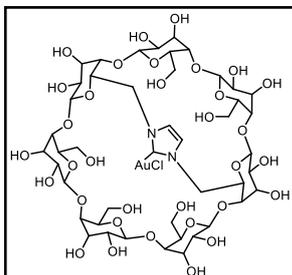
Die Reaktion wurde gemäß AAV4.4 durchgeführt. Die Verbindung **4.27** (100 mg, 96.0 μmol , 1 eq.) wurde in MeOH (7.2 mL) gelöst und KOtBu (10.8 mg, 96.0 μmol , 1 eq.) sowie Dimethylsulfidgold(I)chlorid (28.3 mg, 96.0 μmol , 1 eq.) unter Lichtausschluss zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **4.14** (87.1 mg, 70.3 μmol , 73%) als hellgelblicher Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 600 MHz): δ (ppm) = 7.64 (s, 2 H), 5.40 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 5.00 (d, J = 2.9 Hz, 2 H), 4.92 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 4.75 (s, 9 H), 4.49-4.43 (m, 6 H), 4.02-3.94 (m, 9 H), 3.30-3.77 (m, 3 H), 3.73-3.61 (m, 14 H), 3.57-3.55 (m, 5 H), 3.49-3.46 (m, 3 H), 3.25 (s, 4 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 151 MHz): δ (ppm) = 163.0, 162.8, 124.5, 117.3, 115.4, 100.4, 99.3, 97.9, 81.1, 80.2, 78.1, 74.4, 74.1, 72.2, 71.9, 71.6, 71.3, 71.2, 70.5, 69.8, 62.8, 61.5, 59.8, 51.7, 38.7, 38.4, 30.3, 30.1, 30.0, 29.9, 27.8, 23.4.

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3283, 1674, 1423, 1132, 1076, 1018.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: $\text{C}_{39}\text{H}_{64}\text{AuN}_3\text{O}_{28}^+$ 1219.3336, gefunden: 1219.3549.

Synthese des 2^A2^D-dideoxy-2^A2^D-imidazolium- β -Cyclodextrin-Goldchlorids (4.15)**KM-473**

Die Reaktion wurde gemäß AAV4.4 durchgeführt. Die Verbindung **4.28** (100 mg, 83.1 μmol , 1 eq.) wurde in MeOH (6.23 mL) gelöst und KOtBu (9.31 mg, 83.1 μmol , 1 eq.) sowie Dimethylsulfidgold(I)chlorid (24.5 mg, 83.1 μmol , 1 eq.) unter Lichtausschluss zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **4.15** (88.2 mg, 63.0 μmol , 76%) als hell gelblicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (D₂O, 600 MHz): δ (ppm) = 7.62 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 5.65 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.57 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 5.04-5.01 (m, 4 H), 4.93 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.75 (s, 13 H), 4.49-4.46 (m, 1 H), 4.41-4.37 (m, 2 H), 4.00-3.47 (m, 38 H), 3.36-3.34 (m, 1 H), 3.29-3.28 (m, 1 H), 3.24-3.22 (m, 1 H), 3.15-3.12 (m, 1 H).

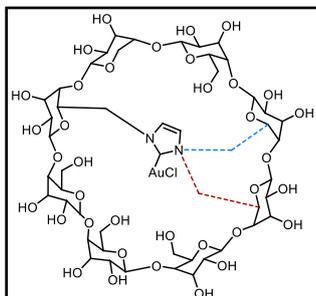
¹³C-NMR (D₂O, 151 MHz): δ (ppm) = 163.0, 162.7, 123.9, 117.4, 115.1, 100.3, 99.0, 97.8, 97.5, 81.4, 80.0, 79.6, 79.5, 77.7, 74.4, 74.0, 72.4, 72.2, 72.0, 71.5, 71.3, 70.4, 69.5, 69.3, 65.2, 63.5, 59.4, 51.8, 51.1, 30.1, 28.4.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3295, 2922, 1677, 1412, 1202, 1151, 1077, 1.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M-Cl]⁺: C₄₅H₇₀AuN₂O₃₃⁺ 1363.3526, gefunden: 1363.3521.

Synthese des Regioisomerengemisches aus 2^{A2D}-dideoxy-2^{A2D}-imidazolium- und 2^{A2E}-dideoxy-2^{A2E}-imidazolium- γ -Cyclodextrin-Goldchlorid (**4.16**)

KM-522



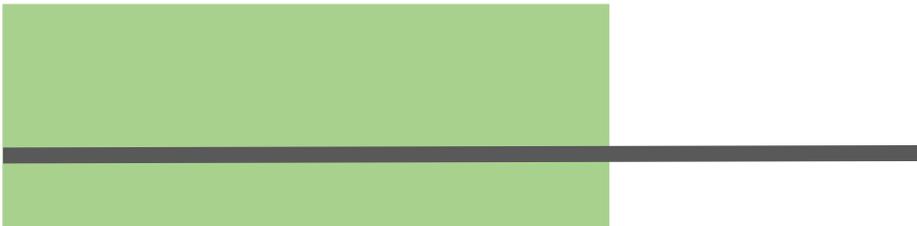
Die Reaktion wurde gemäß AAV4.4 durchgeführt. Die Verbindung **4.29** (200 mg, 84 μmol , 1 eq.) wurde in MeOH (6.3 mL) gelöst und KOtBu (2.96 mg, 4.22 μmol , 1 eq.) sowie Dimethylsulfidgold(I)chlorid (2.96 mg, 4.22 μmol , 1 eq.) unter Lichtausschluss zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **4.16** (0.99 mg, 0.84 μmol , 99%) als hell gelblicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (D₂O, 500 MHz): δ (ppm) = 7.61 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.99-4.97 (m, 3 H), 4.75-4.73 (m, 23 H), 4.58 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 4.09-4.07 (m, 2 H), 3.91-3.80 (m, 17 H), 3.70-3.37 (m, 25 H), 3.31-3.29 (m, 1 H), 3.10-3.09 (m, 1 H).

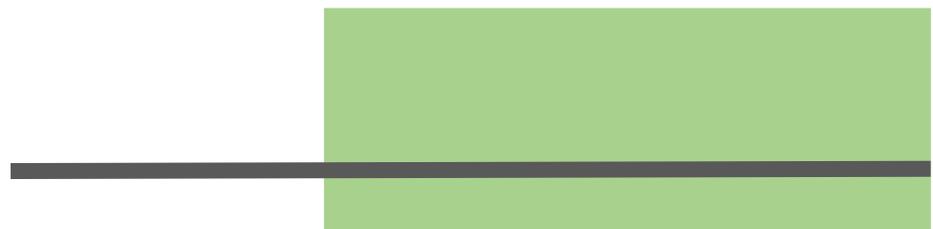
¹³C-NMR (D₂O, 126 MHz): δ (ppm) = 162.9, 162.7, 124.8, 124.4, 123.7, 117.3, 115.4, 113.5, 101.1, 100.5, 100.1, 99.6, 99.1, 98.1, 97.9, 96.3, 80.8, 80.4, 79.2, 78.7, 78.4, 78.3, 76.7, 74.5, 74.2, 73.2, 73.0, 72.8, 72.7, 72.5, 72.3, 72.0, 71.9, 71.8, 71.7, 71.4, 71.2, 71.0, 70.7, 70.5, 69.4, 69.1, 61.5, 61.2, 60.8, 60.6, 60.3, 60.0, 59.4, 59.2, 59.1, 50.9, 50.8, 30.2, 27.9, 27.8, 21.5.

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3285, 1676, 1423, 1132, 1076, 1021.

HRMS-ESI (m/z): berechnet für [M+NH₄]⁺: C₅₁H₈₄AuN₃O₃₈⁺ 1543.4393, gefunden: 1543.5451.



5. Untersuchungen zur katalytischen Aktivität der wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe



5.1. Zielsetzung

Im Hinblick auf die Nachhaltigkeit rücken in Wasser durchgeführte Katalysen immer mehr in den Fokus der Wissenschaft. Aus diesem Grund war das Ziel dieses Kapitels, Untersuchungen zur katalytischen Aktivität der wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe in Wasser als Lösungsmittel durchzuführen. Als Katalysatoren wurden dafür die aus Kapitel 4 synthetisierten Goldkomplexe verwendet. Die Strukturen dieser Komplexe sind in Abbildung 5.1 aufgeführt.

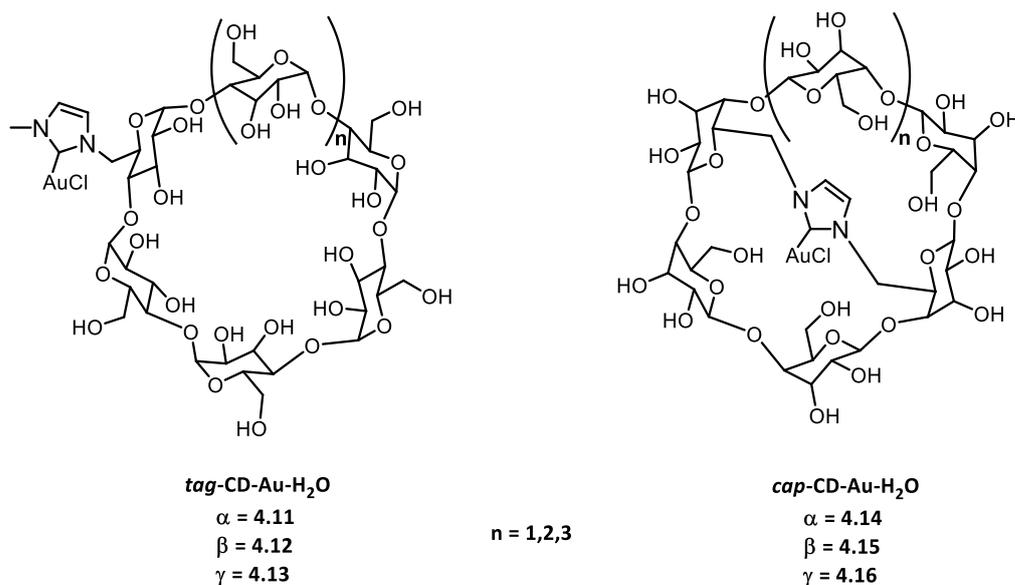
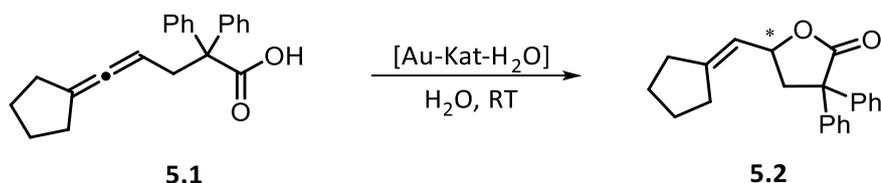


Abbildung 5.1: Struktur der wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe.

Es sollte betrachtet werden, welche Einflüsse die verschiedenen Struktur motive und die Ringgröße der Cyclodextrine auf die Katalyse in wässrigen Medien haben. Als Substrat wurde eine allenische Carbonsäure gewählt, die durch die Cycloisomerisierung in ein Lacton überführt werden sollte. Bei den katalytischen Untersuchungen wurde das Hauptaugenmerk auf die Aktivitätsuntersuchungen in Wasser gelegt.



Schema 5.1: Cycloisomerisierung eines Carbonsäureallens in Wasser.

Zudem sollten auch erste Untersuchungen zur Wiederverwendbarkeit der Katalysatoren gemacht werden. Da sich die Cyclodextrine, wie in Kapitel 3.3 bereits erwähnt, durch ihren chiralen Aufbau zur enantioselektiven Cycloisomerisierung von Allenen eignen, sollten in Rahmen dieses Kapitels auch erste Untersuchungen diesbezüglich durchgeführt werden.

5.2. Ergebnisse und Diskussion

5.2.1. Synthese der allenischen Carbonsäure 5.1

Innerhalb dieses Kapitels sollte die katalytische Aktivität der zuvor synthetisierten wasserlöslichen Goldkomplexe untersucht werden. Dies wurde anhand der Cycloisomerisierung einer allenischen Carbonsäure betrachtet. Das dabei entstehende Lacton ist ein sehr beliebter Baustein in Aromastoffen oder Pharmazeutika. Eine Vielzahl von Lactonen lassen sich auch in der Natur finden. So kommt das δ -Decalacton in tierischen Produkten, wie zum Beispiel dem Milchfett vor. Es dient als ein wichtiger Aromastoff, welcher in Käse, Milch und Butter eine süßliche Note hervorruft. Lactone lassen sich aber auch in pflanzlichen Naturstoffen finden. So sorgen eine große Anzahl von γ -Decalactonen für den süßen, fruchtigen Duft in Pfirsichen oder Nektarinen.²³⁹

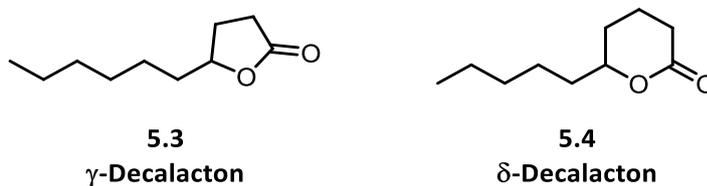


Abbildung 5.2: Struktur des γ -Decalacton (Aromastoff in Früchten) und δ -Decalacton (Aromastoff in Milchprodukten).

Ein bekanntes Beispiel für die Anwendung von Lactonen in Pharmazeutika sind die Makrolactone oder auch Makrolide. Als Makrolactone werden Strukturen mit einer sehr großen Ringgliederzahl bezeichnet. Sie finden Verwendung in Antibiotika oder Immunsuppressiva.^{240,241} Eine allgemeine Struktur eines Makrolactons ist in Abbildung 5.3 aufgeführt.

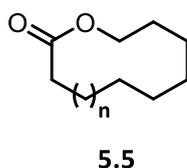


Abbildung 5.3: Allgemeine Struktur eines Makrolactons.

Durch das breite Anwendungsgebiet wird deutlich, wie wichtig eine effiziente und nachhaltige Methode zur Synthese dieses Strukturelements ist. Somit ist die Entwicklung von neuen und

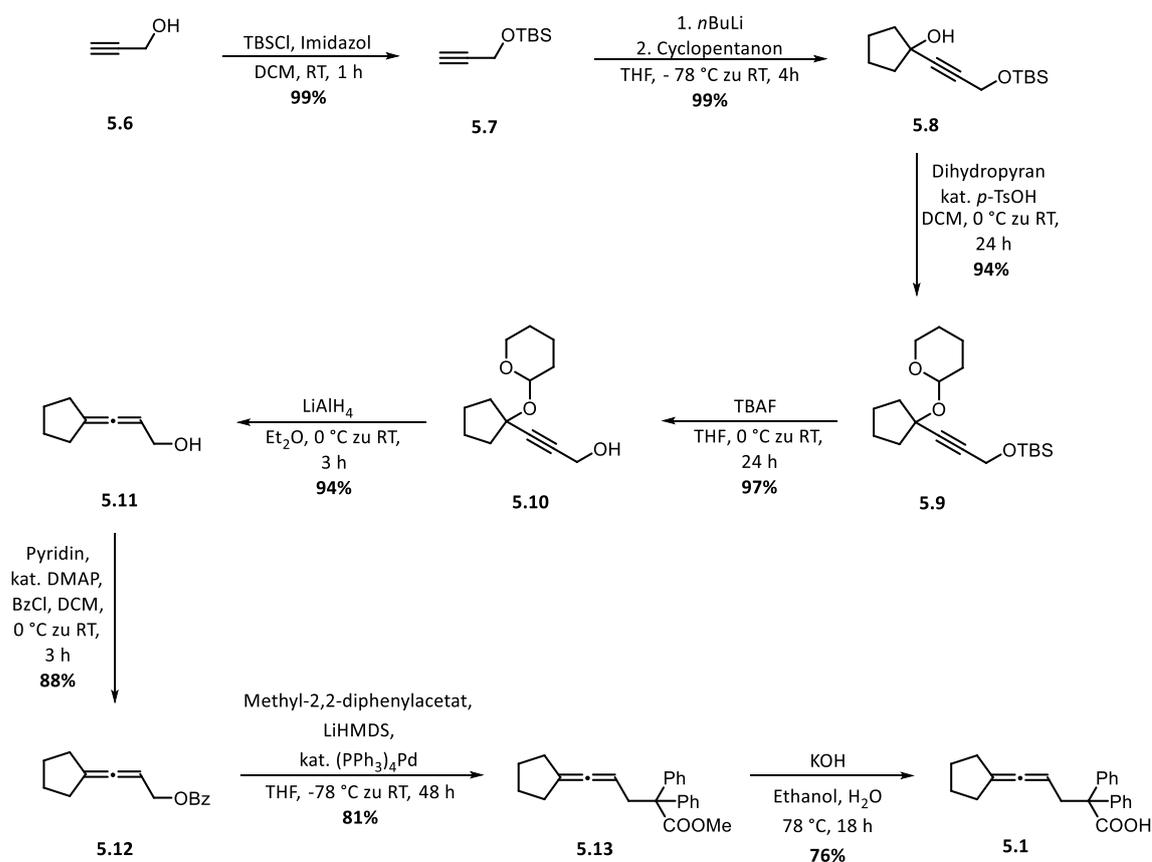
²³⁹ W. Legrum, *Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft. Vorkommen, Eigenschaften und Anwendung von Riechstoffen und deren Gemischen*, Vieweg+Teubner Verlag / Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH Wiesbaden, Wiesbaden, **2011**.

²⁴⁰ S. Ōmura, *Macrolide antibiotics. Chemistry, biology, and practice*, Academic Press, Amsterdam, Boston, **2002**.

²⁴¹ J. J. Augustine, K. A. Bodziak, D. E. Hricik, *Drugs*. **2007**, *67*, 369–391.

effektiveren Katalysatoren auf diesem Gebiet sehr gefragt, um die gewünschten Produkte sowohl mit einer hohen Ausbeute als auch einer guten Selektivität herzustellen.

Ein weiterer wichtiger Punkt im Bezug zur Nachhaltigkeit ist neben der Synthese in Wasser auch die Vermeidung von Abfallprodukten. Die Cycloisomerisierung der allenischen Carbonsäure zu einem Lacton bietet hierbei den großen Vorteil, dass sie zu 100% atomökonomisch abläuft. Sie birgt demnach ein großes wirtschaftliches Potenzial. Im Rahmen dieser Arbeit sollte genauer betrachtet werden, welchen Einfluss sowohl die einzelnen Struktur motive als auch die Ringgröße auf die katalytische Aktivität der Cycloisomerisierung einer allenischen Carbonsäure zu einem Lacton in Wasser haben. Zudem sollten erste Untersuchungen zur enantioselektiven Synthese durchgeführt werden, genauso wie zur Wiederverwendbarkeit des Katalysators. Das Hauptaugenmerk dieses Kapitels lag dabei aber auf den Aktivitätsstudien der einzelnen wasserlöslichen Goldkomplexe. Zu Beginn wurde das gewünschte allenische Carbonsäure synthetisiert. Dies wurde über acht Stufen ausgehend von Propargylalkohol erhalten. Der Reaktionsverlauf ist in Schema 5.2 aufgeführt.



Schema 5.2: Synthese der 5-Cyclopentylidene-2,2-diphenylpent-4-enoic Säure.²⁴²

²⁴² S. Handa, D. J. Lippincott, D. H. Aue, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10658–10662; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10834–10838.

Zu Beginn wurde die freie Hydroxygruppe des Propargylalkohols durch eine TBS-Gruppe geschützt. Das geschützte Alkin **5.7** konnte mit einer Ausbeute von 99% erhalten werden. Im nächsten Schritt wurde zunächst durch Zugabe von *n*BuLi das Alkin deprotoniert, welches dann als Nucleophil an der Carbonylfunktionalität des Cyclopentanons angreifen konnte. Das Molekül **5.8** wurde mit einer hervorragenden Ausbeute von 99% gebildet. Anschließend wurde die freie Hydroxygruppe in einer elektrophilen Additionsreaktion mit Dihydropyran geschützt, sodass ein Acetal entstand. Das Produkt **5.9** konnte mit einer Ausbeute von 94% isoliert werden. Im nächsten Schritt wurde die Silyletherschutzgruppe (TBS) mit Hilfe von Tetrabutylammoniumfluorid abgespalten. Der erhaltene Alkohol **5.10** konnte mit einer ausgezeichneten Ausbeute von 97% erhalten werden. Das Alkinol **5.10** wurde im nächsten Reaktionsschritt durch Reduktion mit der Base LiAlH₄ in das α -Hydroxyallen **5.11** überführt. Das Hydroxyallen konnte hierbei mit einer Ausbeute von 94% erhalten werden. Daraufhin erfolgte die Veresterung der freien OH-Gruppe des Allens **5.11** durch Benzoylchlorid, um so eine gute Abgangsgruppe zu generieren. Das funktionalisierte Allen **5.12** konnte mit einer guten Ausbeute von 88% erhalten werden. Im nächsten Schritt wurde dann über eine Kupplungsreaktion das Produkt **5.13** gebildet. Hierbei wurde zunächst das Methyl-2,2-diphenylacetat mit der starken Base LiHMDS deprotoniert und aus dem Ester konnte ein Enolat erhalten werden. Dieses konnte dann palladiumkatalysiert und unter Abspaltung der Benzoyl-Abgangsgruppe an das Allen **5.12** gekoppelt werden. Die Ausbeute bei diesem Reaktionsschritt betrug 81%. Abschließend fand eine Verseifung zur Carbonsäure unter alkalischen Bedingungen durch Verwendung von KOH statt. Die allenische Carbonsäure **5.1** konnte dabei mit einer Ausbeute von 76% isoliert werden. Die Gesamtausbeute der Synthese betrug 46% über acht Stufen.

5.2.2. Untersuchungen zur katalytischen Aktivität und Selektivität der wasserlöslichen Goldkatalysatoren

Die synthetisierte allenische Carbonsäure sollte nun mit den wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten Goldkomplexen cycloisomerisiert werden, um sowohl deren Aktivität als auch die induzierte Chiralität der Katalysatoren zu überprüfen. Die Katalysen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Es wurde ein Katalysatorsystem bestehend aus 5 mol% des entsprechenden Goldkomplexes und 5 mol% von verschiedenen Silberadditiven untersucht. Sämtliche Reaktionen wurden nach 24 Stunden beendet, um so eine Vergleichbarkeit gewährleisten zu können. Es werden zunächst die Untersuchungen des *tag*- α -CD-Au-H₂O-Komplexes **4.11** vorgestellt, darauf folgen die Ergebnisse des *cap*- α -CD-Au-H₂O-Katalysators **4.21**.

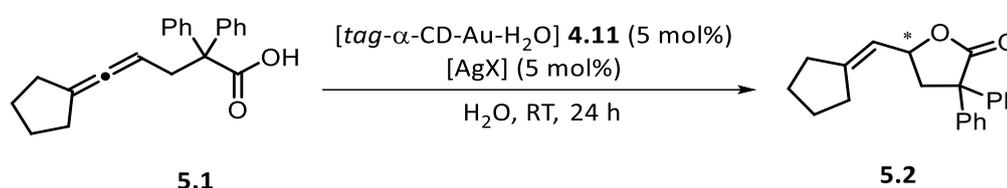


Tabelle 5.1: Untersuchungen des Katalysatorsystems *tag*- α -CD-Au-H₂O **4.11**.

Eintrag	Silbersalz	Ausbeute ^[a]	ee ^[b]
1	AgOTs	53%	3%
2	AgSbF ₆	79%	4%
3	AgBF ₄	80%	0%
4	AgOTf	58%	5%
5	-	98%	6%

[a] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

Wie in zu erkennen, wies der Goldkomplex **4.11** eine katalytische Aktivität in Wasser auf. Bei der Verwendung von AgOTs (Eintrag 1) und AgOTf (Eintrag 4) wurden moderate Ausbeuten von 53-58% erhalten. Bei den anderen zwei Silbersalzen konnten gute Ausbeuten von 79-80% erreicht werden (Eintrag 2 und 3). Das beste Ergebnis konnte ohne Verwendung eines Silberadditivs erzielt werden (Eintrag 5). Bei dieser Katalyse konnte eine Ausbeute von 98% erhalten werden. Somit zeigte sich, dass der *tag*- α -CD-Au-H₂O-Katalysator **4.11** eine gute Aktivität in Wasser aufweist. Jedoch lag der Enantiomerenüberschuss bei allen Reaktionen in einem geringen Bereich von 0-6% ee.

Um die Aktivitätsunterschiede zwischen den Strukturmotiven besser betrachten zu können, wurden daraufhin die Untersuchungen des Katalysatorsystems *cap*- α -CD-Au-H₂O **4.14** durchgeführt. Diese sind in Tabelle 5.2 zusammengefasst.

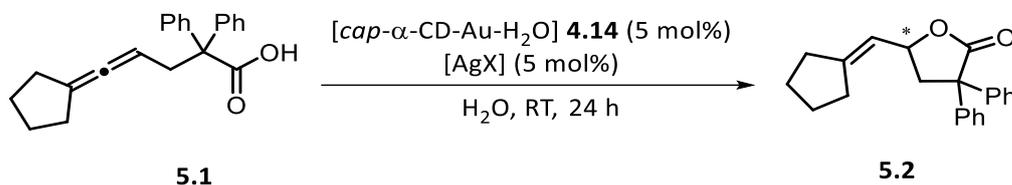


Tabelle 5.2: Untersuchungen des Katalysatorsystems *cap*- α -CD-Au-H₂O **4.14**.

Eintrag	Silbersalz	Ausbeute ^[a]	ee ^[b]
1	AgOTs	27%	8%
2	AgSbF ₆	Spuren	10%
3	AgBF₄	77%	0%
4	AgOTf	32%	4%
5	-	Spuren	9%

[a] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

Im Vergleich zu *tag*- α -CD-Au-H₂O-Komplex **4.11** fallen bei *cap*- α -CD-Au-H₂O-Katalysator **4.14** einige Aktivitätsunterschiede auf. So wies der Katalysator **4.14** insgesamt eine geringere Aktivität auf. Bei Verwendung der Silberadditive AgOTs (Eintrag 1) und AgOTf (Eintrag 4) konnten nur geringe Ausbeuten von 27-32% erzielt werden. Wurde AgSbF₆ oder gar kein Silberadditiv verwendet, konnten sogar nur Spuren erhalten werden. Beim Einsatz von AgBF₄ als Silberadditiv konnte eine Ausbeute von 77% erreicht werden. Die geringere Aktivität des Goldkomplexes **4.14** lässt sich mit dessen Struktur erklären. Da das α -Cyclodextrin die kleinste Kavität, aller in dieser Arbeit untersuchten Cyclodextrine aufweist und sich das Metall im Inneren der Kavität befindet, ist die Möglichkeit zur Einlagerung des hydrophoben Carbonsäureallens verringert und die Aktivität sinkt. Die Enantioselektivität zeigte keine signifikanten Unterschiede zu dem *tag*- α -CD-Au-H₂O-Komplex **4.11**. Auch bei Verwendung des *cap*- α -CD-Au-H₂O-Katalysator **4.14** konnte nur ein geringer Enantiomerenüberschuss von 0-10% ee beobachtet werden.

Als Nächstes sollte der Einfluss der verschiedenen Ringgrößen der Cyclodextrine und die damit einhergehende Vergrößerung der Kavität überprüft werden. Dafür werden nun die Ergebnisse von β - und γ -Cyclodextrin vorgestellt.

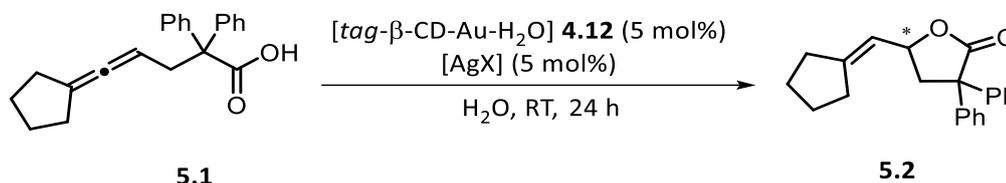


Tabelle 5.3: Untersuchungen des Katalysatorsystems $tag-\beta-CD-Au-H_2O$ **4.12**.

Eintrag	Silbersalz	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	AgOTs	98%	0%
2	AgSbF ₆	77%	4%
3	AgBF ₄	89%	6%
4	AgOTf	94%	0%
5	-	35%	3%

[a] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

Wie in Tabelle 5.3 zu sehen, zeigten sich auch bei $tag-\beta-CD-Au-H_2O$ -Katalysator Unterschiede in der Reaktivität des Katalysators **4.12** durch Variation der Silberadditive. Mit dem Silberadditiv AgOTs konnte nach 24 Stunden eine hervorragende Ausbeute von 98% erhalten werden (Eintrag 1). Auch bei den anderen Silberadditiven ließen sich gute Ausbeuten zwischen 77-94% verzeichnen (Eintrag 2-4). Bei der Verwendung des $tag-\beta-CD-Au-H_2O$ -Komplexes **4.12** ohne Silberadditiv konnte nach 24 Stunden lediglich eine Ausbeute von 35% erhalten werden. Die Selektivität wies auch bei diesen Katalysatorsystemen nur einen geringen Enantiomerenüberschuss von 0-6% *ee* auf.

Darauffolgend wurden nun die Untersuchungen zur Cycloisomerisierung mit dem *cap*- β -CD-Au-H₂O-Komplex **4.15** in Wasser durchgeführt. Diese sind in Tabelle 5.4 zusammengefasst.

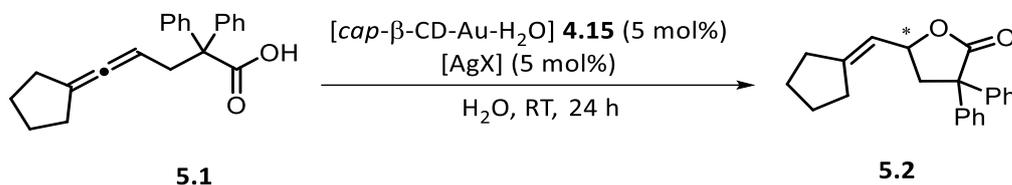


Tabelle 5.4: Untersuchungen des Katalysatorsystems *cap*- β -CD-Au-H₂O **4.15**.

Eintrag	Silbersalz	Ausbeute ^[a]	<i>ee</i> ^[b]
1	AgOTs	26%	7%
2	AgSbF ₆	7%	0%
3	AgBF ₄	95%	0%
4	AgOTf	99%	0%
5	-	18%	27%

[a] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

Auch bei dem *cap*- β -CD-Au-H₂O-Komplex **4.15** zeigten sich Reaktivitätsunterschiede im Vergleich zu dem monosubstituierten Cyclodextrin. Wie in Eintrag 1 und 2 zu erkennen, konnte bei den Katalysatorsystemen mit AgOTs und AgSbF₆ als Silberadditive nur geringe Ausbeuten von 7-26% erhalten werden. Durch Verwendung von AgBF₄ (Eintrag 3) und AgOTf (Eintrag 4) konnte die Ausbeute mit 95-99% deutlich erhöht werden. Somit wiesen auch die wasserlöslichen β -Cyclodextrin-Goldkomplexe **4.12** und **4.15** eine gute Aktivität bei der Katalyse in Wasser auf, obwohl sie im Vergleich zu den anderen beiden Cyclodextrinen (α - und γ -CD), bedingt durch ihre Struktur, eine geringere Wasserlöslichkeit besitzen. Bei der Katalyse ohne Silberadditiv konnte nur eine Ausbeute von 18% erhalten werden. Jedoch wurde hierbei eine Steigerung der Selektivität auf 27% *ee* beobachtet. Auch hier stellte sich heraus, dass das Strukturmotiv einen Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion hat. So konnte bei der Katalyse mit dem *tag*- β -CD-Au-H₂O-Komplex **4.11** nur eine geringe Selektivität von maximal 6% *ee* erzielt werden.

Abschließend sollte nun die katalytische Aktivität in Wasser der zwei γ -Cyclodextrin-Goldkomplexe **4.13** und **4.16** betrachtet werden.

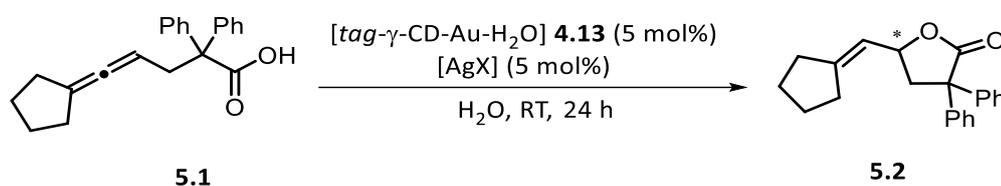


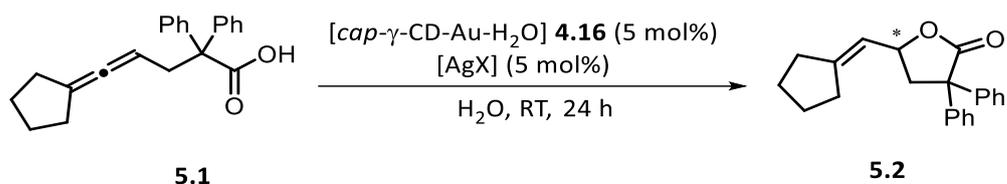
Tabelle 5.5: Untersuchungen des Katalysatorsystems *tag*- γ -CD-Au-H₂O **4.13**.

Eintrag	Silbersalz	Ausbeute ^[a]	ee ^[b]
1	AgOTs	64%	3%
2	AgSbF ₆	63%	3%
3	AgBF ₄	84%	0%
4	AgOTf	54%	10%
5	-	82%	11%

[a] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

Bei der Kombination des *tag*- γ -CD-Au-H₂O-Katalysators **4.13** mit den Silbersalzen AgOTs (Eintrag 1), AgSbF₆ (Eintrag 2) und AgOTf (Eintrag 4) wurden moderate Ausbeuten von 54-64% erhalten. Die beste Ausbeute von 84% wurde mit dem Silberadditiv AgBF₄ erzielt. Bei der Verwendung des Goldkomplexes **4.13** ohne Silberadditiv konnte nach 24 Stunden eine Ausbeute von 82% erreicht werden. Somit konnte auch für den *tag*- γ -CD-Au-H₂O-Komplex **4.13** eine gute Reaktivität bei einer Reaktionsführung in Wasser nachgewiesen werden, wobei Selektivitäten im Bereich von 0-11% ee beobachtet wurden.

Als letzter Goldkomplex wurde nun die überbrückten γ -Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe **4.16** untersucht. Hierbei wurde das Regioisomerengemisch aus dem A,D- und dem A,E-überbrückten Produkt verwendet. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 5.6 zusammengefasst.

Tabelle 5.6: Untersuchungen des Katalysatorsystems *cap-γ-CD-Au-H₂O* 4.16.

Eintrag	Silbersalz	Ausbeute ^[a]	ee ^[b]
1	AgOTs	36%	2%
2	AgSbF ₆	56%	17%
3	AgBF ₄	68%	12%
4	AgOTf	45%	6%
5	-	87%	3%

[a] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [b] bestimmt mittels chiraler HPLC

Das beste Ergebnis konnte in diesem Fall bei der Verwendung der Goldkomplexe **4.16** ohne Silberadditiv beobachtet werden. Hierbei konnte eine sehr gute Ausbeute von 87% erhalten werden. Es lässt sich vermuten, dass die Kavität des γ -Cyclodextrins groß genug ist, dass sich das hydrophobe Carbonsäureallen trotz Metall im Inneren der Kavität, in das Cyclodextrin einlagern und dort reagieren kann. Bei der Zugabe von Silbersalzen verschlechterte sich die Ausbeute auf moderate 36-68%. Die Enantioselektivität lag auch bei den Goldkomplexen **4.16** im geringen Bereich mit einem Enantiomerenüberschuss von 2-12% *ee*. Der höchste Enantiomerenüberschuss von 17% *ee* konnte mit AgSbF₆ erreicht werden.

Abschließend werden noch einmal die Reaktionsbedingungen, die zu den höchsten Ausbeuten führten, für die jeweiligen Katalysatorsysteme zusammengefasst, um die Aktivitäten der einzelnen Katalysatoren in Wasser vergleichend darzustellen. In dieser Auflistung wird die Enantioselektivität der Katalysatorsysteme vernachlässigt.

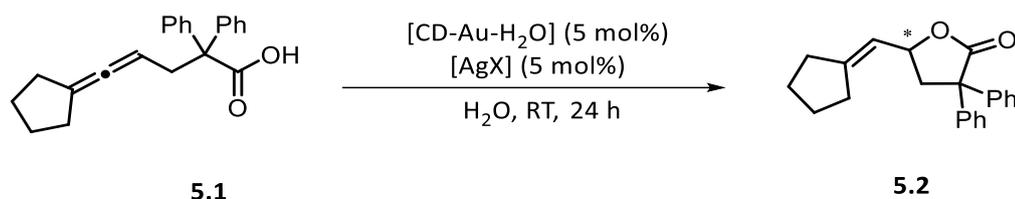


Tabelle 5.7: Reaktivste Katalysatorbedingungen in Wasser.

Eintrag	Katalysator	Silbersalz	Ausbeute ^[a]
1	<i>tag</i> - α -CD-Au-H ₂ O (4.11)	-	98%
2	<i>cap</i> - α -CD-Au-H ₂ O (4.14)	AgBF ₄	77%
3	<i>tag</i> - β -CD-Au-H ₂ O (4.12)	AgOTs	98%
4	<i>cap</i>-β-CD-Au-H₂O (4.15)	AgOTf	99%
5	<i>tag</i> - γ -CD-Au-H ₂ O (4.13)	AgBF ₄	84%
6	<i>cap</i> - γ -CD-Au-H ₂ O (4.16)	-	87%

[a] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR

Wie in Tabelle 5.7 zu sehen ist, wiesen alle Cyclodextrin-basierten Goldkatalysatoren eine sehr gute katalytische Aktivität in Wasser auf. Sowohl bei der Verwendung der β -Cyclodextrin- (**4.12** und **4.15**) als auch der γ -Cyclodextrin-Goldkomplexe (**4.13** und **4.16**) zeigten sich keine deutlichen Unterschiede bei der Reaktivität der zwei Struktur motive. Bei beiden β -Cyclodextrin-Goldkomplexen konnten exzellente Ausbeuten von 98% bzw. 99% erhalten werden (Eintrag 3 und 4). Bei den γ -Cyclodextrin-Goldkomplexen konnten ebenfalls nahezu identische Ausbeuten von 84% und 87% erzielt werden (Eintrag 5 und 6). Lediglich bei den α -Cyclodextrin-Goldkomplexen kam es zu Unterschieden in der Reaktivität. So konnte bei der Verwendung des *tag*- α -CD-Au-H₂O-Katalysators **4.11** eine Ausbeute von 98% erhalten werden. Bei dem *cap*- α -CD-Au-H₂O-Komplex **4.14** nur eine Ausbeute von 77%. Dies lässt vermuten, dass die allenische Carbonsäure **5.1** bedingt durch seine Größe nur schwer mit dem Gold innerhalb der Kavität agieren konnte.

Da der *cap*- β -CD-Au-H₂O-Goldkomplex **4.15** die höchste Reaktivität zeigte, wurde dieser in einem abschließenden Experiment auf seine Wiederverwendbarkeit untersucht. Ein schematischer Ablauf der Reaktionsdurchführung ist in Abbildung 5.4 dargestellt.

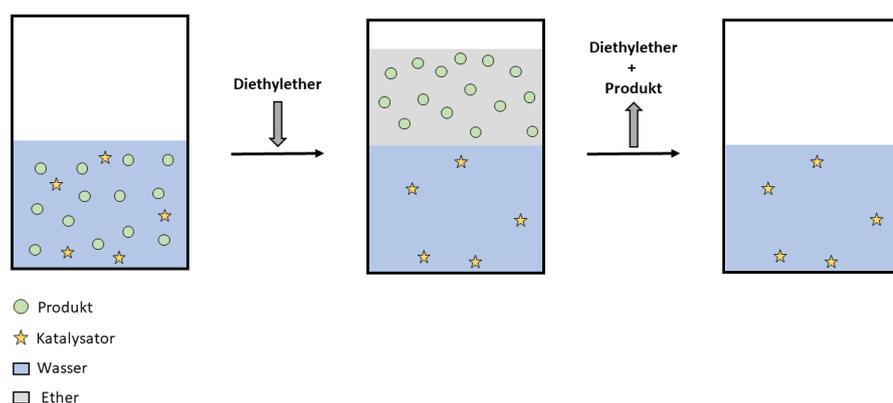
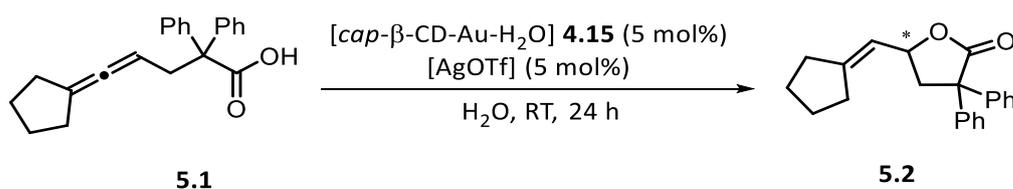


Abbildung 5.4: Schematischer Ablauf des Recyclings.

Hierbei wurde jeweils nach 24 Stunden das gebildete Produkt **5.2** durch Extraktion mit Diethylether entfernt, wobei der Katalysator aufgrund seiner Hydrophilie in der wässrigen Lösung zurückblieb und somit für weitere Reaktionscyclen zur Verfügung stand. Anschließend wurde neues Edukt **5.1** zu der wässrigen Katalysatorlösung hinzugegeben und die Reaktion konnte erneut ablaufen.

Tabelle 5.8: Recycling des Katalysatorsystems *cap*-β-CD-Au-H₂O **4.15**.

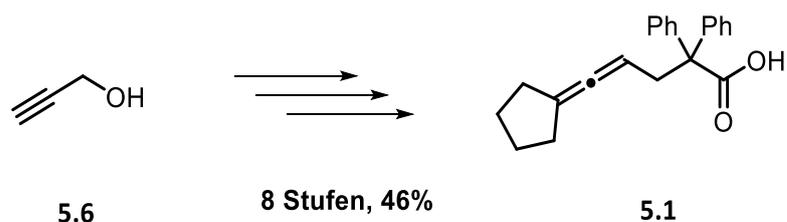
Eintrag	Cyclus	Ausbeute ^[a]
1	1	99%
2	2	97%
3	3	95%
4	4	86%
5	5	73%

[a] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR

Wie in der Tabelle 5.8 zu erkennen ist, konnte der Goldkomplex **4.21** über fünf Cyclen bei der katalytischen Cycloisomerisierung der allenischen Carbonsäure wieder verwendet werden und dadurch die Umsatzzahl des Katalysators gesteigert werden. In den ersten drei Cyclen konnten dabei hervorragende Ausbeuten von 95-99% erhalten werden. Im vierten Cyclen konnte eine gute Ausbeute von 86% erreicht werden und im fünften Cyclen eine Ausbeute von 73%. Bedingt durch die Struktur des Katalysators lässt sich vermuten, dass die aktive Goldspezies innerhalb der Kavität sehr gut stabilisiert wird und somit über mehrere Cyclen aktiv bleibt.

5.3. Zusammenfassung

In diesem Kapitel lag der Fokus auf der Untersuchung der katalytischen Aktivität der zuvor synthetisierten wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe. Im ersten Schritt wurde dafür zunächst eine allenische Carbonsäure synthetisiert, welches anschließend in der goldkatalysierten Cycloisomerisierung eingesetzt werden konnte. Das Allen **5.1** wurde über acht Stufen ausgehend von Propargylalkohol mit einer Gesamtausbeute von 46% erhalten.



Schema 5.3: Synthese des Carbonsäureallens **5.1**.

Für die goldkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktion der allenischen Carbonsäure in Wasser wurden neben den zwei Strukturmotiven auch die Größe der eingesetzten Cyclodextrine genauer betrachtet. Zudem wurde der Einsatz von verschiedenen Silbersalzen wie AgOTs, AgSbF₆, AgBF₄ und AgOTf untersucht, um ein geeignetes Katalysatorsystem für jedes Strukturmotiv und jede Ringgröße zu entwickeln. Die beiden Struktur motive der Katalysatoren sind in Abbildung 5.5 aufgeführt.

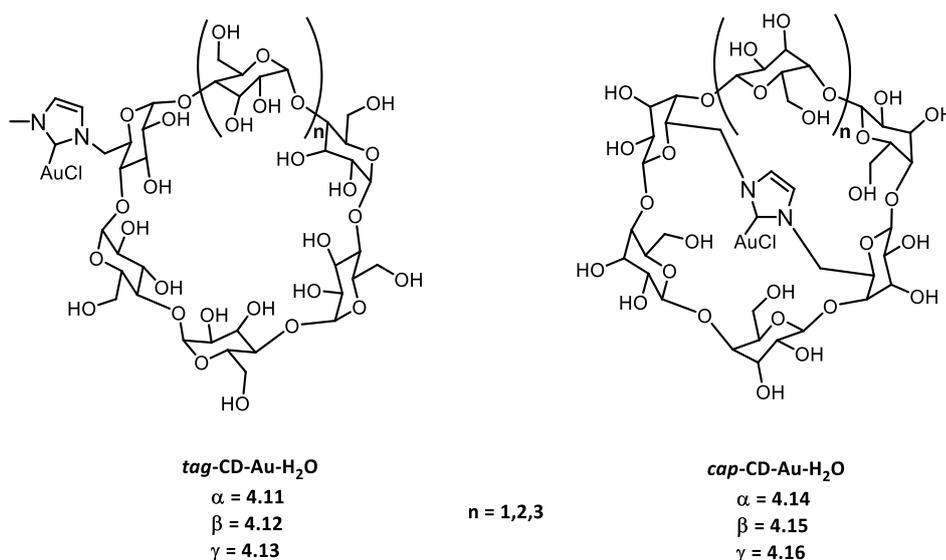


Abbildung 5.5: Struktur motive der wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten Goldkatalysatoren.

Es zeigte sich, dass alle Cyclodextrin-basierten Goldkatalysatoren eine sehr gute katalytische Aktivität bei der Cycloisomerisierung der allenischen Carbonsäure in Wasser aufwiesen. Zudem

ließ sich erkennen, dass die unterschiedlichen Struktur motive keinen direkten Einfluss auf die Reaktivität haben, wohingegen bei den Ringgrößen ein Unterschied beobachtet werden konnte. So wies der *cap*- α -CD-Au-H₂O-Goldkomplex **4.11** gegenüber allen anderen Katalysatoren eine geringere Aktivität auf. Im Vergleich zu den anderen Cyclodextrinen besitzt α -Cyclodextrin die kleinste Kavität. Da sich zudem bei den überbrückten Komplexen das Metall im Inneren der Kavität befindet, ist eine mögliche Einlagerung der allenischen Carbonsäure dadurch erschwert und die Reaktivität des Katalysators ist eingeschränkt. Es konnte ebenfalls ein Einfluss der Silbersalze auf die Aktivität der Goldkatalysatoren festgestellt werden. In Tabelle 5.9 sind die besten Reaktionsbedingungen für die verwendeten Katalysatorsysteme aufgeführt.

Tabelle 5.9: Reaktionsbedingungen der verschiedenen Goldkomplexe in Wasser.

Eintrag	Katalysator	Silbersalz	Ausbeute ^[a]
1	<i>tag</i> - α -CD-Au-H ₂ O (4.11)	-	98%
2	<i>cap</i> - α -CD-Au-H ₂ O (4.14)	AgBF ₄	77%
3	<i>tag</i> - β -CD-Au-H ₂ O (4.12)	AgOTs	98%
4	<i>cap</i>-β-CD-Au-H₂O (4.15)	AgOTf	99%
5	<i>tag</i> - γ -CD-Au-H ₂ O (4.13)	AgBF ₄	84%
6	<i>cap</i> - γ -CD-Au-H ₂ O (4.16)	-	87%

[a] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR

Neben der Aktivität konnte auch die Enantioselektivität der Goldkatalysatoren betrachtet werden. So wurde bei der Verwendung des *cap*- β -CD-Au-H₂O-Goldkomplexes **4.15** ohne Silberzusatz ein Enantiomerenüberschuss von 27% *ee* erhalten. Bei dem Katalysatorsystem der *cap*- γ -CD-Au-H₂O-Goldkomplexe **4.16** mit dem Silbersalz AgSbF₆ konnte ein Überschuss von 17% erreicht werden. Somit konnte nachgewiesen werden, dass die wasserlöslichen Goldkatalysatoren ebenfalls für eine enantioselektive Katalyse eingesetzt werden können.

Im abschließenden Teil dieses Kapitels wurde das Katalysatorrecycling der Cycloisomerisierung untersucht. Dafür wurde das Katalysatorsystem des *cap*- β -CD-Au-H₂O-Goldkomplexes **4.15** ausgewählt, da dieser in den vorherigen Untersuchungen das beste Resultat erzielt hatte. Hierbei wurde eine sehr gute Katalysatoraktivität über fünf Cyclen nachgewiesen. In den ersten drei Cyclen konnten Ausbeuten von 95-99% erhalten werden. Im vierten Cyclen eine Ausbeute von 86% und im letzten Cyclen eine Ausbeute von 73%. Dies zeigt nicht nur, dass eine Katalyse in dem grünen Lösungsmittel Wasser möglich ist, sondern auch, dass die wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe stabil genug sind, um wiederverwendet werden zu können.

5.4. Experimenteller Teil

5.4.1. Arbeitsvorschriften und Analytische Daten

AAV5.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur goldkatalysierten Cycloisomerisierung eines Carbonsäureallens

Der Cyclodextrin-Goldkomplex (5 mol%) und das Silberadditiv (5 mol%) wurden in Wasser (35 mL/mmol) gelöst und für 15 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde das Allen (1 eq.) dazu gegeben und das Reaktionsgemisch gerührt. Anschließend wurde das Produkt durch mit Et₂O aus der wässrigen Katalysatorlösung extrahiert und über eine Pipettensäule mit Celite und Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Die Ausbeute wurde mittels internen Standards (DMF) im NMR bestimmt. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC-Chromatographie ermittelt.

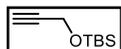
AAV5.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Recycling cap-β-CD-Au-H₂O Katalysatorsystems

Der Cyclodextrin-Goldkomplex (5 mol%) und das Silberadditiv (5 mol%) wurden in Wasser (35 mL/mmol) gelöst und für 15 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde das Allen (1 eq.) dazu gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Produkt durch mit Et₂O aus der wässrigen Katalysatorlösung extrahiert, über eine Pipettensäule mit Celite und Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Zu der wässrigen Katalysatorlösung wurde erneut Allen (1 eq.) gegeben. Diese Schritte wurden über die entsprechende Anzahl der Cyclen wiederholt. Die Ausbeute wurde mittels internen Standards (DMF) im NMR bestimmt. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler HPLC-Chromatographie ermittelt.

Synthese des Carbonsäureallens 5.1

Synthese des *tert*-butyldimethyl(prop-2-yn-1-yloxy)silanes (5.7)

KM-192



Zu einer Lösung aus Propargylalkohol **5.6** (10.0 g, 178.4 mmol, 1 eq.) in trockenem DCM (150 mL) wurden unter Eiskühlung *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (28.2 g, 187.3 mmol, 1.05 eq.) und Imidazol (24.3g, 356.8 mmol, 2 eq.) dazu gegeben und für eine Stunde gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt **5.7** (30.1 g, 176.7 mmol, 99%) konnte als gelbliches Öl erhalten werden.

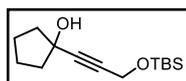
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) = 4.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 2.4 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 0.92 (s, 9 H), 0.14 (s, 6 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) = 88.4, 74.2, 51.5, 25.8, 23.4, 18.3, -5.21.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴³

Synthese des 1-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)cyclopentan-1-ols (5.8)

KM-194



Eine Lösung von **5.7** (10.0 g, 58.7 mmol, 1 eq.) in trockenem THF (100 mL) wurde auf -78 °C gekühlt. Langsam wurde *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan, 23.5 mL, 58.7 mmol, 1 eq.) zugetropft und dabei die Temperatur von -78 °C nicht überschritten. Danach wurde die Reaktionslösung für 45 Minuten gerührt. Anschließend wurde Cyclopentanon (5.2 mL, 58.7 mmol, 1 eq.) in trockenem THF (50 mL) zugetropft und das Reaktionsgemisch für eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und weitere zwei Stunden gerührt. Durch Zugabe von gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung wurde die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mehrmals mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

²⁴³ P. Steib, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3532–3535.

entfernt. Das gewünschte Produkt **5.8** (14.9 g, 58.6 mmol, 99%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

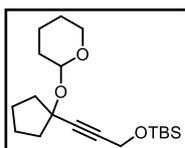
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) = 4.36 (s, 2 H), 1.96-1.91 (m, 4 H), 1.83-1.81 (m, 2 H), 1.74-1.72 (m, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.14 (s, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) = 88.4, 81.8, 74.5, 51.8, 42.2, 25.8, 23.4, 18.3, -5.06.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴²

Synthese des *tert*-Butyldimethyl((3-(1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)cyclopentyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)silanes (**5.9**)

KM-241

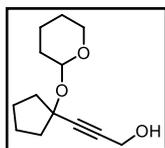


Zu der Lösung von **5.8** (14.5 g, 57.1 mmol, 1 eq.) in trockenem DCM (100 mL) wurde unter Eiskühlung *p*-TsOH·H₂O (54 mg, 0.29 mmol, 5 mol%) hinzugegeben und für 10 Minuten gerührt. Dann wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran (15.5 mL, 171.2 mmol, 3 eq.) zugetropft und für weitere sechs Stunden bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 18 Stunden gerührt. Durch Zugabe von Triethylamin (7.5 mL) wurde die Reaktion beendet und es wurde noch für weitere 20 Minuten bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit gesättigter, wässriger 0.5M NaHCO₃-Lösung, Wasser und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde das Produkt über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, CH:Et₂O, 50:1 zu 20:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt **5.9** (18.2 g, 53.8 mmol, 94%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 600 MHz): δ (ppm) = 5.43-5.42 (m, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 3.47-3.43 (m, 1 H), 2.57-2.53 (m, 1 H), 2.21-2.16 (m, 1 H), 2.07-2.02 (m, 1 H), 2.00-1.95 (m, 1 H), 1.90-1.86 (m, 1 H), 1.80-1.58 (m, 1 H), 1.32-1.29 (m, 1 H), 0.97 (s, 9 H), 0.12 (s, 6 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 150 MHz): δ (ppm) = 96.7, 87.4, 84.2, 81.6, 63.2, 52.3, 42.3, 40.7, 32.6, 27.6, 26.3, 24.1, 23.6, 20.6, 18.8, -4.55.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴²

Synthese des 3-(1-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)cyclopentyl)prop-2-yn-1-ols (5.10)**KM-244**

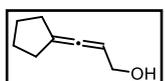
Zu der Lösung von **5.9** (18.2 g, 53.9 mmol, 1 eq.) in trockenem THF (100 mL) wurde unter Eiskühlung Tetrabutylammoniumfluorid (1M in THF, 64.6 mL, 64.6 mmol, 1.3 eq) hinzugegeben und die Reaktion wurde über Nacht bei RT gerührt. Das

Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde das Produkt über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{CH:Et}_2\text{O}$, 20:1 zu 1:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt **5.10** (11.7 g, 52.2 mmol, 97%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz): δ (ppm) = 5.39-5.38 (m, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.92-3.86 (m, 1 H), 3.47-3.42 (m, 1 H), 2.52-2.46 (m, 1 H), 2.18-2.11 (m, 1 H), 2.04-1.92 (m, 2 H), 1.89-1.80 (m, 2 H), 1.76-1.56 (s, 6 H), 1.35-1.25 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 100 MHz): δ (ppm) = 96.4, 87.4, 84.6, 81.4, 62.9, 51.3, 42.1, 41.0, 32.6, 26.3, 24.1, 23.6, 20.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴²

Synthese des 3-Cyclopentylidenprop-2-en-1-ols (5.11)**KM-247**

Zu einer eisgekühlten Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (3.89 g, 102.5 mmol, 2 eq.) in trockenem Diethylether (100 mL) wurde **5.10** (11.5 g,

55.3 mmol, 1 eq.) in trockenem Diethylether (100 mL) langsam hinzuge tropft. Die Lösung wurde vorsichtig auf Raumtemperatur aufgewärmt und drei Stunden gerührt. Durch Zugabe von 5.0M NaOH-Lösung (15 mL) wurde die Reaktion beendet und es wurde noch für weitere 30 Minuten bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether verdünnt, über Celite filtriert und mit Diethylether nachgespült. Anschließend wurde das Produkt über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt **5.11** (6.48 g, 52.2 mmol, 94%) konnte als gelbliches Öl erhalten werden.

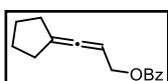
¹H-NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 5.29-5.24 (m, 1 H), 3.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 2.30-2.25 (m, 4 H), 1.42-1.39 (m, 4 H), 1.07 (s, 1 H).

¹³C-NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ (ppm) = 196.7, 106.8, 93.8, 61.5, 31.8, 27.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴²

Synthese des 3-Cyclopentylideneallyl benzoates (5.12)

KM-254



Zu der Lösung von **5.11** (6 g, 48.3 mmol, 1 eq.) in trockenem DCM (100 mL) wurde unter Eiskühlung Pyridin (8.20 mL, 101.5 mmol, 2.1 eq) und eine katalytische Menge DMAP hinzugegeben. Bei 0 °C wurde anschließend Benzoylchlorid (5.85 mL, 50.7 mmol, 1.2 eq.) zugetropft, die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für vier Stunden gerührt. Das Lösungsmittel unter wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0.5M kalter HCl, gesättigter, wässriger NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde das Produkt über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt **5.12** (9.68 g, 42.4 mmol, 88%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

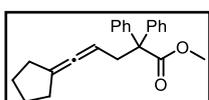
¹H-NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 8.17-8.15 (m, 2 H), 7.10-7.03 (m, 3 H), 5.37-5.33 (m, 1 H), 4.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.28-2.25 (m, 4 H), 1.36-1.33 (m, 4 H).

¹³C-NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ (ppm) = 198.8, 165.7, 133.8-129.6, 105.7, 87.8, 65.6, 63.4, 31.0, 26.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴²

Synthese des Methyl 5-cyclopentylidene-2,2-diphenylpent-4-enoate (5.13)

KM-263



Methyl-2,2-diphenylacetat (2.97 g, 13.1 mmol, 1 eq.) wurde in trockenem THF (60 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Zu der kalten Reaktionslösung wurde LiHMDS (1M in THF, 14.5 mL, 14.5 mmol, 1.1 eq.) gegeben und für zwei Stunden gerührt. Das Edukt **5.12** (3.00 g, 13.1 mmol, 1 eq.) wurde in THF (50 mL) bei RT gelöst, Pd(PPh₃)₄ (0.46 g, 0.39

mmol, 3 mol%) zugegeben und für eine Stunde gerührt. Anschließend wurde die erste Lösung in die zweite Lösung überführt. Das Gemisch wurde für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Diethylether verdünnt und mit 0.5M NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Anschließend wurde das Produkt über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, CH:Et₂O, 15:1 zu 9:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt **5.13** (3.51 g, 10.6 mmol, 81%) konnte als gelbliches Öl erhalten werden.

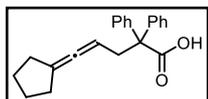
¹H-NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 7.41-7.39 (m, 4 H), 7.11-7.09 (m, 4 H), 7.06-7.03 (m, 2 H), 5.19-5.14 (m, 1 H), 3.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.21-2.17 (m, 4 H), 1.43-1.40 (m, 4 H).

¹³C-NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ (ppm) = 200.2, 174.3, 143.4, 129.8-127.1, 103.3, 88.0, 61.1, 52.0, 40.0, 31.2, 27.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴²

Synthese der 5-Cyclopentylidene-2,2-diphenylpent-4-enoic säure (**5.1**)

KM-271



Zu der Lösung von **5.13** (1.5 g, 4.51 mmol, 1 eq.) in Ethanol (10 mL) wurde KOH (1.27 g, 22.6 mmol, 5 eq) und Wasser (0.2 mL). Die Reaktion wurde für 18 Stunden bei 78 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Temperatur abgekühlt und mit Wasser und Cyclohexan verdünnt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Cyclohexan extrahiert. Die organische Phase wurde mit 0.5M HCl-Lösung neutralisiert und die neu entstandene wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert. Anschließend wurde das Produkt über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, CH:Et₂O, 3:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt **5.1** (1.09 g, 3.43 mmol, 76%) konnte als gelblicher Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ (ppm) = 7.37-7.36 (m, 4 H), 7.08-7.00 (m, 6 H), 5.10-5.09 (m, 1 H), 3.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.20-2.16 (m, 4 H), 1.42-1.38 (m, 4 H).

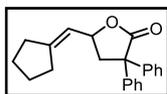
¹³C-NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ (ppm) = 200.3, 179.4, 142.8, 129.8-127.3, 102.1, 84.2, 60.5, 39.7, 31.2, 27.3, 26.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴²

Untersuchungen zu der katalytischen Aktivität

Synthese des 2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-5,5-diphenyltetrahydro-2H-pyran (5.2)

KM-LS-18



Gemäß AAV5.1 wurden das entsprechende Katalysatorsystem in Wasser bei RT gelöst und nach 15 Minuten mit dem Carbonsäureallen **5.1** (20.0 mg, 63.2 μmol , 1 eq.) versetzt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **5.2** erhalten werden und mittels chiraler HPLC Untersuchung der Enantiomerenüberschuss bestimmt werden (analytische HPLC: Amylose-1, Heptan/*i*PrOH 99:1, Fluss: 1.0 mL/min, Detektor 226 nm). Die Ergebnisse der einzelnen Cycloisomerisierungen sind nachfolgend aufgeführt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 7.45-7.42 (m, 4 H), 7.13-7.00 (m, 6 H), 5.20-5.17 (m, 1 H), 2.70 (dd, $J = 13, 5.1$ Hz, 1 H), 2.43-2.41 (m, 1 H), 2.39-3.28 (m, 4 H), 1.91-1.90 (m, 4 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 177.5, 152.7, 142.5, 140.1, 129.2, 128.6, 128.0, 127.7, 127.4, 117.6, 75.9, 58.5, 44.3, 34.3, 29.5, 26.6, 26.2.

tag- α -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 5.1. Versuchsnummern: KM-476, KM-483, KM-483, KM-487, KM-488.

cap- α -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 5.2. Versuchsnummern: KM-475, KM-480, KM-481, KM-485, KM-486.

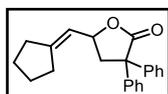
tag- β -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 5.3. Versuchsnummern: KM-495, KM-496K, M-519, KM-520, KM-521.

cap- β -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 5.4. Versuchsnummern: KM-493, KM-494, KM-516, KM-517, KM-518.

tag- γ -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 5.5. Versuchsnummern: KM-524, KM-525, KM-526, KM-527, KM-528.

cap- γ -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 5.6. Versuchsnummern: KM-548, KM-549, KM-550, KM-551, KM-552.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴²

Synthese des 2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-5,5-diphenyltetrahydro-2H-pyran (5.2)**KM-LS-18**

Gemäß AAV5.2 wurden der tag- β -CD-Au-H₂O Goldkomplex (4.41 mg, 0.03 μ mol, 5 mol%) und AgOTf (0.81 mg, 0.03 μ mol, 5 mol%) in Wasser bei RT gelöst und nach 15 Minuten mit dem Carbonsäureallen **5.1** (20.0 mg, 63.2 μ mol, 1 eq.) versetzt. Nach anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **5.2** erhalten werden. Die Ergebnisse der einzelnen Cycloisomerisierungen sind nachfolgend aufgeführt.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.45-7.42 (m, 4 H), 7.13-7.00 (m, 6 H), 5.20-5.17 (m, 1 H), 2.70 (dd, J = 13, 5.1 Hz, 1 H), 2.43-2.41 (m, 1 H), 2.39-3.28 (m, 4 H), 1.91-1.90 (m, 4 H).

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 177.5, 152.7, 142.5, 140.1, 129.2, 128.6, 128.0, 127.7, 127.4, 117.6, 75.9, 58.5, 44.3, 34.3, 29.5, 26.6, 26.2.

cap- β -CD-Au: Ergebnisse der Cycloisomerisierung siehe Tabelle 5.8. Versuchsnummern: KM-518.1, KM-518.2, KM-518.3, KM-518.4, KM-518.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.²⁴²

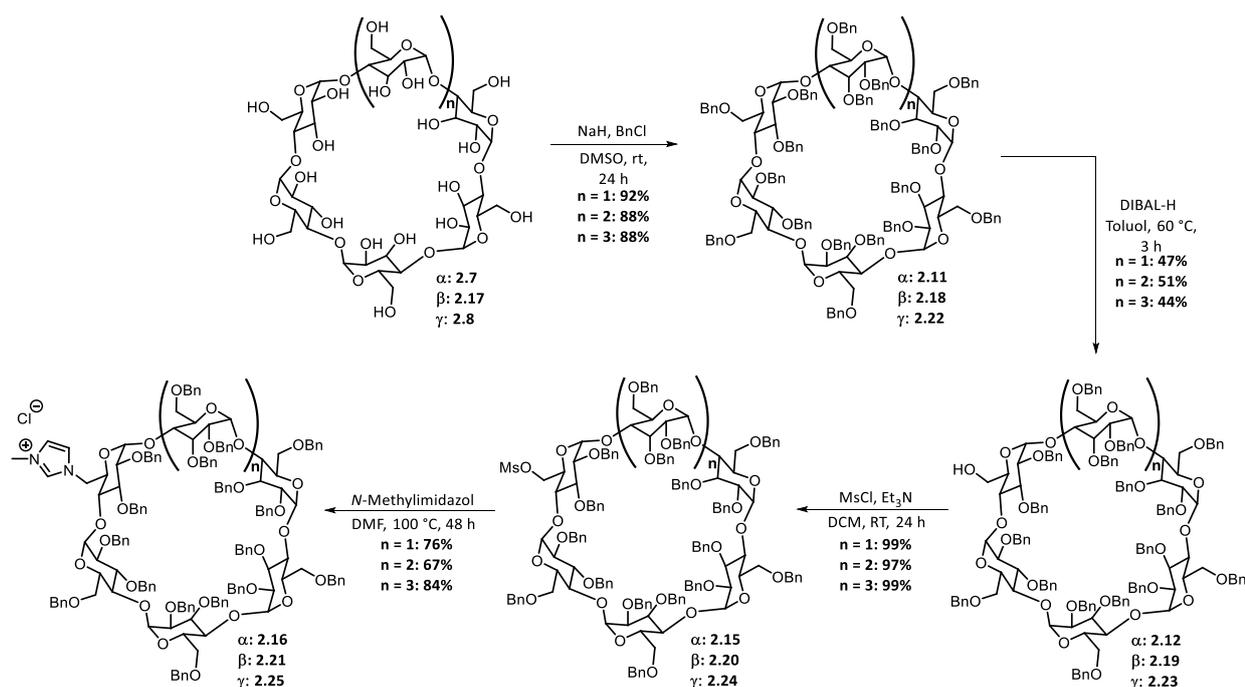


6. Resümee



6.1. Kapitel 2 - Entwicklung und Synthese von NHC-Metallkomplexen auf Basis von Cyclodextrinen

Dieses Kapitel der Doktorarbeit befasste sich mit der Synthese von NHC-Metallkomplexen auf Basis von Cyclodextrinen. Die Komplexe unterschieden sich dabei sowohl in der Ringgröße der Cyclodextrine, in ihrem Strukturmotiv als auch in den gebundenen Metallen. Ausgehend von den nativen Cyclodextrinen – α -, β - und γ -CD – wurden zunächst die freien Hydroxygruppen geschützt, anschließend wurde der NHC-Vorläufer mit dem Cyclodextrin verknüpft und es folgte abschließend die Synthese der Münzmetallkomplexe. Es wird als Erstes die Synthese der NHC-Münzmetallkomplexe mit dem Strukturmotiv des monosubstituierten Cyclodextrins vorgestellt (Schema 6.1). Anschließend werden die einzelnen Reaktionsschritte zur Synthese des anderen Strukturmotivs, der überbrückten Cyclodextrin NHC-Metallkomplexe genauer vorgestellt.

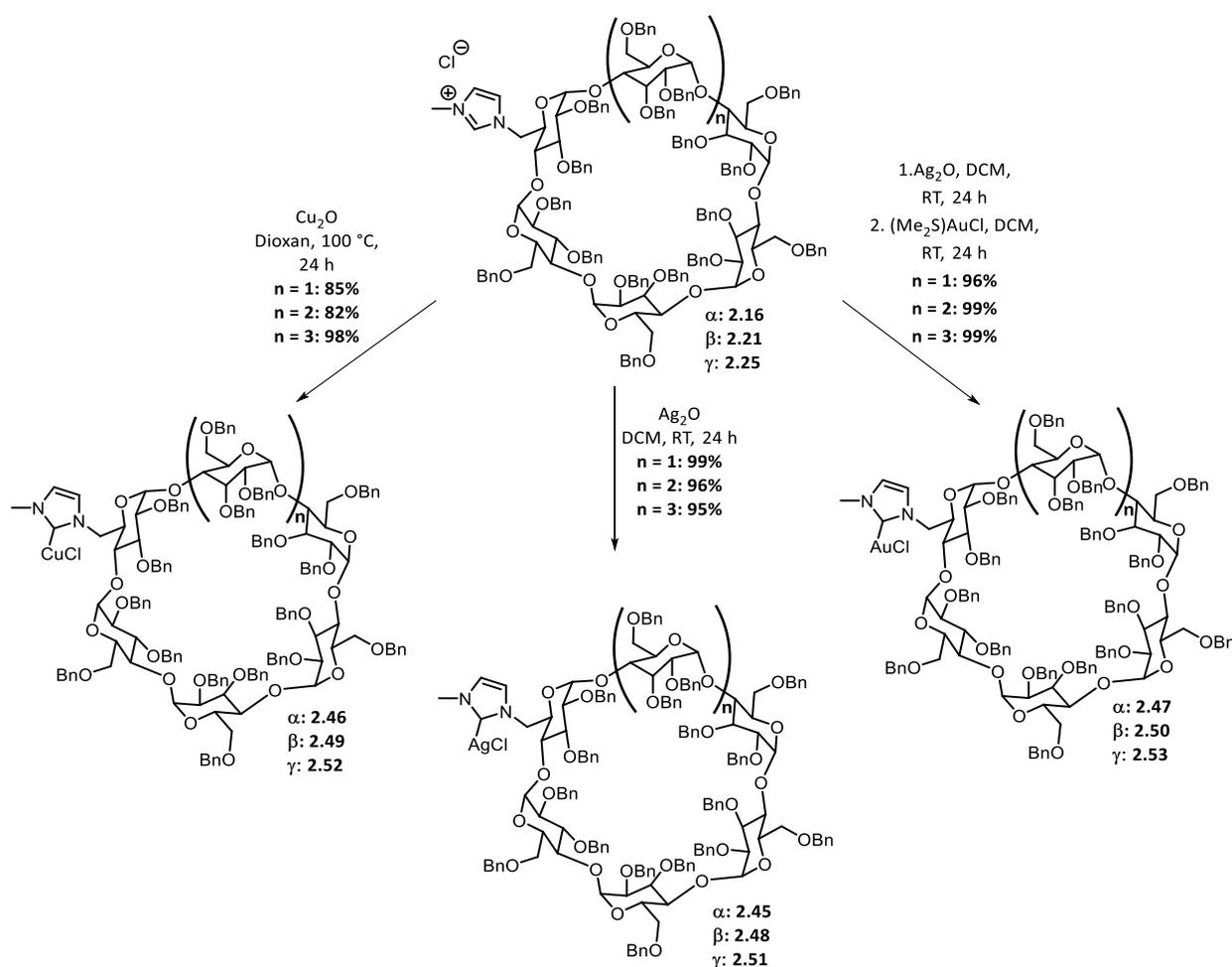


Schema 6.1: Syntheseübersicht für das erste Strukturmotiv, das monosubstituierte Cyclodextrin-Imidazoliumsalz von α -, β - und γ -Cyclodextrin.

Zur Synthese des monosubstituierten Imidazoliumsalzes wurden im ersten Schritt die freien Hydroxygruppen mit Benzylethergruppen geschützt, um so eine Löslichkeit des Cyclodextrins in organischen Lösungsmitteln zu gewährleisten. Dieser Syntheseschritt konnte mit guten Ausbeuten von 88-92% für alle drei Cyclodextrine realisiert werden. Daraufhin folgte die selektive Entschützung mit DIBAL-H an einer primären Alkoholfunktionalität, um die spätere

Funktionalisierung zu ermöglichen. Die Alkohole konnten dabei mit Ausbeuten von 44-51% erhalten werden. Als Nächstes wurde dann eine Methansulfonsäuregruppe, als gute Abgangsgruppe, in die Cyclodextrine eingeführt. Dieser Syntheseschritt konnte mit exzellenten Ausbeuten von 97-99% für alle Cyclodextrine realisiert werden. Als letzter Schritt folgte die Bildung der Imidazoliumsalze durch eine nucleophile Substitution. Hierbei konnten die Carben-Vorläufer mit Ausbeuten von 67-84% erhalten werden.

Abschließend erfolgte die Bildung der Metallkomplexe. Als Metalle wurden dafür die drei Münzmetalle – Kupfer, Silber und Gold – gewählt. Die verschiedenen Syntheserouten sind in Schema 6.2 aufgeführt.

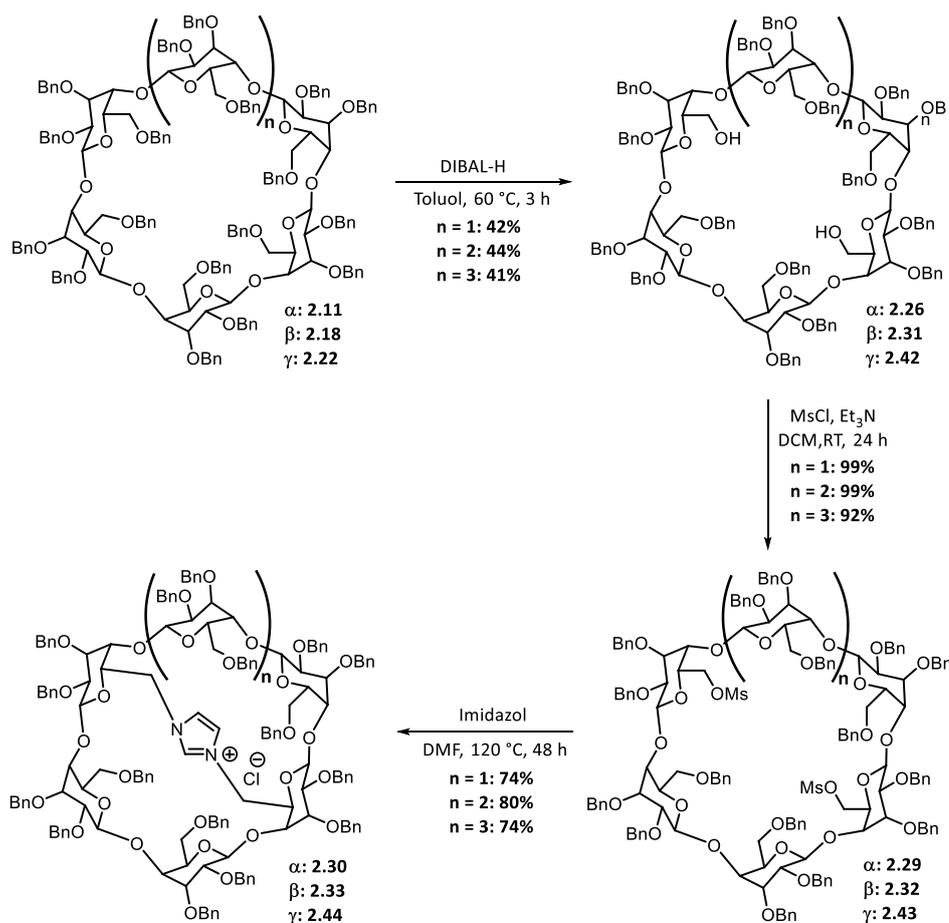


Schema 6.2: Darstellung der Münzmetallkomplexe der monsubstituierten α -, β - und γ -Cyclodextrine.

Die Metallkomplexe konnten ausgehend von den zuvor synthetisierten Imidazoliumsalzen erhalten werden. Dabei wurden die Silberkomplexe durch Zugabe von Silberoxid mit hervorragenden Ausbeuten von 95-99% gebildet. Auch die Darstellung der Kupferkomplexe konnte ohne Probleme für alle drei Cyclodextrine realisiert werden. Es wurden in diesem

Reaktionsschritt Ausbeuten von 82-99% isoliert. Die Synthese der Goldkomplexe erfolgte durch die Transmetallierungsreaktion nach NOLAN.¹¹⁶ Dafür wurden zunächst die Silberkomplexe durch Zugabe von Silberoxid gebildet, welche dann *in situ* mit (Me₂S)AuCl zu den entsprechenden Goldkomplexen umgesetzt wurden. Für α -, β - und γ -Cyclodextrin konnten dabei sehr gute Ausbeuten von 96-99% erhalten werden. Somit konnte eine Synthesestrategie entwickelt werden, die sich auf alle drei Cyclodextrine ohne Ausbeuteneinbußen anwenden lässt.

Im nächsten Teil dieses Kapitels wurde untersucht, ob sich das zweite Strukturmotiv – der überbrückte Cyclodextrin-Metallkomplex – ebenfalls darstellen lässt. Das Startmolekül war bei dieser Route wieder das native Cyclodextrin, welches durch Benzylgruppen geschützt wurde. Dieser Reaktionsschritt wird im unteren Schema 6.3 nicht mit aufgeführt, da er bereits bei der Synthese des monosubstituierten Cyclodextrins dargestellt wurde. Der Übersichtlichkeit halber werden bei dieser Syntheseroute die einzelnen Regioisomere, im Falle des γ -Cyclodextrins, nicht aufgeführt.

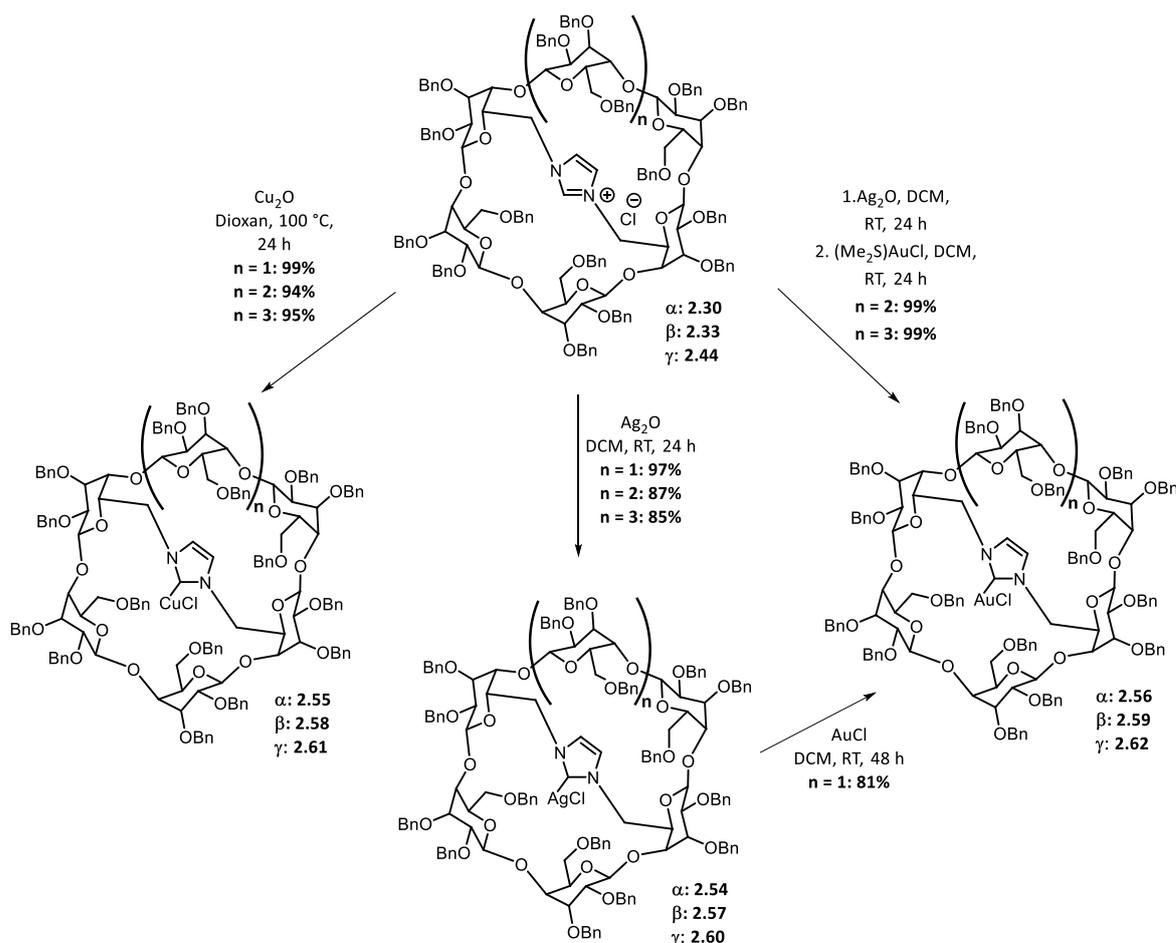


Schema 6.3: Syntheseübersicht für das zweite Strukturmotiv, die überbrückten Imidazoliumsalze von α -, β - und γ -Cyclodextrin.⁶⁸

Nach der bereits oben erwähnten vollständigen Schützung der OH-Gruppen, erfolgte hier eine selektive, zweifache Debenzylierung. Hierbei war die Besonderheit, dass die perbenzylierten

Cyclodextrine an zwei primären Hydroxygruppen entschützt wurden. Für diesen Schritt wurde analog zur obigen Synthese (vgl. Schema 6.1) ebenfalls DIBAL-H eingesetzt. Die Diole konnten mit einer Ausbeute von 41-44% isoliert werden. Im Rahmen dieser Promotion konnte die selektive Debenzylierung so optimiert werden, dass sowohl der Alkohol als auch das Diol im selben Reaktionsschritt erhalten werden konnten. Somit wurden hierbei kombinierte Gesamtausbeuten von 85-95% bei den unterschiedlichen Cyclodextrinen generiert. Im zweiten Schritt wurden dann die Diole mit Methansulfonsäurechlorid funktionalisiert. Dabei konnten sehr gute Ausbeuten von 92-99% erzielt werden. Abschließend wurden dann durch eine nucleophile Substitution die überbrückten Imidazoliumsalze gebildet. Diese konnten mit Ausbeuten von 74-80% isoliert werden.

Die synthetisierten Carben-Vorläufer wurden nun im letzten Schritt zu den gewünschten NHC-Münzmetallkomplexen umgesetzt. Die einzelnen Synthesemethoden sind in Schema 6.4 aufgeführt.



Schema 6.4: Darstellung der Münzmetallkomplexe der überbrückten α -, β - und γ -Cyclodextrine.⁶⁸

Auch bei dem zweiten Strukturmotiv wurden die Metallkomplexe ausgehend von den Imidazoliumsalzen synthetisiert. Die Silberkomplexe konnten dabei mit einer Ausbeute von

85-97% erhalten werden. Ebenso wie bei dem monosubstituierten Cyclodextrin wurde die Synthese der Kupferkomplexe mit Kupfer(I)oxid durchgeführt. Bei diesem Syntheseschritt konnten exzellente Ausbeuten von 94-99% erzielt werden. Abschließend erfolgte die Synthese der Goldkomplexe nach NOLAN.¹¹⁶ Dafür wurden zunächst die Silberkomplexe gebildet, die dann *in situ* durch Zugabe von (Me₂S)AuCl zu den entsprechenden Goldkomplexen umgesetzt wurden. Für β - und γ -Cyclodextrin konnte dabei jeweils eine Ausbeute von 99% erhalten werden. Es war jedoch nicht möglich, den α -Cyclodextrin-Goldkomplex auf diesem Wege zu erhalten. Bedingt durch die kleine Kavität des α -Cyclodextrins, scheint das (Me₂S)AuCl sterisch zu anspruchsvoll zu sein, weswegen keine Transmetallierung stattfinden konnte. Aufgrund dessen wurde für die Synthese des α -Cyclodextrin-Goldkomplex die Synthesemethode nach SOLLOGOUB gewählt.⁶⁸ Hierbei wurde der zuvor isolierte Silberkomplex **2.54** mit Gold(I)-chlorid zum gewünschten Goldkomplex **2.56** mit einer Ausbeute von 81%, umgesetzt.

Es war im Rahmen dieses Kapitels möglich, NHC-Metallkomplexe auf Basis von Cyclodextrinen zu synthetisieren. Dabei konnten die Synthesemethoden so hingehend optimiert werden, dass sie sowohl auf alle drei Ringgrößen als auch auf die beiden unterschiedlichen Struktur motive anwendbar waren. Zudem konnten alle synthetisierten Metallkomplex mit verlässlichen hohen Ausbeuten isoliert werden. Somit wurde im Rahmen dieses Kapitels 18 verschiedene Cyclodextrin-basierte NHC-Metallkomplexe gebildet, die im Folgenden auf ihre katalytische Aktivität überprüft wurden.

6.2. Kapitel 3 - Untersuchungen zur katalytischen Aktivität der Cyclodextrin-NHC-Münzmetallkomplexe

In diesem Kapitel der Doktorarbeit wurden Untersuchungen zur katalytischen Aktivität und Enantioselektivität der zuvor synthetisierten Cyclodextrin-NHC-Münzmetallkomplexe durchgeführt. Dabei wurde das Hauptaugenmerk auf die Verwendung der Goldkatalysatoren gelegt. Als Reaktion wurde dabei die übergangsmetallkatalysierte Cycloisomerisierung eines prochiralen δ -Hydroxyallens betrachtet.

In den durchgeführten Untersuchungen zeigte sich, dass sowohl die katalytische Aktivität als auch die Enantioselektivität vom Strukturmotiv des Katalysators und der Ringgröße des Cyclodextrins

beeinflusst werden. Die Goldkomplexe der beiden verwendeten Struktur motive sind in Abbildung 6.1 aufgeführt.

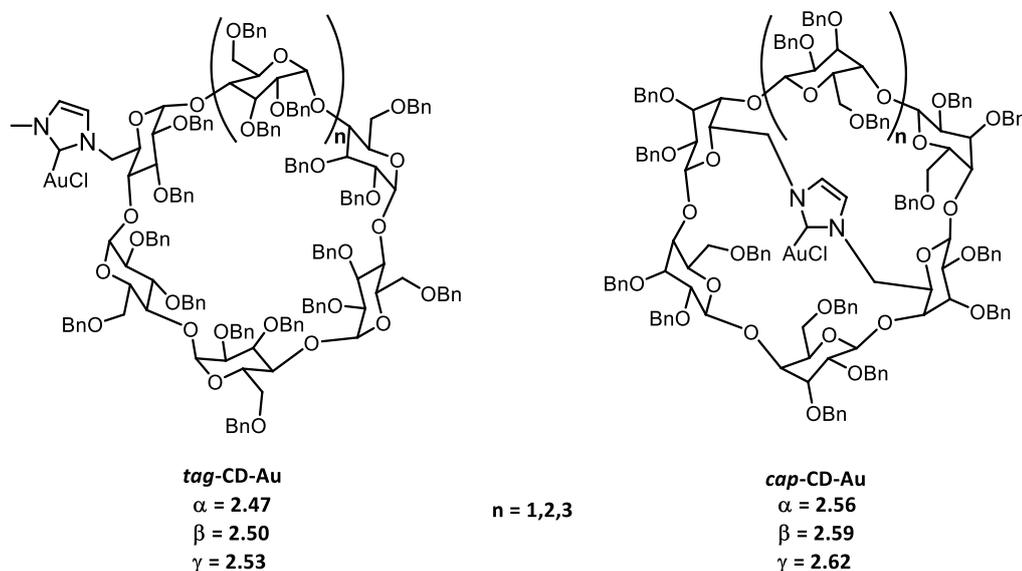


Abbildung 6.1. Unterschiedliche Struktur motive der eingesetzten Cyclodextrin-basierten Goldkomplexe.

Neben den oben genannten Faktoren hatte auch das Lösungsmittel, die Silberadditive und die Temperatur einen Einfluss auf die Reaktion. Bedingt durch diese Einflüsse wurde für jeden Goldkatalysator Optimierungsuntersuchungen durchgeführt, um so die besten Reaktionsbedingungen herauszustellen. Die optimierten Reaktionsbedingungen für die verschiedenen Katalysatorsysteme sind in Tabelle 6.1 aufgeführt.

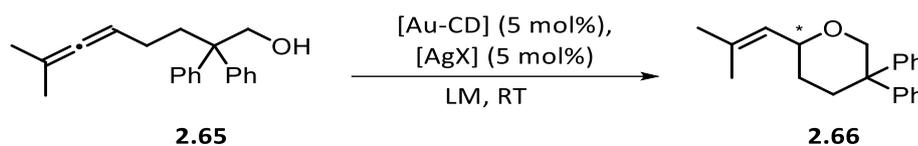


Tabelle 6.1: Optimierte Katalysatorbedingungen für die Cyclodextrin-basierten Goldkomplexe.

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Silbersalz	Zeit	Ausbeute	ee ^[c]
1	tag- α -CD-Au (2.47)	THF	AgOTs	24 h	90% ^[b]	12%
2	cap- α -CD-Au (2.56)	Toluol	AgOTs	24 h	61% ^[b]	18%
3	tag- β -CD-Au (2.50)	Aceton	AgOTs	2 h	96% ^[a]	27%
4	cap- β -CD-Au (2.59)	Et ₂ O	AgOTs	24 h	80% ^[b]	72%
5	tag- γ -CD-Au (2.53)	DCM	AgOTs	15 min	85% ^[b]	5%
6	cap- γ -CD-Au (2.62)	Et ₂ O	AgBF ₄	24 h	77% ^[b]	24%

[a] isolierte Ausbeute; [b] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR; [c] bestimmt mittels chiraler HPLC

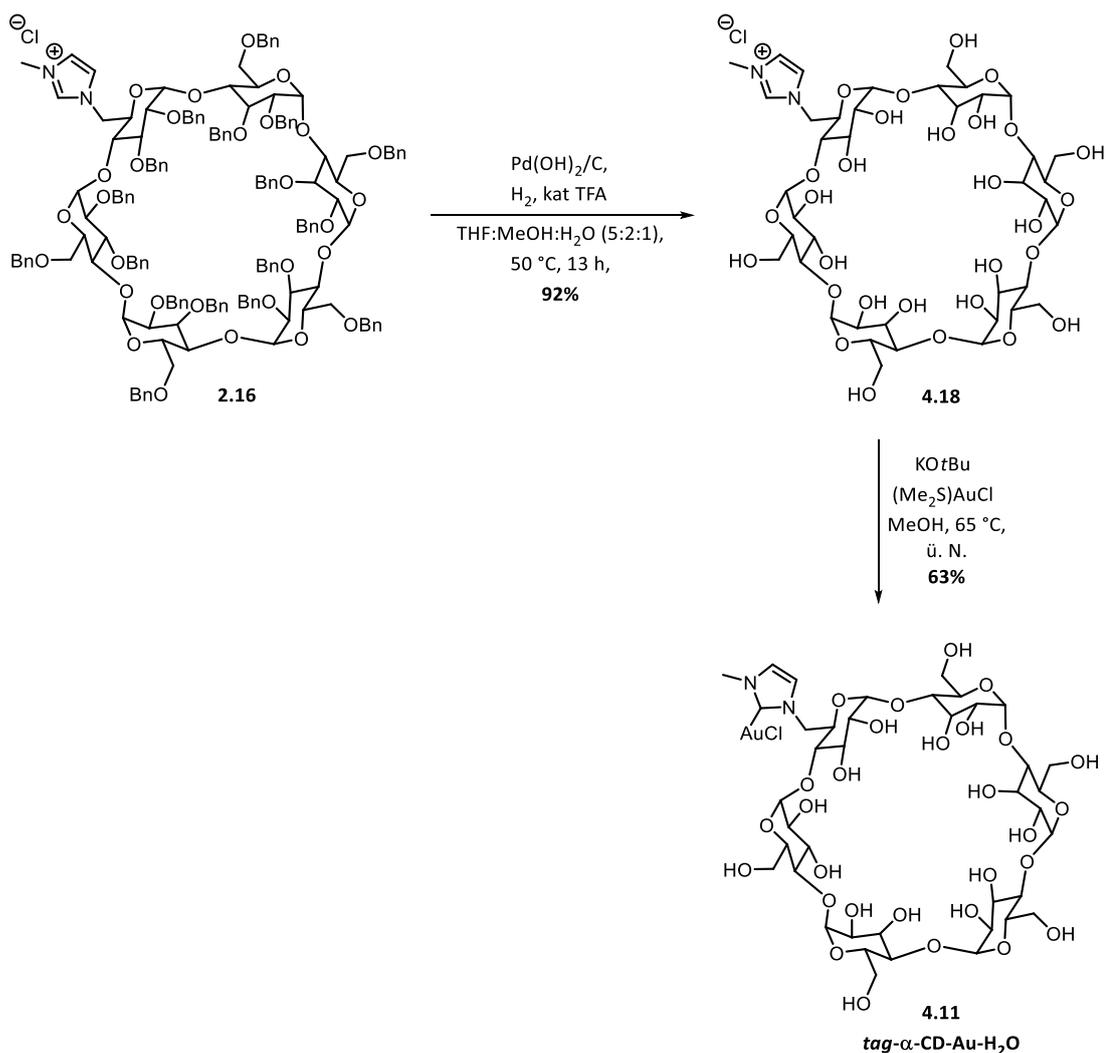
Es wurde gezeigt, dass die Goldkomplexe eine hohe katalytische Aktivität aufweisen und sich auch für die enantioselektive Katalyse eignen. Bei der Verwendung des *cap*- β -CD-Au-Komplexes **2.59** konnte sogar eine Enantioselektivität von 72% *ee* erreicht werden.

Abschließend wurde die Reaktivität der Silber- und Kupferkatalysatoren in der Allen-Cycloisomerisierung betrachtet. Dafür wurde zunächst die katalytische Aktivität der Silberkomplexe untersucht, wobei Ausbeuten zwischen 7-18% verzeichnet werden konnten. Diese Ergebnisse zeigen, dass auch die synthetisierten Silberkatalysatoren eine katalytische Aktivität besitzen.

Da bei der kupferkatalysierten Cycloisomerisierungsreaktion keine Aktivität beobachtet werden konnte, wurden die Komplexe für die kupferkatalysierte Cyclopropanierung eingesetzt. Hierbei zeigte sich, dass die Cyclodextrin-basierten Kupferkatalysatoren *tag*- α -CD-Cu **2.46** und *cap*- α -CD-Cu **2.56** für die Cyclopropanierung von Styrol und Diazoessigsäureethylester eingesetzt werden können. Bei der Verwendung des monosubstituierten α -Cyclodextrins wurde nach fünf Stunden eine Ausbeute von 87% erhalten. Auf Grund dieser Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass auch die Kupferkatalysatoren eine katalytische Aktivität aufweisen und für die Cyclopropanierung eingesetzt werden können.

6.3. Kapitel 4 – Darstellung von wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexen

In diesem Kapitel lag der Fokus auf der Darstellung von wasserlöslichen NHC-Goldkomplexen auf Basis von Cyclodextrinen. Die synthetisierten Goldkomplexe unterschieden sich dabei in der Struktur (monosubstituiert oder Brücke) und auch in der Ringgröße der Cyclodextrine. Als Basis wurden α -, β - und γ -Cyclodextrin verwendet. Als Ausgangsmaterial dienten die aus Kapitel 2 synthetisierten Imidazoliumsalze. Der Reaktionsverlauf ist schematisch für das monosubstituierte Imidazoliumsalz des α -Cyclodextrins in Schema 6.5 dargestellt.



Schema 6.5: Syntheseroute zu dem wasserlöslichen tag- α -CD-Goldkomplex 4.11.

Im ersten Schritt erfolgte die vollständige Entschützung der Substrate über eine palladiumkatalysierte Hydrierung. Dieser Reaktionsschritt konnte so optimiert werden, dass hierbei exzellente Ausbeuten von 92-99% erhalten werden konnten. Die wasserlöslichen Imidazoliumsalze wurden dann zu den Goldkomplexen umgesetzt. Hierbei wurde zunächst durch Zugabe von Kalium-*tert*-Butanolat *in situ* das freie Carben erzeugt, welches dann mit $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ zum gewünschten Goldkomplex umgesetzt werden konnte. Innerhalb dieses Kapitels konnte eine Syntheseroute entwickelt werden, die sich sowohl auf die drei Cyclodextrin-Ringgrößen als auch die beiden Struktur motive übertragen lässt. Die erhaltenen wasserlöslichen Goldkomplexe sind in Abbildung 6.2 aufgeführt.

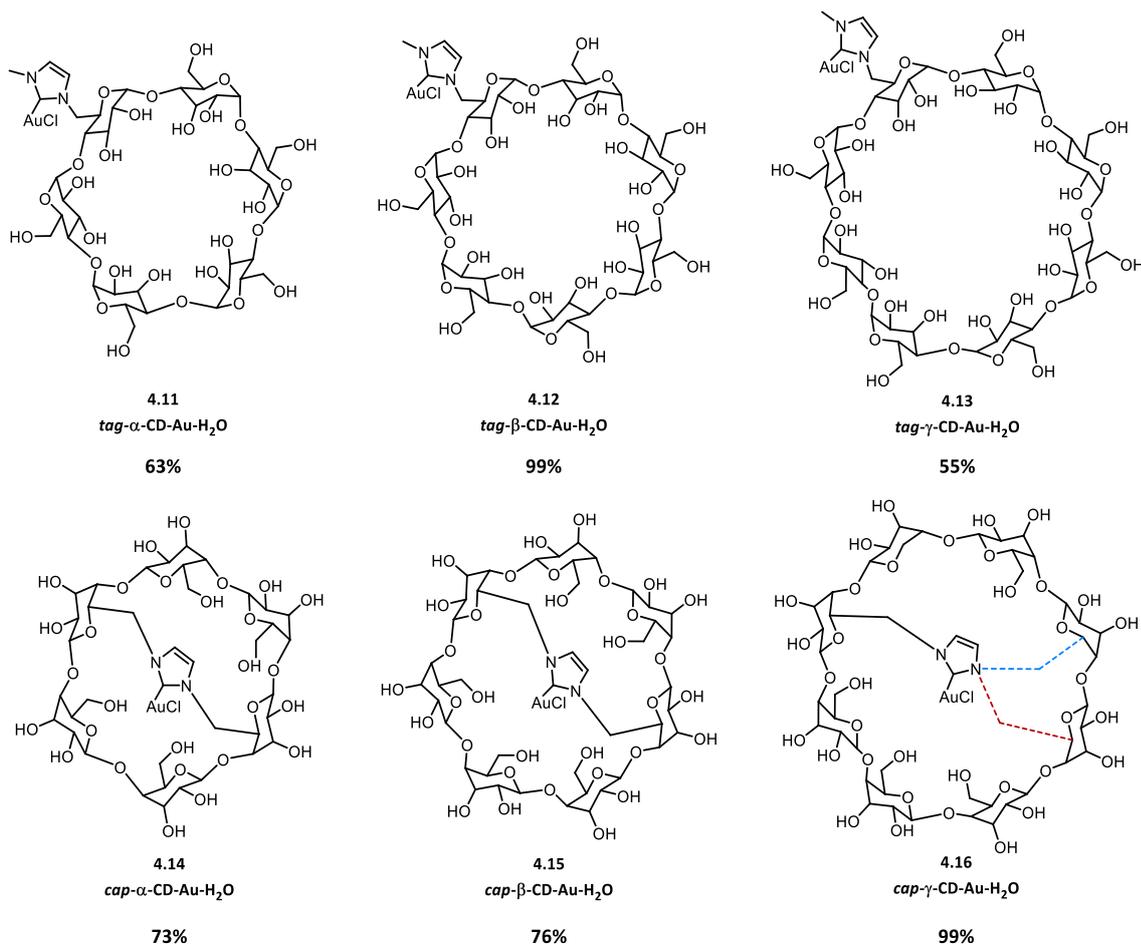
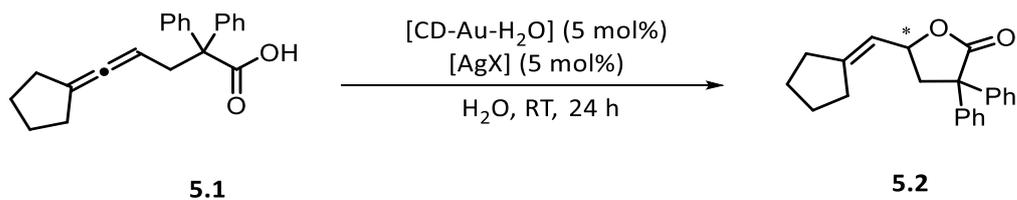


Abbildung 6.2: Darstellung der synthetisierten wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexe.

6.4. Kapitel 5 – Untersuchungen zur katalytischen Aktivität der wasserlöslichen Cyclodextrin-NHC-Goldkomplexe

In diesem Kapitel wurde abschließend die katalytische Aktivität der wasserlöslichen Goldkatalysatoren auf Basis von Cyclodextrinen untersucht. Als Reaktion wurde dabei die goldkatalysierte Cycloisomerisierung einer allenischen Carbonsäure in Wasser betrachtet.



Schema 6.6: Cycloisomerisierung einer allenischen Carbonsäure in Wasser.

Als Katalysatoren dienten die aus Kapitel 4 synthetisierten Goldkomplexe. Es sollte untersucht werden welchen Einfluss die Struktur und die Ringgröße auf die Katalyse in Wasser haben. Zudem wurde überprüft, ob die verschiedenen Silbersalze einen signifikanten Einfluss auf die Aktivität der Goldkatalysatoren in Wasser haben, um das effizienteste Katalysatorsystem zu entwickeln.

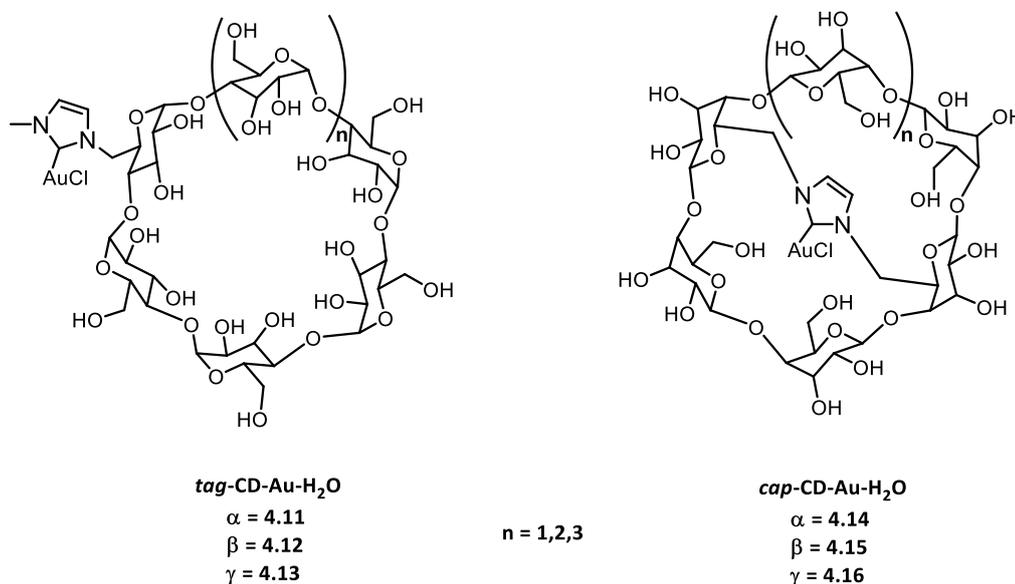


Abbildung 6.3: Strukturen der synthetisierten, wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexe.

Alle wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten Goldkatalysatoren weisen eine sehr gute katalytische Aktivität auf. Zudem konnte beobachtet werden, dass die unterschiedlichen Struktur motive keinen direkten Einfluss auf die Reaktivität haben, wohingegen bei den Ringgrößen Unterschiede festgestellt werden konnten. So wies der *cap*- α -CD-Au-H₂O-Komplex **4.18** gegenüber allen anderen Katalysatoren eine geringere Aktivität auf. Bei dem überbrückten α -Cyclodextrin-Goldkomplex befindet sich das Metall im Inneren der Kavität, somit war eine mögliche Einlagerung des Allens erschwert und die Aktivität der Katalyse verringert. Die besten Ergebnisse für die einzelnen Katalysatorsysteme sind in Tabelle 6.2 aufgeführt.

Tabelle 6.2: Reaktionsbedingungen der Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexe in Wasser.

Eintrag	Katalysator	Silbersalz	Ausbeute ^[a]
1	<i>tag</i> - α -CD-Au-H ₂ O (4.11)	-	98%
2	<i>cap</i> - α -CD-Au-H ₂ O (4.14)	AgBF ₄	77%
3	<i>tag</i> - β -CD-Au-H ₂ O (4.12)	AgOTf	98%
4	<i>cap</i>-β-CD-Au-H₂O (4.15)	AgOTf	99%
5	<i>tag</i> - γ -CD-Au-H ₂ O (4.13)	AgBF ₄	84%
6	<i>cap</i> - γ -CD-Au-H ₂ O (4.16)	-	87%

[b] Ausbeute bestimmt mittels internen Standards im NMR

Im weiteren Verlauf dieses Kapitels wurden zudem erste Untersuchungen zur Enantioselektivität der Goldkatalysatoren im Lösungsmittel Wasser betrachtet. Bei Verwendung des *cap*- β -CD-Au-H₂O-Katalysators **4.22** ohne Silberadditiv konnte ein Enantiomerenüberschuss von 27% *ee* erhalten werden. Das Katalysatorsystem bestehend aus *cap*- γ -CD-Au-H₂O **4.23** und dem Silbersalz AgSbF₆ konnte hierbei eine Selektivität von 17% *ee* erzielen. Es konnte somit nachgewiesen werden, dass die wasserlöslichen Goldkatalysatoren ebenfalls für eine enantioselektive Katalyse eingesetzt werden können.

Ein Beitrag zur nachhaltigen Chemie konnte durch das Katalysatorrecycling geleistet werden. Dafür wurde bei der Cycloisomerisierung in Wasser die Wiederverwendbarkeit des Katalysators *cap*- β -CD-Au-H₂O **4.22** untersucht. Es konnte dabei eine sehr gute Katalysatoraktivität über fünf Cyclen betrachtet werden. Dies zeigt, dass die hier eingesetzten Katalysatoren für eine nachhaltige Reaktionsführung eingesetzt werden können. Die wasserlöslichen Cyclodextrin-basierten NHC-Goldkomplexe sind somit in der Lage, einen wichtigen Beitrag zur GRÜNEN CHEMIE zu leisten

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)