

# Synthese neuartiger Übergangsmetallkomplexe mit Naturstoffderivaten als Liganden



Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

vorgelegt dem Rat der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften

der Bergischen Universität Wuppertal

von

Christine Kasper

Wuppertal 2019

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20190603-114805-7

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3A468-20190603-114805-7>]

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt allen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Prof. Fabian Mohr danke ich für das spannende Thema und die kompetente Betreuung während meiner Promotionszeit, sowie dafür, dass er bei Problemen immer ein offenes Ohr für mich hatte. Außerdem danke ich ihm dafür, dass er mir die Teilnahme an einer Vielzahl von sehr lehrreichen Konferenzen ermöglicht hat.

Ich möchte mich bei Prof. Uwe Monkowius für das Zweitgutachten dieser Arbeit bedanken.

Für die röntgenkristallographischen Untersuchungen möchte ich mich bei Prof. Christian Lehmann am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr bedanken.

Stefan Richter, Hendrik Friedrich, Yasemin Özkaya und Frederic Ballaschk danke ich für ihre ausgezeichneten Arbeiten und Beiträge, die sie im Rahmen ihrer Forschungspraktika geleistet haben und für die neuen Erkenntnisse, die ich dadurch erhalten habe.

Für die Messung zahlloser Proben möchte ich mich bei Andreas Siebert (NMR) und Ilka Polanz (ESI-MS) bedanken. Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Markus Hüffner von der TU Dortmund für die Messungen der Elementaranalysen.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern und Kollegen der anorganischen Chemie, die mir bei wissenschaftlichen Fragen meiner Promotion weitergeholfen haben, aber auch für die lustigen, gemeinsamen Stunden, die wir abends zusammen verbracht haben.

Einigen Menschen möchte ich natürlich ganz besonders danken, verzichte allerdings aus Respekt und zur Wahrung ihrer Privatsphäre darauf sie hier namentlich zu erwähnen.

Sie standen mir während meines bisher dunkelsten Lebensabschnittes immer zur Seite, unterstützten mich in allen Belangen und bauten mich immer wieder auf, damit ich diese Arbeit beenden kann.

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1.1.1: Elektronenkonfiguration im Singulett- und Triplettzustand eines Carbens

Abb. 1.2.1.1: Push-Pull Effekt

Abb. 1.2.1.2: Resonanzstabilisierung beim Push-Pull Effekt

Abb. 1.2.1.3: Synthese des ersten stabilen Carbens (IAdH<sub>2</sub> bzw. IAd aus IAdH<sup>+</sup>) nach Arduengo

Abb. 1.2.2.1: Heteroaromatische NHCs mit Schwefel und Sauerstoff (links); cyclische (alkyl) (amino) Carbene (CAACs; rechts)

Abb. 1.2.2.2: Struktur abnormaler NHCs (links); größere Ringstrukturen am Beispiel von Diamidocarbenen (DACs; rechts)

Abb. 1.2.3.1: A - Deprotonierung; B - thermische  $\alpha$ -Eliminierung; C - Red. von Thioharnstoffderivaten; D - Transmetallierung; E, F, G - *in situ* Carbenherstellung durch Abfangen mit einem Metallkomplex und Umsetzung zum Metall-NHC-Komplex

Abb. 1.3.1.1: Strukturen der heterocyclischen Aminosäuren Prolin, Histidin und Tryptophan

Abb. 1.3.1.2: Darstellung der B-DNA als ein Beispiel der möglichen Konformationen

Abb. 1.3.1.3: Basenpaarung innerhalb der DNA

Abb. 1.3.1.4: Derivate von Cobalamin im menschlichen Organismus

Abb. 1.3.2.1: NAMI-A (a: Imidazolium-*trans*-tetrachloro(dimethylsulfoxid)imidazolruthenium(III)) von Mestroni, ICR (b: *trans*-(bisimidazol)tetrachlororuthenat(III)) und KP1019 (c: *trans*-[tetrachlorobis(1H-indazol)]ruthenat(III)) von Keppler

Abb. 1.3.2.2: (Hdntp)/(Na)[*trans*-RuCl<sub>4</sub>(dmsO-S)(dntp)] (links) und [*mer*-RuCl<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)(dmsO-S)(dntp)]\*H<sub>2</sub>O (rechts)

Abb. 1.3.3.1: Darstellung von KP1339 und dem neuartigen Photosensitizer TLD1433

Abb. 1.3.3.2: Schematische Darstellung der Aktivierung des Ru(III)-Komplexes

Abb. 1.3.4.1: Iridium-Analoga von NAMI-A: [ImH](*trans*)[(DMSO, Im)IrCl<sub>4</sub>] (links); [(DMSO)<sub>2</sub>H][*trans*(DMSO)<sub>2</sub>IrCl<sub>4</sub>] (rechts)

Abb. 1.5.1.1: Darstellung der Struktur von Auranofin

Abb. 1.5.1.2: Darstellung der Acridinderivate mit 2-*mer*-captopyridin als Ligand (links) und mit tetra-O-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-Glucopyranosid als Ligand (rechts)

Abb. 2.1.2.1: Krebsmortalität nach Organen

Abb. 2.1.2.2: Die häufigsten Todesursachen in Deutschland 2012

- Abb. 3.1.1.1: Schematische Darstellung der Syntheseroute zur Umsetzung von Glucose mit Methylimidazol und anschließender Koordination verschiedener Metallkomplexe (Route 1)
- Abb. 3.1.1.2: Schematische Darstellung der Eintopfsynthese von 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Bromglucose **2**
- Abb. 3.1.2.1: Alternative Methode A zur Reaktion mit Methylimidazol
- Abb. 3.1.2.2: Alternative Methode B zur Reaktion mit Methylimidazol
- Abb. 3.1.2.3: Schematische Darstellung der Aufarbeitungsmethoden zur Synthese von **3**
- Abb. 3.1.2.4:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **3** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.1.2.5:  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrum von **3** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.1.3.1.1:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **4** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.1.3.1.2:  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrum von **4** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.1.3.3.1: Schematische Darstellung von Route 2 zur Synthese von **5** und **6**
- Abb. 3.1.3.3.2: Schematische Darstellung von Route 3 zur Synthese von **5** und **6**
- Abb. 3.1.3.3.3:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **6** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.1.3.3.4:  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrum von **6** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.1.3.3.5: Molekülstruktur von **6**
- Abb. 3.1.3.3.6:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **7** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.1.3.3.7:  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrum von **7** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.1.3.4.1:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **9** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.1.3.4.2:  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrum von **9** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.1.3.4.3:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **8** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.1.3.4.4:  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrum von **8** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.1.3.5.1: Schematische Darstellung der Route 3 zur Synthese der NHC-Metallkomplexe **4-9**
- Abb. 3.1.4.1.1: Schematische Darstellung der Entschützreaktionen von **4-9** zu **4e-9e** (Route 1)
- Abb. 3.1.4.2.1: Schematische Darstellung der Entschützreaktionen von **4-9** zu **4e-9e** (Route 2)
- Abb. 3.1.4.2.2:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **4e** in MeOD
- Abb. 3.1.4.2.3:  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrum von **4e** in MeOD
- Abb. 3.1.4.2.4:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **9e** in MeOD
- Abb. 3.1.4.2.5:  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrum von **9e** in MeOD
- Abb. 3.1.4.2.6:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **8e** in MeOD
- Abb. 3.1.4.2.7:  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrum von **8e** in MeOD
- Abb. 3.1.4.3.1: Schematische Darstellung der Entschützreaktionen von **4-9** zu **4e-9e** (Route 3)

Abb. 3.1.4.4.1: Schematische Darstellung der Synthesen ausgehend von **4e** zu **5e-9e** (Route 4)

Abb. 3.1.5.1: Schematische Darstellung der geplanten Route zur Synthese der NHC

Metallkomplexe **4B-9B** und dem entsprechenden Precursor **3B**

Abb. 3.1.5.2: Schematische Darstellung der Synthese von 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-

Bromoglucopyranose **2B**

Abb. 3.1.5.3: Schematische Darstellung der Methoden zur Synthese eines geeigneten Precu-

sors ausgehend von **2B**

Abb. 3.1.5.4: Schematische Darstellung der Synthese von **3BN**

Abb. 3.1.5.5: Schematische Darstellung der Synthese von **3BT**

Abb. 3.1.5.6: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum von **3BT** in CDCl<sub>3</sub>

Abb. 3.1.5.7: <sup>13</sup>C-NMR Spektrum von **3BT** in CDCl<sub>3</sub>

Abb. 3.1.6.1: Schematische Darstellung der geplanten Route zur Synthese der NHC-

Metallkomplexe **4P-9P** und dem entsprechenden Precursor **3P**

Abb. 3.2.1.1: Darstellung der Strukturen von  $\alpha$ -Fructose (links) und  $\alpha$ -Glucose (rechts)

Abb. 3.2.1.2: Darstellung der Fructosesynthese im menschlichen Organismus

Abb. 3.2.3.1: Schematische Darstellung der Synthese der Fructoseverbindungen **1F1-3F1**

Abb. 3.2.3.2: Molekülstruktur von **1F1**

Abb. 3.2.3.3: Schematische Darstellung der Eintopfsynthese zur Herstellung von **2F1**

Abb. 3.2.3.4: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum von **3F1** in CDCl<sub>3</sub>

Abb. 3.2.3.5: <sup>13</sup>C-NMR Spektrum von **3F1** in CDCl<sub>3</sub>

Abb. 3.2.4.1: Schematische Darstellung der Synthese der Fructose-NHC-Komplexe **4F1** und

**5F1**

Abb. 3.2.5.1: Molekülstruktur von **1F2**

Abb. 3.2.5.2: Schematische Darstellung der Synthese von **1F2-3F2**

Abb. 3.2.5.3: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum von **3F2** in CDCl<sub>3</sub>

Abb. 3.2.5.4: <sup>13</sup>C-NMR Spektrum von **3F2** in CDCl<sub>3</sub>

Abb. 3.3.1.1: Darstellung von  $\alpha$ - (links) und  $\beta$ -Maltose (rechts)

Abb. 3.3.2.1: Schematische Darstellung der geplanten Einführung der Acetylschutzgruppen bei Maltose

Abb. 3.3.2.2: Schematische Darstellung der Eintopfsynthese von geschützter Maltose

Abb. 3.3.2.3: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum von **2M** in CDCl<sub>3</sub>

Abb. 3.3.2.4: <sup>13</sup>C-NMR Spektrum von **2M** in CDCl<sub>3</sub>

Abb. 3.3.2.5: Schematische Darstellung der Umsetzung von **2M** mit Methylimidazol zu **3M**

Abb. 3.3.2.6: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum von **3M** in CDCl<sub>3</sub>

- Abb. 3.3.3.1: Schematische Darstellung der Koordination von Silber(I)oxid zu **4M**
- Abb. 3.3.4.1: Schematische Darstellung zur Synthese von **3MN**
- Abb. 3.3.4.2:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **3MN** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.3.4.3:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **3MN** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.3.4.4: Schematische Darstellung der Synthese von **3MR**
- Abb. 3.3.4.5: Schematische Darstellung der Synthese von **3MP**
- Abb. 3.4.1: Schematische Darstellung der Synthese zum Glucosehydroxylamin **1GHA** über das Glucosesuccinimid **1GS**
- Abb. 3.4.2: Schematische Darstellung der Synthese zum äquivalenten Glucoseoximether **1GOE** und Folgereaktion mit Koordination von Metallkomplexen (**1GOEM**)
- Abb. 3.4.1.1: Schematische Darstellung der Synthese von **1GS**
- Abb. 3.4.1.2:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **1GS** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.4.1.3:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **1GS** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.4.1.4: Schematische Darstellung der Synthese von **1GHA**
- Abb. 3.4.2.1: Schematische Darstellung der Synthese von **2MS**
- Abb. 3.4.2.2:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **2MS** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.4.2.3:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **2MS** in  $\text{CDCl}_3$
- Abb. 3.4.2.4: Schematische Darstellung der Synthese von **2MHA**
- Abb. 3.5.1: Schematische Darstellung der Synthese des Diphosphinit
- Abb. 3.5.2: Schematische Darstellung der katalytischen Hydrierung eines Acetamidoesters
- Abb. 3.5.3: Schematische Darstellung der Synthese des Diphosphinitrhodium(cod)derivates der Glucose
- Abb. 3.5.4: Schematische Darstellung der Synthese der monophosphorylierten Furanose
- Abb. 3.5.5: Schematische Darstellung der Hydrierung von Phenylzimtsäureacetamid unter Verwendung von 1,2;5,6-di-O-isopropyliden-3-O-(diphenylphosphino)- $\alpha$ -D-Glucofuranose
- Abb. 3.5.1.1: Schematische Darstellung der Synthese der Umsetzung der isopropylidengeschützten Glucofuranose **GF** zur monophosphorylierten Glucofuranose **GFP** mit anschließender Koordination eines Goldkomplexes zu **GPA**
- Abb. 3.5.2.1:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **GPA** in MeOD
- Abb. 3.5.2.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **GPA** in MeOD
- Abb. 3.5.3.1: Schematische Darstellung der Synthese der mit Benzaldehyd geschützten Methylglucose **VP** und Umsetzung zum entsprechenden Diphosphinit **GDP**

- Abb. 3.5.4.1: Schematische Darstellung der Synthese von **GDPPD**
- Abb. 3.5.4.2: Schematische Darstellung der Synthese von **GDPR**
- Abb. 3.6.1.1: Schematische Darstellung der Arabinoseanaloga Vidarabin (links) und Cytarabin(rechts), die zur Krebstherapie eingesetzt werden
- Abb. 3.6.2.1: Schematische Darstellung der Synthese von 8,5'-anhydro-2',3'-O-isopropyliden-8-Thioadenosin
- Abb. 3.6.2.2: Schematische Darstellung der Synthese eines 8-Sulfanylpurinderivates
- Abb. 3.6.3.1: Schematische Darstellung der Synthese von 8-Bromadenosin **BrAd** und 8-Thioadenosin **TAd**
- Abb. 3.6.4.1: Schematische Darstellung der Synthese des isopropylidengeschützten 8-Bromadenosins **GBrAd**
- Abb. 3.6.4.2: Schematische Darstellung der Synthese des isopropylidengeschützten 8-Thioadenosins **GTAd**
- Abb. 3.6.5.1: Schematische Darstellung der Synthese der analogen Goldverbindung des isopropylidengeschützten Thioadenosins zu **GTAdA**
- Abb. 3.6.5.2: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum des analogen Goldkomplexes des isopropylidengeschützten Thioadenosins **GTAdA** in CDCl<sub>3</sub>
- Abb. 3.7.1.1: Schematische Darstellung der von Pill hergestellten Metallkomplexe
- Abb. 3.7.2.1: Schematische Darstellung der Synthese von Glucoseisocyanid **GI**
- Abb. 3.7.3.1: Schematische Darstellung der Synthese von 1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucopyranosyl-2-deoxy-2-bromoacetamid **GA1** und 1-methyl-3-(1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucopyranosyl-2-deoxy-2-acetamido)imidazoliumbromid **GAMI**
- Abb. 3.7.3.2: Schematische Darstellung der Umsetzung von 1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucosaminhydrochlorid mit Dibromessigsäureanhydrid zu 1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucopyranosyl-2-deoxy-2-bromoacetamid **GA2**
- Abb. 3.7.3.3: Schematische Darstellung der Synthese von 1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucopyranosyl-2-deoxy-2-bromoacetamid unter Verwendung des Kopplungsreagenzes DMAP **GA3**
- Abb. 3.7.3.4: Schematische Darstellung der Synthese von 1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucopyranosyl-2-deoxy-2-bromoacetamid **GA4** ausgehend von Glucosaminhydrochlorid unter Verwendung des Kopplungsreagenzes DMAP



## Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1: Versuche der Ausbeutenoptimierung der Umsetzung von 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Bromoglucopyranose **2** mit Methylimidazol zu **3**

Tab. 3.2: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **3** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.2.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **3** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.3: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **4** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.3.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **4** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.4: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **6** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.4.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **6** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.4.2: Zuordnung der Signale des Massenspektrums von **6**

Tab. 3.4.3: Ergebnisse der Elementaranalyse von **6**

Tab. 3.5: Zuordnung der Signale des Massenspektrums von **5**

Tab. 3.6: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **7** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.6.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **7** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.6.2: Zuordnung der Signale des Massenspektrums von **7**

Tab. 3.6.3: Ergebnisse der Elementaranalyse von **7**

Tab. 3.7: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **9** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.7.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **9** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.7.2.: Zuordnung der Signale des Massenspektrums von **9**

Tab. 3.8: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **8** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.8.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **8** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.8.2.: Zuordnung der Signale des Massenspektrums von **8**

Tab. 3.9: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **4e** in MeOD

Tab. 3.9.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **4e** in MeOD

Tab. 3.10: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **9e** in MeOD

Tab. 3.10.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **9e** in MeOD

Tab. 3.11: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **8e** in MeOD

Tab. 3.11.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **8e** in MeOD

Tab. 3.12: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **3BT** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.12.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **3BT** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.13: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **3F1** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.13.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **3F1** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.14: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **3F2**

- Tab. 3.14.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **3F2** in  $\text{CDCl}_3$
- Tab. 3.15: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **2M** in  $\text{CDCl}_3$
- Tab. 3.15.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **2M** in  $\text{CDCl}_3$
- Tab. 3.16: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **3M** in  $\text{CDCl}_3$
- Tab. 3.17: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **3MN** in  $\text{CDCl}_3$
- Tab. 3.17.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **3MN** in  $\text{CDCl}_3$
- Tab. 3.17.2: Ergebnisse der Elementaranalyse von **3MN**
- Tab. 3.18: Ergebnisse der Elementaranalyse von **2MS**
- Tab. 3.19: Ergebnisse der Elementaranalyse von **2MHA**
- Tab. 3.20: Ergebnisse der Elementaranalyse von **GDPPD**
- Tab. 3.21: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums der analogen Goldverbindung des isopropylidengeschützten Thioadenosins **GTAdA** in  $\text{CDCl}_3$

## Abkürzungsverzeichnis

9-Et-G	9-Ethylguanin
ATP	Adenosintriphosphat
BSA	Bovines Serumalbumin
bpy	2,2'-Bipyridin
cod	1,5-Cyclooctadien
cp*	1,2,3,4,5-penta-Cyclopentadien
CT-DNA	Kalbsthymus-DNA
d	Dublett
dach	1,2-Diaminocyclohexan
DBU	Diazabicycloundecen
DCM	Dichlormethan
DHFR	Dihydrofolatreductase
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
dmtp	5,7-dimethyl-[1,2,2]triazol[1,5-a]pyrimidin
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonucleinsäure: DNS)
dt	Dublett vom Triplet
dqtt	12-(1,4-dihydroquinoxalin-6-yl)-4,5,9,14-tetraaza- benzo[b]triphenylen
en	Ethylendiamin
ESI-MS	Elektrosprayionisation-Massenspektrometrie
Glc	Glucose
h	Stunden
HSA	Humanes Serumalbumin
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
IMes	1,3-dimesityl-4,5-dicyanoimidazol-2-yliden
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LC-MS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry (Flüssigchromatographie)
MeCN	Acetonitril
MeImi/Imi	Methylimidazol

NAD	Nicotinamidadenindinucleotid
NADP	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat
NHC	<i>N</i> -heterocyclische(s) Carben(e)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanz)
ppm	parts per million
ROS	reactive oxygen species
RT	Raumtemperatur
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonucleinsäure)
s	Singulett
t	Triplett
TBAHS	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
td	Triplett vom Dublett
Tf	Transferrin
THF	Tetrahydrofuran
tpy	Terpyridin
tht	Tetrahydrothiphen
q	Quartett

## Kurzzusammenfassung

Saccharide, oder auch Kohlenhydrate, und *N*-heterocyclische Carbene stellen jeder für sich eine faszinierende Verbindungsklasse mit vielseitiger Chemie und Anwendbarkeit dar. Besonders letztere bieten ein breit gefächertes Spektrum an Einsatzmöglichkeiten, dass es nicht verwundert, dass das Interesse an der Synthese ganzer Bibliotheken modifizierter *N*-Heterocyclen, speziell *N*-heterocyclischer Carbene stetig wächst. Ihre Koordination mit Metallkomplexen, die Ruthenium, Rhodium und Iridium beinhalten, ist dabei von besonderem Interesse im Hinblick auf ihre Verwendung als Zytostatika.

Kohlenhydrate finden in der Naturstoffchemie bereits seit einigen Jahrzehnten Anwendung als Bausteine in der Synthese zur Nachbildung von in der Natur vorkommenden hochkomplexen Molekülstrukturen. Auf dieser Grundlage sollen die Produkte solcher Synthesen einerseits zum besseren Verständnis der biochemischen Prozesse beitragen, andererseits soll das dabei gewonnene Wissen dazu genutzt werden, potentiell wirksame Arzneistoffe zu entwickeln. Viele Naturstoffe, wie z.B. Aminosäuren und Proteine, beinhalten *N*-Heterocyclen und zuckerähnliche Grundgerüste bzw. bestehen aus Verbindungen beider. Diese finden sich auch im menschlichen Organismus wieder. Erste Versuche *N*-heterocyclische Carbene mit Kohlenhydraten und Metallkomplexen zu vereinen, um neuartige, potentiell zytotoxische Komplexverbindungen zu produzieren, wurden von T. Nishioka und seinen Mitarbeitern erfolgreich durchgeführt. Die dabei entstandenen Kohlenhydratcarbenmetallkomplexe stellen jedoch nicht die einzige Möglichkeit dar. Kohlenhydrate können an ihren funktionellen Gruppen auf verschiedenste Weise modifiziert und funktionalisiert werden. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese modifizierter Glucose-, Fructose- und Maltoseverbindungen, sowie deren weitere Funktionalisierung durch Reaktion mit Methylimidazol, um sie daraufhin mit unterschiedlichen Metallkomplexen zum entsprechenden Carben zu koordinieren. Zusätzlich wurden die Verbindungen im Hinblick auf ihre Reproduzierbarkeit bereits bekannter Synthesewege untersucht, Versuche zu deren Optimierung durchgeführt und einige neue Methoden für ihre Darstellung entwickelt. Hierdurch ist es gelungen neuartige, zuckerhaltige Carbenmetallkomplexe zu isolieren und spektroskopisch und kristallographisch zu charakterisieren. Darüber hinaus wurden weitere Verbindungsklassen, wie Zuckerphosphinite, Zuckersuccinimide und Zuckerhydroxylamine modifizierter Glucose- und Maltosederivate, Zuckercyanide/-amide, sowie einige Nucleosidderivate des Adenosins bezüglich der experimentellen Zugänglichkeit, Reproduzierbarkeit und Funktionalisierbarkeit untersucht.

# Inhaltsverzeichnis

## Abbildungsverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Carbene	1
1.1.1. Struktur und elektronische Eigenschaften von Carbenen	1
<b>1.2. <i>N</i>-heterocyclische Carbene</b>	<b>2</b>
1.2.1. Struktur und elektronische Eigenschaften <i>N</i> -heterocyclischer Carbene	2
1.2.2. Bekannte Beispiele	3
1.2.3. Anwendung von NHCs als Liganden in Komplexen	5
<b>1.3. <i>N</i>-heterocyclische Verbindungen in der Natur</b>	<b>7</b>
1.3.1. Definition und in der Natur vorkommende Stoffklassen	7
1.3.2. Keppler-Typ Übergangsmetallkomplexe mit <i>N</i> -Heterocyclen	10
1.3.3. Anwendungen von Übergangsmetallkomplexen mit <i>N</i> -Heterocyclen in der Behandlung von Krebserkrankungen	12
1.3.4. Derivate des Keppler-Typs und ihre zytotoxischen Eigenschaften	16
1.3.5. Neuartige, medizinisch potentiell nutzbare Silber-, Gold-, Platin- und Palla- dium-NHC-Komplexe - eine kurze Übersicht aktueller Forschungsergebnisse	18
<b>1.4. Kohlenhydrate</b>	<b>21</b>
1.4.1. Allgemein	21
1.4.2. Glucosemetabolismus	21
<b>1.5. Kohlenhydrate in der metallorganischen Chemie</b>	<b>23</b>
1.5.1. Medizinische Anwendung von Metallkomplexbkohlenhydratverbindungen	

1.5.2. Anwendungen von <i>N</i> -heterocyclischen Carbenkohlenhydratverbindungen in der metallorganischen Chemie	26
<b>2. Hintergrund der Zielsetzung</b>	<b>28</b>
2.1. Warum Saccharide?	28
2.1.1. Tumormetabolismus	28
2.1.2. Krebs - die „Volkskrankheit“ - eine kurze Übersicht	29
<b>3. Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>32</b>
<b>3.1. Synthese von Glucose-substituierten NHC-Komplexen</b>	<b>32</b>
3.1.1. Glucose-substituierte NHC-Komplexe mit Acetylschutzgruppen: Geplanter Reaktionsweg	32
3.1.2. Synthese des Precursors 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid	34
<b>3.1.3. Synthese von Glucose-substituierten NHC-Metallkomplexen</b>	<b>40</b>
3.1.3.1. Synthese von 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)- imidazolium Silberbromid	40
3.1.3.2. Route 1: Koordination von 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid mit [RuCl <sub>2</sub> (p-cymol)] <sub>2</sub> und [RhCl <sub>2</sub> (cp*)] <sub>2</sub>	43
3.1.3.3. Route 2 und 3: Koordination von 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- Glucopyranosyl)imidazoliumbromid mit [RuCl <sub>2</sub> (p-cymol)] <sub>2</sub> , [RhCl <sub>2</sub> (cp*)] <sub>2</sub> und [RhCl(cod)] <sub>2</sub>	44
3.1.3.4. Koordination von 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)- Imidazoliumbromid mit K <sub>2</sub> PtCl <sub>4</sub> und [AuCl(SMe) <sub>2</sub> ]/[AuCl(tht)]	54
<b>3.1.3.5. Zusammenfassung</b>	<b>60</b>
<b>3.1.4. Entschützte Glucose-substituierte NHC-Metallkomplexe</b>	<b>62</b>
3.1.4.1. Route 1: Entschützreaktion ausgehend vom jeweils acetylgeschützten Komplex	62
3.1.4.2. Route 2: Entschützreaktion ausgehend vom acetylgeschützten Precursor 1-methyl -3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)-	

Imidazoliumbromid	63
3.1.4.3. Route 3: Entschützreaktion mittels einer Eintopfsynthese	72
3.1.4.4. Route 4: Entschützreaktion ausgehend von 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-hydroxy-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid	73
<b>3.1.5. Glucose-substituierte NHC-Komplexe mit Benzoylschutzgruppen</b>	<b>76</b>
<b>3.1.6. Glucose-substituierte NHC-Komplexe mit Pivaloyschutzgruppen</b>	<b>83</b>
<b>3.2. Fructose-substituierte NHC-Komplexe</b>	<b>85</b>
3.2.1. Fructose im menschlichen Organismus	85
3.2.2. Medizinische Anwendungen von Fructosederivaten	86
3.2.3. Fructose-substituierte NHC-Komplexe mit Ethylbromid als Spacer: Herstellung des Precursors	89
3.2.4. Koordination von Metallkomplexen mit dem Fructose-substituierten NHC-Ethylbromid-Precursor	95
3.2.5. Fructose-substituierte NHC-Komplexe mit Ethylchlorid als Spacer: Herstellung des Precursors	96
<b>3.3. Maltose-substituierte NHC-Komplexe</b>	<b>101</b>
3.3.1. Medizinische Anwendungen von Maltosederivaten	101
3.3.2. Synthese des Precursors 1-methyl-3-(2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl-Maltosyl)imidazoliumbromid	102
3.3.3. Synthese von Maltose-substituierten NHC-Metallkomplexen	108
3.3.4. Synthese alternativer Maltoseprecursor und weitere Umsetzungen mit Metallkomplexen	109
<b>3.4. Zuckersuccinimide und -hydroxylamine</b>	<b>115</b>
3.4.1. Herstellung von Glucosesuccinimid und -hydroxylamin	116
3.4.2. Herstellung von Maltosesuccinimid und -hydroxylamin	120
<b>3.5. Zuckerphosphinite</b>	<b>124</b>
3.5.1. Synthese des Precursors 1,2;5,6-di-O-isopropyliden-3-O-(diphenylphosphino)- $\alpha$ -Glucofuranose	126



3.5.2. Koordination von 1,2;5,6-di-O-isopropyliden-3-O-(diphenylphosphino)- $\alpha$ - Glucofuranose mit den Goldkomplexen [AuCl(tht)] und [AuCl(SMe) <sub>2</sub> ]	128
3.5.3. Synthese des Precursors Methyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -Glucopyranose	132
3.5.4. Koordination von Methyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -Glucopyranose mit den Metallkomplexen [PdCl <sub>2</sub> (NC <sub>7</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ], [AuCl(tht)] und [RhCl(cod)] <sub>2</sub>	132
<b>3.6. Nucleoside und Nucleosidderivate</b>	<b>136</b>
3.6.1. Natürliches Vorkommen und medizinische Anwendungen	136
3.6.2. Weitere medizinische Anwendungen ihrer Derivate	137
3.6.3. Synthese von 8-Bromadenosin und 8-Thioadenosin	138
3.6.4. Synthese geschützter Derivate von 8-Bromadenosin und 8-Thioadenosin	142
3.6.5. Koordination des geschützten 8-Thioadenosins mit den Goldkomplexen [AuCl(tht)] und [AuCl(SMe) <sub>2</sub> ]	143
<b>3.7. Zuckerisocyanide</b>	<b>147</b>
3.7.1. Herstellung und medizinische Anwendungen	147
3.7.2. Synthese des Precursors Glucoseisocyanid	148
3.7.3. Methoden zur Herstellung eines geeigneten Precursors auf Basis eines Glucoseamidderivates	149
<b>4. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>153</b>
<b>Experimenteller Teil</b>	<b>166</b>
<b>Daten zur Röntgenstrukturanalyse</b>	<b>219</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>222</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Carbene

### 1.1.1. Struktur und elektronische Eigenschaften von Carbenen

Carbene sind Derivate des zweibindigen Kohlenstoffs. Sie beinhalten zwei nichtbindende Elektronen, die entweder gepaart (Singulett) oder ungepaart (Triplett) vorliegen können. Das Kohlenstoffatom besitzt dabei die Formalladung + II, ähnlich der Isonitrile oder dem Kohlenstoffmonoxid.

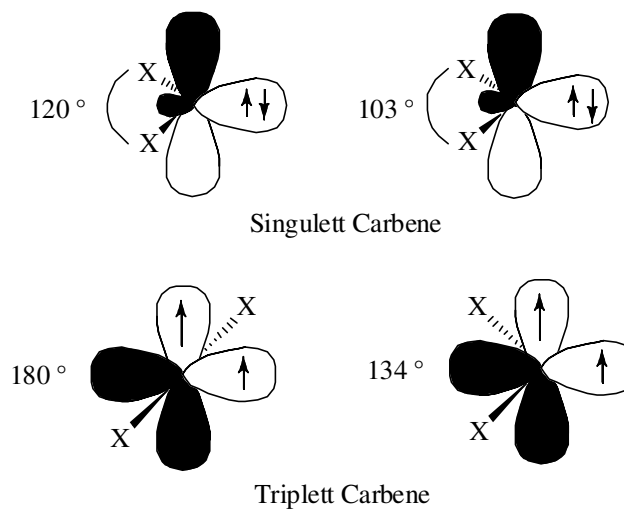


Abb. 1.1.1.1: Elektronenkonfiguration im Singulett- und Triplettzustand eines Carbens

Im Falle des Singulett Carbens befinden sich die Elektronen im sp<sup>2</sup>-Hybridorbital, am Kohlenstoff bleibt ein unbesetztes p<sub>z</sub>-Orbital zurück. Beim Triplettzustand ist ein Elektron im p<sub>y</sub>-Orbital lokalisiert, das andere im p<sub>z</sub>-Orbital.

Die Energiedifferenz zwischen Singulett und Triplett ist meist gering. Bestimmte Substituenten, wie z.B. π-Donorsubstituenten, stabilisieren den Singulettzustand. Sie donieren Elektronendichte ins unbesetzte p-Orbital am Carbenkohlenstoff und senken so dessen Elektrophilie. Die nichtbindenden Elektronen werden dabei mit steigendem s-Charakter stabilisiert und die C-X Bindungen erhalten so einen zusätzlichen p-Charakter, was einen kleineren X-C-X Bindungswinkel zur Folge hat und eine vergrößerte C-X Bindungslänge.

Kombinierte, starke π- und σ-Donorsubstituenten können ein Carben im Singulettzustand stabilisieren und für eine nucleophile Reaktivität sorgen. Umgekehrt verstärken stark elektronen-

ziehende Substituenten die Elektrophilie des Carbens zusätzlich. Singulettcarbene lassen sich auch mittels sterischer Einflüsse generieren.

## 1.2. N-heterocyclische Carbene

### 1.2.1. Struktur und elektronische Eigenschaften N-heterocyclischer Carbene

Im Jahre 1991 wurde von Arduengo das erste freie Carben synthetisiert (IAd). Er entdeckte, dass Carbene elektronegative Atome mit freien Elektronenpaaren als Substituenten enthalten und aufgrund der vorhandenen Aromatizität sehr stabile Systeme ausbilden. Einerseits donieren die freien Elektronenpaare in das unbesetzte p-Orbital des Carbenkohlenstoffs und reduzieren so dessen Elektrophilie, andererseits zieht das elektronegative Stickstoffatom Elektronendichte aus diesem heraus und verringert somit dessen Nucleophilie, eine Kombination aus -I/+M-Effekt, der sogenannte Push-Pull Effekt. <sup>[1]</sup>

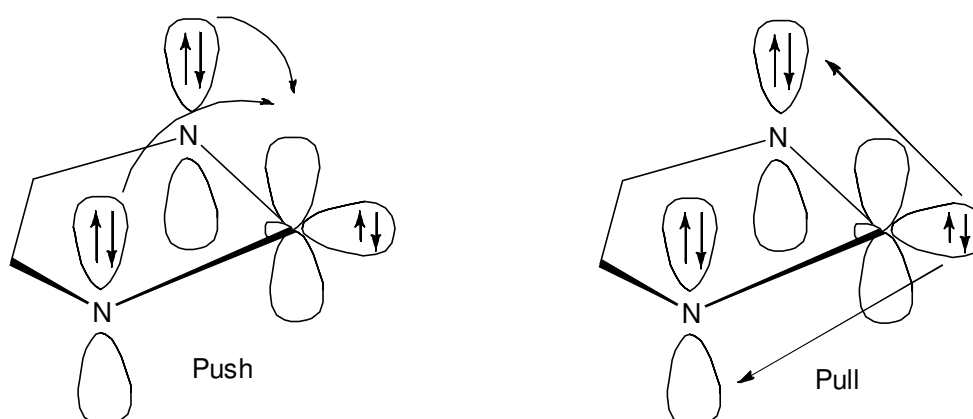


Abb. 1.2.1.1: Push-Pull Effekt

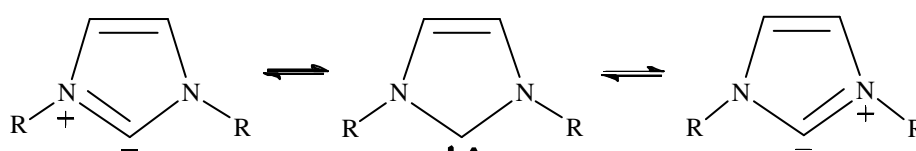


Abb. 1.2.1.2: Resonanzstabilisierung beim Push-Pull Effekt

Wenn sich  $\pi$ -Systeme bilden, entstehen gemäß der Hückelregel besonders stabile Carbene durch Resonanzstabilisierung. Bei den meisten Arduengocarbene sind es Stickstoffatome, die die  $\pi$ -Bindung ausbilden. <sup>[2]</sup>

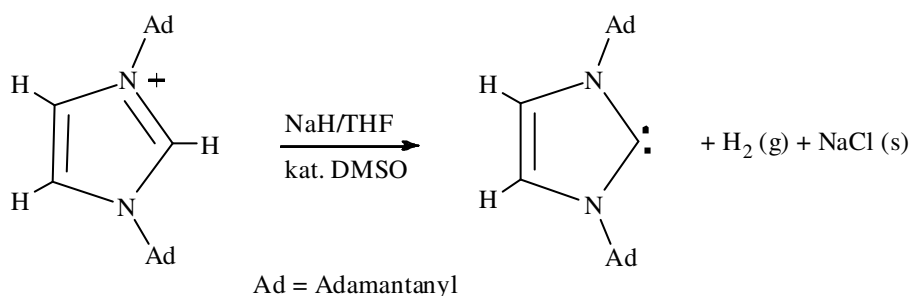


Abb. 1.2.1.3: Synthese des ersten stabilen Carbens (IAdH<sub>2</sub> bzw. IAd aus IAdH<sup>+</sup>) nach Arduengo <sup>[2]</sup>

Cyclische Strukturen favorisieren den Singulettzustand, damit das Carbenkohlenstoffatom so ein sp<sup>2</sup>-ähnliches Arrangement ausbilden kann. Dies spiegelt sich auch in den Bindungslängen der C-N Bindungen wider, welche zwischen dem des korrespondierenden Imidazoliumsalzes (IAdH<sup>+</sup> = 1.33 Å) und dem des kohlenstoffgesättigten Analogons (IAdH<sub>2</sub> = 1.49 Å), explizit bei 1.37 Å, liegen. Die C-N Bindungen weisen also einen partiellen Doppelbindungscharakter auf. Es ist jedoch nicht zwingend notwendig, dass sich zwei Stickstoffe direkt neben dem Carbenzentrum befinden, um dieses zu stabilisieren.

## 1.2.2. Bekannte Beispiele

Generell sind NHCs mit Heteroatomen aufgrund ihres partiellen aromatischen Charakters sehr viel stabiler. Carbene mit Schwefel und Sauerstoff sind dabei synthetisch durchaus zugänglich, ebenso wie eine relativ junge Klasse cyclischer (alkyl) (amino) Carbene, sogenannte CAACs mit nur einem Stickstoffatom, entwickelt von Bertrand und seinen Mitarbeitern. <sup>[3]</sup>

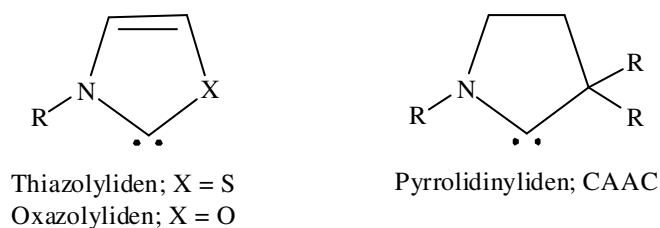


Abb. 1.2.2.1: Heteroaromatische NHCs mit Schwefel und Sauerstoff (links); cyclische (alkyl) (amino) Carbene (CAACs; rechts)

Es existieren jedoch auch mesoionische, „abnormale“ Carbene, bei denen sich das Carbenzentrum an alternativer Position zu C<sup>2</sup> (Carbenkohlenstoffatom) befindet, welche keine Resonanzstrukturen aufweisen. Sie donieren mehr Elektronendichte als ihre „normalen“ Analoga und zeigen stark unterschiedliche Eigenschaften. <sup>[4,5]</sup> Weiterhin existieren

mittlerweile sogenannte Remote NHCs, bei denen das Carbenkohlenstoffatom nicht benachbart zu einem Stickstoffatom lokalisiert ist.

Folglich beeinflussen die Größe, die Art der Liganden und das Substitutionsmuster eines *N*-Heterocyclus die Eigenschaften des Carbens in großem Maße, aber unter anderem auch dadurch, welcher Zustand bevorzugt eingenommen wird. Liganden mit -I-Effekt senken das nichtbindende  $\sigma$ -Orbital energetisch ab, sodass der Singulettzustand eingenommen wird. Liganden mit +I-Effekt erzeugen eine Energiedifferenz zwischen  $\sigma$ - und  $p_{\pi}$ -Orbital, was den Triplettzustand begünstigt. <sup>[6]</sup> Die Reaktivität und Eigenschaften der jeweiligen Carbene werden durch die Spinmultiplizität des Grundzustandes bestimmt, welcher durch oben genannte Effekte beeinflusst wird.

Fünfringe repräsentieren weiterhin noch den größten Anteil an NHCs, mittlerweile existieren aber auch kleinere oder größere Ringstrukturen, wie z. B. *N,N'*-diamidocarbene (DACs). Diese besitzen eine erhöhte sterische Abschirmung wegen des größeren  $N^1-C^2-N^3$  Bindungswinkels, welcher die Stickstoffatome effektiv näher an das Carbenzentrum drückt, was gleichzeitig elektronische Konsequenzen nach sich zieht und somit eine sehr stabile Substanzklasse darstellt.

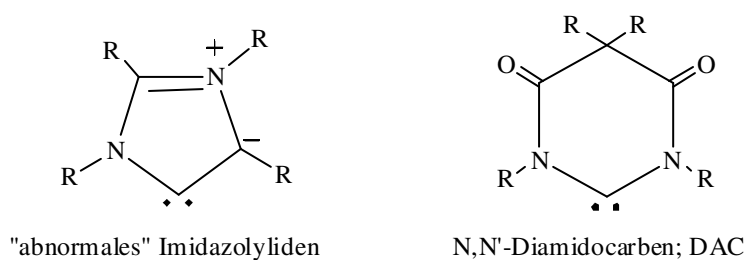


Abb. 1.2.2.2: Struktur abnormaler NHCs (links); größere Ringstrukturen am Beispiel von Diamidocarbenen (DACs; rechts)

Aufgrund ihrer Eigenschaft als  $\sigma$ -Donoren zu agieren, binden NHCs an ein breites Spektrum von metallischen und nichtmetallischen Komponenten. Ihre hohe Stabilität und die Fähigkeit die Struktur und Reaktivität des entstehenden Komplexes maßgeblich zu beeinflussen, erklärt warum NHCs ein wachsendes Interesse auf sich ziehen. Durch einfache Variationen am Edukt, sprich dem jeweiligen Imidazoliumsalz, lassen sich ganze Bibliotheken für die entsprechend gewünschte Anwendung erzeugen. <sup>[7,8]</sup> Der direkt benachbarte Substituent übt hierbei einen großen Einfluss auf die sterische Umgebung, sowie auf die elektronischen Eigenschaften aus.

### 1.2.3. Anwendung von NHCs als Liganden in Komplexen

NHCs eignen sich hervorragend für die Koordination größerer Ligandensysteme, wie bei dem von Arduengo dargestellten Carben mit sperrigen Adamantylsubstituenten, welche eine gewisse kinetische Stabilität gewährleisten, wodurch Dimerisierungen zum korrespondierenden Olefin verhindert werden können (Wanzlick-Gleichgewicht).<sup>[9][10]</sup> Ausschlaggebender Faktor im Gegensatz zu den „klassischen“ Carbenen ist jedoch die elektronische Stabilisierung durch die Stickstoffatome (s. Abb. 1.2.1.2).

Carbene finden heute weit verbreitet Anwendung, da sie sehr vielseitig einsetzbar sind, aber besonders großer Beliebtheit erfreuen sie sich im Bereich der Komplexchemie, im Speziellen bei der Synthese von Metallkomplexen mit einem (oder mehreren) *N*-heterocyclischen Carben(en) als Ligand(en). Erste Komplexe wurden von Wanzlick<sup>[9]</sup> und Öfele<sup>[10]</sup>, die zeitgleich unabhängig voneinander das Imidazol-2-yliden synthetisierten, mit Hg(II)- und Cr(0)-Koordination im Jahr 1968 dargestellt. Das verwendete NHC doniert Elektronendichte ins  $\sigma$ -akzeptierende Orbital des Übergangmetalls. Diez Gonzales und Nolan<sup>[11]</sup>, sowie Cavallo und seine Mitarbeiter<sup>[12]</sup> haben die dabei auftretenden Effekte genauer untersucht. Die  $\pi$ -Rückbindung übt hierbei einen gleichermaßen großen Einfluss aus ( $\pi$ -Rückbindung vom Übergangsmetall ins p-Orbital des Carbens und  $\sigma$ -Donierung vom Carben-p-Orbital), wobei die  $\pi$ -Donierung den größeren Stellenwert einnimmt.<sup>[13]</sup> Es existieren diverse Synthesemöglichkeiten zum Erhalt von Metall-NHC-Komplexen, die in Abbildung 1.2.3.1 dargestellt sind.

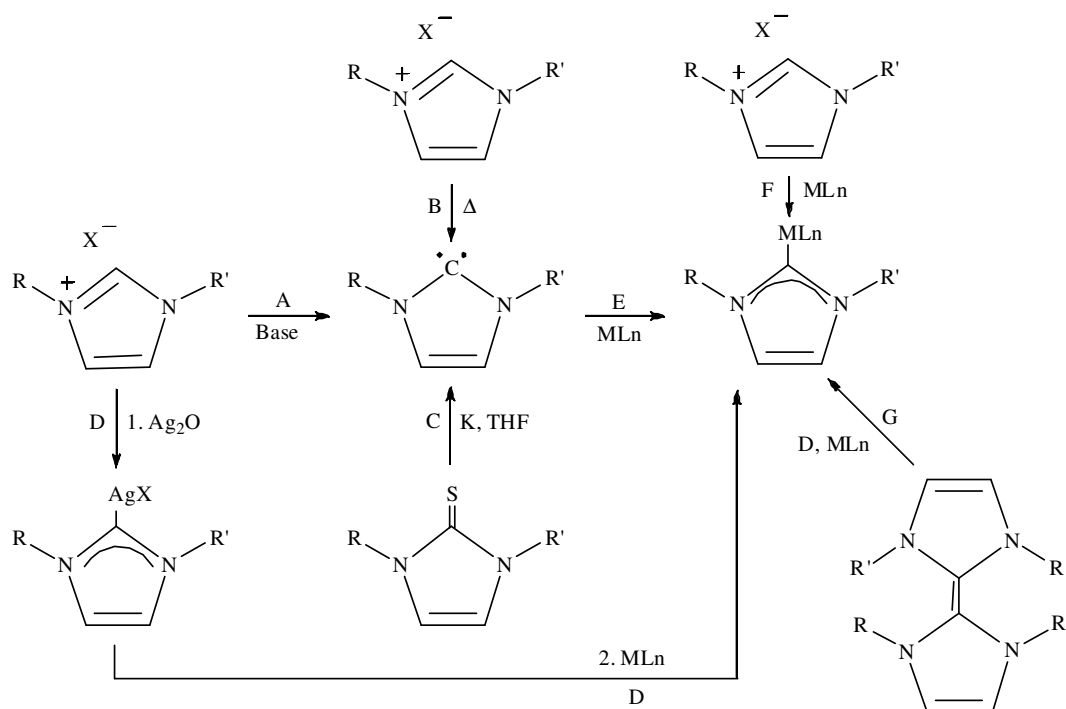


Abb. 1.2.3.1: A - Deprotonierung; B - thermische  $\alpha$ -Eliminierung; C - Red. von Thioharnstoffderivaten; D - Transmetallierung; E, F, G - *in situ* Carbenherstellung durch Abfangen mit einem Metallkomplex und Umsetzung zum Metall-NHC-Komplex <sup>[1,14,15,16,17,18]</sup>

Heutzutage ist die Transmetallierung die meist gewählte Syntheseroute. So übertragen Silber-, Kupfer- oder Quecksilber-NHC-Komplexe ihre(n) Liganden auf andere Metalle. Dazu ist kein Katalysator oder anderes Mittel notwendig, um die Reaktion zu aktivieren, denn Triebkraft dieser Reaktion ist die Entstehung eines schwerlöslichen Halogenids. Zur Deprotonierung und zum Abfangen des gebildeten Carbens wird eine silberhaltige Base wie Ag<sub>2</sub>O verwendet. <sup>[19]</sup> Bisher finden NHCs größtenteils immer noch Anwendung in der homogenen Katalyse, z. B. bei der Ir- und Ru-katalysierten Hydrierung <sup>[20]</sup>, der Au-katalysierten Aktivierung von  $\pi$ -Bindungen <sup>[21]</sup>, der Rh- und Pt-katalysierten Hydrosilylierung <sup>[22]</sup>, wobei die experimentell am ausgiebigsten untersuchte Art von katalytischen Reaktionen das Cross Coupling <sup>[23,24,25,26]</sup> und die Ru-katalysierte Olefinmetathese darstellen <sup>[27]</sup> und bei dieser mittlerweile der Hoveyda-Grubbs Katalysator der zweiten Generation Verwendung findet (Nobelpreis im Jahr 2005).

## 1.3. N-heterocyclische Verbindungen in der Natur

### 1.3.1. Definition und in der Natur vorkommende Stoffklassen

N-heterocyclische Carbene stellen eine spezielle Klasse der Heterocyclen dar. Allgemein handelt es sich bei Heterocyclen um ringförmige, organische Verbindungen, deren Gerüst neben Kohlenstoffatomen mindestens noch ein weiteres anderes Element enthält. Ein Ringgerüst kann dabei aus ein oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen bestehen. Am häufigsten verbreitet sind Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, wobei die jeweiligen Verbindungen noch in unterschiedlichen Sättigungsgraden vorliegen können.

Erste Heterocyclen wurden in Form von Naturstoffen entdeckt, z. B. das Morphin im Jahr 1806 von Sertürner. Die Summenformel konnte jedoch erst 42 Jahre später deklariert werden und die endgültige Strukturaufklärung fand 77 Jahre später nach der Entdeckung statt. <sup>[28]</sup> Die erste Synthese eines Heterocyclen erfolgte 1877 durch W. Ramsay, indem er Acetylen und Blausäuregas durch ein rotglühendes Rohr leitete und somit Pyridin erzeugte. <sup>[29]</sup>

Heterocyclen treten weit verbreitet in der Natur auf. Sie erfüllen wichtige Funktionen in biologischen Prozessen. Coenzyme wie NAD, NADP und ATP bestehen aus Heterocyclen als Grundgerüst.

Aminosäuren gehören zwar nicht zu den Heterocyclen, jedoch beinhalten drei der zwanzig im Körper vorkommenden Aminosäuren einen Heterocyclen: Prolin, Histidin und Tryptophan.

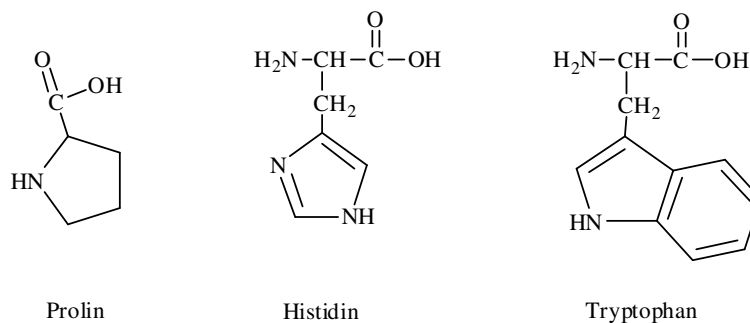


Abb. 1.3.1.1: Strukturen der heterocyclischen Aminosäuren Prolin, Histidin und Tryptophan

Aminosäuren besitzen mindestens einen Carboxylrest und eine Aminogruppe oder eine substituierte Aminogruppe. Aufgrund der Stellung des Aminorestes zur Carboxylgruppe können die Aminosäuren wiederum in weitere Gruppen aufgeteilt werden.



Es gibt proteinogene, kanonische und nicht kanonische Aminosäuren, wobei zwanzig der proteinogenen Aminosäuren zu den kanonischen Aminosäuren zählen und alle anderen Aminosäuren zu den nicht kanonischen.

Eine weitere Klasse organischer, heterocyclischer Verbindungen bilden die Purine (Adenin, Guanin, Xanthin, Hypoxanthin) bzw. Pyrimidine (Cytosin, Thymin, Uracil), die Grundbausteine der DNA und RNA. Purine und Pyrimidine werden vom menschlichen Organismus selbst hergestellt. Die DNA beinhaltet Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin, die über Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten werden, welche aber nur zwischen Adenin und Thymin oder Guanin und Cytosin gebildet werden können. Diese Wechselwirkung tritt zwischen zwei Einzelsträngen auf, denn die DNA ist eine sogenannte Doppelhelix.<sup>[30]</sup> In der Natur liegen die A-DNA, B-DNA und Z-DNA vor.

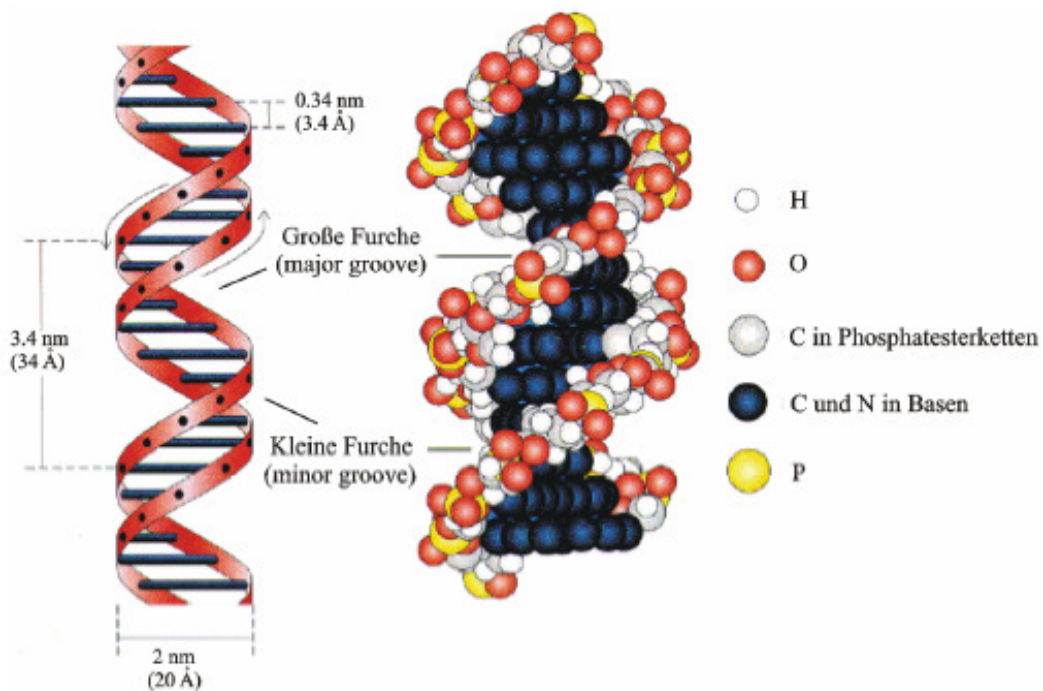


Abb. 1.3.1.2: Darstellung der B-DNA als ein Beispiel der möglichen Konformationen<sup>[31]</sup>

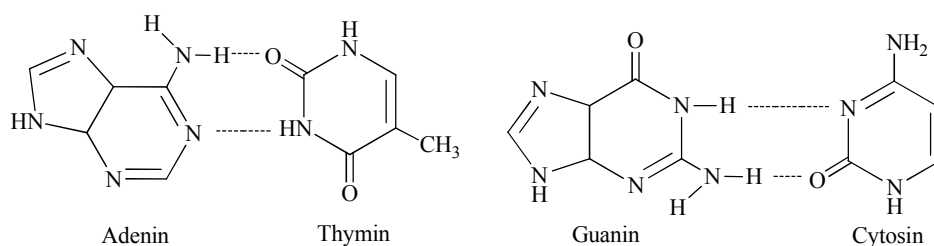
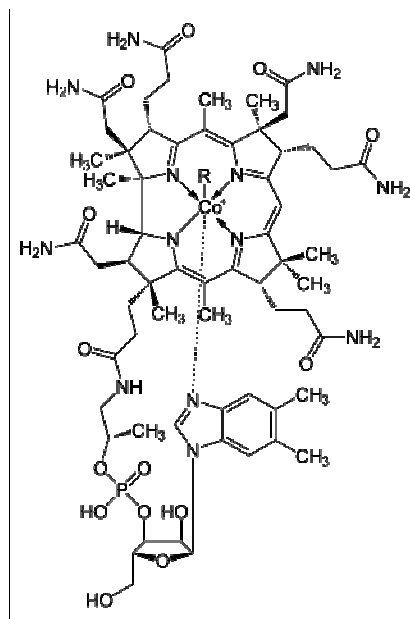


Abb. 1.3.1.3: Basenpaarung innerhalb der DNA

Somit ist die Möglichkeit von Komplexbildungen gewährleistet, wie sie zum Beispiel bei der Therapie mit Cisplatin genutzt wird. Dieses setzt sich an den N7-Stickstoff des Guanins und Adenins und verhindert dadurch den Zellstoffwechsel (Synthese neuer Stränge, Reparatur etc.), was letztlich zur Apoptose der Krebszelle führt. <sup>[32,33]</sup> Es entstehen Verknüpfungen innerhalb des DNA-Stranges und zwischen benachbarten DNA-Strängen.

Weiterhin zählen Cytochrome zu den heterocyclischen Verbindungen. Dies sind makrocyclische, farbige Proteine, die an wichtigen biologischen Prozessen beteiligt sind, wie der Photosynthese, der Zellatmung und dem Sauerstofftransport. Der wohl bekannteste Vertreter ist das Cytochrom P450, welches maßgeblich für den Sauerstofftransport im Körper verantwortlich ist. Dieses gehört zu einer Gruppe verschiedener Derivate des Porphyrins, die die unterschiedlichsten Metallionen komplexieren können, sogar sonst schwer zu komplexierende Metalle. Es entstehen thermodynamisch stabile, jedoch kinetisch labile Komplexe. Im Körper befinden sich über 60 Untertypen.

Cyanocobalamin, oder auch Vitamin B12, ist ein Produkt dieser Komplexbildung mit Cobalt durch den Corrinring im Inneren. Dieser Komplex ist sowohl thermodynamisch als auch kinetisch sehr stabil, jedoch so flexibel, dass Cobaltionen diverser Oxidationsstufen komplexiert werden können (Co(I), Co(II), Co(III)). <sup>[34]</sup> Die Flexibilität entsteht durch die Verdrillung des planaren Liganden. Das inaktive Cyanocobalamin wird im Körper zum aktiven Adenosylcobalamin (Coenzym B12) umgewandelt. Es tauchen aber noch andere Derivate von Cobalamin im menschlichen Körper auf, die an essentiellen Vorgängen beteiligt sind.



Coenzym B<sub>12</sub> (= AdoCbl): R = 5'-Desoxyadenosyl

Cyanocobalamin (= Vitamin B<sub>12</sub>): R = CN

Aquocobalamin (= Vitamin B<sub>12a</sub>): R = H<sub>2</sub>O

Hydroxycobalamin (= Vitamin B<sub>12b</sub>): R = OH

Methylcobalamin (= MeCbl oder MeB<sub>12</sub>): R = CH<sub>3</sub>

Abb. 1.3.1.4: Derivate von Cobalamin im menschlichen Organismus <sup>[35]</sup>

Letztlich seien noch natürliche Farb- und Geruchsstoffe genannt, die aus Heterocyclen aufgebaut sind: Indigo Tinctoria, Indigofera Arrecta, Indigofera Suffruticosa. Erhalten werden diese aus dem in der Natur vorkommenden Indican, ein farbloses Glucosid des Indoxyls. Dieses wird hydrolysiert, woraus gelbes Indoxyl entsteht, welches durch Oxidation zu dem zum Färben verwendeten blauen Indigo umgewandelt wird. <sup>[36]</sup>

### **1.3.2. Keppler-Typ Übergangsmetallkomplexe mit N-Heterocyclen**

Das fortschreitende Interesse an zytotoxisch wirksamen Übergangsmetallkomplexen zum Einsatz in der Krebsbehandlung wächst und gedeiht seit der Entdeckung von Cisplatin. Es ist das bisher wohl bekannteste und am häufigsten verwendete Zytostatikum gegen verschiedenste Krebsarten, darunter zum Beispiel Ovarial-, Hoden- oder Bronchialkarzinom. Seine geringe Löslichkeit erschwert jedoch den Einsatz in der klinischen Nutzung. Zusätzlich besitzt es eine Vielzahl an negativen Begleiterscheinungen. Es wirkt auf andere Organe, wie z. B. Nieren, Leber, Milz und Prostata stark zellschädigend und beeinträchtigt das zentrale Nervensystem. Ferner entwickeln Krebszellen mit fortlaufender Therapie Resistenzen gegen Cisplatin. Deshalb mussten innovative Ansätze getätigt werden, die zur Weiterentwicklung beitragen und es wurde eine große Anzahl neuartiger Übergangsmetallkomplexverbindungen entwickelt. Auf der Grundlage des Wirkmechanismus von Cisplatin steht das gezielte Design neuartiger Zytostatika, die ebenfalls selektiv zytotoxische Effekte auslösen können. Dafür stehen mehrere Möglichkeiten über Modifikation der/des Liganden, sowie der Auswahl des Metallzentrums zur Verfügung. Dazu sind verschiedene Ruthenium(III)- und Ruthenium(II)-Komplexe synthetisiert, isoliert und charakterisiert worden, die allesamt unterschiedliche Eigenschaften in Bezug auf ihre Wechselwirkung mit DNA oder anderen Biomolekülen besitzen. Zunächst sollen hier nun einige Ruthenium(III)-Komplexe genannt werden, die von Keppers Gruppe <sup>[37]</sup> und Mestroni und seinen Mitarbeitern <sup>[38]</sup> entwickelt wurden.

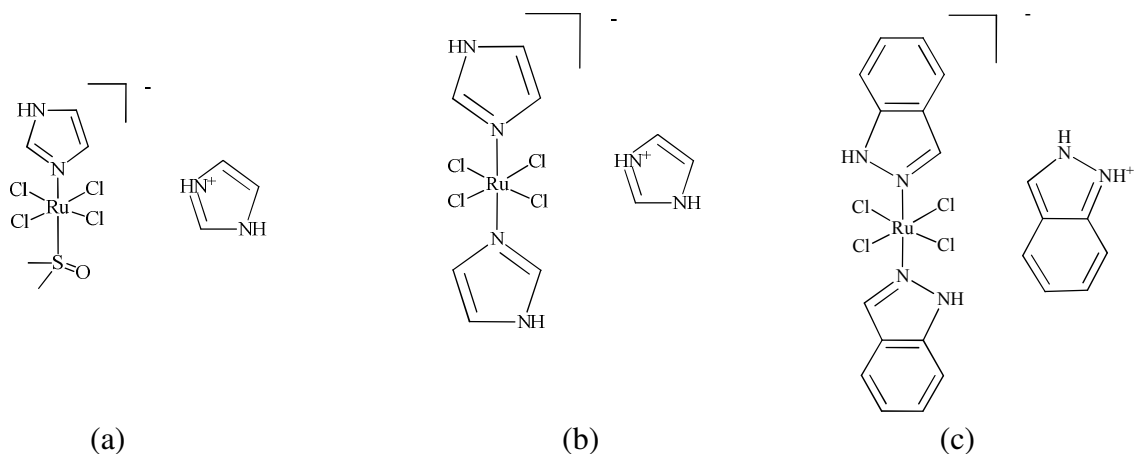


Abb. 1.3.2.1: NAMI-A (a: Imidazolium-*trans*-tetrachloro(dimethylsulfoxid)imidazolruthenium(III)) von Mestroni, ICR (b: *trans*-(bisimidazol)tetrachlororuthenat(III)) und KP1019 (c: *trans*-[tetrachlorobis(1H-indazol)]ruthenat(III)) von Keppler

Außerdem hat die Arbeitsgruppe um Mestroni weitere Ruthenium(III)-Komplexe auf Basis des Keppler-Typs ( $L^+(L_2RuCl_4)^-$ ) mit Modifikationen bezüglich der Imidazolliganden entwickelt. Hierzu wurden diese mit 5,7-dimethyl-[1,2,4]triazol[1,5-a]pyrimidin (dntp) ausgetauscht und zwei unterschiedliche Verbindungen mit jeweils einem verschiedenen Gegenion synthetisiert.<sup>[39]</sup> Jedoch wird aus beiden Komplexen dieselbe neutrale Aquaspezies erhalten (s. Abb. 1.3.2.2), bei der Ruthenium über das triazolische N(3) zum dntp koordiniert und das gebundene Wasser durch das pyrimidinische N(4) des dntp stabilisiert wird.

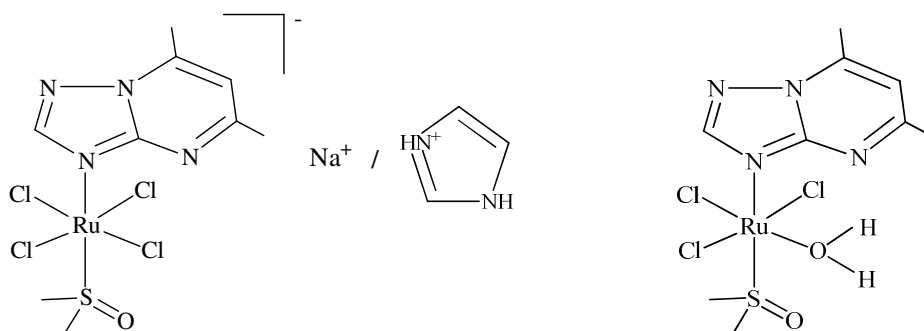


Abb. 1.3.2.2: (Hdntp)/(Na)[*trans*-RuCl<sub>4</sub>(dmso-S)(dntp)] (links) und [*mer*-RuCl<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)(dmso-S)(dntp)]\*H<sub>2</sub>O (rechts)

### 1.3.3. Anwendungen von Übergangsmetallkomplexen mit N-Heterocyclen in der Behandlung von Krebserkrankungen

ICR und KP1019 binden sehr fest an Apotransferrin, wobei ICR erst nach Hydrolyse der Chloride bindet. KP1019 bindet schneller als ICR und bevorzugt hierbei die Eisenbindungsstelle. NAMI-A (formell: New Antitumor Metastasis Inhibitor-A; A, weil es die erste Verbindung dieser Klasse ist) bindet ebenfalls erst nach Hydrolyse der Chloride an Bovines Serumalbumin (BSA). Aufgrund des großen Vorkommens von Albumin in menschlichen Blutzellen kann dieses Verhalten genutzt werden, um die NAMI/BSA-Addukte *in vivo* zu erzeugen oder sie als spezifische Träger für die Rutheniumkomplexe zu verwenden, sodass sie direkt zu den Krebszellen transportiert werden können.

Darauf aufbauend haben Keppler und seine Mitarbeiter ein allgemeines Modell für die Reaktion von Ruthenium(III)-Komplexen mit Proteinen entwickelt: <sup>[40]</sup>

1. Ruthenium verbleibt in der Oxidationsstufe +III
2. die Bindung ist kovalent und relativ fest
3. die Bindung geschieht meist an den Histidinresten
4. die Bindung bildet sich erst nach Substitution der Chloride aus

Mittlerweile hat die antimetastatisch wirkende Verbindung NAMI-A die klinische Phase I erfolgreich durchlaufen, die Phase II ergab jedoch nur limitierte Aktivität. KP1019 hat eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs in der klinischen Phase I gezeigt, wird aber aufgrund mangelnder Löslichkeit daraufhin nicht weiter untersucht, sondern es befindet sich mittlerweile sein leichter lösliches, analoges Natriumsalz KP1339 in klinischen Studien. <sup>[41]</sup>

Außerdem wurde der neuartige Ruthenium(II)-Komplex TLD1433 entwickelt, welcher sich nach erfolgreichem Abschluss der Phase I nun in Phase II für nichtmuskulär invasive Behandlung von Blasenkrebs mit photodynamischer Therapie (PDT) befindet (s. Abb. 1.3.3.1). <sup>[42]</sup>

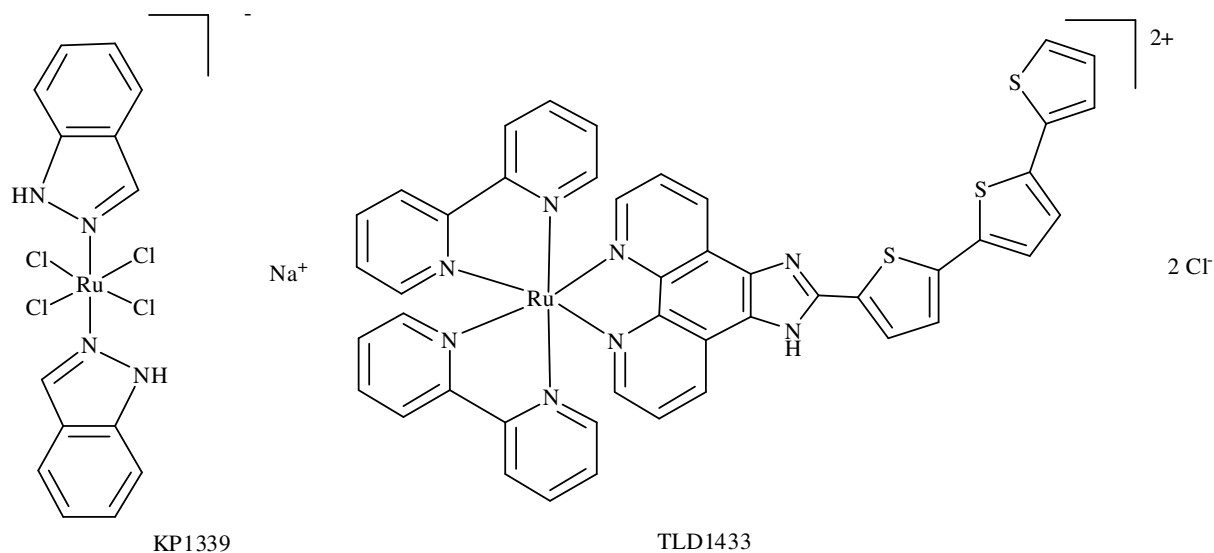


Abb. 1.3.3.1: Darstellung von KP1339 und dem neuartigen Photosensitizer TLD1433

Für den Komplex  $(\text{Hdmt})[\text{trans-RuCl}_4(\text{dms}\text{-S})(\text{dmt})]$  (s. Abb. 1.3.2.2, S. 11) ist festgestellt worden, dass er ähnliche Wirkung auf Krebszellen ausübt wie auch NAMI-A. Er inhibiert stark das Wachstum von Lungenmetastasen, wobei ihre Anzahl und ihr Gewicht um 80-85 % reduziert wurden. Ebenso reichert sich dieser Komplex zu 93 % im Blut an. Mittels Benutzung von dmt als Liganden ist es erstmals gelungen ein Hydrolyseprodukt auf Basis eines Keppler-Antitumormittel-Typs darzustellen, welcher aktiv ist.<sup>[39]</sup>

Weitere Modifikationen an Komplexen des NAMI-A- und ICR-Typs wurden von Muras Arbeitskreis durchgeführt.<sup>[43]</sup> Dabei tauschten sie die Imidazolgruppen durch Thiazolgruppen aus und untersuchten die erhaltenen Komplexe im Hinblick auf ihre Zytotoxizität und Bindungseigenschaften gegenüber Proteinen.

Die Komplexe  $[\text{TzH}][\text{trans-RuCl}_4(\text{Tz})_2]$  und  $[\text{TzH}][\text{trans-RuCl}_4(\text{dms}\text{-O})(\text{Tz})]^+(\text{dms}\text{-O})$  (Tz = Thiazol; dms = Dimethylsulfoxid) beispielsweise wiesen keinerlei Zytotoxizität auf und zeigten keine Wechselwirkungen mit DNA. Allerdings besitzen sie eine sehr starke Affinität an Serumalbumin zu binden. Außerdem sind die Imidazolgruppen bzw. das enthaltene DMSO gegen 2-Aminothiazol (L) ausgetauscht worden auf Basis des allgemeinen Keppler-Typs (vgl. Abb. 1.3.2.1, S. 11).<sup>[44]</sup> Dieser Komplex zeigte *in vivo* eine Antitumoraktivität gegenüber P388 Leukämiezellen.

Groessls Gruppe konnte zeigen, dass die Aktivität beider oben genannter Spezies auf der Reduktion des Metallzentrums beruht und die Reaktion durch die reduzierende Umgebung innerhalb des Tumors katalysiert wird.<sup>[45]</sup> Dazu haben sie ein Schema für diesen Reaktionsmechanismus aufgestellt, das in Abbildung 1.3.3.2 zu sehen ist.

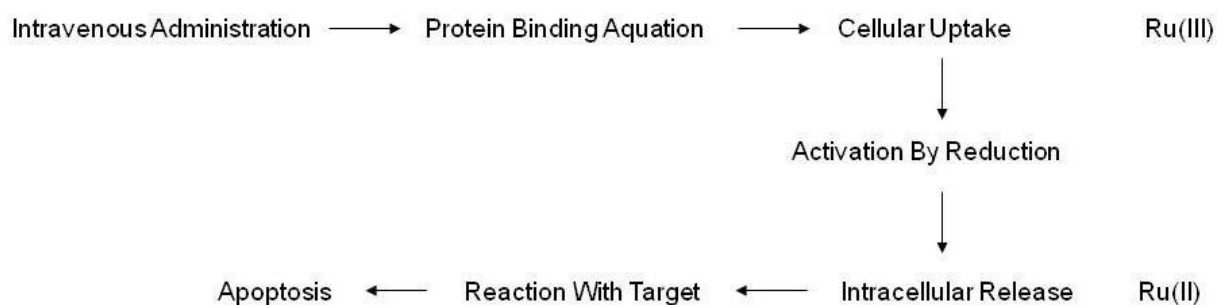


Abb. 1.3.3.2: Schematische Darstellung der Aktivierung des Ru(III)-Komplexes

Mit ESI-MS-Studien ist der Nachweis erbracht worden, dass KP1019 ein Transferrin bindet und dabei eine besonders hohe Affinität zur Eisenbindungsseite besitzt. So kann der Blutkreislauf als natürlicher Transportweg für den Komplex dienen und das im Blut vorhandene Albumin sorgt dafür, dass das Antitumormittel leichter in die Zelle aufgenommen werden kann oder als Reservoir für den Transferrinzyklus fungiert.

Bugarcics Gruppe <sup>[46]</sup> hat daher modifizierte bpy-Systeme verwendet, wie 2,2'-bpy-3,3'-diol oder andere Hydroxospezies, welche die Aktivität der Komplexe drastisch veränderten und sich in starkem Anstieg der Antitumoraktivität äußerten. Grund dafür ist die Tatsache, dass bpy-Derivate  $\sigma$ -Donoren, sowie  $\pi$ -Akzeptoren sind. Der Ligand zieht Elektronen aus dem Metallzentrum, macht es somit azider und erhöht gleichzeitig die positive Ladung, sodass außerdem die Ru-Cl Bindung labiler wird. Die beiden Komplexe  $[(\eta^6\text{-tha})\text{Ru}(\text{bpy})\text{Cl}]^+[\text{PF}_6]$  und  $[(\eta^6\text{-tha})\text{Ru}(\text{bpy}(\text{OH})\text{O})\text{Cl}]^+$  (tha = Tetrahydroanthracen) wurden auf Wechselwirkungen mit 9-Et-G (9-Ethylguanin) untersucht und zeigten dabei eine 90%ige Adduktbildung ( $[(\eta^6\text{-tha})\text{Ru}(\text{bpy})\text{Cl}]^+[\text{PF}_6]$ ) und eine 98%ige Adduktbildung ( $[(\eta^6\text{-tha})\text{Ru}(\text{bpy}(\text{OH})\text{O})\text{Cl}]^+$ ). Nur der Hydroxokomplex ist zytotoxischer gegenüber A2780 Eierstockkrebszelllinien als A549 Lungenkrebszelllinien, der einfache bpy-Komplex ist jedoch inaktiv gegenüber beiden Zelllinien. Die DNA-Schmelztemperatur weist mit beiden Komplexen lediglich eine Veränderung von +1 K auf.

Weitere modifizierte Rutheniumkomplexe  $[\text{Ru}(\text{Cl-tpy})(\text{en})\text{Cl}][\text{Cl}]$  und  $[\text{Ru}(\text{Cl-tpy})(\text{dach})\text{Cl}][\text{Cl}]$  (en = Ethylendiamin; tpy = Terpyridin; dach = 1,2-Diaminocyclohexan) von Lazić und Mitarbeitern zeigten ähnliches Verhalten gegenüber HSA (Humanes Serumalbumin) und Tf (Transferrin), wobei die Bindungsaffinität zum HSA deutlich stärker war als zum Transferrin, verglichen mit dem äquivalenten  $[\text{Ru}(\text{Cl-tpy})(\text{bpy})\text{Cl}][\text{Cl}]$ . Dies liegt vermutlich begründet darin, dass beim en- und dach-Komplex der Chloridligand leichter abgespalten werden kann. Beide Komplexe binden stark an CT-DNA, sowohl kovalent als

auch nichtkovalent, sprich sie wechselwirken über Intercalation. Darüber hinaus gehen sie sogar eine koordinative Bindung mit dem Imidazolring des Histidinrestes der DNA ein.

Mit Ausdehnung des Ligandensystems durch Einführen eines 4'-chlorophenyl-substituierten tpy-Liganden (Cl-Ph-tpy) zu [Ru(Cl-Ph-tpy)(en)Cl][Cl], [Ru(Cl-Ph-tpy)(bpy)Cl][Cl] und [Ru(Cl-Ph-tpy)(dach)Cl][Cl] zeigte deutlich, dass die biologische Aktivität solcher Rutheniumpolypyridylkomplexe von der Beschaffenheit des meridionalen Ligandensystems abhängig ist. <sup>[47]</sup> Durch Verwendung des Cl-Ph-tpy Liganden stieg die Antitumoraktivität noch weiter an. Folglich hängt die *in vitro* Aktivität maßgeblich davon ab wie lipophil ein Komplex ist bzw. wie hoch seine Hydrophobizität ist. <sup>[48]</sup>

Neueste Studien der Arbeitsgruppe von Zhang bedienen sich eines noch größeren Polypyridylligandens, dem sogenannten dqtt (12-(1,4-dihydroquinoxalin-6-yl)-4,5,9,14-tetraazabenzotriphenylen), zur Synthese verschiedenster Rutheniumkomplexe mit dem Ergebnis, dass diese in der Lage waren einige Proteinsynthesewege sowohl zu hemmen als auch zu beschleunigen und somit beispielsweise den programmierten Zelltod über den ROS-abhängigen, mitochondrialen Dysfunktionspfad (ROS-mediated mitochondrial pathway) einleiten können. <sup>[49]</sup>

Um zu beweisen, dass Proteine das main target von Ruthenium(II)-Komplexen sind, wurden Nanopartikel-Ru(II)-polypyridyl-Komplexe für die NIR-aktivierte Freisetzung eines Reagenzes, das DNA kovalent bindet, aufgebaut. Die Ruthenium(II)-Komplexe waren dabei von Liposomen umgeben und reduzierten das Tumorwachstum von Brustkrebszelllinien. <sup>[50,51]</sup> Aktive Metallkomplexverbindungen auf Basis bekannter, potentiell zytotoxischer Systeme mit nanotechnologischen Ansätzen zu verknüpfen bietet vielfältige Möglichkeiten hinsichtlich des Designs neuartiger, medizinisch nutzbarer Prodrugs. <sup>[52]</sup>

Zusätzlich eröffnet die Verwendung Ruthenium(II)-basierter, radiosensitiver Therapeutika (PDT: Photo Dynamic Therapy) in der Strahlentherapie momentan sehr interessante neue Möglichkeiten, sodass diese auch als photoaktive Chemotherapeutika genutzt werden könnten (vgl. TLD1433, Abb. 1.3.3.1, S. 13). <sup>[53]</sup>

Es sei hier lediglich erwähnt, dass Untersuchungen aus dem Jahre 2017 von Glazer und Mitarbeitern erste Erkenntnisse in diese Richtung lieferten. <sup>[54,55]</sup>

Durch die Bestrahlung mit Licht ist es möglich, den Komplex exakt in dem Gewebe zu aktivieren (PACT: Photo Activated Chemo Therapeutics), in dem er wirken soll. <sup>[56,57,58]</sup>

Dementsprechend ist die Überlegung die beiden Ansätze (PDT und PACT) zu kombinieren, um von beiden Wirkmechanismen möglicherweise synergistisch profitieren zu können. <sup>[59]</sup>



### 1.3.4. Derivate des Keppler-Typs und ihre zytotoxischen Eigenschaften

NAMI-A besitzt eine ganz eigene, besondere Fähigkeit, nämlich die, dass es zu verstärkter Verkapselung des Tumors beiträgt, sodass dieser unfähig wird Tumorzellen durch die Basalmembran frei zu geben und diese so durch den Blutkreislauf in andere Organe zu schleusen und somit zu metastasieren. <sup>[60]</sup> Dieses Erkenntnis bot weitere Möglichkeiten ähnliche Komplexe mit Osmium, Iridium und Rhodium zu entwickeln und zu versuchen sie in Bezug auf die antimetastatische Wirksamkeit zu optimieren.

Die innovativen Osmiumverbindungen zeigten jedoch nur geringe antiproliferative Eigenschaften bei *in vitro* Tests mit HT-29 (Darmkrebszellen) und SK-BR-3 (Brustkrebszellen). <sup>[61]</sup> Die Iridium(III)-Analoge  $[\text{ImH}](\text{trans})[(\text{DMSO}, \text{Im})\text{IrCl}_4]$  und  $[(\text{DMSO})_2\text{H}][\text{trans}(\text{DMSO})_2\text{IrCl}_4]$  des NAMI-A wurden auf ihre proteinbindenden und zytotoxischen Eigenschaften gegenüber TS/A (Maus-Brustkarzinom), HAT-1080 (Fibrosarcom) und MCF-7 (Brustkrebszellen) untersucht. Mittels Inkubation in Kalbsserumalbumin und anschließender UV/Vis-Spektroskopie konnte festgestellt werden, dass keine Interaktion mit DNA vorliegt. Auch die Zytotoxizitätsuntersuchungen zeigten ein ähnliches Ergebnis. Gründe dafür liegen vermutlich in der kinetischen Inertheit des Iridium(III), welches die für die biologische Aktivität notwendige Hydrolyse der Ir-Cl Bindung verhindert. Außerdem ist die Oxidationsstufe von +III sehr stabil, was mögliche Interaktion mit der Umgebung unterbinden könnte. <sup>[62]</sup>

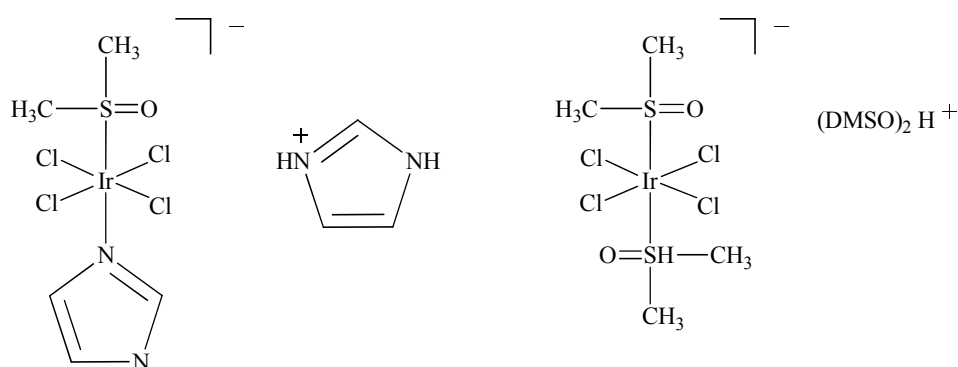


Abb. 1.3.4.1: Iridium-Analoga von NAMI-A:  $[\text{ImH}](\text{trans})[(\text{DMSO}, \text{Im})\text{IrCl}_4]$  (links);  
 $[(\text{DMSO})_2\text{H}][\text{trans}(\text{DMSO})_2\text{IrCl}_4]$  (rechts)

Entsprechende Rutheniumanaloga *mer,cis*- $[\text{RhCl}_3(\text{Me}_2\text{SO})_2(\text{NH}_3)]$  wurden mit Cisplatin als Referenz auf ihre zytotoxische Aktivität gegenüber A2780 (Eierstockkrebszelllinien), A2780/cp8 (Eierstockkrebszelllinien, cisplatinresistent), LoVo (Darmkrebszelllinien) und CaLu (Lungenkrebszelllinien) untersucht. Sie wiesen starke Aktivitäten, verglichen mit denen

des Cisplatins, mit  $IC_{50}$ -Werten im Bereich von 1.5-9.0  $\mu\text{M}$  auf. Für *mer,cis*- $[\text{RhCl}_3(\text{Me}_2\text{SO})_2(\text{Im})]$  lagen die Werte bei 6.7-70.0  $\mu\text{M}$ . Weitere Analoga wie *mer,cis*- $[\text{RhCl}_3(\text{Me}_2\text{SO})_2(\text{Me}_2\text{SO})]$ , *mer,cis*- $[\text{RhCl}_3(\text{Me}_2\text{SO})(\text{Im})_2]$  und  $\text{Na}[\textit{trans}\text{-RhCl}_4(\text{Me}_2\text{SO})_2]$  zeigten keinerlei zytotoxische Eigenschaften. <sup>[63,64]</sup>

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Rutheniumkomplexe, die *N*-Heterocyclen beinhalten, momentan die vielversprechendste Alternative im Gegensatz zu den herkömmlich verwendeten Platinverbindungen mit ihren zahlreichen Nebenwirkungen in der Krebstherapie, darstellen.

Wie beschrieben besitzt NAMI-A eine geringe Zytotoxizität und hat keinen Einfluss auf das Primärtumorwachstum. <sup>[65,66,67,68]</sup> KP1019 dagegen ist ein zytotoxisch wirksamer Komplex, welcher effektiv das Primärtumorwachstum hemmt, ganz besonders das von Dickdarmkrebszellen. <sup>[69]</sup> Erst kürzlich wurde sogar gezeigt, dass es antimetastatische Eigenschaften aufweist. <sup>[70]</sup> Jedoch sind beide Verbindungen sogenannte Prodrugs, was bedeutet sie sind in ihrer ursprünglichen Form nicht aktiv, sondern werden erst *in situ* in ihre aktive Form überführt (vgl. Abb. 1.3.3.2). <sup>[71]</sup> Dies geschieht beispielsweise durch Glutathion, Ascorbat oder Elektronentransferproteine in Gegenwart von NADH und roten Blutkörperchen im Blutkreislauf. <sup>[71,72,73]</sup>

Neueste Studien der Arbeitsgruppe von G. K. Gransbury aus dem Jahre 2016 beschäftigten sich nun genauer mit der Untersuchung des Redoxstatus in einem spezifischen Tumormodell und dessen Effekt auf den Metabolismus von Ru(III)-Komplexen. <sup>[74]</sup> Schnelles Tumorwachstum *in vivo* resultiert in unterentwickelten Vaskularitäten im Gewebe und erzeugt so Regionen mit reduzierender Umgebung. Normalerweise werden bei Angiogenese neue Blutgefäße ausgebildet, wovon auch bereits existierende Gefäße betroffen sind, die vergrößert und erweitert werden, sowie spiralförmige Fortsätze bis zu solch einem Ausmaß entstehen können, dass kein Sauerstoff-/Nährstofftransport und Abfallproduktabtransport mehr stattfinden kann. Das Tumorgewebe wird zunehmend azider und bildet eine hypoxische Umgebung in der vermehrt medikamentenresistente Proteine exprimiert werden, die den Tumor weniger anfällig für Apoptose machen und der durch den nun verlangsamten Zellzyklus nicht mehr gezielt von antiproliferativen Stoffen angegriffen werden kann. <sup>[75,76]</sup> Ebenso werden Diffusionsprozesse aufgrund der steigenden Distanz durch die Ausbildung der abnormen Strukturen verhindert. Aber gerade diese hypoxischen Bedingungen tragen dazu bei Ru(III)-Komplexe zu reduzieren und sie somit zu aktivieren.

Im Tumormodell übte die hypoxische Umgebung in verschiedenster Konzentration keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von NAMI-A aus, jedoch hatte sie starke Auswirkungen auf die Effektivität von KP1019.

Die vorangegangenen Beispiele zeigen, dass Übergangsmetallkomplexverbindungen mit *N*-Heterocyclen vielseitige Möglichkeiten und eine hohe Variabilität bezüglich ihrer Strukturen bieten und sich die damit einhergehende Wirksamkeit gegenüber unterschiedlicher Krebszelllinien sehr gut beeinflussen lässt.

### **1.3.5. Neuartige, medizinisch potentiell nutzbare Silber-, Gold-, Platin- und Palladium-NHC-Komplexe - eine kurze Übersicht aktueller Forschungsergebnisse**

Wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben, wurde durch mehrere Experimente bestätigt, dass NHC-Metallkomplexe die Fähigkeit besitzen als strukturell einzigartige Gerüste agieren zu können, indem sie spezifiziert Biomoleküle, die mit Auftreten von Krebs verbunden sind, angreifen. <sup>[77,78]</sup>

Obwohl Silber kein endogenes Metall im menschlichen Organismus ist, sind Silbersalze bereits seit Jahrhunderten als antimikrobielle und antiinflammatorische Reagenzien eingesetzt worden, da sie nur geringfügig toxisch für den Körper sind. Einige Silberverbindungen sind sogar sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zytotoxisch aktiv. <sup>[79,80,81]</sup> Insbesondere Silberkomplexe mit Benzimidazol- und Bisbenzimidazolgruppen wurden in den letzten Jahren ausgiebig untersucht, weil diese im Speziellen sehr bekannt für ihre Antitumoraktivität sind. <sup>[82,83,84]</sup> Daher hat eine Gruppe von M. Marinelli im Jahr 2016 ähnliche, mehrfach geladene Ag(I)-NHC-Komplexe mit 1,3-symmetrisch und 1,3-unsymmetrisch substituierten, zwitterionischen Imidazolen und Benzimidazolen synthetisiert, welche eine enorme zytotoxische Aktivität im Vergleich zu Cisplatin bewiesen haben (neunmal so potent). Aufgrund der schnellen Freisetzung des Silbermetallzentrums verlieren die entsprechenden Komplexe allerdings sehr schnell ihre Aktivität, was zur Zeit die größte Herausforderung beim Design innovativer Silber(I)-NHC-Komplexe darstellt. <sup>[85]</sup>

Gold(I)- und Gold(III)-Komplexe erregen weiterhin wachsendes Interesse wegen ihrer starken zytotoxischen Effektivität gegen eine Vielzahl von Krebszelllinien. <sup>[86-97]</sup> Sie besitzen eine derart große Flexibilität im Hinblick auf ihre Koordinationsmöglichkeiten, dass viele der

Mechanismen, die ihre Aktivität ausmachen, noch völlig ungeklärt sind. Gold-NHC-Komplexe bewirken den Zelltod beispielsweise durch verschiedenste Interaktionsmechanismen mit DNA, mit Mitochondrien, beeinflussen Redoxgleichgewichte, modulieren Zellcyclen, Proteolyse und Signaltransduktion. [98,99,100,101] Aber sie schädigen die DNA nicht in dem Maße wie äquivalente Platinverbindungen und könnten so aufgrund dieser moderaten, systemischen Toxizität die derzeit auftretenden Resistenzen gegen bisher eingesetzte, gängige Zytostatika möglicherweise überwinden. [102-107]

Goldchloridoimidazolderivate und Goldchloridobisimidazolderivate hemmen ebenfalls sehr effektiv die TrxR (Thioredoxinreductase), weil sich dort an der aktiven Bindungsseite ein Selenocystein/Cystein-Paar befindet und Gold bevorzugt an Schwefel- und Selengruppen sehr fest binden kann. [108,109]

Bei Au(I)-NHCs bestehen vielseitige Funktionalisierungsmöglichkeiten am trans-Liganden des Komplexes, beispielsweise durch Verknüpfung mit unterschiedlich langen Alkinyllketten oder heterometallischen Resten, um dadurch die Zytotoxizität zu erhöhen. [110,112] Einige dieser biologisch aktiven Goldkomplexe beinhalteten ausgedehntere NHC-Ligandensysteme in Form von Derivaten natürlich vorkommender bioaktiver Substanzen, wie zum Beispiel Koffein. [77,112,113]

Platin(II) und Gold(III) isoelektronische  $d^8$ -Systeme bilden hauptsächlich vierfach koordinierte, planare Komplexe aus. Davon existieren einige Antitumor Pt(II)-NHC-Komplexe, die sich an unabhängige Hilfsliganden binden, die Halogene, Amine, Pyridine, Aminosäurephosphine und Dimethylsulfoxide beinhalten und DNA Bindungseigenschaften aufweisen, wodurch sie zytotoxisch äußerst aktiv werden. [114,115,116,117]

Mittlerweile wurden cyclometallierte Pincertypgerüste zur Unterstützung der Proliferation der Pt(II)-NHC-Komplexe entwickelt. [118,119]

Weiterhin haben sich lumineszente  $[Pt(II)(C^{\wedge}N^{\wedge}N)(NHC)]$ -Komplexe mit unterschiedlicher Lipophilie, welche sich über die Variation der *N*-Substituenten beeinflussen lässt, sowie verschiedenster Substitutionsmuster (mono-, bis-, etc.), als potente Zytostatika erwiesen, denn diese sind besonders stabil gegenüber der Reduktion durch Glutathion und besitzen hohe *in vitro* Antitumoraktivität gegen eine ganze Reihe menschlicher Krebszelllinien. [118,119] Ihre Lumineszenz bietet den Vorteil, dass die Komplexe subzellulär lokalisiert, beobachtet und verfolgt werden können. Zusätzlich sind Pincertyp-NHC-Metallkomplexe in vielfältiger Weise sehr variabel modifizierbar. Phosphoreszente  $[Pt(C^{\wedge}N^{\wedge}N)NHC]^+$ -Komplexe eignen sich wiederum dazu DNA-Fehlkonstruktionen aufzuspüren. [120]

Aufgrund ähnlicher Eigenschaften hinsichtlich ihrer Koordinierung wurden ebenso analoge Palladium(II)-NHC-Komplexe mit Chloriden als Hilfsliganden synthetisiert und untersucht. Diese sind sehr stabil gegenüber Reaktionen, die das Metallzentrum angreifen. Sie inhibieren effektiv den EGFR-Signalweg (Epidermal Growth Factor Receptor), fördern die Apoptose in Krebszellen und besitzen hohe *in vivo* Antitumoraktivität. <sup>[121]</sup>

Eine Gruppe um C. Jayabalakrishnan synthetisierte 2016 Pd(II)-Komplexe des Typs [Pd(L)(PPh<sub>3</sub>)] und [Pd(L)(AsPh<sub>3</sub>)] unter Verwendung von 4-hydroxy Benzoessäure ((5-chloro-2-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (H<sub>2</sub>L)) und untersuchten diese mittels UV/Vis-Spektroskopie, Emissionstitration und Viskositätsmessungen auf ihr Verhalten gegenüber CT-DNA (Kalbsthymus-DNA). <sup>[122]</sup> Die Ergebnisse deuteten stark auf eine Wechselwirkung durch Intercalation hin, was durch Fluoreszenzspektroskopie bestätigt werden konnte. Ebenso wiesen die Komplexe hohe Zytotoxizität gegen HeLa Gebärmutterhalskrebszellen und MCF-7 Brustkrebszelllinien auf, wobei [Pd(L)(PPh<sub>3</sub>)] bessere Bindungsfähigkeit mit DNA/BSA (Bovines Serumalbumin) und höhere zytotoxische Aktivität besaß. Der Phosphinligand trägt also möglicherweise zu einem Anstieg der biologischen Aktivität bei.

Der kürzlich entwickelte mononucleare Pd(II)-Komplex [Pd(4-OHPh-tpy)Cl][Cl] zeigte ebenfalls hohe Bindungsaffinität gegenüber CT-DNA, welche sich durch eine besondere Kombination aus kovalenter Bindung, Intercalation und Interaktion mit den Wasserstoffatomen auszeichnete. Der Komplex spaltet dabei den Doppelstrang der DNA unter physiologischen Bedingungen ohne Anwesenheit eines externen Redoxpartners. Zudem besitzt er eine sehr hohe zytotoxische Aktivität gegen eine Reihe von Zelllinien, ist sogar zytotoxischer als Cisplatin. <sup>[123]</sup>

Eine Arbeitsgruppe um Petrovic entwickelte drei dinucleare Komplexe, die aus einem Pd-Teil und einem Pt-Teil bestehen und verknüpfte diese mit unterschiedlichen, kleineren Polypyridylliganden, wie z. B. bpy, da diese sich in anderen Komplexen dieser Art bereits als Liganden für die Entstehung von zytotoxischer Aktivität bewährt haben. <sup>[124]</sup>

## **1.4. Kohlenhydrate**

### **1.4.1. Allgemein**

Kohlenhydrate oder Saccharide sind biologisch äußerst essentielle Bausteine und Nährstoffe. Sie sind ein Produkt der Photosynthese und bilden den größten Teil der Biomasse, bestehend aus Mono- (z. B. Glucose), Di- (z. B. Galactose) und Polysacchariden (z. B. Cellulose). Außerdem sind sie Bestandteil von Fetten und Proteinen und somit ein wichtiger Energielieferant, sowie an biologischen Prozessen maßgeblich beteiligt (z. B. Signalwege, Zell-Zell Erkennung etc.). Mono-, Di- und Oligosaccharide sind allesamt wasserlöslich und schmecken süß, Polysaccharide dagegen sind eher schlecht wasserlöslich und geschmacksneutral.

Die von Carl Schmidt im Jahr 1844 postulierte Summenformel  $C_n(H_2O)_m$  suggerierte, dass die Verbindungen „Hydrate“ beinhalten, wodurch der Begriff Kohlen„hydrate“ geprägt wurde. <sup>[125]</sup> Natürlich existieren die verschiedensten Kohlenhydratverbindungen, die auch Heteroatome oder andere funktionelle Gruppen enthalten und sogar Verbindungen, die nicht diese Summenformel aufweisen, zählen zu den Kohlenhydraten. Dabei wird die Glucose als Grundbaustein für alle anderen Kohlenhydrate betrachtet, wobei sich mit der Formel  $C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1} + (n-1)H_2O$  die jeweilige Summenformel für alle weiteren Saccharide bestimmen lässt. Schon im frühen 19. Jahrhundert entdeckte Constantin Kirchhoff (1811) durch Kochen von Stärke mit Säure den Traubenzucker. <sup>[126]</sup> Einige Jahre später (1819) träufelte Henri Braconnot konzentrierte Schwefelsäure auf Cellulosefasern und erzeugte somit „Zucker“. <sup>[127]</sup> William Prout prägte schließlich im selben Jahr den Begriff der Saccharine. <sup>[128]</sup>

In der Natur werden Monosaccharide mittels des Calvin-Zyklus während der Photosynthese von Pflanzen aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff synthetisiert. Sie dienen zur Speicherung oder zum Zellaufbau mittels eigenständiger, interner Verkettung des biologischen Systems.

### **1.4.2. Glucosemetabolismus**

Pflanzen verarbeiten Glucose in den Chloroplasten zu Stärke, Tiere wandeln sie in der Leber zu Glycogen um. Das menschliche Gehirn ist abhängig von Glucose, welche nicht nur von

außen zugeführt werden muss, sondern auch vom Körper selbst hergestellt werden kann. In Hungerperioden oder bei starker körperlicher Anstrengung wird mittels Gluconeogenese aus Lactat, spezieller Aminosäuren und Glycerin Glucose produziert, sowie ATP und NADH/H<sup>+</sup> bereitgestellt. Die Gluconeogenese ist reziprok abhängig zur Glycolyse, bei der die zuvor entstandene Glucose abgebaut wird. Ist die Anstrengung besonders stark, so findet Glycolyse im Muskel selbst statt und Gluconeogenese in der Leber, die das freigesetzte Lactat sofort verwendet.

Adenosyltriphosphat ist der entscheidende Faktor bei der Energieversorgung des Organismus. Er gewinnt seine Energie aus der ATP-Produktion. Dieses liegt jedoch nicht einfach so im Körper vor, sondern muss erst aus anaerobem oder aerobem Abbau von Fetten, Eiweißen und Kohlenhydraten synthetisiert werden. Kohlenhydrate sind dabei am schnellsten verwertbar. Deshalb ist auch jede Körperzelle in der Lage Glucose durch ihre Zellmembran aufzunehmen oder abzugeben. Die Energieversorgung geschieht im Wesentlichen über im Blut gelöste Glucose. Bei der Verdauung wird diese im Dünndarm aufgenommen und dann ins Blut abgegeben, was einen Anstieg des Blutzuckers zur Folge hat. Die nun im Blut befindliche Glucose wird von den Muskeln und der Leber aufgenommen (Resorption), was nur möglich ist, weil Insulin als Reaktion auf den Anstieg ausgeschüttet wurde. Es handelt sich dabei meist um verschieden lange Ketten aus der Nahrung, die möglichst schnell zur Energiegewinnung aufgespalten werden müssen. Bei stärkehaltigen Lebensmitteln dauert dieser Prozess länger, der Blutzuckerspiegel steigt langsam an und bleibt über einen längeren Zeitraum konstant. Für Fette und Proteine gilt dies ebenso. Dem Körper wird somit die Möglichkeit gegeben Nährstoffe über einen längeren Zeitraum zu speichern und sich damit zu versorgen. Einfache Glucose liefert nur kurzfristig Energie, die auch sehr schnell aufgebraucht ist. Jedoch bilden schwere Mahlzeiten, die aus einer Kombination von viel Fett, Proteinen und Kohlenhydraten bestehen, die sogenannte Fettleber. Insulin wird ausgeschüttet, es befindet sich viel Blut im Verdauungstrakt, wenig Blut im Gehirn, Glucose wird in den Muskeln und der Leber eingelagert. Jedoch ist Fett masseanteilig kleiner als Kohlenhydrate, benötigt somit weniger Platz und wird daher bevorzugt (längerfristig) eingelagert.

Glucose ist für den Körper als Energielieferant nicht essentiell, nur für das Gehirn, weil dieses keine Fette verstoffwechseln kann. Deswegen muss der Blutzuckerspiegel immer auf einem gewissen Spiegel gehalten werden und ist ein ständiges Zusammenspiel von Insulin und Glucagon. Im äußersten Notfall schafft der Körper es seinen Stoffwechsel dahin gehend anzupassen, dass das Gehirn mit Ketonkörpern versorgt wird und dann genauso gut funktionieren kann.

## 1.5. Kohlenhydrate in der metallorganischen Chemie

### 1.5.1. Medizinische Anwendung von Metallkomplexbiozuckerbindungen

Das Einführen von chiralen Substituenten als Liganden von Metallkomplexen ist mittlerweile eine populäre Methode zur Entwicklung von Katalysatoren für enantioselektive Reaktionen <sup>[129]</sup>, molekularen Sensoren <sup>[130]</sup> und Medikamenten. <sup>[131,132]</sup> Solche chiralen Bausteine sind oftmals sehr teuer und die Synthesen sehr aufwendig. Kohlenhydrate sind günstige Edukte und von Natur aus chiral, woraus sich eine große Strukturvielfalt der Moleküle mit ihren multiplen Stereozentren ergibt, sodass mittlerweile einige sehr präzise abgestimmte Verbindungen für synthetische Anwendungen existieren. D-Glucose, als einfachstes Beispiel, wird für die Herstellung von Auranofin (2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio-β-D-Glucopyranosato)-(triethylphosphan)gold), einem in der Praxis eingesetzten Antiarthritikum, verwendet. Dies ist das erste Medikament seiner Art, welches auf Basis eines Monosaccharids (D-Glucose) durch Verknüpfung mit einem metallorganischen Liganden ([AuCl(P(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]), synthetisiert worden ist (s. Abb. 1.5.1.1).

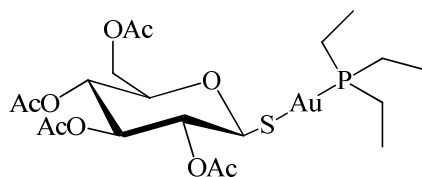


Abb. 1.5.1.1: Darstellung der Struktur von Auranofin

Es besteht aus einem Glucosemolekül, bei dem die Hydroxylgruppen mit Acetylgruppen geschützt wurden, das Kohlenstoffatom an der Position 1 ist über eine Thiolgruppe mit einem Goldkomplex, der einen weiteren Phosphanliganden beinhaltet, verknüpft. Der Komplex besitzt keine Ladung und weist somit hydrophobe Eigenschaften auf. Dadurch wird es ihm ermöglicht Zellmembranen zu durchdringen, die für andere Schwermetallverbindungen eine Barriere darstellen. Auranofin zeigt ähnliche Antitumorfähigkeiten wie Cisplatin, welches die Synthese der DNA inhibiert. Die DNA-Synthese wird sehr schnell gehemmt, die RNA-Synthese etwas langsamer. Dies ist jedoch abhängig von der Dosierung. Als „site-of-action“ wird die Interaktion des Goldes <sup>[133,134,135]</sup> mit Cystein- und Histidinseitenketten <sup>[136]</sup> beschrieben. Proliferative Zellen besitzen viele Aminosäuren mit Schwefelwasserstoffgruppen, die auch mit Mitose <sup>[137]</sup> verbunden sind, sowie in Zusammenhang mit Bindung an Proteinketten gesetzt werden und wichtig für den Erhalt der



Zellmembran sind. <sup>[138,139]</sup> Dies nimmt beim Krebsmetabolismus einen entscheidenden Stellenwert ein, da währenddessen die Umgebung besonders reich an SH-Proteinen ist. <sup>[137]</sup>

Nicht nur bei HeLa Epithelzellen des Gebärmutterhalskrebses tritt der Effekt der Inhibition der DNA-Synthese in Kraft, sondern auch bei anderen Zelllinien, wie MCF-7 (Brust), A-549 (Lunge), HL-60 (Blut), A375 (Haut) und HCT-15 (Darm). <sup>[140]</sup> Antiproliferative Effekte konnten bei B16 Melanomzellen und P388 Leukämiezellen beobachtet werden. <sup>[141]</sup>

Zudem stieg nach Versetzen der Zelllinien mit Auranofin die Calciumkonzentration signifikant an, was darauf zurückzuführen ist, dass Apoptose generell durch intrazelluläre Calciumsignale reguliert wird. Folglich besteht ein Zusammenhang zwischen Calciumproliferation und Zelltod, die Konzentrationserhöhung wirkt somit als Trigger für die Apoptose. Der exakte Mechanismus ist noch ungeklärt. Es wird angenommen, dass  $\text{Ca}^{2+}$  durch  $\text{Ca}^{2+}$ -selektive Kanäle an der Plasmamembran oder durch Freigabe aus intrazellulären Speichern einströmt. Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte, dass klinisch relevante Konzentrationen an Auranofin die  $\text{Ca}^{2+}$ -Antwort durch spezifische Aktivierung des TRPA1-Kanals, welcher sich in unterschiedlichen, menschlichen Neuroblastomzelllinien befindet, hervorrufen. <sup>[142]</sup> Die Arbeitsgruppe um Wong konnte bereits im Jahr 1990 zeigen, dass Auranofin zusätzlich zur Inhibition der Proteinkinase C, die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration durch Mobilisieren des Calciums aus verschiedenen Speichern heraus, moduliert. <sup>[143]</sup> Weiterhin ist die Thioredoxin Reductase als das „main target“ von Auranofin bekannt. <sup>[144]</sup> Thioredoxin Reductase wird in Krebszellen überexprimiert.

Mittlerweile sind einige weitere Mechanismen, die von Auranofin ausgelöst werden, untersucht worden. So triggert es beispielsweise die Caspase 3 (Bestandteil einer Enzymkaskade bei Apoptose) Aktivierung in A2780 Gebärmutterhalskrebszellen und führt dadurch den Zelltod herbei. <sup>[145]</sup> Ebenso hemmt es an einem bestimmten Punkt den Zellzyklus bei Myelomen <sup>[146]</sup> und erniedrigt die Expression von Proteasom Untereinheiten, welche verantwortlich für den Proteinabbau sind. <sup>[147]</sup> Außerdem ist Auranofin in Pfade verwickelt, die reaktive Sauerstoffspezies beinhalten, welche mitochondriale Dysfunktion auslösen. <sup>[148]</sup> Letzlich sei die Glutathion-S-Transferase genannt, welche ein weiteres Target von Auranofin darstellt. <sup>[149,150]</sup> Sie dient im menschlichen Organismus dazu Giftstoffe hinauszuschleusen.

Interaktion von CH-Gruppen im hydrophoben Bereich von Kohlenhydraten mit aromatischen Substituenten von Aminosäuren, wie Tryptophan, Tyrosin und Phenylalanin wurde mittels Röntgenstrukturanalyse zur Untersuchung der Ausbildung von Protein-Kohlenhydrat-Komplexen belegt. <sup>[151,152,153,154]</sup> Genau diese CH- $\pi$  Wechselwirkung für die Erkennung der

Kohlenhydrate durch aromatische Substituenten auf molekularer Ebene konnte ermittelt werden.

Auf der Grundlage der Wirksamkeit von Auranofin, lieferten innovative Neuentwicklungen einer Reihe acridinbasierter fluoreszenter Ag(I)- und Au(I)-NHC-Komplexe vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf ihre zytotoxischen und biologischen Aktivitäten. Eine Gruppe um R. Visbal synthetisierte vier Au(I)-acridinbeinhaltende NHC-Komplexe, die mit den weiteren Liganden *2-mer*-captopyridin oder tetra-O-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-Glucopyranosid über das jeweilige Schwefelatom mit dem Goldatom verknüpft waren und untersuchten sie auf ihre Lumineszenzeigenschaften, Zytotoxizität gegenüber A549 Leberkrebszelllinien und MiaPaca2 Pankreastumorzelllinien und führten Bioverteilungsmessungen durch, die Aufschluss über den Ort der Anreicherung der Substanzen im entsprechenden Gewebe, sowie über den Weg durch das Gewebe, geben sollten. Alle vier Komplexe zeigten bevorzugte Affinität für die MiaPaca2 Zelllinien, sie waren aktiver als äquivalente Biscarben- und Chloroverbindungen. <sup>[155]</sup>

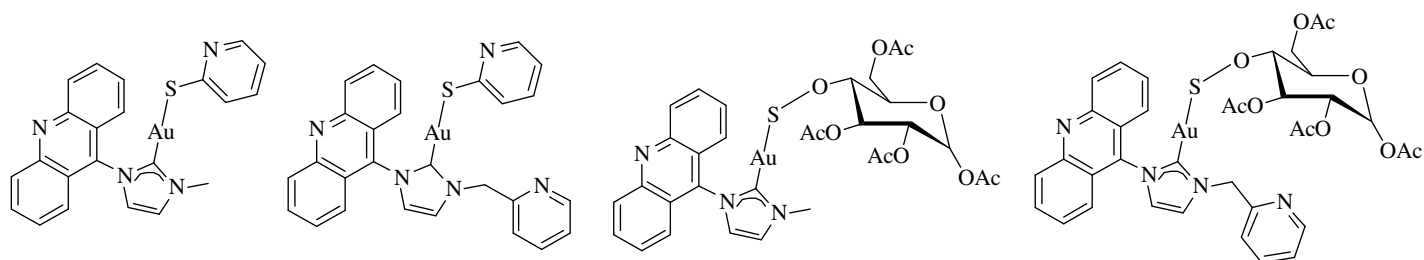


Abb. 1.5.1.2: Darstellung der Acridinderivate mit *2-mer*-captopyridin als Ligand (links) und mit tetra-O-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-Glucopyranosid als Ligand (rechts)

Die beiden Komplexe mit dem Glucopyranosidliganden besaßen die höchste Zytotoxizität. In den Fluoreszenzstudien mittels Bioverteilungsmessung konnten die Komplexe hauptsächlich im Lysosom lokalisiert werden, was zusammengenommen mit den Ergebnissen der Elektrophoreseuntersuchungen darauf hindeutete, dass die Goldglucopyranosideinheit der aktive Teil bei der Interaktion mit DNA ist und nicht, wie bisher angenommen, die Acridingruppe.

Daher nehmen Kohlenhydrate einen wesentlichen Stellenwert in lebenden Systemen ein, insbesondere bei molekularer und zellulärer Erkennung. <sup>[156,157,158]</sup>

## **1.5.2. Anwendungen von N-heterocyclischen Carbenkohlenhydratverbindungen in der metallorganischen Chemie**

Kohlenhydrate repräsentieren nicht nur optimale Bausteine für die Synthese biologisch aktiver Verbindungen <sup>[159]</sup>, sondern dienen auch als chirale Hilfsmittel bei asymmetrischen Synthesen. <sup>[160,161,162]</sup> Trotz dessen existiert nur eine sehr geringe Anzahl an Beispielen erfolgreicher Anwendungen von Kohlenhydraten als Liganden in Komplexen für Übergangsmetallkatalyse oder ihrem Einsatz als Organokatalysatoren. <sup>[163-168]</sup>

N-heterocyclische Carbene haben sich deshalb mittlerweile so als sehr vielseitig im Gebrauch als neutrale Liganden für die Katalyse <sup>[169-175]</sup>, Cross-Coupling Reaktionen (wovon die meisten Pd-katalysiert sind), wie Heckreaktionen <sup>[176,177,178]</sup>, Suzuki-Miyaura <sup>[179-184]</sup>, Stille <sup>[169,185]</sup>, oder Sonogashira Cross-Coupling <sup>[186,187]</sup> und Ru-katalysierte Metathese <sup>[188,189]</sup>, erwiesen. Ferner werden sie als Organokatalysatoren bei Transesterifikation <sup>[190-196]</sup> oder Umpolungsreaktionen <sup>[197-213]</sup> eingesetzt und eröffnen somit immer mehr Bereiche für ihre Anwendbarkeit. Ihr Elektronenreichtum, die außergewöhnliche Stabilität der korrespondierenden Metallkomplexe und ihre einzigartige Struktur machen sie (als Liganden) immer interessanter und überschreiten die bisher als am populärsten propagierte Fähigkeit als „Phosphinmimetika“ zu dienen. Sterische und elektronische Eigenschaften können beliebig angepasst werden, wobei besonders letztes durch Einbringen verschiedener Heteroatome und Heterocyclen noch nicht besonders fortgeschritten in der Erforschung ist.

Kohlenhydrate mit NHCs als Liganden stellen gute Kandidaten für die Entwicklung neuer Medikamente und Katalysatoren dar, weil sie gute Selektivitäten aufweisen und/oder für organische Synthesen im wässrigen Milieu einsetzbar sind, da die Kohlenhydratreste Wasserlöslichkeit gewährleisten. Deshalb existieren bereits einige Katalysatoren, sowie Antitumormittel mit P- und N-Donorliganden. <sup>[214]</sup> Für Kohlenhydrat-NHC-Komplexe mit Pd, Pt und Ru gibt es bisher nur einige wenige Studien bezüglich ihrer Anwendung als Katalysatoren oder Medikamente. <sup>[215,216,217,218]</sup> Vermutlich wirkt sich die Chiralität des Glucosesubstituenten auf den gesamten Komplex aus, sodass dies zu Deformationen, Konformationsänderungen und Neuarrangements von Liganden führt, welche dann wiederum zum Beispiel Einfluss auf die Selektivität der Katalysatoren nehmen. <sup>[219,220]</sup>

Nun erscheint es sehr sinnvoll das Potential der zytotoxischen Eigenschaften von Metallkomplexen, die mit N-heterocyclischen Systemen verknüpft sind, zu nutzen (vgl. Kapitel 1.3.2.-1.3.5.) und sie mit Sacchariden, wie z. B. Glucose, zu vereinen (vgl. Kapitel

1.5.1.), um so möglicherweise ihre biologische Wertigkeit erhöhen zu können, sie dementsprechend biologisch wirksam nutzbar zu machen.

Nishioka und seine Mitarbeiter wagten diesen Versuch bereits 2007 <sup>[221]</sup> als sie ein Glucosederivat erfolgreich mit Methylimidazol und Silber(I)oxid zu einem stabilen, effektiv nutzbaren Precursor für Transmetallierungsreaktionen mit Übergangsmetallkomplexen synthetisierten.

F. Tewes und ihr Arbeitskreis <sup>[215]</sup> haben, wie auch Nishioka und seine Mitarbeiter, NHC-Precursor mit einem Kohlenhydratrest (D-Glucose und D-Galactose) und daraus NHC-Metallkomplexe, synthetisiert. Sie setzten verschieden geschützte Pyranosen mit Bromidabgangsgruppe an der anomeren Position der beiden Zucker mit bismesitylsubstituierten NHCs und Methylimidazol um.

## **2. Hintergrund der Zielsetzung**

### **2.1. Warum Saccharide?**

Glucose besitzt, wie bereits in Kapitel 1.4.2. beschrieben, viele besondere biologische Eigenschaften, die sich für die Synthese potentieller Zytostatika nutzen lassen könnten.

Zellwände, Proteine, Wachstumsfaktoren, Botenstoffe und Pathogene haben Rezeptoren, die Glucose oder andere Saccharide spezifisch erkennen, binden und transportieren. Bestimmte Prozesse werden allerdings auch verhindert, wie z. B. die Entstehung von Darmerkrankungen, denn beispielsweise Mannose bindet sich an E. coli und stoppt somit seine Funktion. Andere physiologische Vorgänge, die durch solche Interaktionen gesteuert werden, sind Wundheilung, Metastasierung von Tumoren oder auch das Wachstum eines Embryos. Es ist also offensichtlich, dass die Zell-Zell Erkennung äußerst wichtig ist und die Verwendung von Glucose eine gezielte Beeinflussung zur Folge haben kann, was neue Therapieansätze eröffnen würde. Durch die gute Wasserlöslichkeit von Glucose würde möglicherweise ebenfalls die Aufnahme im Körper natürlich begünstigt.

Aber nicht nur Glucose erfüllt wichtige Aufgaben im menschlichen Organismus, sondern auch diverse andere Saccharide, wie zum Beispiel Maltose und Fructose, auf die im späteren Verlauf dieser Arbeit detaillierter eingegangen wird.

#### **2.1.1. Tumormetabolismus**

Tumore weisen eine erhöhte Verstoffwechslungsrate von Glucose zu Lactat auf (Warburg-Effekt). Differenzierte Gewebe, wie z. B. Muskelzellen, bestreiten diesen Weg zur Energiegewinnung nur bei Sauerstoffmangel. Bei genügend Sauerstoffangebot geschieht die Verstoffwechslung über die Glycolyse, den Citratzyklus und anschließender Oxidation zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  mit einem Energiegewinn von 38 Mol ATP aus gerade mal einem Mol Glucose. Krebszellen schaffen es aus nur einem Mol Glucose, zwei Mol ATP zu produzieren. Laut Warburg muss dies eine Fehlfunktion in den Mitochondrien der Krebszellen sein, sodass sie vermehrt Lactat erzeugen. Daher benötigen sie große Mengen an Glucose, um ihren Energiebedarf zu decken. Der hohe Glucoseverbrauch hat oft eine Hypoglykämie (Unterzuckerung) und Azidose zur Folge. Mit der Hypoglykämie gehen ebenfalls eine erhöhte Glucagon-, Adrenalin- und Glucocorticoidausschüttung einher, die den Fettabbau im Körper fördern, was den Gewichtsverlust bei Krebspatienten erklärt. Außerdem hat dies

einschneidende Auswirkungen auf den Kohlenhydrat-, Purin- und Pyrimidinstoffwechsel, sprich die DNA-Replikation/-Reparatur. Vieles davon hängt jedoch von der Stärke der Durchblutung des Geschwüres ab, also inwieweit die Angiogenese (Bildung neuer Blutgefäße) schon vorangeschritten ist. Tumore sind in der Lage Barrieren aufzulösen, um so weiter in andere Gewebe vorzudringen. Einzelne Zellen des Tumors lösen sich ab und können so weiter transportiert werden, z. B. über den Blutkreislauf (hämatogen), über das Lymphsystem (lymphogen) oder intrakanalikulär und so zur Metastasenbildung führen.

Studien aus dem Jahr 2008 von L. C. Cantley und seiner Gruppe <sup>[222]</sup> zeigten erstmals, dass ein bestimmtes Enzym für die Auslösung des Warburg-Effekts verantwortlich ist, die sogenannte M2PK (M2-Pyruvatkinase), eine Unterform der M1PK (M1-Pyruvatkinase), welche bei Embryonenentwicklung exprimiert wird. Diese Art von Enzymen findet sich in schnell teilenden Zellen und wurde bisher in allen Formen von Krebszellen nachgewiesen. Sie sind auch in geringen Mengen in gesundem Gewebe vertreten, weil sie z. B. für die Wundheilung benötigt werden.

Mittlerweile ist ebenso bekannt, dass sich Tumore nicht nur von großen Mengen Glucose ernähren, sondern auch von Glutamin. Der Abbau von Glutamin läuft auch über einige Schritte des Citratzyklus, der Teil der Glycolyse ist und somit dem Tumorgewebe die Möglichkeit gibt, ebenfalls Energie aus diesem zu beziehen. Außerdem bedient sich der Tumor an weiteren Zwischenprodukten, die er für sein Wachstum benötigt. Zum einen wäre der Bedarf an Nucleinsäuren für den Bau seiner DNA genannt, zum anderen benötigt er Phospholipide für den Aufbau von Zellmembran und Aminosäuren sind essentiell für die Synthese von Proteinen für die Tochterzellen.

### **2.1.2. Krebs - die „Volkskrankheit“ - eine kurze Übersicht**

Generell werden Tumore in maligne und benigne Tumore eingeteilt. Benigne Tumore bezeichnen dabei Adenome (Schilddrüse, Nebennieren, Eierstöcke, Brust, Magen-Darm-Trakt) und Papillome (oberste Haut, sichtbar wie Muttermale), maligne Tumore können epithelial (Karzinom > 80 %) oder mesenchymal (Sarkome >> bezeichnen Blastome und embryonale Tumore >> seltener als Karzinome, nur 1 %) auftreten. Außerdem gibt es noch die Teratome, sogenannte Mischgeschwülste (gutartig und bösartig), die beispielsweise Gewebe aus Haut, Haaren, Knochen etc. enthalten können.

Das Auftreten von Krebs ist dabei von vielen unterschiedlichen Faktoren abhängig, wie Alter, Geschlecht, kollektiver Zugehörigkeit, geographischer Region, Ernährungsgewohnheiten und weiterer Umwelteinflüsse.

Die häufigste Krebsart bei Männern ist dabei der Prostatakrebs, gefolgt von Lungenkrebs und dicht dahinter der Darmkrebs. Bei Frauen ist die häufigste Krebsart der Brustkrebs, gefolgt vom Darmkrebs und als dritthäufigste Krebsart der Lungenkrebs. Dann erst folgt der Harnblasenkrebs bei Männern und der Gebärmutterkrebs bei Frauen. Danach taucht bei beiden Geschlechtern nahezu gleichermaßen der Hautkrebs auf bevor sich die Verteilung anderer Krebsarten eher unregelmäßig, dennoch mit sehr ähnlichen Mortalitätsraten, fortsetzt.

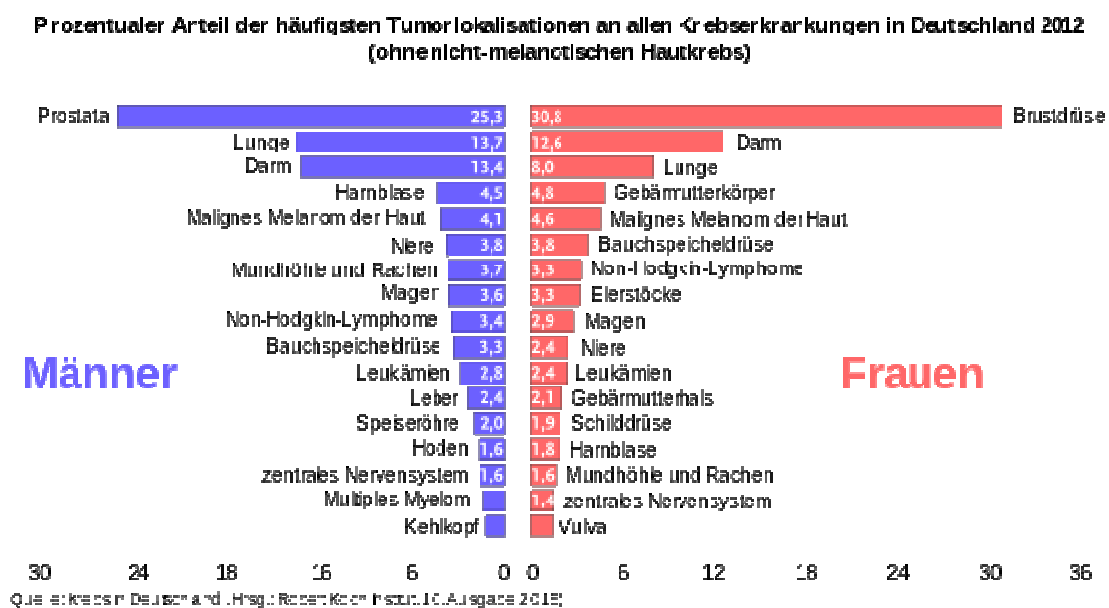
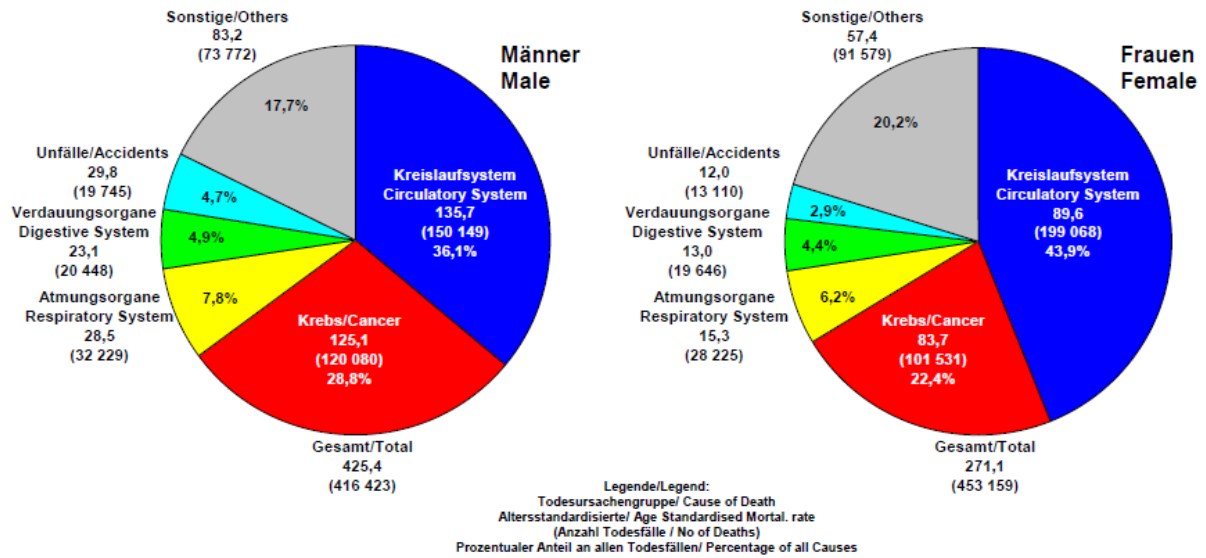


Abb. 2.1.2.1: Krebsmortalität nach Organen <sup>[223]</sup>

Prozentual jedoch sind in Deutschland Erkrankungen des Herz-Kreislauf Systems die häufigste Todesursache, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, Krebs taucht erst an zweiter Stelle auf, gefolgt von Erkrankungen der Atemwege und des Verdauungsapparates. Unfälle aller Art stehen an letzter Stelle.

Natürlich existieren viele Theorien zur Entstehung von Krebs, wie z. B. durch Umweltgifte und Strahlung, durch biologische Einflüsse (Infektionen wie HIV, Hepatitis B oder C), dem Lebensstil und der Lebensumstände, aber eine exakte Ursachenbenennung ist dabei nicht möglich.

## Die häufigsten Todesursachengruppen in Deutschland 2012 The Most Frequent Causes of Death in Germany in 2012



Nikolaus Becker  
Sabine Holzmeier  
Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen  
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

Abb. 2.1.2.2: Die häufigsten Todesursachen in Deutschland 2012 <sup>[224]</sup>



## **3. Ergebnisse und Diskussion**

### **3.1. Synthese von Glucose-substituierten NHC-Komplexen**

Die populärste Methode zur Herstellung von NHCs ist die Deprotonierung des korrespondierenden Azoliumsalses mit Hilfe einer geeigneten Base. Für die Synthese von Imidazoliumsalsen wurden viele Routen entwickelt, die Alkylierung von Imidazolen mit Elektrophilen ist die Effizienteste. <sup>[225]</sup> Für die Herstellung von glucosehaltigen NHCs sollte Imidazol an der für die Substitution geeigneten, anomeren Position des Kohlenhydrats, in diesem Falle am C1 der Glucose, angreifen, um das entsprechende Kohlenhydrat-NHC zu generieren. Die Vorteile liegen hierbei in der Verfügbarkeit und Auswahlmöglichkeit vieler unterschiedlicher Stereoisomere und Schutzgruppen, die verwendet werden können, um Feinabstimmungen der Eigenschaften dieser Liganden vorzunehmen.

#### **3.1.1. Glucose-substituierte NHC-Komplexe mit Acetylschutzgruppen: Geplanter Reaktionsweg**

Ausgehend von  $\alpha$ -D-Glucose sollen alle ihre Hydroxylgruppen durch Essigsäureanhydrid in Anwesenheit von Lithiumperchlorat als Katalysator mit Acetylgruppen versehen werden, um diese so für die weiteren Reaktionen zu schützen. Im nächsten Schritt wird dann durch Umsetzung mit essigsauem Wasserstoffbromid die Schutzgruppe an C1 durch Brom substituiert. Diese Position kann dann wiederum für eine selektive Reaktion mit Methylimidazol genutzt werden. Anschließend erfolgt die Deprotonierung des Methylimidazols und die Erzeugung des Silber-NHCs mit Silber(I)oxid. Letztlich werden über Transmetallierungsreaktionen mit zwei verschiedenen Rhodiumkomplexen ( $[\text{RhCl}_2(\text{cp}^*)]_2$  und  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ ), dem Rutheniumkomplex  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymol})]_2$ , sowie mit Kaliumtetrachloroplatinat  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ , Dimethylsulfidgoldchlorid  $[\text{AuCl}(\text{SMe})_2]$  und Tetrahydrothiophengoldchlorid  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$  die entsprechenden Glucose-NHC-Verbindungen synthetisiert.

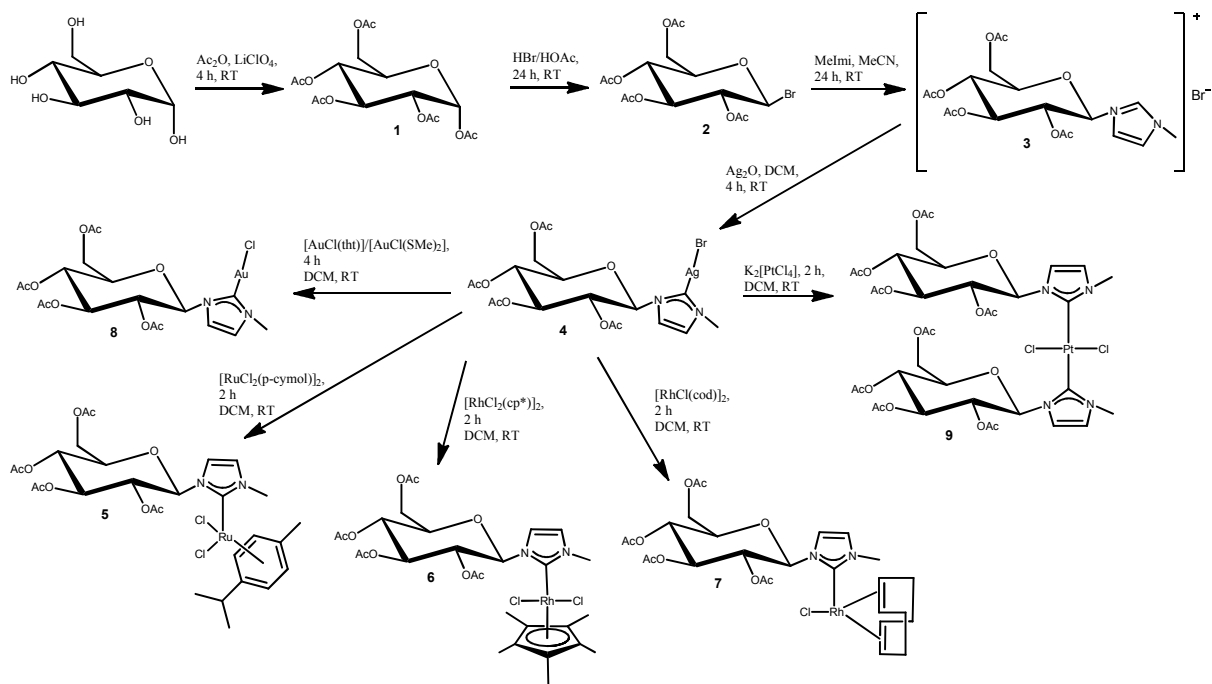


Abb. 3.1.1.1: Schematische Darstellung der Syntheseroute zur Umsetzung von Glucose mit Methylimidazol und anschließender Koordination verschiedener Metallkomplexe (Route 1)

Die Reaktion von Glucose mit Essigsäureanhydrid und Lithiumperchlorat verlief einwandfrei mit mäßig guter Ausbeute zu **1** (72 %).<sup>[226]</sup> Folgende Umsetzung mit HBr/HOAc lieferte mehrmals nicht das gewünschte Produkt **2**, weshalb eine andere Methode angewendet wurde.

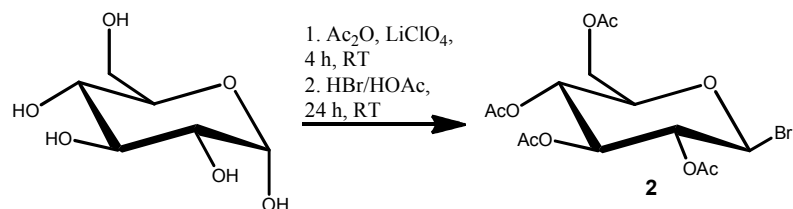


Abb. 3.1.1.2: Schematische Darstellung der Eintopfsynthese von 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Bromoglucopyranose **2**

In einer Eintopfsynthese wurde Glucose zuerst mit Essigsäureanhydrid und Lithiumperchlorat für vier Stunden bei Raumtemperatur bzw. solange gerührt bis die Reaktionsmischung eine klare, zähe Masse bildete, dann direkt HBr/HOAc hinzugegeben und für weitere 24 Stunden gerührt. Diese Masse wurde mit etwas Eis versetzt, dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit kalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit kalter gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Danach ist über Natriumsulfat getrocknet worden, welches abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt worden ist. Das Produkt wurde noch weitere 24 Stunden im Hochvakuum unter Lichtausschluss getrocknet und anschließend gut verschlossen bei 4 °C im

Kühlschrank gelagert, da es licht- und luftempfindlich ist. Über die Eintopfsynthese konnte eine sehr gute Ausbeute weißer, fester Agglomerate von 82 % von **2** erzielt werden. <sup>[226]</sup>

Die Charakterisierung der Substanz erfolgte mittels NMR-Spektroskopie. Dabei konnte anhand der jeweils entsprechenden Verschiebungen bezogen auf das anomere Kohlenstoffatom C1 im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR Spektrum die Verbindung **2** eindeutig identifiziert werden. So kommt es zu einer Hochfeldverschiebung im <sup>13</sup>C-NMR von 89.90 ppm (**1**) nach 86.68 ppm (**2**) des C1-Signals und zu einer Tieffeldverschiebung im <sup>1</sup>H-NMR von 6.33 ppm bzw. 5.71 ppm ( $\alpha/\beta$ -Gemisch) nach 6.61 ppm des H1-Signals der Glucose nach Reaktion mit HBr/HOAc, was auf die  $\beta$ -Konfiguration hindeutet. Zusätzlich entfallen im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum die Signale für einen Carbonylrest und einen Methylrest und im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum ein Signal für den Methylrest einer Acetylschutzgruppe an C1 der Glucose, da diese durch Brom substituiert wurde. Die übrigen Signale weisen eine leichte Tieffeldverschiebung auf.

### **3.1.2. Synthese des Precursors 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid**

Mit Brom an C1 der Glucose und den Acetylgruppen als Schutzgruppen an den restlichen vier Hydroxylgruppen ist nun sichergestellt, dass im nächsten Schritt Methylimidazol selektiv an dieser Position angreift, um dort zu koordinieren und das entsprechende Salz auszubilden. Methylimidazol wurde im mäßigen Überschuss mit **2**, gelöst in wenig Acetonitril, versetzt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es entstand ein zäher, bräunlicher Brei, welcher sich bei Zugabe von kaltem Aceton beige verfärbte, voluminöser wurde und der Feststoff mit einer Fritte abgenutscht werden konnte.

Tab. 3.1: Versuche der Ausbeutenoptimierung der Umsetzung von 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Bromoglucopyranose **2** mit Methylimidazol zu **3**

	4,5 h/RT	1. 2 h/ $\Delta$ 2. 24 h/RT	24 h/ $\Delta$	24 h/RT	7 d/RT	3 d/RT	1. 2 h/ $\Delta$ 2. 4 d/RT
DCM	10 %	10 %	10 %	12 %	12 %	12 %	10 %
DCM/MeOH	8 %	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %
Toluol	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %
Aceton	12 %	12 %	12 %	10 %	15 %	12 %	12 %
Aceton/DCM	12 %	12 %	12 %	12 %	12 %	12 %	12 %
MeOH	10 %	10 %	10 %	12 %	12 %	12 %	12 %

MeOH/Aceton	8 %	8 %	8 %	10 %	10 %	10 %	10 %
MeCN	12 %	12 %	20 %	20 %	30 %	15 %	15 %
THF	15 %	15 %	15 %	15 %	15 %	15 %	15 %

Die Ausbeute lag jedoch bei höchstens 30 % (vgl. Lit. ca. 30 %) <sup>[221]</sup> und trotz diverser Modifikationen konnte keine signifikante Steigerung erzielt werden. Die verschiedenen Methoden sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Dichlormethan, Aceton und eine Mischung daraus eigneten sich als alternative Lösungsmittel insofern, dass sie konstante Ergebnisse an Ausbeuten lieferten. Methanol und Toluol, sowie auch eine Mischung aus Methanol und Aceton boten keine gute Alternative. Durch Verwendung von Tetrahydrofuran konnte mit den unterschiedlichen Methoden eine leichte Steigerung der Ausbeuten im Gegensatz zu den eben genannten Lösungsmitteln erzielt werden. Acetonitril ist hier als das Mittel der Wahl zu betrachten.

Ergänzend wurde ein Versuch getätigt, der sich bereits bei Reaktionen zur Koordination mit Metallkomplexen als äußerst effektiv und nützlich erwiesen hat.

Folgende Überlegung tritt dabei in Kraft: Durch vorherige Eliminierung des Bromids an C1 der Glucose mit Silber(I)oxid und Abtrennung des dabei ausgefallenen Silberbromids mit Celit, wird eine Art aktive Zwischenstufe geschaffen, welche nach Entfernung des Lösungsmittels mit Methylimidazol, gelöst in wenig Acetonitril und unter leichtem Erhitzen, weiter umgesetzt wird zu **3A**. Nur, dass das Produkt dann nicht als Salz, sondern neutral vorliegen würde. Leider erwies sich dieser Versuch (Methode A, s. Abb. 3.1.2.1) als experimentell unmöglich. Auch das Auslassen der Filtration und direktes Versetzen mit Methylimidazol führte nicht zum gewünschten Produkt.

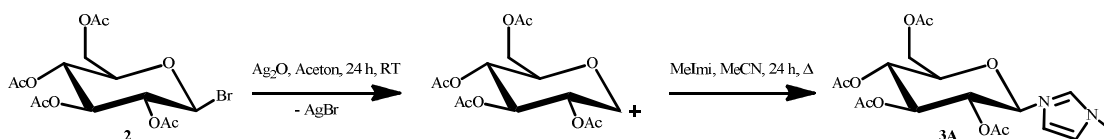


Abb. 3.1.2.1: Alternative Methode A zur Reaktion mit Methylimidazol

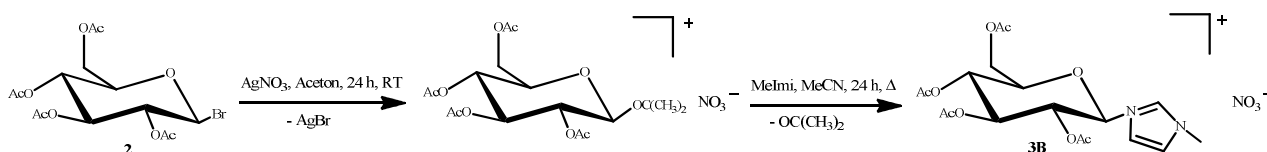


Abb. 3.1.2.2: Alternative Methode B zur Reaktion mit Methylimidazol

Also wurde eine weitere Methode B der Reaktion mit Methylimidazol ausgearbeitet (s. Abb. 3.1.2.2). Statt Silber(I)oxid ist nun Silbernitrat verwendet worden mit dem Ziel eine stabile Zwischenstufe in Form eines Salzes mit guter Abgangsgruppe gewinnen zu können, um so die anschließende Reaktion mit Methylimidazol möglicherweise zu vereinfachen. Nach Filtration über Celit und Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Acetonitril gelöst, Methylimidazol hinzugegeben und für 24 Stunden unter leichtem Erhitzen gerührt. Aber auch hier konnte kein Ergebnis erzielt werden, es war nicht möglich das Produkt **3B** zu isolieren. Die Aufarbeitung erfolgte analog zur ursprünglich beschriebenen Methode. Versuche mit Silbertetrafluoroborat und Silberhexafluorophosphat als Fällungsreagenz lieferten ebenfalls nicht das gewünschte Produkt, weshalb eine weitere Methode ausgearbeitet worden ist.

Methode C bediente sich nun einzelner Schritte der zuvor durchgeführten Methoden A und B. Ausgehend von 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Bromoglucoopyranose **2** wurde das Bromatom an C1 der Glucose weiterhin versucht mit Silbernitrat zu fällen, aber ausfallendes AgBr nicht über Celit abgetrennt, sondern die Reaktionslösung direkt mit Methylimidazol versetzt werden, um somit die Entstehung einer reaktiven Zwischenstufe zu vermeiden. Wie schon bei Methode B ergab die Verwendung von Silbertetrafluoroborat, sowie Silberhexafluorophosphat, verschiedenster Lösungsmittel/-kombinationen oder Variation der Reaktionszeiten und Reaktionsbedingungen, kein Produkt. Die Aufarbeitung gestaltete sich erneut analog zur Synthesevorschrift der ursprünglichen Methode.

Daher wurden desweiteren andere Arten der Aufarbeitung untersucht (s. Abb. 3.1.2.3, S. 37), um eventuell so die Ausbeute zu erhöhen.

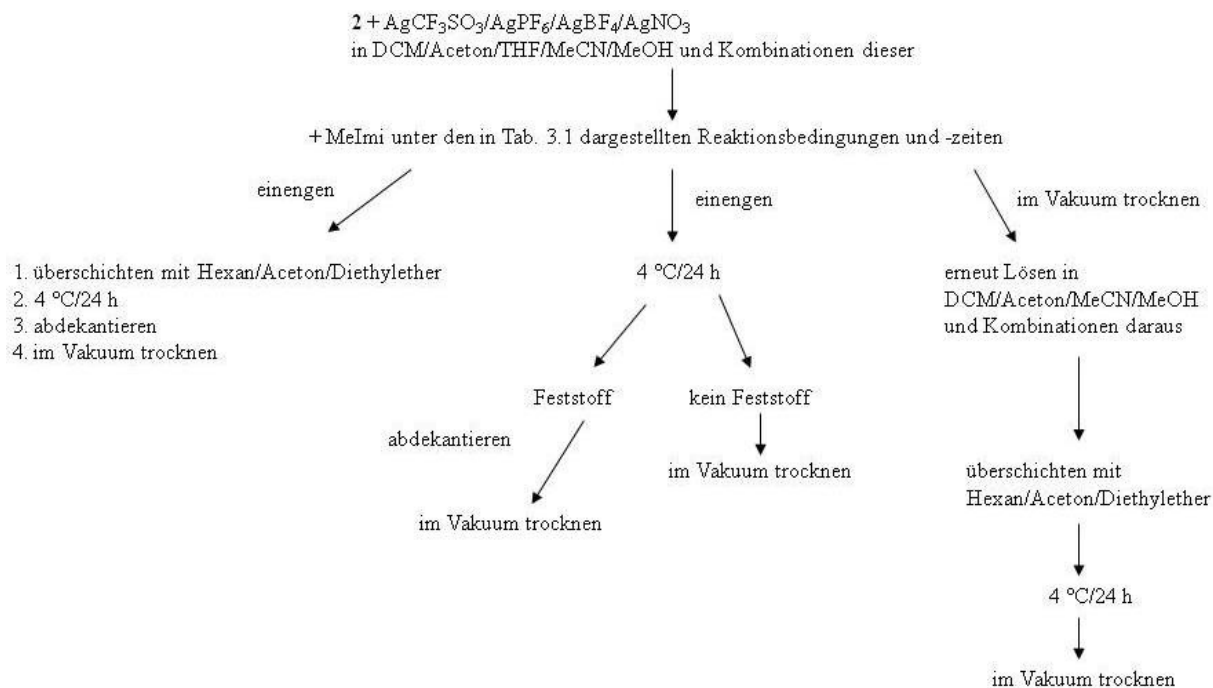


Abb. 3.1.2.3: Schematische Darstellung der Aufarbeitungsmethoden zur Synthese von **3**

Beispielsweise wurde die Reaktionslösung eingeeengt, über Nacht bei 4 °C gelagert, die Lösungsmittel abdekantiert und der Rückstand getrocknet oder die Reaktionslösung wurde eingeeengt, langsam mit Diethylether, Hexan oder Aceton überschichtet, über Nacht bei 4 °C gelagert, die Lösungsmittel abdekantiert und getrocknet. Bei einer weiteren Methodik wurde die Reaktionslösung eingeeengt, langsam mit Hexan, Diethylether oder Aceton überschichtet, über Nacht bei 4 °C gelagert, die Lösungsmittel abdekantiert und dann getrocknet. Außerdem wurde das Lösungsmittel restlos am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand erneut in wenig Dichlormethan, Aceton, Acetonitril, Methanol oder einer Kombination unterschiedlicher Mischungen dieser, gelöst/suspendiert, langsam mit Diethylether, Aceton oder Hexan überschichtet, über Nacht bei 4 °C gelagert, die Lösungsmittel abdekantiert und der Rückstand getrocknet.

Auch die Verwendung von DBU (Diazabicycloundecen) als Kopplungsreagenz bei allen oben genannten Ansätzen für die Reaktion mit Methylimidazol in Acetonitril unter leichtem Erwärmen über Nacht, mit anschließender Filtration über Celit und Entfernung des Lösungsmittels, <sup>[215]</sup> führte nicht zum gewünschten Produkt. Die Fällungsreaktionen fanden bei jeder Methode unter Lichtausschluss statt.

Alle Versuche mit verschiedenen Lösungsmittel(n)/-kombinationen, Reaktionsbedingungen, Reaktionszeiten und Varianten der Aufarbeitung lieferten keine signifikante Steigerung der Ausbeute von 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid.

Die einzig wirksame Optimierung war, die Reaktionszeit auf sieben Tage auszudehnen und nicht mit Hitze zu arbeiten, sondern die Reaktion bei Raumtemperatur zu belassen.

Die NMR Spektren weisen darauf hin, dass **3** in der  $\beta$ -Konfiguration verbleibt. Im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum befindet sich das Signal des Protons an C1 bei 6.60 ppm (vgl. 6.61 ppm,  $\beta$ -Konfiguration von **2**), im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum hingegen ist das Signal des Kohlenstoffatoms an Position 1 nochmals um ca. 3 ppm von 86.86 ppm (**2**) auf 83.94 ppm (**3**) in Richtung Hochfeld verschoben. Dies liegt am neu eingeführten Liganden, dem Methylimidazol.

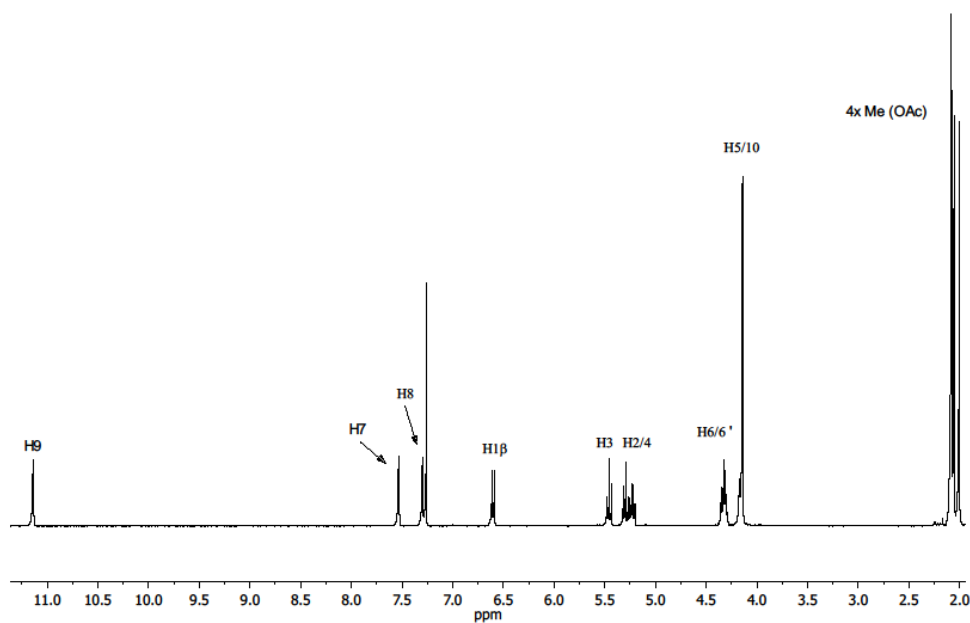
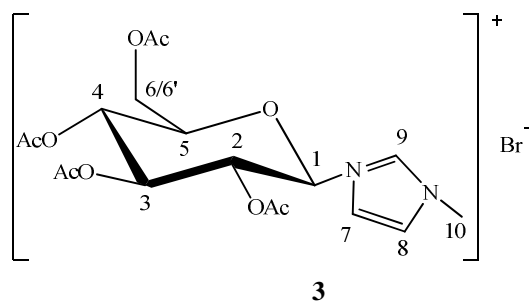


Abb. 3.1.2.4:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **3** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.2: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **3** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>3</b> [ppm]	Signalzuordnung
11.14	H9 (s)
7.53	H7 (d)
7.29	H8 (d)
6.60	H1 $\beta$ (d)
5.46	H3 (t)

5.26	H2/4 (dt)
4.32	H6/6' (m)
4.16	H5/10 (d)
2.00-2.08	4xCH <sub>3</sub> (OAc)

Dessen Signale der jeweiligen Ringprotonen sind deutlich bei 11.14 ppm (H9), 7.53 ppm (H7), 7.29 ppm (H8) und bei 4.16 ppm für die Protonen der Methylgruppe zu erkennen. Die Signale der Protonen der Glucose liegen im charakteristischen Bereich zwischen 5.46 ppm und 4.16 ppm (H2-H6/6'), sowie auch die der Methylreste der vier Acetylschutzgruppen (2.00-2.08 ppm).

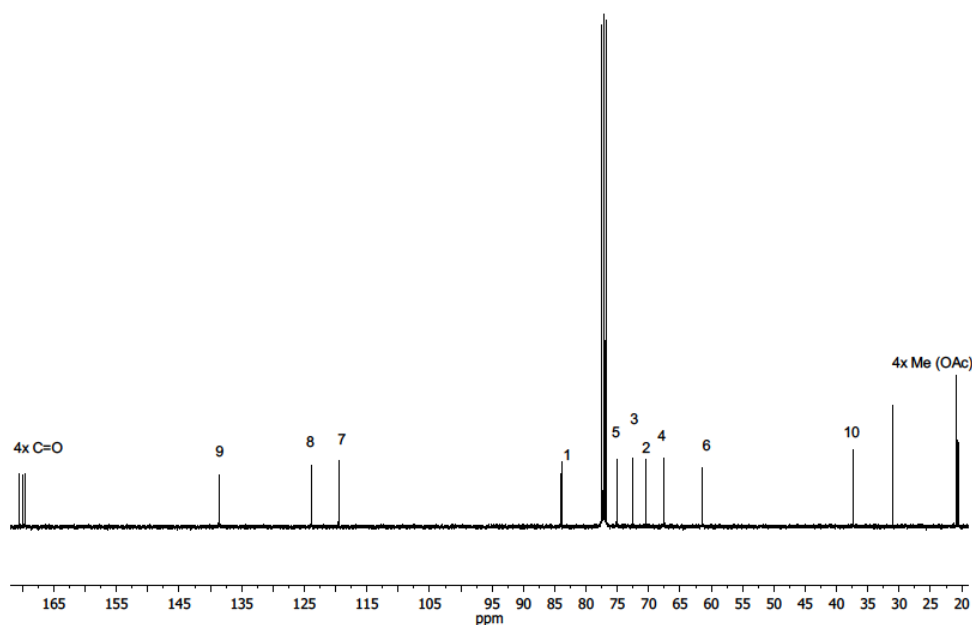


Abb. 3.1.2.5: <sup>13</sup>C-NMR Spektrum von **3** in CDCl<sub>3</sub>

Tab. 3.2.1: Zuordnung der Signale des <sup>13</sup>C-NMR Spektrums von **3** in CDCl<sub>3</sub>

Komplex <b>3</b> [ppm]	Signalzuordnung
170.54/170.00/169.63/169.56	4xC=O (OAc)
138.63	9
123.86	8
119.50	7
83.94	1
75.10	5
72.53	3
70.44	2
67.53	4



61.40	6
37.39	10
20.85 (x2)/20.63/20.55	4xCH <sub>3</sub> (OAc)

Auch das <sup>13</sup>C-NMR Spektrum zeigt die erwarteten Verschiebungen der Kohlenstoffatome des Methylimidazols bei 138.63 ppm (C9), 123.86 ppm (C8), 119.50 ppm (C7) und 37.39 ppm (C10). Die Signale der Kohlenstoffatome der Glucose liegen im Bereich von 61.40-75.10 ppm (C2-C6) und die Verschiebungen der Acetylschutzgruppen finden sich ebenfalls in den für sie typischen Bereichen bei 20.55-20.85 ppm für die Methylreste und bei 169.56-170.54 ppm für die Carbonylreste.

### **3.1.3. Synthese von Glucose-substituierten NHC-Metallkomplexen**

#### **3.1.3.1. Synthese von 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid**

Ausgehend von **3** folgt nun die Reaktion mit Silber(I)oxid zum entsprechenden Silberbromidkomplex 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid **4**, welcher als Precursor für die in Abbildung 3.1.1.1 dargestellten Transmetallierungen dient.

1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid **3** wurde in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert, mit Silber(I)oxid unter Lichtausschluss für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach entstandenes Silberbromid über Celit abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand, vor Licht geschützt, im Hochvakuum für weitere 24 Stunden getrocknet. Die Ausbeute des grauen Feststoffs lag bei guten 80 % mit einer sehr guten Reproduzierbarkeit.

Das <sup>1</sup>H-NMR Spektrum unterscheidet sich nur geringfügig von dem des „freien“ Methylimidazoliumsalzes **3**. Hier fehlt nun das Signal des Wasserstoffatoms am Carbenkohlenstoff, da an dieser Position die Koordination des Silbers stattgefunden hat. Generell ist jedoch eine leichte Verschiebung aller Signale in Richtung Hochfeld zu erkennen, was mit der Entstehung einer neuen Verbindung einhergeht. Im <sup>13</sup>C-NMR stellt es sich gleichermaßen dar, sprich das Signal bei 138.63 ppm des unkoordinierten Carbenkohlenstoffatoms verschwindet und taucht nach Koordination in dem für metallsubstituierte Carbene typischen Bereich bei 178.00 ppm auf.

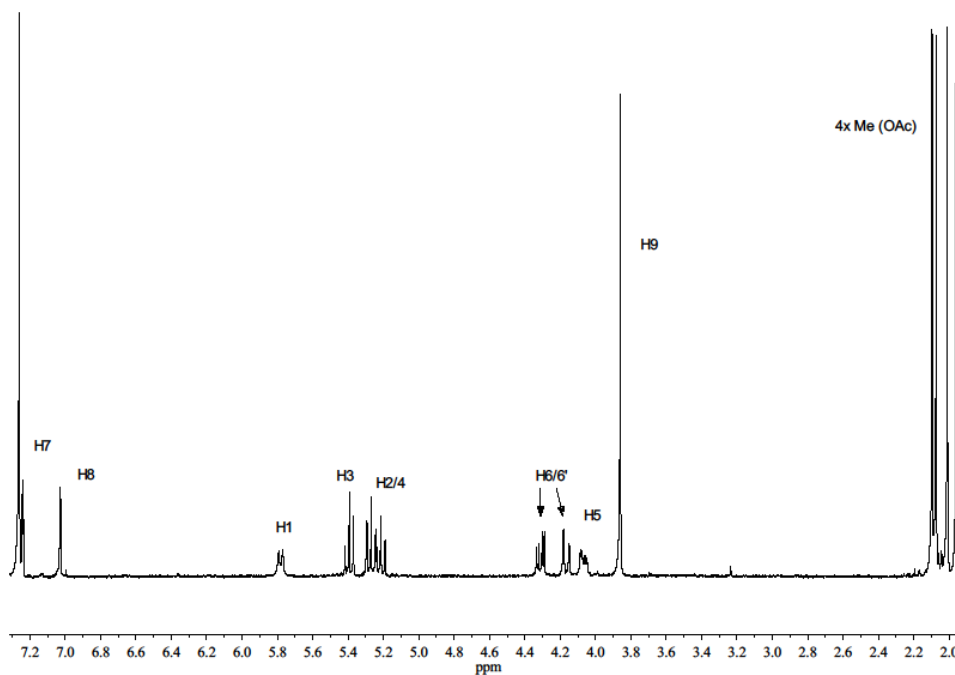
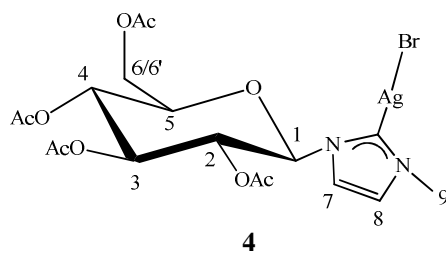


Abb. 3.1.3.1.1:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **4** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.3: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **4** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>4</b> [ppm]	Signalzuordnung
7.24	H7 (d)
7.03	H8 (d)
5.78	H1 (d)
5.39	H3 (t)
5.25	H2/4 (m)
4.31	H6/6' (dd)
4.16	H6/6' (dd)
4.06	H5 (dd)
3.86	H9 (s)
2.10/2.07/2.01/1.96	$4 \times \text{CH}_3$ (OAc)

Die Protonen der Glucose (H2-H6/6') sind zwischen 4.06 ppm und 5.78 ppm zu sehen. Die Signale der Methylreste der Acetylschutzgruppen liegen weit im Hochfeld bei 1.96 ppm bis

2.10 ppm. Die beiden CH-Protonen H7 (7.24 ppm) und H8 (7.03 ppm) des Methylimidazols, sowie die der Methylgruppe (H9; 3.86 ppm), befinden sich ebenfalls im typischen Bereich.

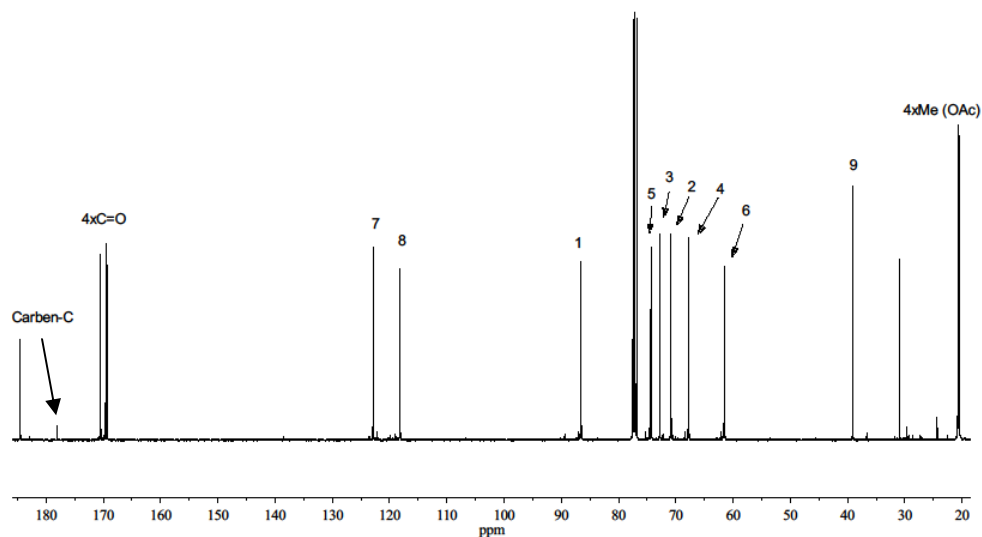


Abb. 3.1.3.1.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **4** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.3.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **4** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>4</b> [ppm]	Signalzuordnung
178.00	Carben-C
170.48/169.59/169.55/169.26	4xC=O (OAc)
122.87	C7
118.17	C8
86.55	C1
74.35	C5
72.80	C3
70.84	C2
67.79	C4
61.55	C6
39.11	C9
20.72/20.60/20.53/20.47	4xCH <sub>3</sub> (OAc)

Das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum spiegelt die gelungene Umsetzung gleichermaßen wider. Die Signale der Kohlenstoffatome der Glucose befinden sich im charakteristischen Bereich bei 61.55-86.55 ppm. Die Verschiebungen der Kohlenstoffatome der Methylreste der Acetylschutzgruppen liegen zwischen 20.47 ppm und 20.72 ppm, die der Carbonylreste im

Tiefeld im Bereich 169.26-170.48 ppm. Die Signale der Kohlenstoffatome C7 und C8 befinden sich bei 122.87 ppm und 118.17 ppm, die der Methylgruppe bei 39.11 ppm.

### **3.1.3.2. Route 1: Koordination von 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)-imidazolium Silberbromid mit [RuCl<sub>2</sub>(p-cymol)]<sub>2</sub> und [RhCl<sub>2</sub>(cp\*)]<sub>2</sub>**

1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid **4** dient nun als Transmetallierungsreagenz für die weiteren Reaktionen mit [RuCl<sub>2</sub>(p-cymol)]<sub>2</sub> zu **5** und [RhCl<sub>2</sub>(cp\*)]<sub>2</sub> zu **6** (mit [RhCl(cod)]<sub>2</sub> zu **7**, [AuCl(tht)]/[AuCl(SMe)<sub>2</sub>] zu **8** und K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] zu **9**, s. dazu Kapitel 3.1.3.3. und 3.1.3.4. im weiteren Verlauf).

Dazu wurde ein Äquivalent von **4** mit den entsprechend benötigten Äquivalenten des jeweiligen Metallkomplexes in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert, für zwei Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt, danach über Celit filtriert und bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde erneut in einigen Millilitern Dichlormethan suspendiert, langsam mit Diethylether überschichtet und das Reaktionsgefäß offen stehen gelassen. Nach ca. 24 Stunden hatten sich die Lösungsmittel verflüchtigt und der Rückstand wurde für einige Stunden im Hochvakuum getrocknet (Route 1; s. Abb. 3.1.1.1).

Nach Filtration über Celit wurde bei **5** eine klare, tief rote Lösung erhalten, die nach Trocknen ein rotbraunes Pulver mit einer Ausbeute von 68 % lieferte. Das <sup>1</sup>H-NMR Spektrum ist nicht auszuwerten, da lediglich nur vereinzelt erkennbare Peaks vorhanden sind, wie zum Beispiel die Methylgruppe des Methylimidazoliums und die Methylgruppen der Acetylreste.

Im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum sind trotz erhöhter Anzahl an Scans und verlängerter Messzeit keine Peaks vorhanden. Verschiedenste Variationen der Aufarbeitung führten ebenfalls zu keinem verwertbaren Ergebnis. So lieferte Lösen in Methanol, Aceton, DCM/Aceton oder Methanol/DCM und Überschichten mit Diethylether oder Hexan, an der Luft abdampfen lassen oder Einengen, nochmals Überschichten, bei 4 °C über Nacht aufbewahren, Abdekantieren und am Rotationsverdampfer trocknen, keine aussagekräftigen NMR Spektren, die Rückschlüsse auf die Entstehung des Komplexes zulassen könnten. Da nur vereinzelte Peaks der jeweiligen Edukte zu sehen waren, lässt sich auf eine nicht vollendete Reaktion schließen.

Die Synthese von **6** erfolgte nach demselben Schema und ergab nach Filtration über Celit eine orange, klare Lösung, die nach Entfernung des Lösungsmittels ein oranges Pulver mit einer Ausbeute von 50 % lieferte. Die NMR Spektren waren nicht aussagekräftig genug für eindeutige Zuordnungen. Im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum finden sich Ansammlungen von Peaks in den

zu erwartenden Bereichen, jedoch keine scharfen Linien. So taucht zwischen 1.55-2.15 ppm eine Gruppierung von Peaks auf, die den Methylgruppen der Acetylreste und den Methylgruppen des Cyclopentadienrings zuzuordnen sind. Ebenso ist zwischen 4.02 ppm und 4.49 ppm eine Gruppierung diverser Peaks zu erkennen, die auf die Wasserstoffatome H2-H6/6' der Glucose und des Methylrestes des Methylimidazols zurückführen sind. Weiter tieffeldverschoben befinden sich Peaks im Bereich für H1 der Glucose, sowie für die beiden Wasserstoffatome H7/8 des Methylimidazols.

Das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum lieferte trotz erhöhter Scanzahlen und verlängerter Messzeit, wie bei **5**, kein Ergebnis. Auch hier wurden verschiedene Lösungsmittelkombinationen und Aufarbeitungsmethoden probiert.

### **3.1.3.3. Route 2 und 3: Koordination von 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Gluco-pyranosyl)imidazoliumbromid mit $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymol})]_2$ , $[\text{RhCl}_2(\text{cp}^*)]_2$ und $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$**

Aufgrund dessen, dass Route 1 zur Synthese von Komplex **5** und **6** ungeeignet war, wurde eine andere Methode entwickelt, bei der nun ausgehend von Verbindung **3**, suspendiert in Dichlormethan, zuerst das Brom mittels Silber(I)oxid bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss aus dem Salz gefällt, entstandenes Silberbromid mittels Celit entfernt und die Reaktionslösung bis zur Trockene eingeeengt werden sollte, ohne Aufarbeitung und Isolation von **4**. Anschließend wurde der Rückstand erneut in wenig Dichlormethan suspendiert, mit dem jeweiligen Metallkomplex ( $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymol})]_2$  zu Verbindung **5**,  $[\text{RhCl}_2(\text{cp}^*)]_2$  zu Verbindung **6**) versetzt und für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Danach wurde filtriert und die Reaktionslösung wieder bis zur Trockene eingeeengt (Route 2; s. Abb. 3.1.3.3.1).

Der Rückstand wurde nochmals in wenig Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet und für 24 Stunden offen aufbewahrt. Leider konnte mit dieser Variante keine Umsetzung zu den gewünschten Komplexen erzielt werden. Weitere Versuche mit unterschiedlichen Aufarbeitungsmethoden, wie bereits bei Route 1 beschrieben, führten ebenfalls zu keinem Ergebnis.

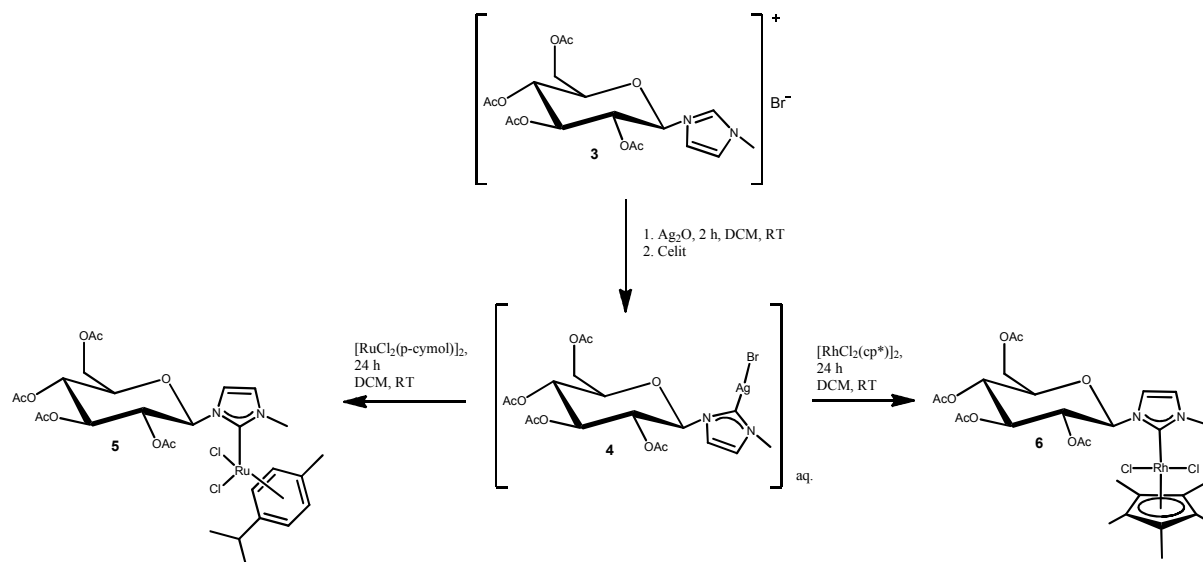


Abb. 3.1.3.3.1: Schematische Darstellung von Route 2 zur Synthese von **5** und **6**

Daher ist eine dritte Route (Route 3; Abb. 3.1.3.3.2) ausgearbeitet worden, bei der ebenfalls **3** als Edukt diente und dieses im ersten Schritt für eine Stunde mit Silber(I)oxid in Dichlormethan unter Lichtausschluss versetzt worden ist, jedoch im zweiten Schritt nicht wie zuvor über Celite filtriert, sondern das jeweilige Dimer direkt hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur belassen wurde. Erst dann wurde über Celite filtriert, bis zur Trockene eingedunstet, erneut in etwas Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet und eingedampft.

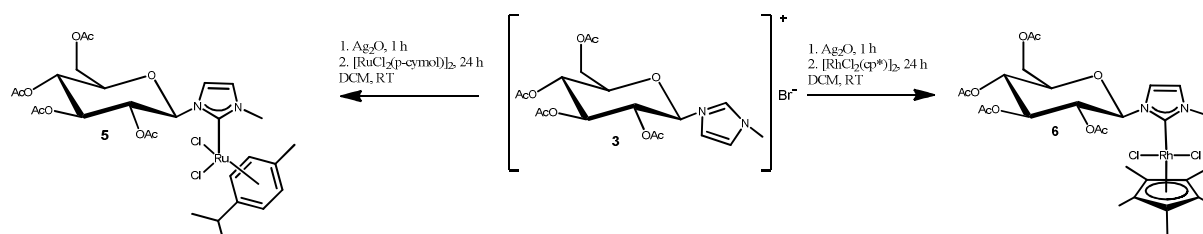
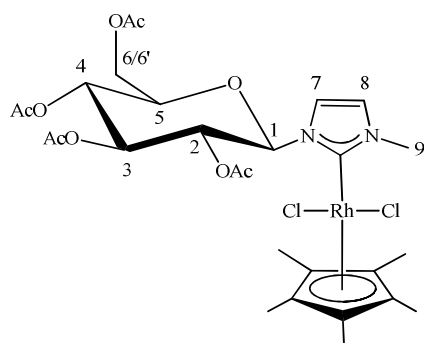


Abb. 3.1.3.3.2: Schematische Darstellung von Route 3 zur Synthese von **5** und **6**

Mit dieser Route war es schließlich möglich die Verbindung **6** in Form von dunkelroten, glänzenden Kristallen reproduzierbar in guten Ausbeuten von 72 % zu isolieren. Die Untersuchung mit Röntgenstrukturanalyse zeigte, dass es sich bei den Kristallen um die gewünschte Verbindung in sehr reiner Form handelte, was mittels weiterer Methoden (Kernresonanzspektroskopie, MS, Elementaranalyse) bestätigt werden konnte.



**6**

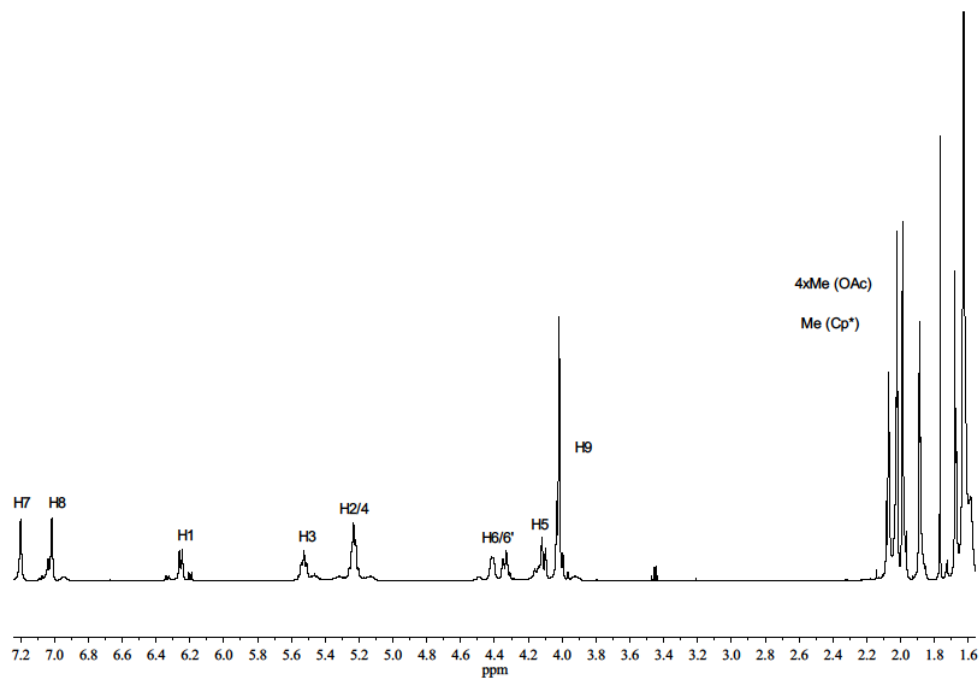


Abb. 3.1.3.3.3:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **6** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.4: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **6** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>6</b> [ppm]	Signalzuordnung
7.20	H7 (s)
7.02	H8 (s)
6.25	H1 (d)
5.53	H3 (t)
5.23	H2/4 (p)
4.35	H6/6' (ddd)
4.12	H5 (t)
4.02	H9 (s)
2.07/2.02/1.99/1.89	4xCH <sub>3</sub> (OAc)
1.63	CH <sub>3</sub> (cp*); (s)

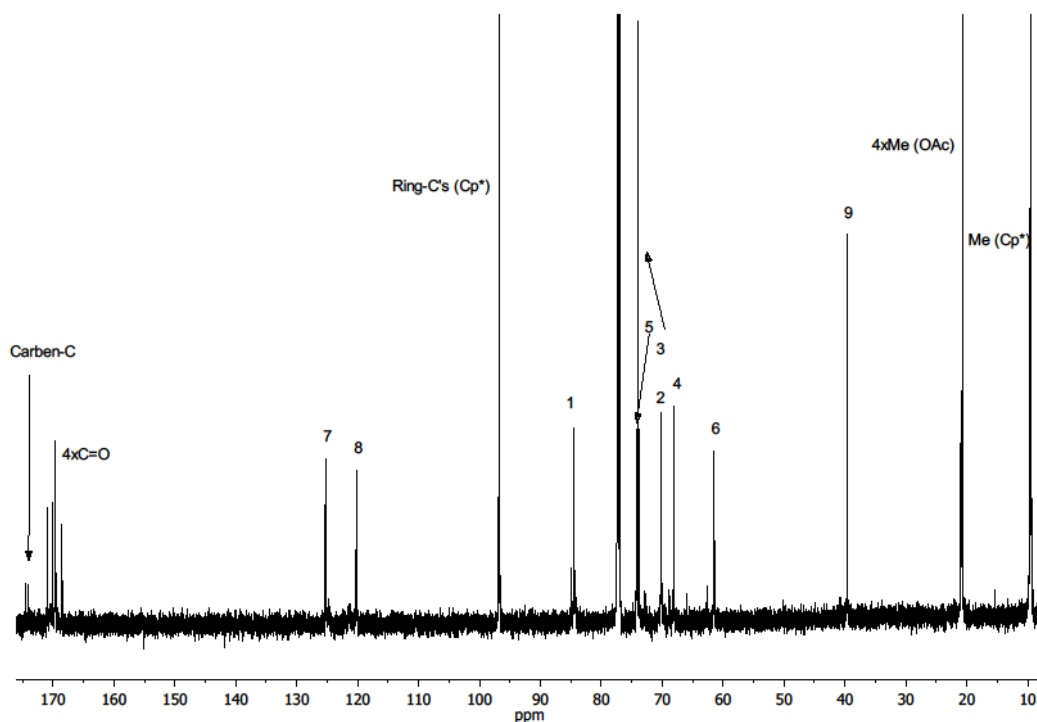


Abb. 3.1.3.3.4:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **6** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.4.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **6** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>6</b> [ppm]	Signalzuordnung
174.45	Carben-C ( $J = 51.7$ Hz)
170.96/170.12/169.58/168.52	4xC=O (OAc)
125.27	C7
120.18	C8
96.84	Ring-C's (cp*)
84.49	C1
74.19	C5
73.88	C3
70.17	C2
68.11	C4
61.46	C6
39.56	C9
20.96/20.71/20.66/20.62	4xCH <sub>3</sub> (OAc)
9.51	CH <sub>3</sub> (cp*)

Durch das  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum und das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum lässt sich Komplex **6** eindeutig identifizieren. So sind die Signale der Glucose in den jeweils charakteristischen Bereichen zwischen 4.12-6.25 ppm ( $^1\text{H}$ -NMR) und zwischen 61.46-84.49 ppm ( $^{13}\text{C}$ -NMR), sowie die



erwarteten Verschiebungen der Protonen und Kohlenstoffatome des Methylimidazolrestes bei 7.20 ppm (H7), 7.02 ppm (H8) und 4.02 ppm (H9), 125.27 ppm (C7), 120.18 ppm (C8) und 39.56 ppm (C9), zu beobachten. Die Signale der Protonen des Methylrestes der Acetylschutzgruppen liegen in einem Bereich von 20.62 ppm bis 20.96 ppm und die Signale der Kohlenstoffatome der zugehörigen Carbonylreste zwischen 168.52 ppm und 170.96 ppm. Die Koordination des Metallkomplexes wird mit dem charakteristischen Carbonsignal bei 174.45 ppm und einer Kopplungskonstanten von  $J = 51.7$  Hz bestätigt. Der an das Rhodium gebundene Cyclopentadienylrest ist durch die Verschiebung bei 1.63 ppm (CH<sub>3</sub>) im <sup>1</sup>H-NMR und dem Signal bei 9.51 ppm für die Kohlenstoffatome der Methylreste und dem Peak bei 96.84 ppm der entsprechenden Ringkohlenstoffatome im <sup>13</sup>C-NMR vertreten. Die Aufnahme eines Massenspektrums erbrachte zusätzlich den Beweis, dass Komplex **6** erfolgreich synthetisiert werden konnte.

Tab. 3.4.2: Zuordnung der Signale des Massenspektrums von **6**

Komplex <b>6</b> [M/z]	Signalzuordnung
685.15	[M-Cl]
413.16	[M-2Cl-Rh(cp*)]

Nach Verlust eines Chlorids ergibt sich ein M/z-Verhältnis von 685.1. Anschließende Fragmentierung unter Abspaltung des gesamten, koordinierten Metallkomplexes ergibt einen Peak bei 413.16, was das acetylgeschützte Glucose-NHC-Gerüst repräsentiert.

Tab. 3.4.3: Ergebnisse der Elementaranalyse von **6**

	C	H	N
ber. [%]	46.6	5.5	3.9
gef. [%]	46.0	5.7	4.1

Außerdem konnte eine Elementaranalyse die Reinheit der Verbindung bestätigen. Die gemessenen Werte weichen nur minimal von denen der Berechneten ab und weisen somit auf eine reine Substanz hin.

Wie schon beschrieben, bildete Komplex **6** rot schimmernde Kristalle aus, die mittels Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden konnten.

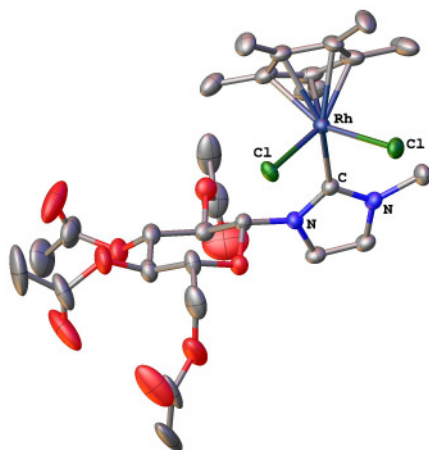


Abb. 3.1.3.3.5: Molekülstruktur von **6**

Der Komplex kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1$ . Der Abstand des Rhodiumatoms zu den beiden Chloridliganden beträgt 2.4350 (9) Å und 2.4458 (9) Å. Dies ist die erste Struktur für einen derartigen Komplex. Die Bindungslängen stehen jedoch im Einklang verglichen mit denen von bisher bekannten Rhodiumcarbenverbindungen, wie zum Beispiel bei dem von H. Baier und seinen Mitarbeitern synthetisierten Komplexes [RhCl(cod)IMes] mit IMes = 1,3-dimesityl-4,5-dicyanoimidazol-2-yliden mit einer Bindungslänge zwischen Rhodium und dem Chloridliganden von 2.3712 (12) Å. Ebenso ähnlich stellt sich die Bindungslänge von Rhodium zum Carbenkohlenstoffatom dar, die sich für Komplex **6** mit 2.063 (4) Å in einem nahezu identischen Rahmen bewegt, wie bei der oben genannten Verbindung, die eine Bindungslänge von 2.032 (4) Å aufweist.<sup>[227]</sup> Das Molekül liegt kristallographisch unabhängig vor und es treten keine intramolekularen Wechselwirkungen auf. Der finale R-Wert beläuft sich auf 0.0464. Mit Route 3 war es möglich Komplex **6** als eine neue Verbindungsklasse von Carbenkohlenstoffmetallkomplexen leicht zugänglich, in guten Ausbeuten und vor Allem in reiner Form herzustellen.

Mit der optimierten Route 3 war es nun auch möglich Komplex **5** als grauschwarzen Feststoff mit einer Ausbeute von 68 % zu isolieren. Die Reproduzierbarkeit gestaltete sich schwierig angesichts der Tatsache, dass der Komplex sehr temperaturempfindlich zu sein schien, da er mehrere Male trotz verschiedener Varianten der Umkristallisation nicht als Feststoff isoliert werden konnte, sondern als eine klebrige, zähe schwarze Molasse. So lieferte Lösen in Methanol, DCM/Aceton oder Methanol/DCM und Überschichten mit Diethylether oder Hexan, an der Luft abdampfen lassen oder Einengen, nochmals Überschichten, bei 4 °C über Nacht aufbewahren, Abdekantieren und am Rotationsverdampfer trocknen, keinen Feststoff. Die NMR Spektren sind nicht auszuwerten, da lediglich nur vereinzelt erkennbare Peaks vorhanden sind, wie zum Beispiel die der Methylgruppe des Methylimidazols und die der

Methylgruppen der Acetylreste im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum lassen sich zusätzlich vereinzelte Peaks der Glucose-C-Atome zwischen 53-85 ppm und des p-cymol Restes im Bereich von 20 ppm und zwischen 120-130 ppm vermuten, sowie ein Peak bei 169.88 ppm, der möglicherweise auf die Koordination des Carbenkohlenstoffatoms mit Ruthenium zurückzuführen sein könnte.

Mit Hilfe eines Massenspektrums (s. Tab. 3.5) konnte jedoch bewiesen werden, dass der gewünschte Komplex **5** entstanden ist. Hier ist ebenso das typische Isotopenmuster für Rutheniumkomplexe zu erkennen.

Tab. 3.5: Zuordnung der Signale des Massenspektrums von **5**

M/z	Signalzuordnung Komplex <b>5</b>
563.14	[M-(p-cymol)-Cl]
413.16	[M-(p-cymol-2Cl-Ru)]

Das Molekül fragmentierte unter Abspaltung des p-cymol Restes, sowie einem Chlorid zu einem M/z-Verhältnis von 563.14. Anschließend wurden noch ein weiteres Chlorid und das Metallzentrum (Ruthenium) abgespalten, sodass nur noch das Grundgerüst bei M/z = 413.16, bestehend aus acetylgeschützter Glucose, gebunden an Methylimidazol, zurückblieb.

Komplex **7** konnte mit der ersten und dritten Route in ähnlich reiner Form und mit ähnlich hohen Ausbeuten von 74 % dargestellt werden. Aus einer gelben, klaren Lösung wurde nach der Aufarbeitung ein gelbes Pulver erhalten, welches mit Hilfe von NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse eine explizite Identifikation ermöglichte.

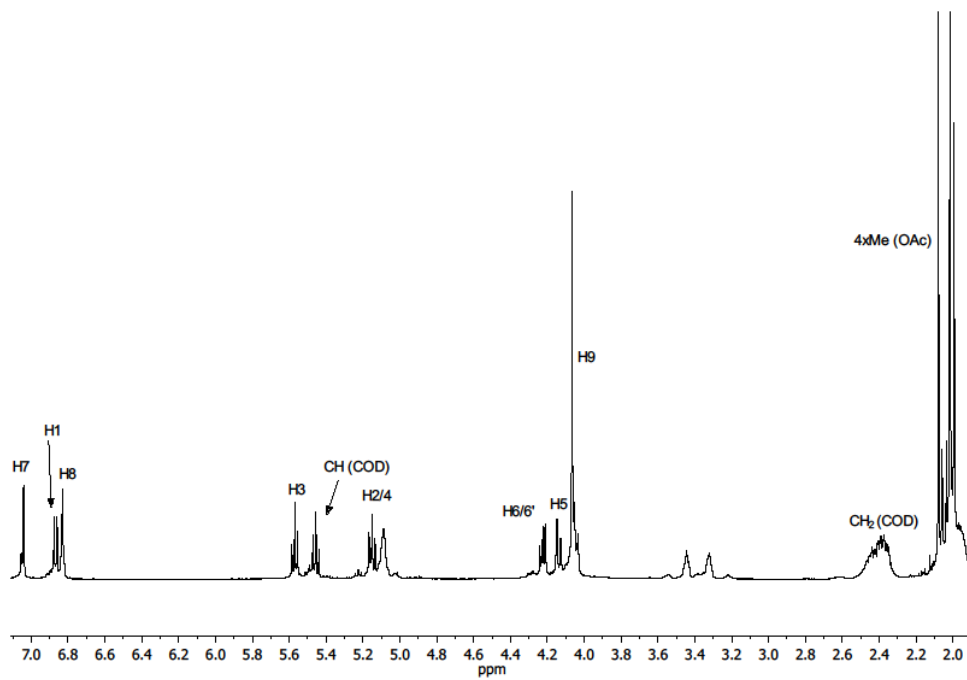
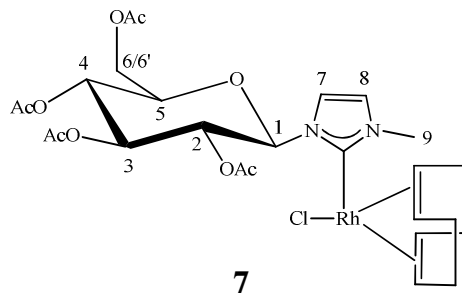


Abb. 3.1.3.3.6:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **7** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.6: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **7** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>7</b> [ppm]	Signalzuordnung
7.04	H7 (d)
6.87	H8 (d)
6.83	H1 (d)
5.57	H3 (t)
5.45	CH (cod; (t))
5.13-5.18	H2/4 (m)
4.19-4.25	H6/6' (m)
4.14	H5 (dd)
4.07	H9 (s)
2.33-2.48	$\text{CH}_2$ (cod; (m))
2.08/2.06/2.01/1.99	$4\times\text{CH}_3$ (OAc)

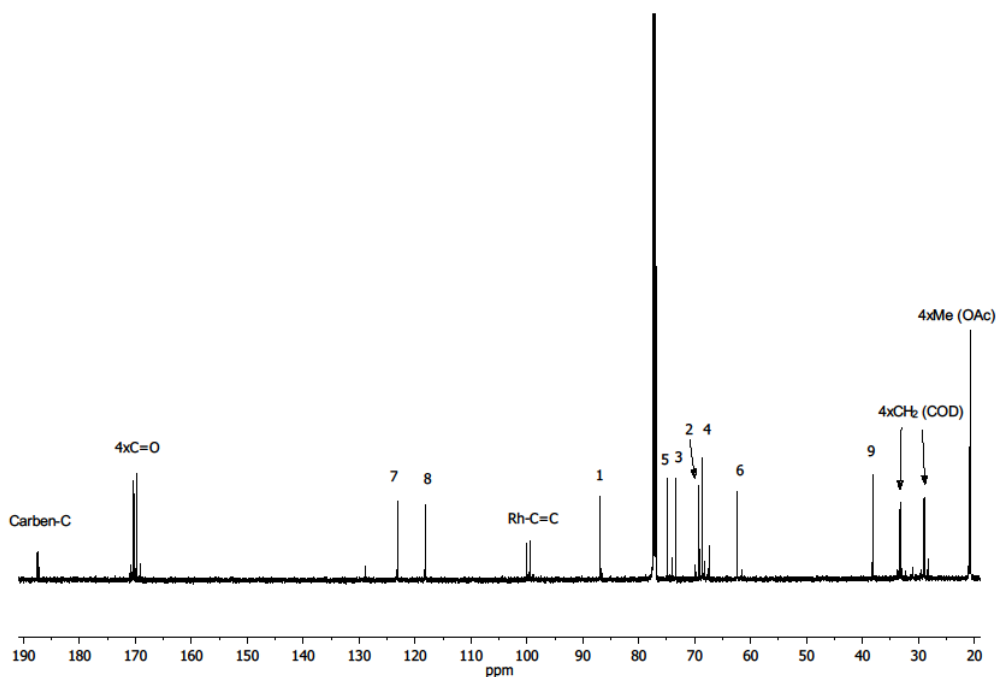


Abb. 3.1.3.3.7:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **7** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.6.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **7** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>7</b> [ppm]	Signalzuordnung
187.57	Carben-C ( $J = 63.5$ Hz)
170.48/170.28/169.85/169.72	4xC=O (OAc)
123.06	C7
118.12	C8
100.10/99.46	Rh-C=C
86.88	C1
74.88	C5
73.38	C3
69.20	C2
68.64	C4
62.37	C6
38.17	C9
29.11/28.88	4xCH <sub>2</sub> (cod)
20.94/20.73/20.72/20.63	4xCH <sub>3</sub> (OAc)

Wie den NMR Spektren zu entnehmen, wurde Komplex **7** in sehr reiner Form erhalten. Alle Signale sind gut sichtbar voneinander getrennt. Die Signale der CH-Protonen des Cyclooctadienliganden liegen bei 5.45 ppm und die Protonen der CH<sub>2</sub>-Gruppen bilden das charakteristische Multipllett im Bereich von 2.33 ppm bis 2.48 ppm aus. Die Peaks der

Protonen H1-H6/6' der Glucose befinden sich zwischen 4.14 ppm und 6.83 ppm, die des Methylimidazols bei 7.04 ppm für H7, 6.87 ppm für H8 und 4.07 ppm für H9. Weiter im Hochfeld sind die Peaks der Methylreste der Acetylschutzgruppen im Bereich von 1.99-2.08 ppm zu sehen. Das <sup>13</sup>C-NMR Spektrum ermöglicht eine gleichermaßen eindeutige Zuordnung. So liegen ganz vorn im Hochfeld von 20.63 ppm bis 20.94 ppm die Peaks der Kohlenstoffatome der Methylreste der Acetylschutzgruppen, gefolgt von denen der CH<sub>2</sub>-Kohlenstoffatome des Cyclooctadienliganden und dem Signal der CH<sub>3</sub>-Gruppe des Methylimidazols. Im Bereich von 62.37 ppm bis 86.88 ppm befinden sich die Signale der Glucose-C-Atome 1-6, gefolgt von den charakteristischen Peaks der Rhodium-C=C-Koordination bei 99.46 ppm und 100.10 ppm. Weiter in Richtung Tieffeld tauchen dann die Signale der Kohlenstoffatome C8 (118.12 ppm) und C7 (123.06 ppm) des Methylimidazols auf. Zwischen 169.72 ppm und 170.48 ppm sind die typischen Peaks der Carbonylkohlenstoffatome der Acetylschutzgruppen zu sehen. Im weitesten Tieffeld kann der Peak für die erfolgreiche Koordination des Carbens an den Metallkomplex bei 187.57 ppm mit einer Kopplungskonstanten von  $J = 63.5$  Hz identifiziert werden.

Aber auch die Aufnahme eines Massenspektrums bestätigte, wie Tabelle 3.6.2 zu entnehmen, die Entstehung des Komplexes. Zu Beginn fragmentiert das Molekül unter Abspaltung des Chloroliganden am Rhodium zu einem M/z-Verhältnis von 623.14. Dann wird der Cyclooctadienligand abgespalten, was in einem Peak bei 515.05 resultiert und zuletzt wird Rhodium mit entsprechendem Masseverlust abgespalten zum Signal bei 413.15. Auch hier verbleibt, wie schon bei Komplex **5** und **6** das Grundgerüst aus acetylgeschützter Glucose und Methylimidazol bestehen.

Tab. 3.6.2: Zuordnung der Signale des Massenspektrums von **7**

M/z	Signalzuordnung Komplex <b>7</b>
623.14	[M-Cl]
515.05	[M-Cl-cod]
413.15	[M-Cl-cod-Rh]

Tab. 3.6.3: Ergebnisse der Elementaranalyse von **7**

	C	H	N
ber. [%]	47.4	5.5	4.3
gef. [%]	46.0	5.4	4.2

Mittels einer Elementaranalyse erfolgte ein weiterer Beweis der erfolgreichen Isolierung von **7**. Die gemessenen Werte weichen vernachlässigbar von denen der Berechneten ab.

### **3.1.3.4. Koordination von 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazoli-umbromid mit $K_2[PtCl_4]$ und $[AuCl(SMe)_2]/[AuCl(tht)]$**

Komplex **9** konnte ebenfalls mit Route 1 und 3 in Ausbeuten von 22 % als ein weißes, luftempfindliches Pulver, welches nach wenigen Stunden selbst bei Aufbewahrung unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss, zerfiel, synthetisiert werden. Eine Elementaranalyse war daher nicht möglich.

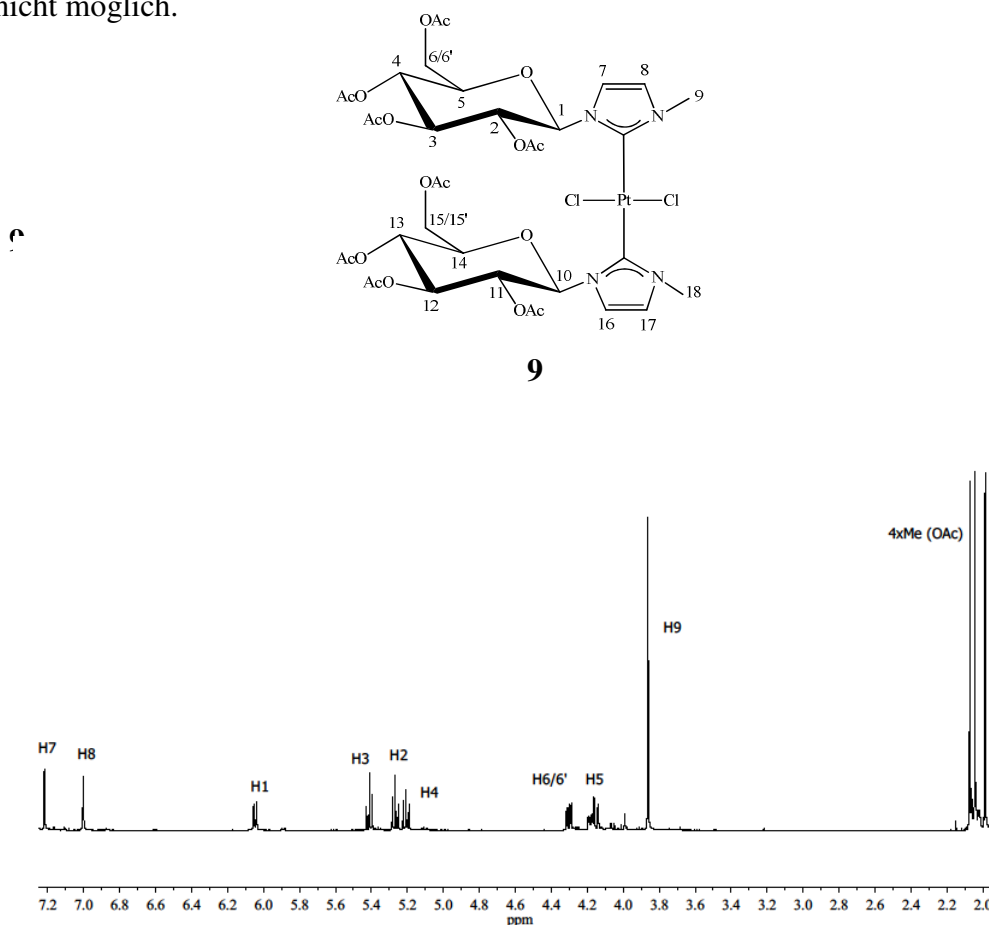


Abb. 3.1.3.4.1:  $^1H$ -NMR Spektrum von **9** in  $CDCl_3$

Tab. 3.7: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H-NMR}$  Spektrums von **9** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>9</b> [ppm]	Signalzuordnung
7.22	H7 (d)
7.00	H8 (d)
6.05	H1 (d)
5.41	H3 (t)
5.24-5.30	H2 (m)
5.18-5.23	H4 (m)
4.31	H6/6' (dt)
4.13-4.20	H5 (m)
3.87	H9 (s)
2.07/2.04/1.99/1.94	4xCH <sub>3</sub> (OAc)

Das  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von Komplex **9** zeigt ebenfalls, dass die Verbindung in reiner Form vorliegt und die Signale sind eindeutig zu identifizieren. So sind die Peaks der beiden CH-Protonen des Methylimidazols bei 7.22 ppm (H7) und 7.00 ppm (H8), sowie der Peak der CH<sub>3</sub>-Protonen bei 3.87 ppm (H9) zu sehen. Weiterhin lässt sich der Peak des H1-Protons der Glucose gut sichtbar bei 6.05 ppm und auch die zugehörigen Verschiebungen im Bereich von 4.13 ppm bis 5.41 ppm der H2-H6/6'-Protonen zuordnen. Die typischen Signale der Methylreste der Acetylschutzgruppen liegen zwischen 1.94 ppm und 2.07 ppm.

Im  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrum befinden sich diese in einem Bereich von 20.60 ppm bis 20.86 ppm (s. Abb. 3.1.3.4.2). Ihre entsprechenden Peaks der Carbonylkohlenstoffatome sind weit im Tieffeld zwischen 169.40 ppm und 170.62 ppm zu sehen. Gelungene Koordination mit dem Methylimidazol zeigt sich durch den Peak bei 178.30 ppm. Die Signale der CH-Kohlenstoffatome des Methylimidazols tauchen bei 123.05 (C7) und 118.42 ppm (C8) auf. Die Verschiebung des Kohlenstoffatoms der Methylgruppe (C9) wird durch den Peak bei 39.28 ppm dargestellt.

Im charakteristischen Bereich von 61.68 ppm bis 87.00 ppm liegen die Peaks der Kohlenstoffatome C1-C6 der Glucose.



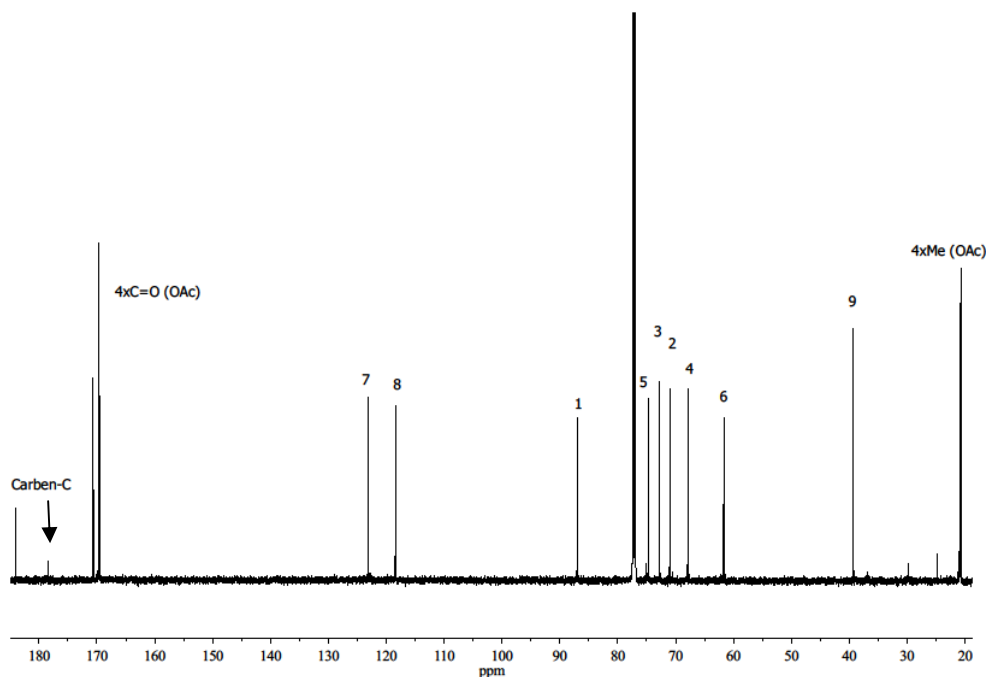


Abb.3.1.3.4.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **9** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.7.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **9** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>9</b> [ppm]	Signalzuordnung
178.30	Carben-C
170.62/169.69 (x2)/169.40	4xC=O (OAc)
123.05	C7
118.42	C8
87.00	C1
74.73	C5
72.85	C3
70.95	C2
67.85	C4
61.68	C6
39.28	C9
20.86/20.73/20.68/20.60	4xCH <sub>3</sub> (OAc)

Mit Hilfe eines Massenspektrums konnte belegt werden, dass der Komplex in der Sandwichstruktur vorliegt. Die Zuordnungen sind in Tabelle 3.7.2 aufgezeigt.

So fragmentiert das Molekül zuerst unter Abspaltung von drei Acetylschutzgruppen des Methylimidazols und einem Chloridliganden zu einem M/z-Verhältnis von 847. Danach werden drei weitere Acetylschutzgruppen abgespalten, das zweite Methylimidazol und das

zweite Chlorid, was ein Signal bei 601 erzeugt. Bei einem Peak von  $M/z = 435$  sind auch die verbleibenden Acetylschutzgruppen nicht mehr vorhanden.

Tab. 3.7.2: Zuordnung der Signale des Massenspektrums von **9**

M/z	Signalzuordnung Komplex <b>9</b>
847	$[M-3xAc-MeImi-Cl]$
601	$[M-6xAc-2xMeImi-2xCl]^+$
435	$[M-8xAc-2xMeImi-2xCl]^+$

1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazolium Goldchlorid **8** wurde ebenfalls mit der ersten und dritten Route, gut reproduzierbar, als graues Pulver in hoher Reinheit mit einer Ausbeute von 71 % isoliert.

Hierbei ist es sehr interessant, dass Komplex **8** variabel über Route 1 innerhalb von zwei Stunden, vier Stunden oder auch 24 Stunden Reaktion mit **4** sowohl in Dichlormethan als auch in Methanol, in ähnlich hohen Ausbeuten und derselben Reinheit gewonnen werden kann. Weiterhin ist es möglich, die Verbindung nach Filtration über Celit mittels Kristallisation, sowohl durch Suspendieren in Dichlormethan und Überschichten mit Diethylether, als auch nur durch Umkristallisation mit Diethylether und anschließender Trocknung im Hochvakuum, zu isolieren. <sup>[226]</sup>

Nach derselben Vorgehensweise lässt sich Komplex **8** ebenfalls über Route 3 ausgehend von **3** unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel, sowie unterschiedlicher Reaktionszeiten und Kristallisationsmethoden, erfolgreich synthetisieren.

Außerdem ist es irrelevant, ob  $[AuCl(SMe)_2]$  oder  $[AuCl(tht)]$  zur Koordination eingesetzt werden.

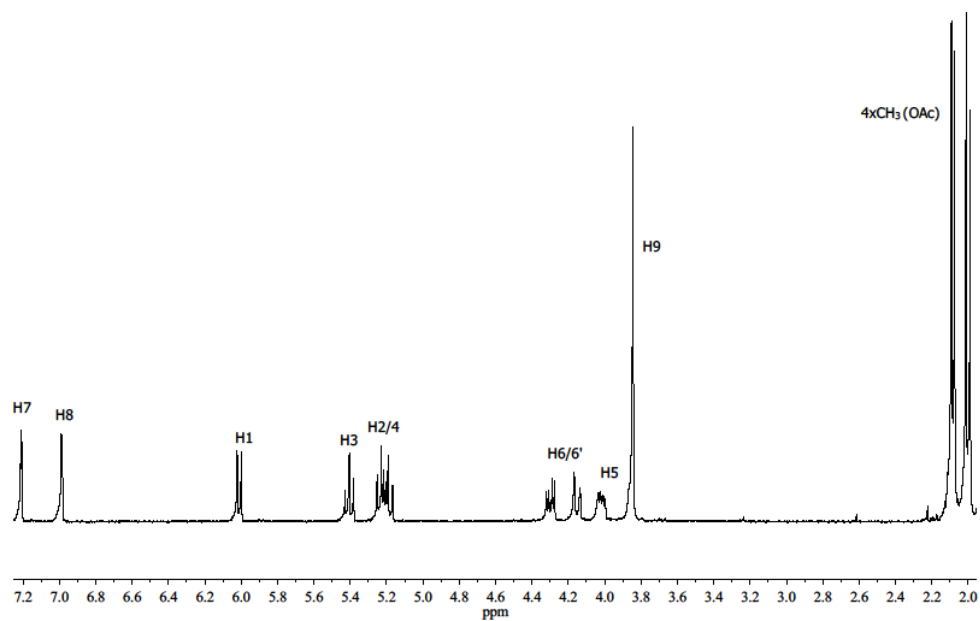
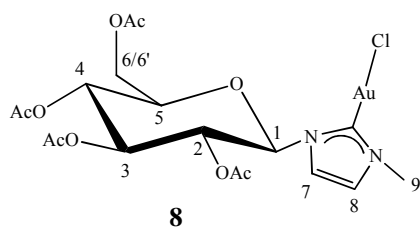


Abb. 3.1.3.4.3:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **8** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.8: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **8** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>8</b> [ppm]	Signalzuordnung
7.21	H7 (d)
6.99	H8 (d)
6.01	H1 (d)
5.40	H3 (t)
5.21	H2/4 (dt)
4.11-4.33	H6/6' (m)
3.96-4.06	H5 (m)
3.84	H9 (s)
2.09/2.08/2.00/1.99	4xCH <sub>3</sub> (OAc)

Die Verschiebungen der Protonen des Methylimidazols liegen alle im erwarteten Bereich bei 7.21 ppm für H7, 6.99 ppm für H8 und 3.84 ppm für H9. Auch die Signale für die Protonen

der Glucose befinden sich im typischen Bereich zwischen 3.96 ppm und 6.01 ppm (H1-H6/6'), sowie die der Methylreste der Acetylenschutzgruppen (1.99-2.09 ppm).

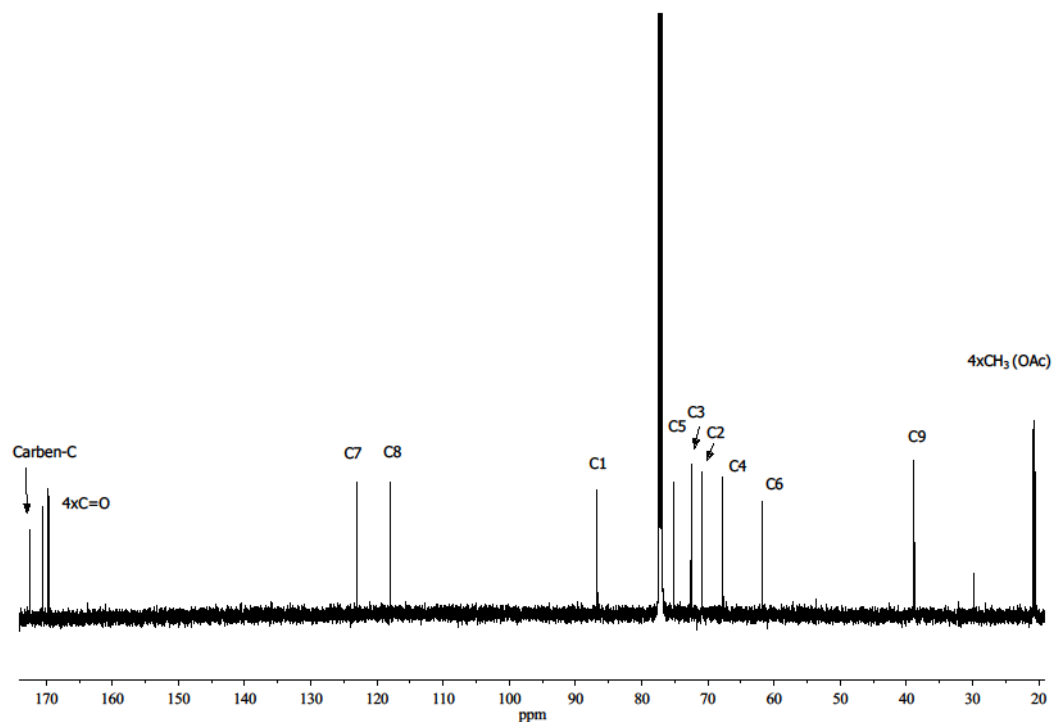


Abb. 3.1.3.4.4:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **8** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.8.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **8** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>8</b> [ppm]	Signalzuordnung
172.49	Carben-C
170.57/169.69/169.61/169.58/	4xC=O (OAc)
123.08	C7
117.94	C8
86.71	C1
75.16	C5
72.53	C3
70.88	C2
67.79	C4
61.72	C6
38.82	C9
20.85/20.77/20.70/20.60	4xCH <sub>3</sub> (OAc)

Erfolgreiche Koordination des Goldkomplexes an die acetylgeschützte Glucose-NHC-Einheit lässt sich anhand des charakteristischen Peaks des Carbenkohlenstoffs bei 172.49 ppm

identifizieren. Etwas weiter Richtung Hochfeld zwischen 169.58 ppm und 170.57 ppm sind die Signale der Kohlenstoffatome der Carbonylreste der Acetylschutzgruppen zu sehen. Dann können die Signale bei 123.08 ppm und 117.94 ppm den Kohlenstoffatomen C7 und C8 des Methylimidazols zugeordnet werden, gefolgt von den Peaks der Kohlenstoffatome C1-C6 (86.71-61.72 ppm) der Glucose und dem Signal des Kohlenstoffatoms der Methylgruppe des Methylimidazols C9 bei 38.82 ppm. Weit im Hochfeld liegen die Peaks der Kohlenstoffatome der Methylreste der Acetylschutzgruppen zwischen 20.60 ppm und 20.85 ppm.

Die Aufnahme eines Massenspektrums bestätigte die Reinheit des Produktes. Zuerst fragmentiert das Molekül unter Abspaltung von drei Acetylschutzgruppen zu einem M/z-Verhältnis von 464, bevor dann der Verlust der vierten Schutzgruppe mit dem Peak bei 371 zu identifizieren ist.

Tab. 3.8.2.: Zuordnung der Signale des Massenspektrums von **8**

M/z	Signalzuordnung Komplex <b>8</b>
464	[M-3xOAc]
371	[M-3xOAc-Ac]

### **3.1.3.5. Zusammenfassung**

Route 3, die vorerst nur für **5** und **6** als Mittel der Wahl eingesetzt werden sollte, erwies sich als die beste Variante zur Synthese aller gewünschten NHC-Metallkomplexe **4-9**. Sie wurden in guten Ausbeuten mit hoher Reinheit isoliert und ihre erfolgreiche Umsetzung konnte weitestgehend spektroskopisch vollständig charakterisiert werden. Lediglich Komplex **5** wurde nicht als Feststoff isoliert und Komplex **9** bereitete im Hinblick auf Erhöhung der Ausbeuten Schwierigkeiten, was auf seine Luft- bzw. Temperaturempfindlichkeit zurückzuführen ist. Somit bedarf es hier jeweils noch Optimierung.

Die Komplexe **7**, **8** und **9** wiesen die Besonderheit auf, dass sie mittels Route 1 und Route 3 in denselben Ausbeuten und Reinheiten gewonnen werden konnten. Zudem zeichnet sich Komplex **8** durch eine äußerst flexible Reaktivität und Zugänglichkeit aus, was sicherlich eine gute Basis für ganz neue Möglichkeiten im Hinblick auf weiterführende Experimente darstellt.

Eine Isolation über den Syntheseweg der Route 2 war für keine der Verbindungen möglich. Mit erfolgreicher Umsetzung der Verbindungen ist es gelungen eine neue Klasse acetylgeschützter Glucose-NHC-Metallkomplexe zu erhalten, die weiteres Potential in Bezug

auf Strukturvariation, Erhöhung der Ausbeuten, Koordination komplexerer Moleküle und Folgereaktionen bieten. Dies eröffnet ein neues Feld in der metallorganischen Chemie bzw. Koordinationschemie zur Kombination mit verschiedenen anderen Disziplinen hinsichtlich potentieller medizinischer Anwendbarkeit.

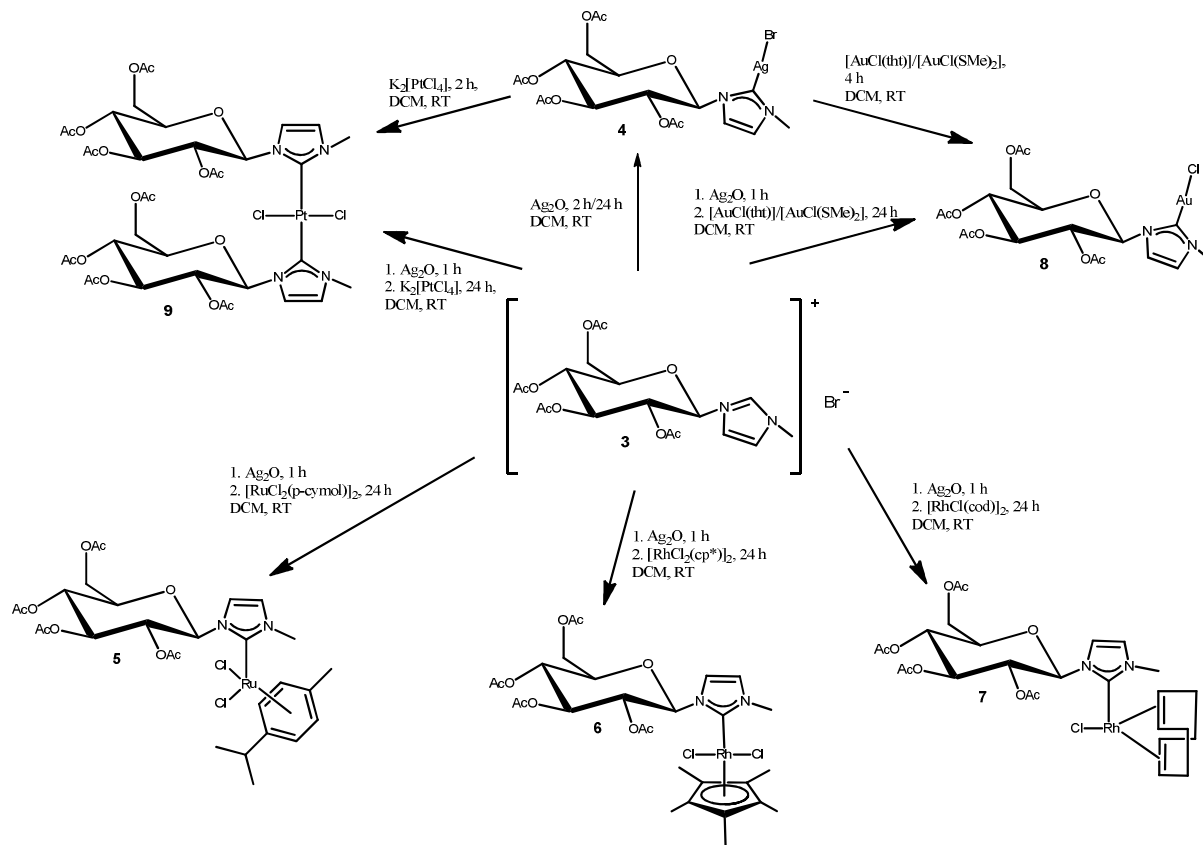


Abb. 3.1.3.5.1: Schematische Darstellung der Route 3 zur Synthese der NHC-Metallkomplexe 4-9

### 3.1.4. Entschützte Glucose-substituierte NHC-Metallkomplexe

#### 3.1.4.1. Route 1: Entschützreaktion ausgehend vom jeweils acetylgeschützten Komplex

Nach der erfolgreichen Darstellung der mit Acetylgruppen geschützten Glucose-substituierten NHC-Komplexe, sollten diese nun entschützt werden, um sie wasserlöslich und so für weitere Anwendungen, insbesondere medizinische, nutzbar machen zu können.

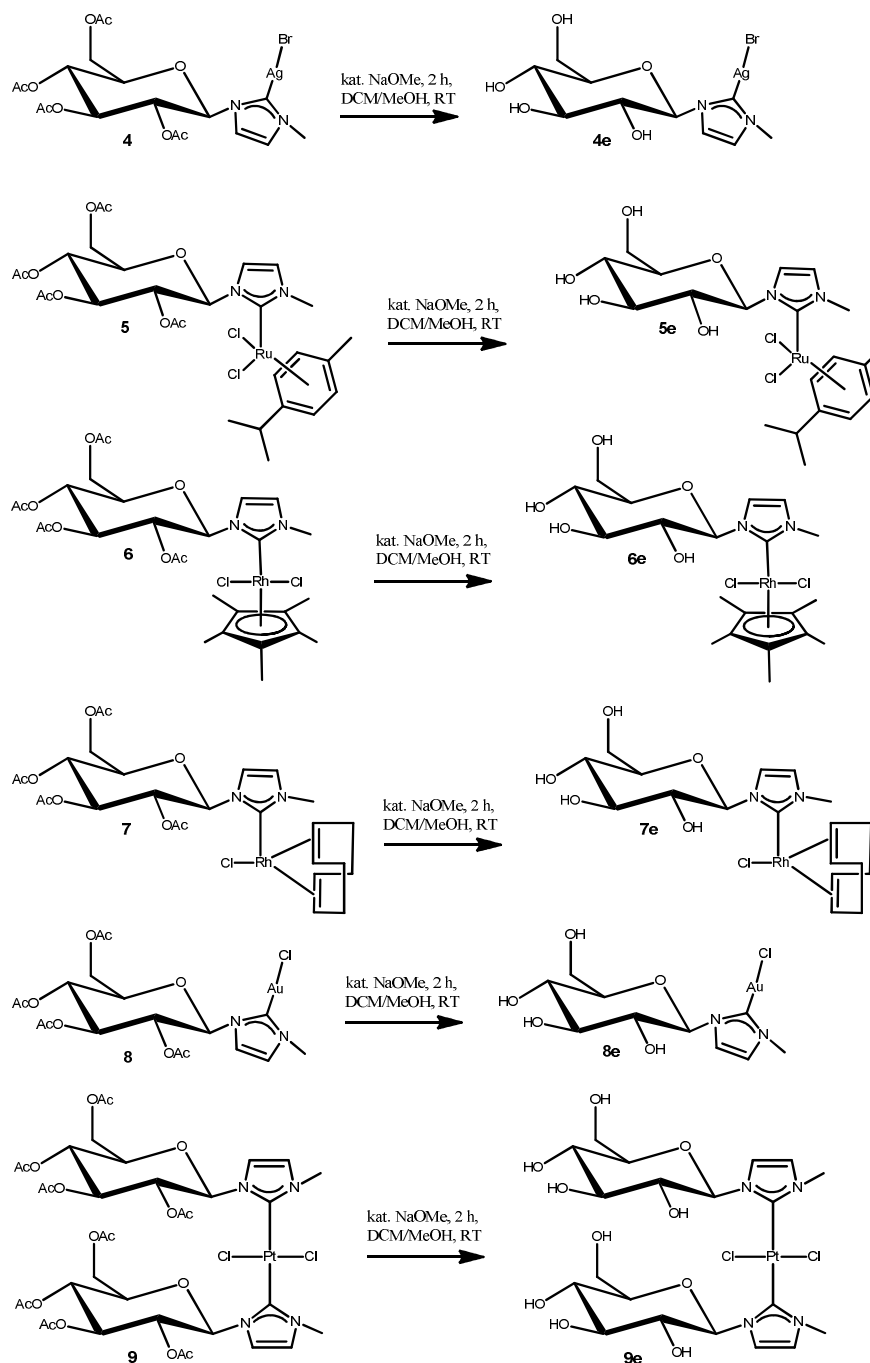


Abb. 3.1.4.1.1: Schematische Darstellung der Entschützreaktionen von 4-9 zu 4e-9e (Route 1)

Das geschieht unter Verwendung von Natriummethoxid. Dazu wurde jeder der zuvor synthetisierten Komplexe in einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol gelöst, katalytische Mengen Natriummethoxid zugegeben, für zwei Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt, über Celit filtriert und die Lösungsmittel entfernt.

Die in Abbildung 3.1.4.1.1 (Route 1) dargestellte Vorgehensweise führte bei keinem der Komplexe zum gewünschten Produkt. Unterschiedliche Umkristallisationsmethoden, wie erneutes Suspendieren in Dichlormethan oder Methanol und Überschichten mit Diethylether oder Hexan, Aufbewahren bei 4 °C, anschließendem Abdekantieren und Trocknen, sowie lediglich das Lösungsmittel zu reduzieren und den Rückstand bei 4 °C aufzubewahren, als auch nach der Reduktion mit Diethylether oder Hexan zu überschichten und nach 24 Stunden abzudekantieren und zu trocknen, ermöglichten keine Isolation der Komplexe **4e-9e**.

Entschützreaktionen laufen für gewöhnlich relativ schnell ab, weshalb auch Ansätze mit nur einer Stunde Reaktionszeit getätigt wurden. Jedoch führten auch diese nicht zum geplanten Ergebnis. Weitere Experimente bezüglich der Reaktionsdauer von fünfzehn bis dreißig Minuten über zwei und vier bis hin zu 24 Stunden, brachten keine Produkte mit sich. Deshalb sind weitere Modifikationen vorgenommen worden. Zunächst wurden die Komplexe separat in Dichlormethan und Natriummethoxid in Methanol gelöst, welches dann über zehn Minuten zu der Komplexlösung getropft und für eine Stunde bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht worden ist. Die Aufarbeitung wurde äquivalent zur ersten Route durchgeführt. Da mit dieser Variante die entschützten Verbindungen nicht hergestellt werden konnten, wurden auch hier mehrere Reaktionszeiten und Aufarbeitungsmethoden, ohne Erfolg, durchgeführt.

### **3.1.4.2. Route 2: Entschützreaktion ausgehend vom acetylgeschützten Precursor 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid**

Daher lag die Überlegung nahe, die Ansätze so zu wählen wie schon zuvor bei den Synthesen der Komplexe **4-9**, d.h. hierbei ähnlich zu verfahren wie in Abbildung 3.1.3.3.2 dargestellt, also das 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid **3** als Edukt einzusetzen, mit dem einzigen Unterschied nun zuerst mit Natriummethoxid, gelöst in Methanol, versuchen zu entschützen, danach mit Silber(I)oxid reagieren zu lassen, über Celit zu filtrieren, somit gegebenenfalls Verbindung **4e** in Lösung vorliegend zu isolieren, anschließend aber in Lösung zu belassen und direkt mit dem entsprechenden Metallkomplex zu den Verbindungen **5e-9e** umzusetzen (Abb. 3.1.4.2.1).



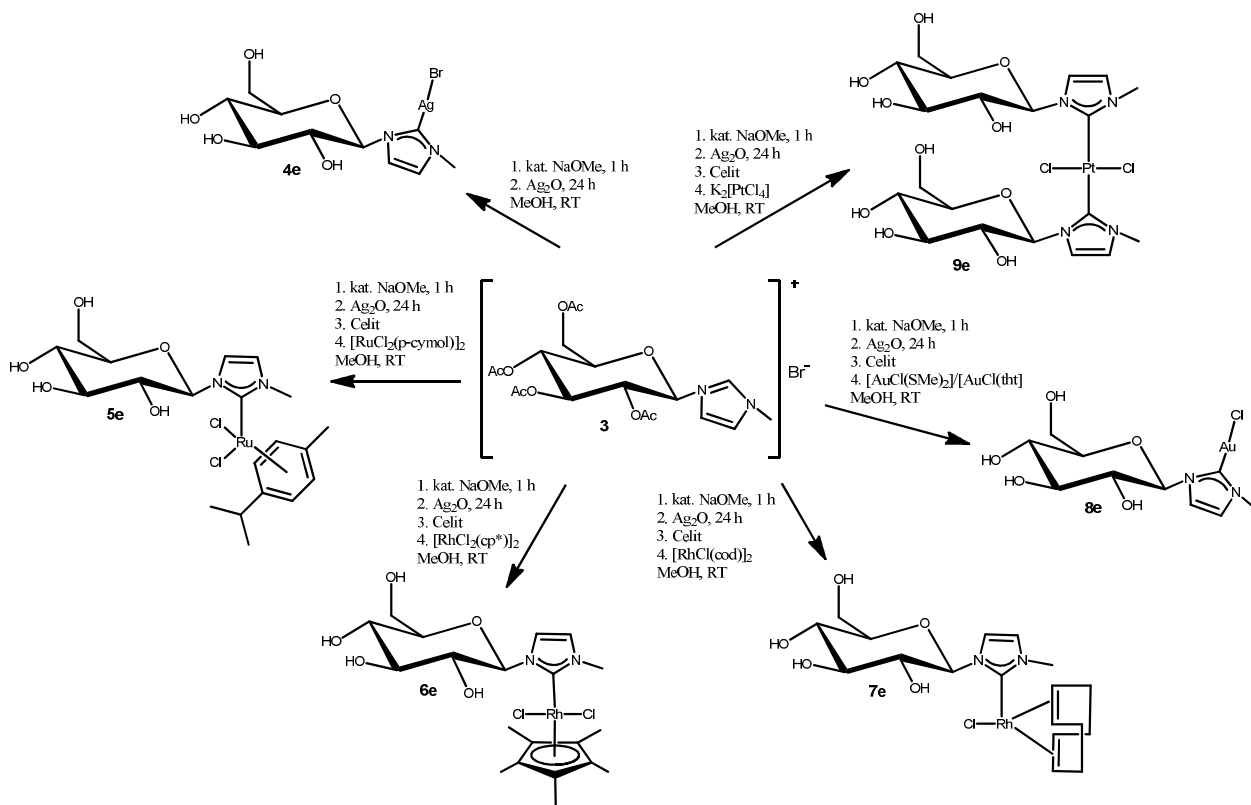
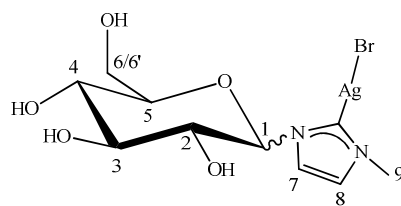


Abb. 3.1.4.2.1: Schematische Darstellung der Entschützreaktionen von **4-9** zu **4e-9e** (Route 2)

Die Reaktionen fanden ebenfalls unter Lichtausschluss statt. Die Aufarbeitung erfolgte mittels Filtration über Celit, Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Umkristallisation durch Lösen des Rückstands in wenig Methanol und Überschichten mit Diethylether. Anschließend wurde abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet. Ausnahme bildete dabei verständlicherweise Komplex **4e**, der nach Reaktion mit Silber(I)oxid isoliert werden musste.

Die Reaktion zur Entfernung der Acetylschutzgruppen bei 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid **4** um 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-hydroxyl-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid **4e** zu erhalten konnte mit einer Ausbeute von 86 % eines grauen lichtempfindlichen und hygroskopischen Pulvers erfolgreich durchgeführt werden.



**4e**

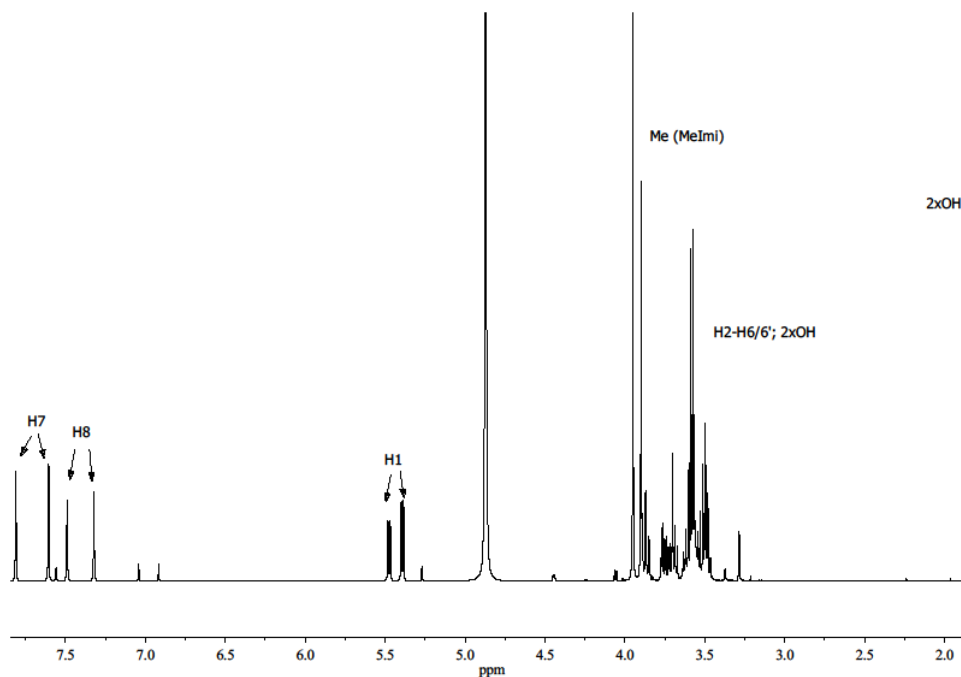


Abb. 3.1.4.2.2:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **4e** in MeOD

Tab. 3.9: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **4e** in MeOD

Komplex <b>4e</b> [ppm]	Signalzuordnung
7.81/7.61	H7 (d/d)
7.49/7.32	H8 (d/d)
5.47/5.39	H1 (d/d)
3.95/3.90	H9 (s/s)
3.46-3.78	H2-H6/6'; 2xOH (m)
1.86	2xOH (s)

Es ist deutlich erkennbar, dass die Signale der Methylgruppen der Acetylgruppen nicht mehr auftauchen, dafür aber Signale für die Hydroxylgruppen, obwohl ein direkter Vergleich zum Spektrum von **4** nicht möglich ist, da hier aufgrund der bedingten Löslichkeit in  $\text{CDCl}_3$ , MeOD verwendet worden ist und somit die Verschiebungen abweichen. Nichtsdestotrotz sollten dann vor der Entschützreaktion vier Singulets mit ähnlicher Formation im höheren Feld zwischen 1.90-2.10 ppm für die Methylprotonen der Acetylschutzgruppen sichtbar sein.

Dies gilt ebenfalls für das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum (zwischen 20.00-21.00 ppm Signale für die Methylreste der Schutzgruppen), wobei dort zusätzlich die jeweiligen nah beieinanderliegenden Signale für die vier Carbonylreste im tieferen Feld zwischen 169.00 ppm und 171.00 ppm entfallen, was beim Blick auf Abbildung 3.1.4.2.3 bestätigt wird.

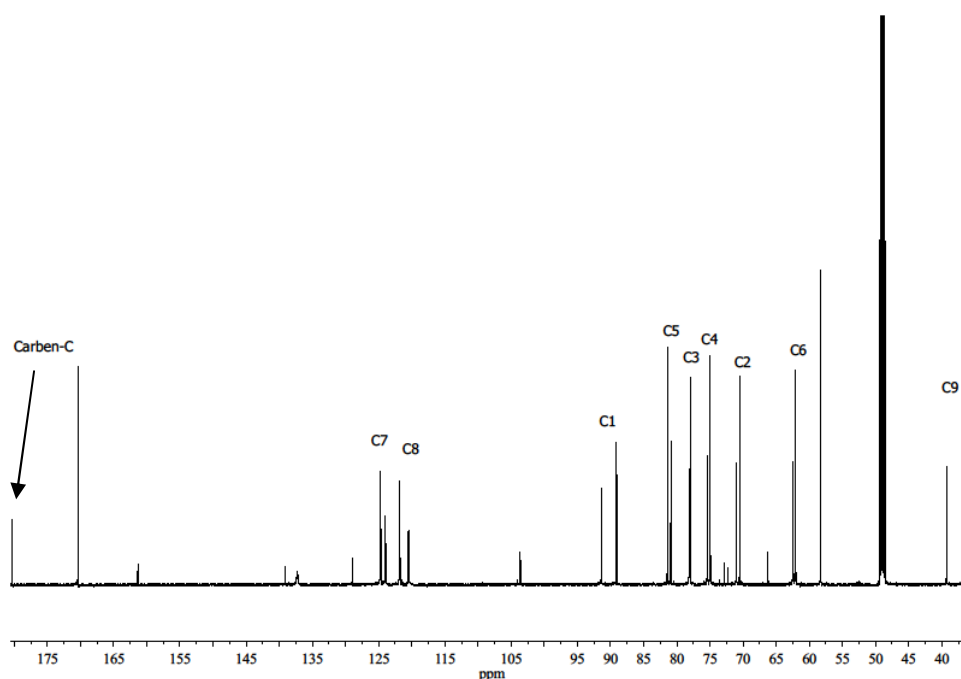


Abb. 3.1.4.2.3:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **4e** in MeOD

Tab. 3.9.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **4e** in MeOD

Komplex <b>4e</b> [ppm]	Signalzuordnung
180.41	Carben-C
124.78/124.02	C7
121.87/120.50	C8
91.35/89.09	C1
81.41/80.90	C5
78.13/77.97	C3
75.36/74.99	C2
71.02/70.51	C4
62.43/62.07	C6
39.29/36.72	C9

Der deutlich identifizierbare Peak bei 180.41 ppm für die erfolgreiche Koordination des Carbenkohlenstoffatoms des Methylimidazols mit dem Metallkomplex ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ) weist auf eine erfolgreiche Umsetzung zum entschützten Komplex hin. Auch sind die charakteristischen

Signale der beiden CH-Kohlenstoffatome und das der Methylgruppe des Methylimidazols bei 124.78/124.02 ppm für C7, 121.87/120.50 ppm für C8 und 39.29/36.72 ppm für C9, zu sehen. Die Signale der Kohlenstoffatome C1-C6 der Glucose liegen im Bereich zwischen 62.07 ppm und 91.35 ppm.

In beiden Spektren ist erkennbar, dass es sich um ein  $\alpha/\beta$ -Gemisch handelt, was auf die Wahl des deuterierten Lösungsmittels (MeOD) zurückzuführen ist, da Glucose sich von Natur aus in Methanol zu Anomeren formiert.

Die Synthese von **9e** erfolgte mit einer Ausbeute von 55 % eines weißen, luftempfindlichen und hygroskopischen Pulvers.

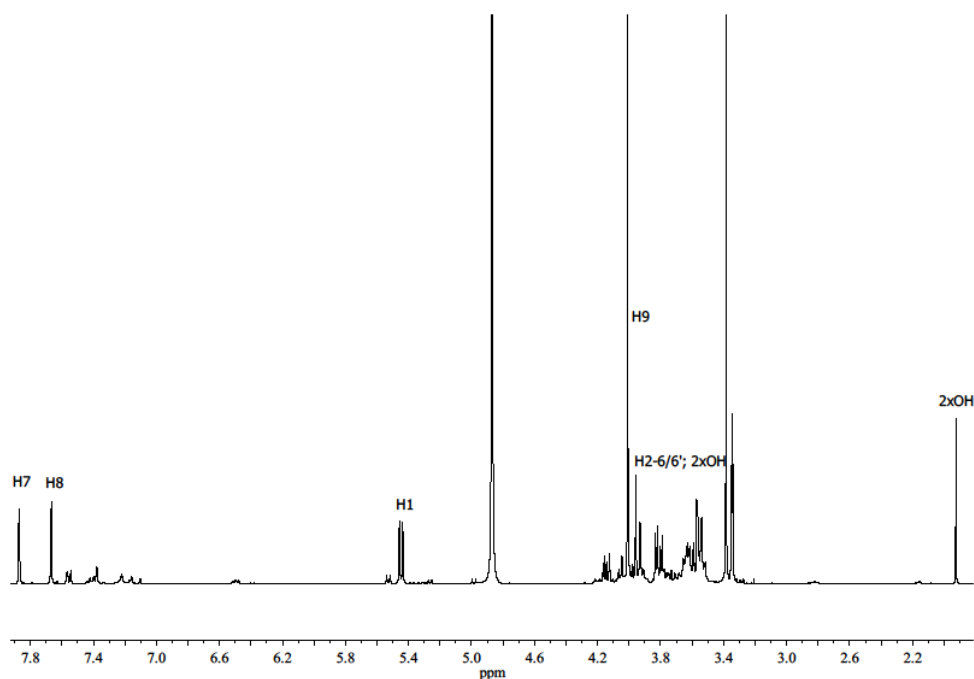
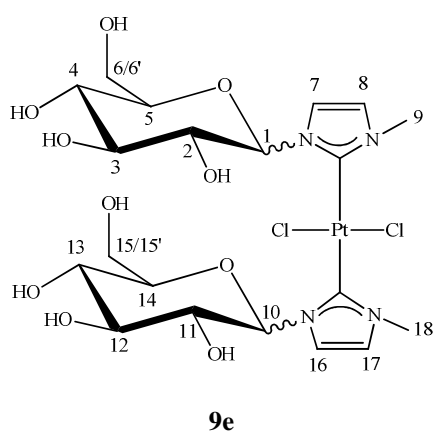


Abb. 3.1.4.2.4:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **9e** in MeOD

Tab. 3.10: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **9e** in MeOD

Komplex <b>9e</b> [ppm]	Signalzuordnung
7.87	H7 (d)
7.67	H8 (d)
5.45	H1 (d)
4.01/3.96	H9/H18 (s/s)
3.50-3.85	H2-H6/6'; 2xOH (m)
1.93	2xOH (s)

Auch hier sind die Signale der Methylreste der Acetylschutzgruppen nicht mehr zu sehen, was auf eine erfolgreiche Reaktion schließen lässt. Ebenso befinden sich alle anderen typischen Signale im erwarteten Bereich (s. Tab. 3.10).

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum wird dies besonders deutlich, da dort die Signale der Carbonylkohlenstoffatome und die des Methylrestes der Acetylschutzgruppen nicht mehr identifiziert werden können (s. Abb. 3.1.4.2.5). Hier lassen sich eindeutig die Peaks der Kohlenstoffatome C7 (124.81 ppm), C8 (121.88 ppm) und C9 (36.70 ppm) des Methylimidazols, die Kohlenstoffatome der Glucose C1-C6 (62.07-89.09 ppm), sowie das charakteristische Signal des Carbenkohlenstoffatoms bei 170.37 ppm zuordnen.

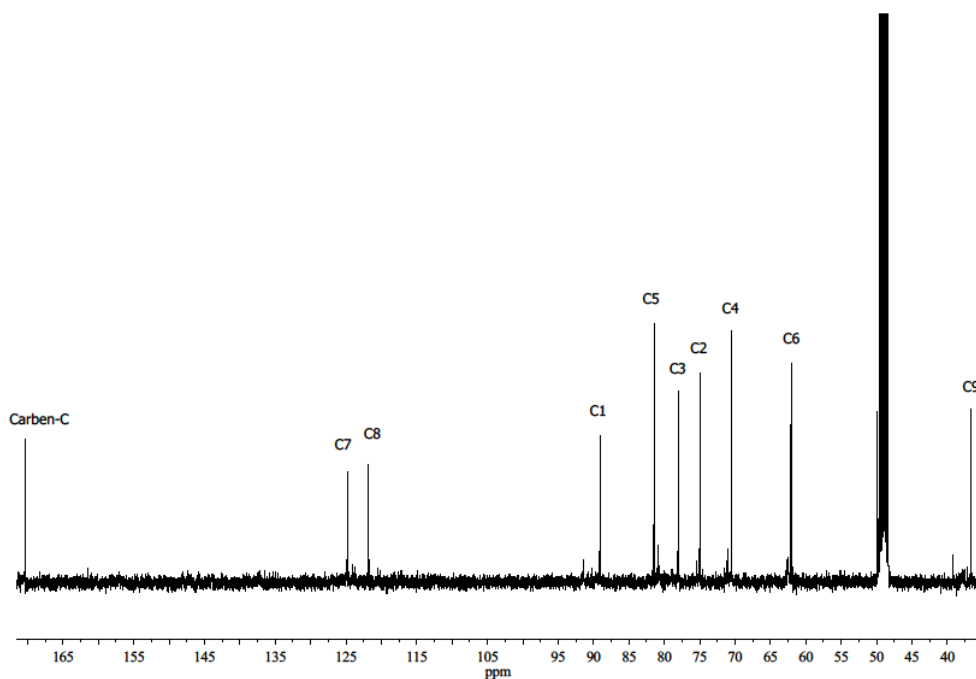


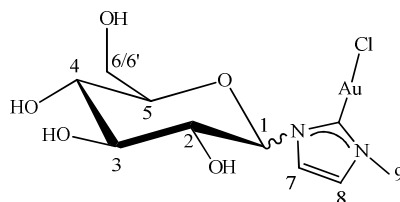
Abb. 3.1.4.2.5:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **9e** in MeOD

Tab. 3.10.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **9e** in MeOD

Komplex <b>9e</b> [ppm]	Signalzuordnung
170.37	Carben-C
124.81	C7
121.88	C8
89.09	C1
81.45	C5
77.97	C3
74.98	C2
70.50	C4
62.07	C6
36.70	C9

In beiden Spektren ist zu beobachten, dass zwar ein  $\alpha/\beta$ -Gemisch vorliegt, jedoch hier in einem verschwindend geringeren Verhältnis.

Verbindung **8e** weist nun die Besonderheit auf, dass sie sowohl aus der in Abbildung 3.1.4.2.1 beschriebenen Route 2, als auch ausgehend von **4e** (Route 4, s. Abb. 3.1.4.4.1, S. 72) mit gleichen Ausbeuten von 50 % in Form eines weißen, luftempfindlichen und hygroskopischen Pulvers gewonnen werden konnte.



**8e**

Hier liegt ebenfalls wegen Verwendung von MeOD ein  $\alpha/\beta$ -Gemisch vor.

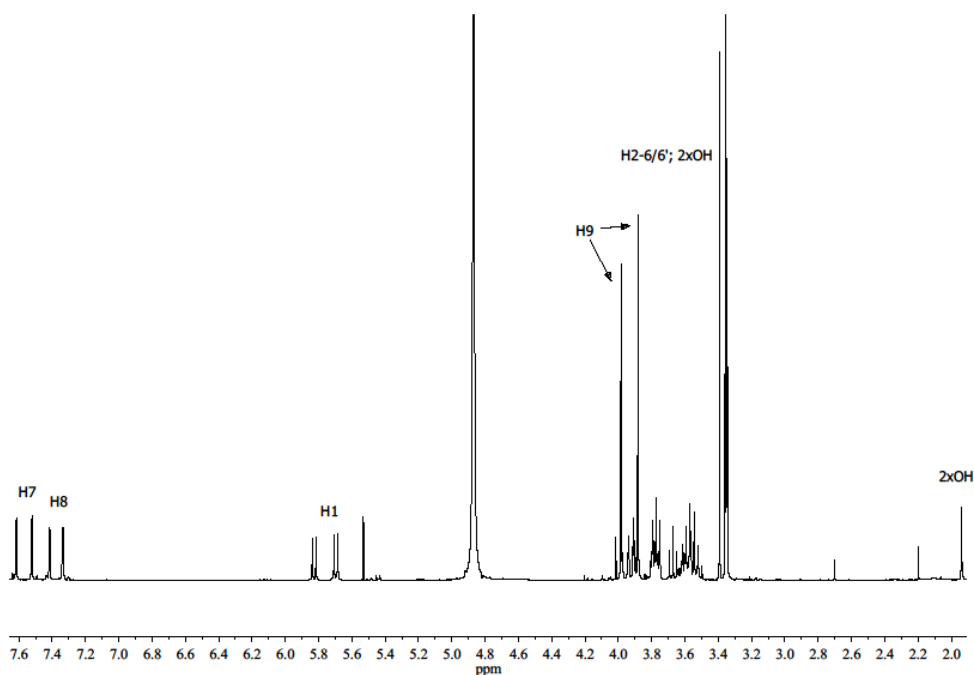


Abb. 3.1.4.2.6:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **8e** in MeOD

Tab. 3.11: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **8e** in MeOD

Komplex <b>8e</b> [ppm]	Signalzuordnung
7.62/7.52	H7 (d/d)
7.42/7.34	H8 (d/d)
5.83/5.70	H1 (d/d)
3.99/3.89	H9 (s/s)
3.50-4.01	H2-H6/6'; 2xOH (m)
1.94	2xOH (s)

Wie schon bei den Komplexen **4e** und **9e** sind nun im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum die Signale der Protonen der Methylreste der Acetylschutzgruppen verschwunden, die Signale der Hydroxylgruppen jedoch sichtbar (s. Abb. 3.1.4.2.6). Bei 1.94 ppm ist ein scharfes Signal für zwei der vier Hydroxylgruppen, die anderen Protonen der verbleibenden zwei Hydroxylgruppen liegen mit den restlichen Ringprotonen der Glucose im Bereich von 3.50-4.01 ppm übereinander. Die Protonen der Methylgruppe des Methylimidazols stechen mit dem typischen Singulett bei 3.89/3.99 ppm aus diesem Multipllett heraus, wie auch das Signal des H1 der Glucose bei 5.70/5.83 ppm und die beiden Signale der CH-Protonen des Methylimidazols bei 7.52/7.62 ppm (H7) und 7.34/7.42 ppm (H8).

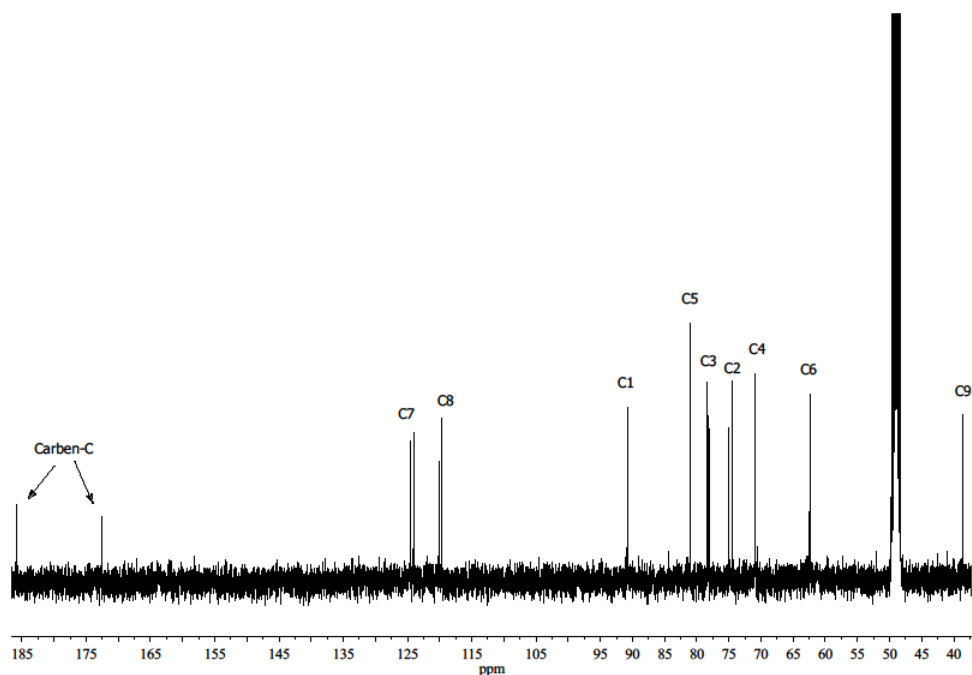


Abb. 3.1.4.2.7:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **8e** in MeOD

Tab. 3.11.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **8e** in MeOD

Komplex <b>8e</b> [ppm]	Signalzuordnung
185.77/172.57	Carben-C
124.56/124.06	C7
120.05/119.62	C8
90.80/90.72	C1
81.04	C5
78.31/78.12	C3
75.10/74.48	C2
70.96/70.88	C4
62.41	C6
38.68/38.57	C9

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum wird die erfolgreiche Entschützreaktion noch einmal deutlich, da die charakteristischen Peaks der Carbonylkohlenstoffatome, sowie die der Methylreste der Acetylschutzgruppen nicht mehr vorhanden sind, die Peaks bei 172.57/185.77 ppm für den Carbenkohlenstoff jedoch identifiziert werden können. Die typischen Signale der CH-Kohlenstoffatome bei 124.06/124.56 ppm für C7 und 119.62/120.05 ppm für C8 und das der Methylgruppe C9 bei 38.57/38.68 ppm des Methylimidazols sind zu sehen, sowie auch die jeweiligen Signale für die Ring-C-Atome 1-6 der Glucose zwischen 62.41 ppm und 90.72/90.80 sind eindeutig zuzuordnen.



Weder aus Route 1, noch aus Route 2 war es möglich die Komplexe **5e**, **6e** und **7e** zu isolieren. Es scheint, dass auf irgendeine Art und Weise das Vorliegen des Silberbomidkomplexes **4** und **4e** in Lösung großen Einfluss nimmt auf die Versuche der Koordination von Ruthenium- und Rhodiumkomplexen, um die jeweiligen Verbindungen, in diesem Fall **5e-7e**, zu generieren. Selbst die Entfernung des Lösungsmittels oder erst nach erneutem Lösen die verschiedenen Dimere hinzu zu fügen, sowie der Einsatz anderer Lösungsmittel, separatem Lösen und Zugabe von Natriummethoxid und diverse Aufarbeitungsmethoden, lieferten keine Ergebnisse. In allen  $^1\text{H-NMR}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektren waren nur die Signale für den Methylimidazoliumrest und die Signale für die Glucose erkennbar, jedoch fehlten die charakteristischen Signale für die Koordination der Metalle an das Carbenkohlenstoffatom, welche darauf hinweisen würden, dass die Verbindungen entschützt und noch intakt vorliegen. Des Weiteren müssten die Peaks des *p*-cymols in **5e**, des Cyclopentadienyls in **6e** und des Cyclooctadiens in **7e** eindeutig zu identifizieren sein.

### 3.1.4.3. Route 3: Entschützreaktion mittels einer Eintopfsynthese

Deshalb wurde eine Art Eintopfsynthese, wie bei den mit Acetylgruppen geschützten Komplexen **5**, **6** und **7**, ausgearbeitet und analog dazu ausgeführt.

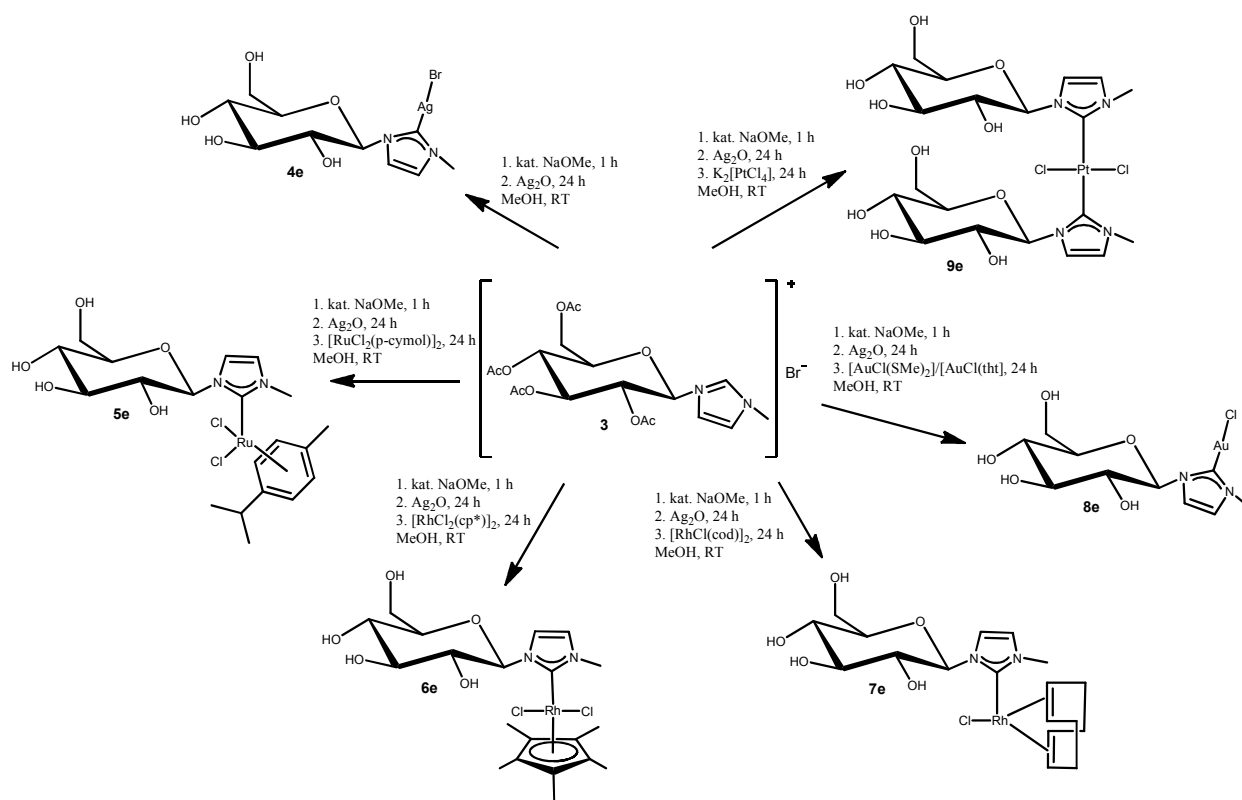


Abb. 3.1.4.3.1: Schematische Darstellung der Entschützreaktionen von **4-9** zu **4e-9e** (Route 3)

Nach Zugabe des Silber(I)oxids entfällt die Filtration über Celit, die jeweiligen Dimere wurden zur Reaktionslösung gegeben und erst nach beendeter Reaktion wurde filtriert, dann am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt und anschließend durch Lösen in wenig Methanol, Überschichten mit Diethylether, Aufbewahren bei 4 °C über Nacht, Abdekantieren und Trocknen im Hochvakuum, die Komplexe isoliert. Die gesamte Synthese fand unter Lichtausschluss statt. Außerdem sollte überprüft werden, ob die Komplexe **4e**, **8e** und **9e** ebenfalls mit Route 3 synthetisiert werden können. Diese Route erzielte keine Ergebnisse.

#### 3.1.4.4. Route 4: Entschützreaktion ausgehend von 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-hydroxy-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid

Eine weitere Möglichkeit die entschützten Verbindungen herstellen zu können ist in Abbildung 3.1.4.4.1 dargestellt.

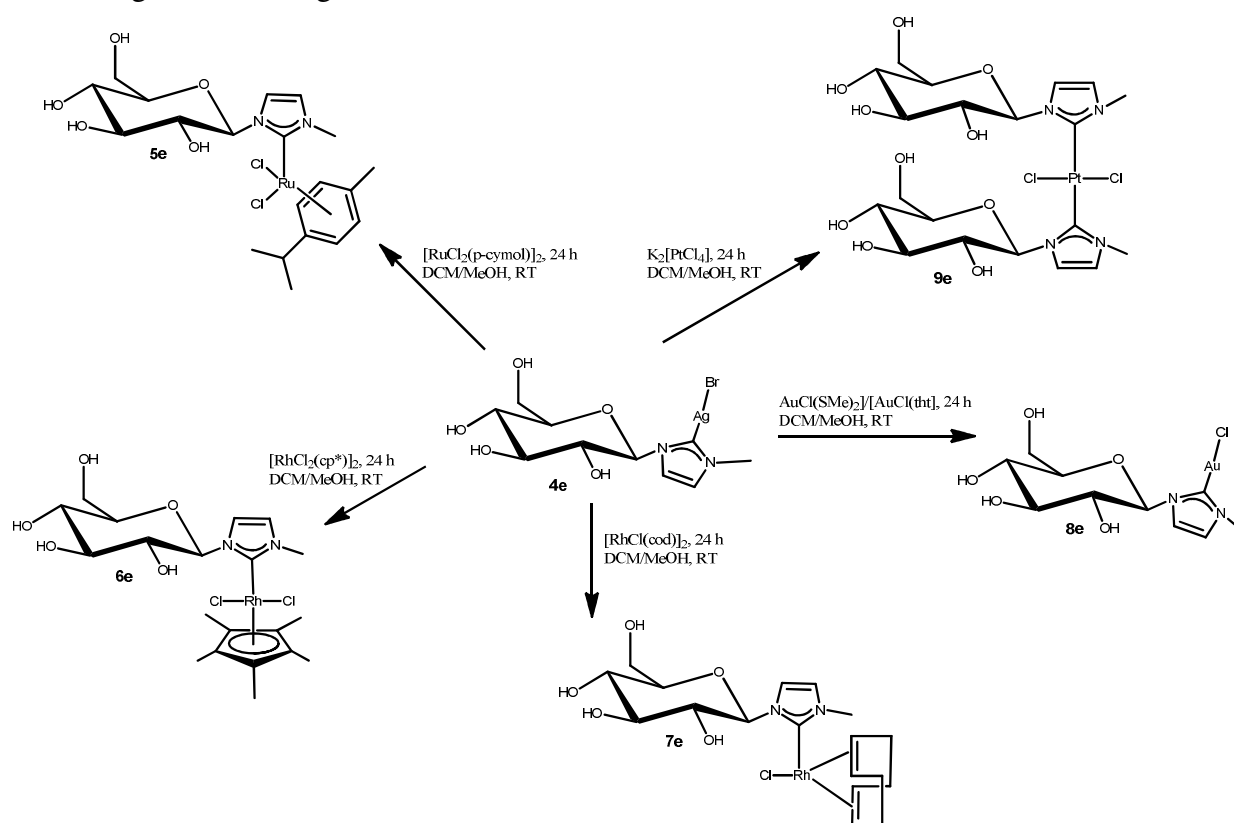


Abb. 3.1.4.4.1: Schematische Darstellung der Synthesen ausgehend von **4e** zu **5e-9e** (Route 4)

Dabei wurde 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-hydroxyl-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid **4e** als Edukt verwendet, in einer Mischung aus Methanol und Dichlormethan suspendiert, die Metallkomplexe  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymol})]_2$  **5e**,  $[\text{RhCl}_2(\text{cp}^*)]_2$  **6e**,  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  **7e**,  $[\text{AuCl}(\text{SMe})_2]/[\text{AuCl}(\text{tht})]$  **8e** und  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$  **9e** hinzugefügt, unter Lichtausschluss bei

Raumtemperatur für 24 Stunden zur Reaktion gebracht, über Celit filtriert, die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in wenig Methanol gelöst, mit Diethylether überschichtet, über Nacht bei 4 °C aufbewahrt, abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet.

Die Komplexe **8e** und **9e** konnten in ähnlichen Ausbeuten mit identischen Signalen in den NMR Spektren (vgl. Abb. 3.1.4.2.2-3.1.4.2.7) erfolgreich isoliert werden.

Komplex **5e** wies im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum lediglich die Peaks für die Protonen der Glucose im Bereich von 3.49 ppm bis 3.98 ppm und bei 5.45 ppm für das Proton an C1 und die Peaks der Protonen der Methylgruppe des Methylimidazoliumrestes bei 4.03 ppm, sowie die Protonen an Position 7 (7.68 ppm) und 8 (7.88 ppm), auf.

Im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum zeigte sich das selbe Phänomen, dass nur die charakteristischen Peaks für die Kohlenstoffatome der Glucose zwischen 61.96 ppm und 88.95 ppm und die Signale der Kohlenstoffatome des Methylimidazols bei 36.44 ppm, sowie der Kohlenstoffatome 7 (121.70 ppm) und 8 (124.73) ppm zu erkennen waren.

In den Spektren von **7e** ließen sich folgende Zuordnungen machen: 3.51-3.99 ppm (H2-H6/6' Glucose) und 5.50 ppm (H1 Glucose), 4.04 ppm (CH<sub>3</sub> Methylimidazol) und 7.70/7.90 ppm (2xCH Methylimidazol), 62.05-88.99 ppm (C1-C6 Glucose), 36.80 ppm (CH<sub>3</sub> Methylimidazol), 121.85/124.85 ppm (CH Methylimidazol).

Bei Komplex **6e** waren ebenfalls nur die Signale für die Protonen der Glucose im Bereich 3.50-3.98 ppm und bei 5.45 ppm im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum bzw. die der Kohlenstoffatome im Bereich 62.06-89.07 ppm im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum und die Protonen des Methylimidazols (4.02 ppm, 7.68 ppm und 7.88 ppm) im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum bzw. die Signale der entsprechenden Kohlenstoffatome bei 36.68 ppm, 121.88 ppm und 124.83 ppm im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum sichtbar. Ausnahme bildete die Tatsache, dass zusätzlich in beiden Spektren die Signale der Methylgruppen des Cyclopentadienrestes bei 1.69 ppm (<sup>1</sup>H-NMR) bzw. 9.50 ppm (<sup>13</sup>C-NMR) zu sehen sind, aber der charakteristische Peak einer erfolgreichen Koordination des Metallkomplexes an das Carbenkohlenstoffatom fehlt.

Somit erscheint Natriummethoxid als Base ungeeignet, um die Acetylschutzgruppen zu entfernen. In einigen Veröffentlichungen wird der Einsatz von Kaliumcarbonat als gängiges Mittel zum Entfernen von Schutzgruppen jeglicher Art erwähnt, weshalb die Entschützreaktionen, genau wie in Abbildung 3.1.4.4.1 dargestellt, durchgeführt wurden. Dabei sind wieder diverse Lösungsmittel, -kombinationen und Aufarbeitungsmethoden getestet worden, die allesamt zu keinem Ergebnis führten.

Dementsprechend ist eine weitere Methode, angelehnt an die zuvor durchgeführten Versuche (Fällung des Broms zur Vorbereitung auf selektive Koordinierung), nach der Vorschrift von F. Tewes und ihren Mitarbeitern, getätigt worden. <sup>[213]</sup> Dazu wurde das Methylimidazol zusammen mit der 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Bromoglucopyranose **2** und Silbertriflat bzw. Silbernitrat in Acetonitril bei 50 °C für 24 Stunden erwärmt, nach Abkühlen über Celit filtriert, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde mit Kaliumcyanid in Methanol für zwanzig Minuten bei Raumtemperatur weiter umgesetzt und dann das Lösungsmittel entfernt. Es ist kein Produkt entstanden. Selbst eine sehr kurze Reaktionsdauer von zwanzig Minuten konnte keine Abhilfe schaffen. In manchen Fällen trübte sich die Diethyletherphase, was die Vermutung nahe legte, dass sich das Produkt in dieser befindet. Doch nach erneuter Extraktion mit Dichlormethan und Wasser oder auch nur Entfernung des Ethers und Trocknung, konnte diese Annahme nicht bestätigt werden, da kein verwertbarer Rückstand erhalten worden ist.

Ursachen für die ausbleibenden Reaktionen mit den Ruthenium- und Rhodiumkomplexen in Gegenwart einer Base könnten unter anderem sein, dass die gebundenen Liganden Cyclopentadien, p-cymol und Cyclooctadien und/oder die Metalle an sich einen sterischen und/oder elektronischen Effekt ausüben, oder auch die Aziditäten der Metallkomplexe gewisse Einflüsse haben, mit der Folge, dass die Verbindungen in ihre Edukte gespalten werden. Denn die Komplexe **4e**, **8e** und **9e** beinhalten jeweils nur kleinere Liganden, wie das Chlorid, welches sich nicht negativ auf die Reaktionsaffinität auszuwirken scheint.

Entschützen findet trotzdem in irgendeiner Weise statt, da in den NMR Spektren der Komplexe **5e**, **6e** und **7e** alle nötigen Peaks für die Protonen der Methylgruppe und die der beiden CH-Protonen bzw. die Peaks der Kohlenstoffatome der C=C-Doppelbindung des Methylimidazols und die Protonen der Hydroxylgruppen, sowie die „Ring“-Kohlenstoffatome der Glucose zu sehen sind, die Peaks für die Carbonyl- und Methylreste der Acetylgruppen jedoch ausbleiben. Nur sollten bei gelungener Reaktion die Signale der entsprechend koordinierten Metallkomplexe nicht verschwunden sein, ebenso wenig wie das charakteristische Signal der Metall-Carben Bindung. Offensichtlich ist die Metall-Carben-Bindung unter den benutzten Bedingungen nicht stabil.

Wie zu Beginn des Kapitels erwähnt, war der Hintergrund der Entfernung der Schutzgruppen die Wasserlöslichkeit der Komplexe zu verbessern, um somit die Zellgängigkeit in lebenden

Systemen zu erleichtern und einen Transport in die Zelle zu gewährleisten (vgl. dazu Kapitel 1 und 2), sie dementsprechend für potentielle medizinische Anwendungen nutzen zu können. Konnten auch nicht bei jedem der Komplexe aussagekräftige NMR Spektren erhalten werden, sollten sie dennoch alle auf ihre Löslichkeit hin untersucht werden. Die Komplexe **4e**, **5e**, **6e**, **8e** und **9e** erwiesen sich dabei als sehr gut in Wasser löslich, nur **7e** war mäßig gut löslich.

Folglich konnte eine neue Route (Route 2; s. Abb. 3.1.4.2.1) zur Entfernung von Acetylschutzgruppen etabliert werden. Komplex **8e** wies dabei die Besonderheit auf, dass er sowohl aus der beschriebenen Route 2, als auch durch direkte Umsetzung von Komplex **4e** (Route 4) mit den entsprechenden Äquivalenten der Goldverbindungen  $[\text{AuCl}(\text{SMe})_2]$  und  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$  isoliert werden konnte.

### 3.1.5. Glucose-substituierte NHC-Komplexe mit Benzoylschutzgruppen

Nachdem die in Kapitel 3.1.3. beschriebenen Koordinationen mit den Gold-, Silber-, Platin-, Ruthenium- und Rhodiumkomplexen nach Acetylierung erfolgreich durchgeführt werden konnten, die Entfernung der Schutzgruppen aber einige Probleme bereitete, besonders bei den Ruthenium- und Rhodiumkomplexen, wurde eine andere Art von Schutzgruppe in Betracht gezogen, die die entschützten Verbindungen eventuell leichter zugänglich macht. Die Auswahl fiel auf Benzoyl, welches durch Reaktion von Glucose mit Benzoylchlorid in Pyridin an die Hydroxylgruppen binden sollte. [229]

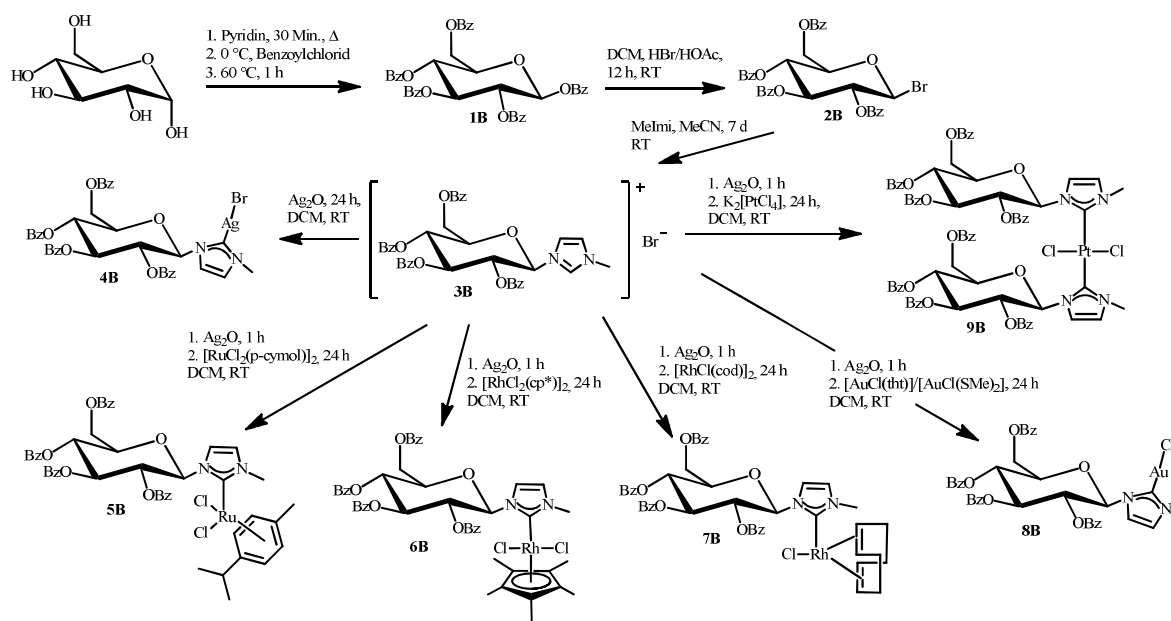


Abb. 3.1.5.1: Schematische Darstellung der geplanten Route zur Synthese der NHC-Metallkomplexe **4B-9B** und dem entsprechenden Precursor **3B**

Danach sollte in dem selben Schema verfahren werden wie zuvor bei den acetylierten Verbindungen, siehe dazu Abbildung 3.1.5.1 (vgl. Abb. 3.1.3.5.1, S. 61).

Nachdem 1,2,3,4,6,-penta-O-benzoyl-Glucopyranose **1B** als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 61 % erhalten werden konnte, wurde sie in Dichlormethan suspendiert, essigsaurer Bromwasserstoff hinzugegeben und für zwölf Stunden bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Die Aufarbeitung durch Codestillation mit Toluol erwies sich als nicht zielführend, weshalb **1B** erst in heißer Essigsäure gelöst, nach Abkühlen mit HBr/HOAc versetzt und nach zwei Stunden Reaktion bei Raumtemperatur, quantitativ in Form eines weißen Feststoffs zu **2B** umgesetzt worden ist.

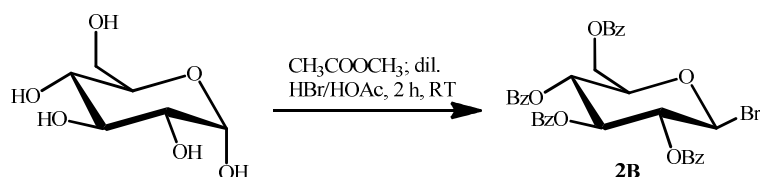


Abb. 3.1.5.2: Schematische Darstellung der Synthese von 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-Bromoglucopyranose **2B**

Nun sollte auch hier versucht werden über den Precursor **3B** in einer Eintopfsynthese die jeweiligen Glucose-substituierten NHC-Metallkomplexe herzustellen. Dazu wurde Verbindung **2B** ohne Resultat sieben Tage lang bei Raumtemperatur in Acetonitril mit Methylimidazol rühren gelassen, um es daraufhin mit kaltem Aceton auszufällen und abzufiltrieren. Mit THF, Methanol und Dichlormethan als optionales Lösungsmittel, sowie verschiedenster Reaktionszeiten mit und ohne Hitze und Kombinationen daraus, ließen keine Isolation von **3B** zu. Folglich wurden wiederum einige Versuche von Fällungsreaktionen mit Silbernitrat bzw. Silbertriflat bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt, mit und ohne Isolation des Zwischenproduktes vor der Reaktion mit Methylimidazol. In Abbildung 3.1.5.3 ist eine Übersicht der unterschiedlichen Varianten zur Aufarbeitung und Umsetzung mit Methylimidazol dargestellt.

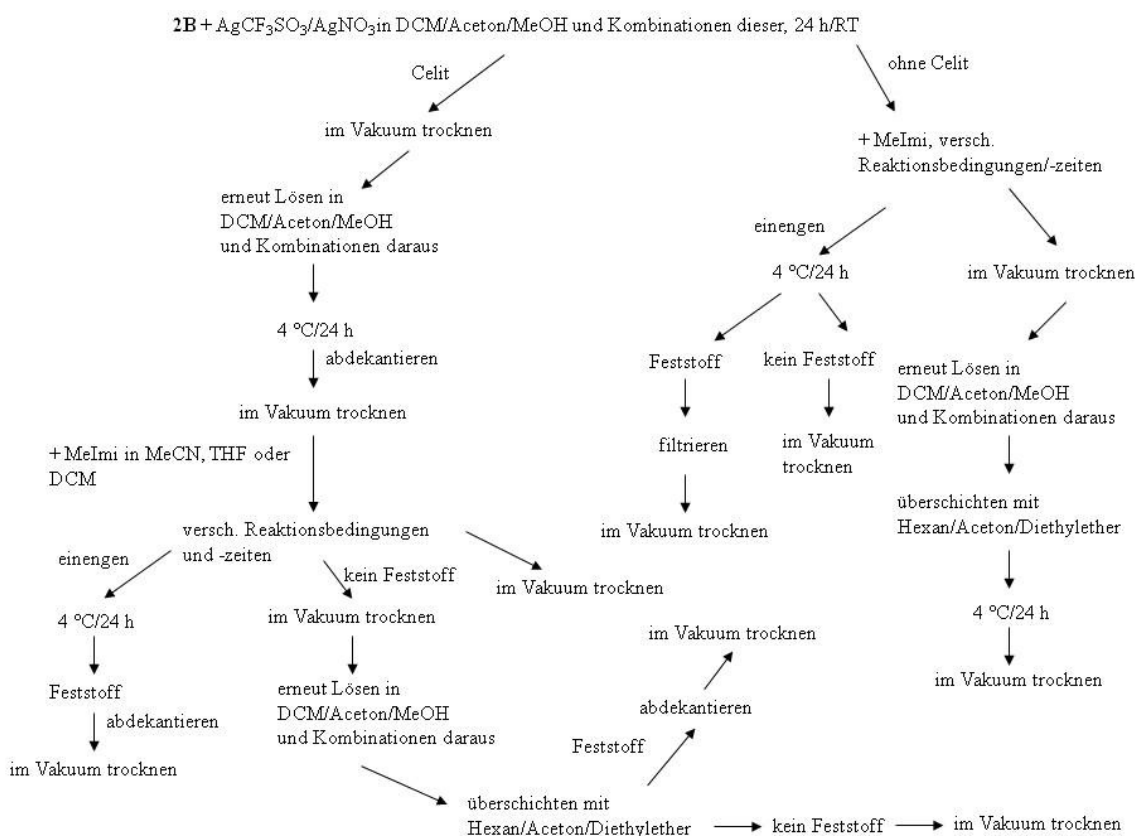


Abb. 3.1.5.3: Darstellung der Methoden zur Synthese eines geeigneten Precursors ausgehend von **2B**

Hinweise auf eine gelungene Reaktion lieferte Suspensieren von **2B** in Dichlormethan, Versetzen mit Silbernitrat für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss, gefolgt von Filtration über Celit und Entfernung des Lösungsmittels. Nach erneutem Suspensieren in Dichlormethan, Überschichten mit Hexan, Lagerung bei 4 °C für 24 Stunden, Abdekantieren und kurzem Trocknen, wurde Methylimidazol in Dichlormethan hinzugegeben und die Reaktionslösung für zwei Stunden erhitzt. Nachdem die Mischung eingeeengt, für 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt und die Lösungsmittel entfernt wurden, konnte das Produkt **3BN** isoliert werden (s. Abb. 3.1.5.4).

Im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum befinden sich die Signale der Glucose im zu erwartenden Bereich zwischen 4.24-4.71 ppm für H5/H6/H6', zwischen 5.63-5.75 ppm für H2 und H4, bei 6.02 ppm für H3 und bei 6.17 ppm für H1. Die Bereiche sind relativ ausgedehnt und es existieren doppelte Peaks bzw. ausgedehntere Multipletts, was darauf schließen lässt, dass ein  $\alpha/\beta$ -Gemisch vorliegt. Zwischen 7.27-7.58 ppm und 7.82-8.08 ppm sind die Signale im vorgesehenen Aufspaltungsmuster der Benzolringe der Benzoylgruppen zu sehen. Der für die Methylgruppe charakteristische Peak des Methylimidazols liegt bei 4.07 ppm.

Das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum ist aufgrund der Masse der Peaks wesentlich diffiziler auszuwerten, jedoch können auch hier etwaige Bereiche bestimmt werden. Bei 31.71 ppm liegt der Peak für die Methylgruppe des Methylimidazols, zwischen 128.42-130.19 ppm befinden sich zwei größere Gruppen von Multipletts, zu denen sicherlich auch Peaks für zwei der CH-Atome des Methylimidazols zugeordnet werden können. Außerdem liegen in diesem Bereich und zwischen 133.24-134.07 ppm die Signale der CH-Atome der vier Benzoylreste und das des Carben-CH des Methylimidazols. Die vier Signale der Carbonylreste der Schutzgruppen sind eindeutig zu identifizieren bei 166.20 ppm, 165.74 ppm, 165.18 ppm und 164.79 ppm. Weiter im Hochfeld erscheint wieder eine kleinere Ansammlung mehrerer Signale, jedoch besitzt jede Gruppe für sich einen Peak, der intensiver auftritt, welche den jeweiligen Kohlenstoffatomen der Glucose entsprechen und folgendermaßen zugeordnet wurden: 97.52 ppm C1, 73.52 ppm C5, 72.74 ppm C3, 68.79 ppm C2, 68.58 ppm C4, 62.74 ppm C6. Wegen der Vielzahl an Peaks liegt, wie schon beim  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum, die Vermutung eines  $\alpha/\beta$ -Gemisches nahe.

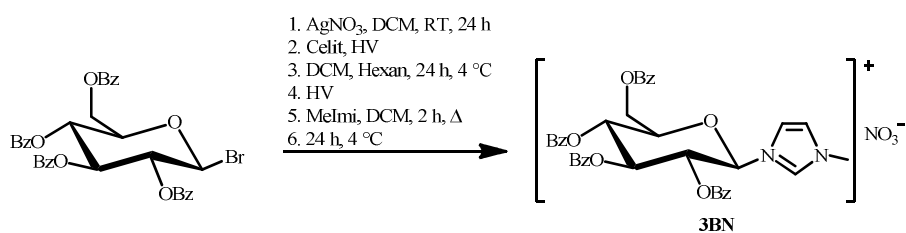


Abb. 3.1.5.4: Schematische Darstellung der Synthese von **3BN**

Nach Synthese mit folgender Methode ist es gelungen differenziertere Spektren aufzunehmen. Die Verbindung **2B** wurde in Dichlormethan suspendiert, 24 Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur mit Silbertriflat versetzt, über Celit filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach erneutem Lösen in THF, wurde Methylimidazol hinzugegeben und für mehrere Tage bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Dann wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in wenig Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, bei 4 °C für 24 Stunden gelagert und getrocknet.

Die Signale für das Methylimidazol sind wesentlich klarer zu erkennen und heben sich von den Multipletts der Benzolringe der Benzoylgruppen deutlich ab. Daraus ergibt sich der in Abbildung 3.1.5.5 dargestellte Reaktionsweg.



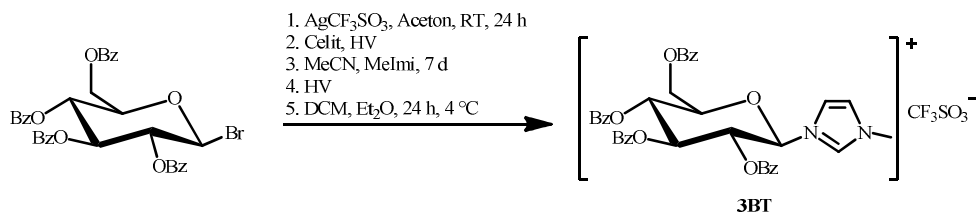


Abb. 3.1.5.5: Schematische Darstellung der Synthese von **3BT**

Die Verschiebungen in beiden Spektren von **3BT** unterscheiden sich von denen der Spektren von **3BN**, was ein Indiz auf den Erhalt von zwei unterschiedlichen Verbindungen schließen lässt.

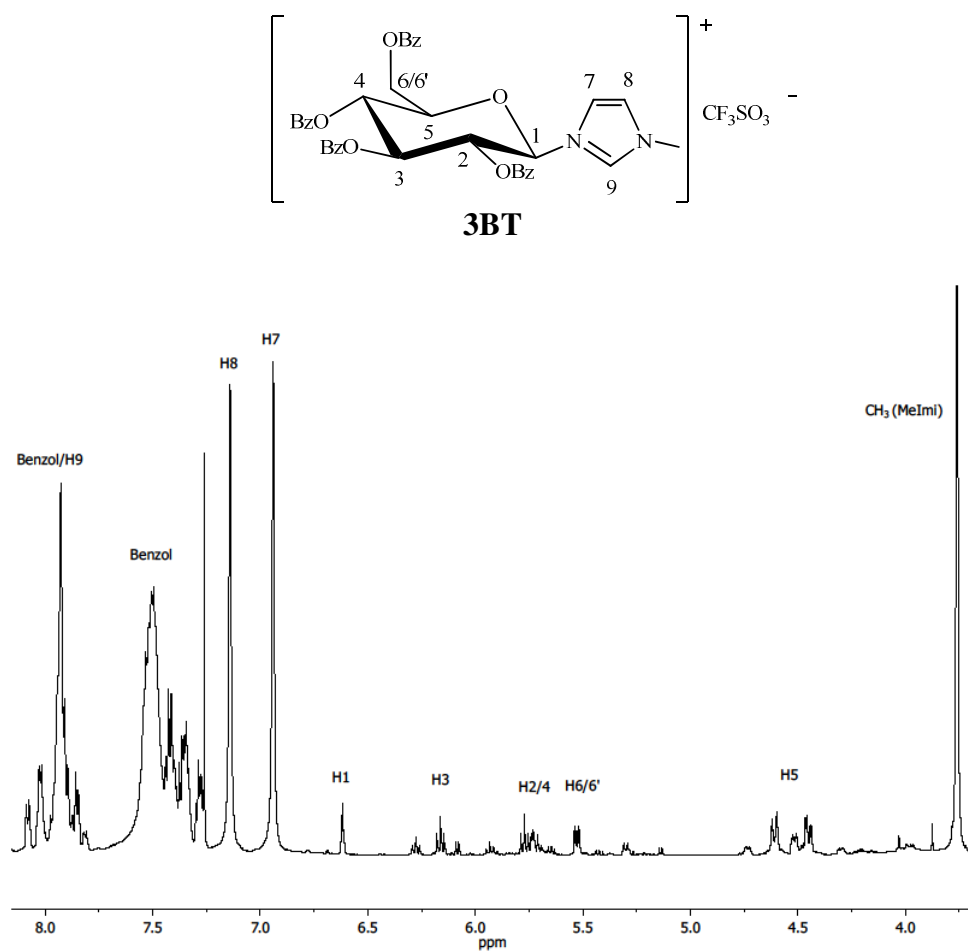


Abb. 3.1.5.6:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **3BT** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.12: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **3BT** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>3BT</b> [ppm]	Signalzuordnung
7.79-8.14	Benzol (m)
7.93	H9 (s)
7.14	H8 (s)

6.94	H7 (s)
6.62	H1 (d)
6.16	H3 (t)
5.68-5.80	H2/4 (m)
5.50-5.54	H6/6' (m)
4.61	H5 (dd)
3.76	CH <sub>3</sub> (MeImi)

Die CH-Protonen der Benzolringe der Schutzgruppen lassen sich nicht konkret zuordnen, denn sie bilden zwei Multipletts im Bereich zwischen 7.79 ppm und 8.14 ppm. Darunter liegt auch das Signal des Protons H9 des unkoordinierten Carbenkohlenstoffatoms bei 7.93 ppm, gefolgt von H8 bei 7.14 ppm und H7 bei 6.94 ppm. Bei 6.62 ppm ist das Proton H1 der Glucose zu identifizieren, gefolgt von den restlichen Protonen H2-H6/6' von 4.61-6.16 ppm. Der deutliche Peak für die Methylgruppe des Methylimidazols taucht bei der typischen Verschiebung von 3.76 ppm auf.

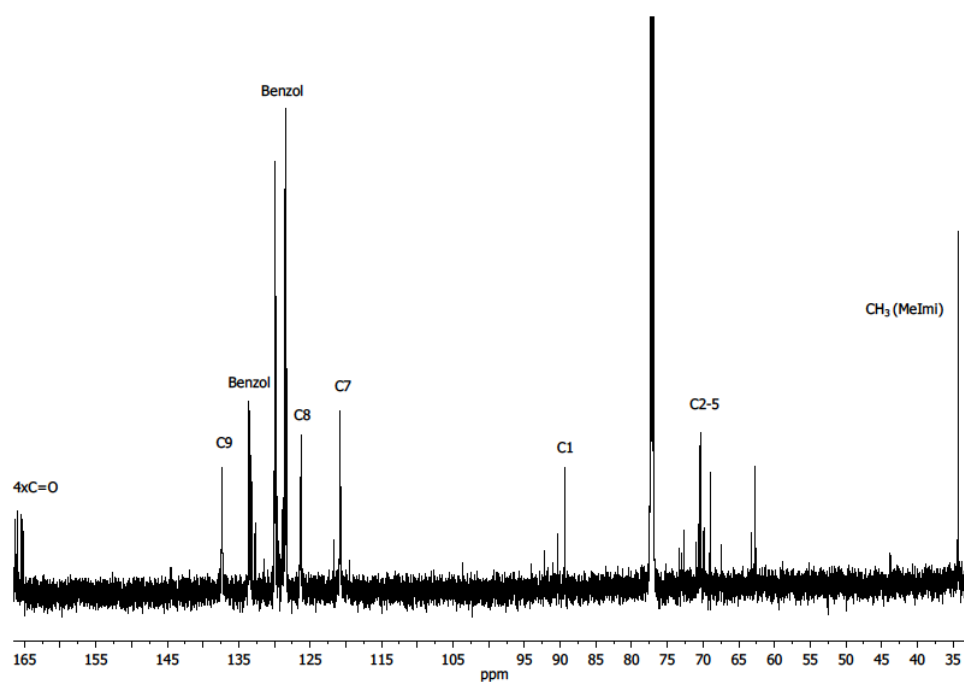


Abb. 3.1.5.7: <sup>13</sup>C-NMR Spektrum von **3BT** in CDCl<sub>3</sub>

Tab. 3.12.1: Zuordnung der Signale des <sup>13</sup>C-NMR Spektrums von **3BT** in CDCl<sub>3</sub>

Komplex <b>3BT</b> [ppm]	Signalzuordnung
166.24/165.98/165.45/165.22	4xC=O (OBz)
128.33-130.00/132.71-133.70	OBz
137.36	C9

126.27	C8
120.79	C7
89.39	C1
72.74	C5
70.45	C3
70.37	C2
68.99	C4
62.66	C6
34.31	CH <sub>3</sub> (MeImi)

Das <sup>13</sup>C-NMR Spektrum verdeutlicht die gelungene Umsetzung von **3BT** anhand der jeweiligen Verschiebungen. Die Kohlenstoffatome des Methylimidazols sind bei 34.31 ppm (CH<sub>3</sub>), 120.79 ppm (C7), 126.27 ppm (C8) und 137.36 ppm (C9). Die CH-Kohlenstoffatome der Benzoylschutzgruppen bilden zwischen 128.33 ppm und 133.70 ppm ebenfalls, wie schon im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum, zwei Multipletts, aber deutliche Singulets für die Carbonylkohlenstoffatome im tiefen Feld bei 165.22 ppm, 165.45 ppm, 165.98 ppm und 166.24 ppm.

Verbindung **3B** konnte demnach erfolgreich isoliert werden, aber nicht als Bromidsalz, sondern als Nitrat- (**3BN**) und Triflatsalz (**3BT**). Die Ansätze waren nicht reproduzierbar, weshalb versucht worden ist nach der in Abbildung 3.1.5.5 dargestellten Methode unter Verwendung von Silbertriflat als Fällungsreagenz zu verfahren, jedoch ohne Isolation des Salzes, sondern der direkten Umsetzung mit den jeweiligen Metallkomplexen, um die Komplexe **5B-9B** zu erhalten. Das bedeutet, der Schritt zur Isolation von **3BT** und somit erneuter darauffolgender Fällungsreaktion mit Silber(I)oxid zur Entfernung des Triflates, wurde ausgelassen. Dies sollte ermöglicht werden durch den Einsatz doppelter Äquivalente des Fällungsreagenzes zur Vorbereitung auf die Zugabe des entsprechenden Metallkomplexes und anschließender Entfernung des Gegenions. Aber es war nicht möglich sowohl Verbindung **3B** wie gewünscht, als auch die daraus resultierenden Komplexe **4B-9B**, herzustellen. Dementsprechend konnte hier von Entschützreaktionen abgesehen werden.

Mit dem Nitratsalz **3BN** wurde ein Koordinationsversuch mit [RhCl<sub>2</sub>(cp\*)]<sub>2</sub> durchgeführt. Die Reaktion fand unter Verwendung von AgPF<sub>6</sub> in Dichlormethan unter Lichtausschluss für eine Stunde bei Raumtemperatur statt. Anschließend wurde [RhCl<sub>2</sub>(cp\*)]<sub>2</sub> hinzugefügt und für weitere 24 Stunden reagieren gelassen. Danach wurde über Celit filtriert, das Lösungsmittel

entfernt, der Rückstand erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, bei 4 °C über Nacht aufbewahrt, abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet. Es konnte keine Koordination verzeichnet werden.

Offensichtlich gestalteten sich die Synthesen und insbesondere deren Reproduzierbarkeiten eines glucosehaltigen Methylimidazoliumsalzes, sei es bei acetylgeschützter Glucose wie auch bei benzoylgeschützter Glucose als äußerst schwierig und besitzen noch großes Potential zur Optimierung. Jedoch konnten mit den beiden Verbindungen **3BT** und **3BN** erste Schritte in Richtung der Synthese einer neuartigen Substanzklasse auf den Weg gebracht werden.

Daher wurde noch eine weitere Schutzgruppe in Betracht gezogen, die nun im nächsten Kapitel behandelt werden soll.

### 3.1.6. Glucose-substituierte NHC-Komplexe mit Pivaloylschutzgruppen

Der verwendete Ansatz von A. Presser und seinen Mitarbeitern, bei dem Glucose mit Triethylamin und DMAP (4-(Dimethylamino)-pyridin) in Dichlormethan bei 0 °C über einen Zeitraum von 30 Minuten portionsweise hinzugegeben und danach für 24 Stunden bei Raumtemperatur reagieren gelassen wurde, erwies sich als experimentell schwierig und lieferte nur einmalig das gewünschte Produkt **1P**. [230]

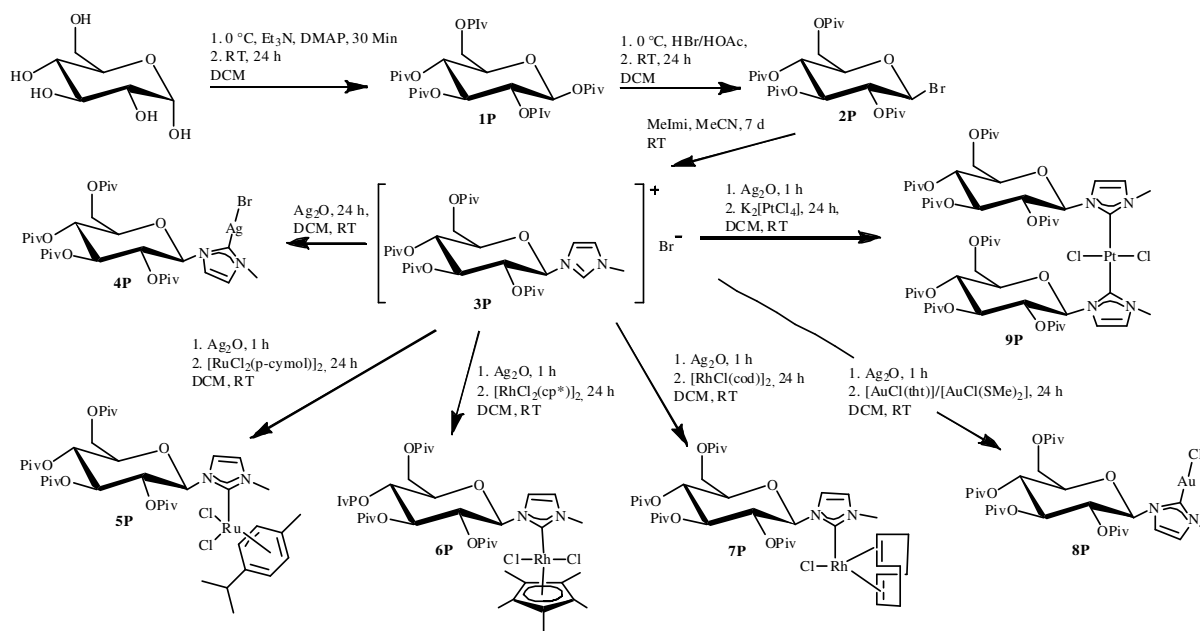


Abb. 3.1.6.1: Schematische Darstellung der geplanten Route zur Synthese der NHC-Metallkomplexe **4P-9P** und dem entsprechenden Precursor **3P**

Zur Herstellung der bromierten, pivaloylgeschützten Glucose **2P** wurde die gesamte Ausbeute des ersten geglückten Versuches von **1P** in Dichlormethan suspendiert, dann bei 0 °C tropfenweise mit HBr/HOAc versetzt und für zwölf Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. <sup>[231]</sup> Nach Aufarbeitung mittels Extrahieren und mehrmaliger Codestillation mit Ether und Toluol, konnte ein rot-oranger Feststoff mit einer Ausbeute von 25 % gewonnen werden, dessen Reproduktion misslang.

Daher ist die Eintopfsynthesestrategie (Abb. 3.1.1.2, S. 32), wie sie zur Herstellung von **2** benutzt wurde, in Betracht gezogen worden. Glucose wurde mit den entsprechenden Äquivalenten von Essigsäureanhydrid solange gerührt bis sich ein zäher, klarer Brei entwickelte, anschließend mit HBr/HOAc für 24 Stunden versetzt und mittels Extrahieren aufgearbeitet, unglücklicherweise ohne Ergebnis. Modifikationen bezüglich der Lösungsmittelwahl, Reaktionsbedingungen/-zeiten und der Aufarbeitungsmethoden blieben erfolglos.

Die Versuche Pivaloyl als Schutzgruppe einzuführen, um möglicherweise leichteren Zugang zum entsprechenden Methylimidazoliumsalz **3P** und den Glucose-NHC-Metallkomplexen **4P-9P** zu erhalten, konnten nicht umgesetzt werden, denn es war nicht möglich das notwendige Edukt **2P** zu isolieren.

## 3.2. Fructose-substituierte NHC-Komplexe

### 3.2.1. Fructose im menschlichen Organismus

Fructose ist ein Monosaccharid mit derselben Summenformel und somit auch Masse wie Glucose, sie unterscheiden sich nur in ihrer Struktur.

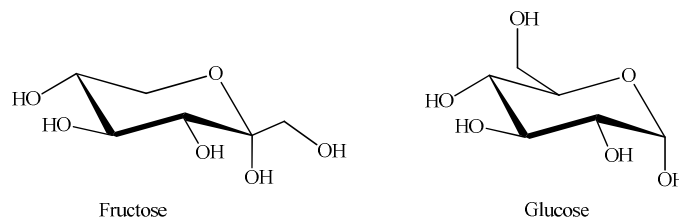


Abb. 3.2.1.1: Darstellung der Strukturen von  $\alpha$ -Fructose (links) und  $\alpha$ -Glucose (rechts)

Außerdem wird sie im menschlichen Organismus nach anderen Mechanismen abgebaut und auf anderen Wegen verwertet. Im Darm erfolgt ihr Transport passiv durch bestimmte Proteine. Zum einen sorgt der Glucosetransporter GLUT 5 dafür, dass sie Zugang zum Darmlumen aus den Darmzellen heraus erhält, zum anderen ist der Glucosetransporter GLUT 2 dafür verantwortlich, dass sie aus den Darmzellen in den Blutkreislauf geschleust wird. Glucose hingegen wird unter Energieverbrauch in die Zellen gepumpt. Fructose fließt unreguliert ohne Energieaufwand entlang ihres Konzentrationsgradienten. Daher kann sie nie vollständig aus der Nahrung verwertet und aufgenommen werden, was unter Umständen bei einigen Menschen zu einer sogenannten osmotischen Diarrhoe führt. Dabei kommt es zu einer Störung des osmotischen Gradienten zwischen Darmlumen und Darmwand, sodass sich große Mengen nicht resorbierbarer, osmotisch aktiver Substanzen (z.B. Zuckerersatzstoffe, wie Sorbit, welches unter anderem beim Abbau von Fructose entsteht) im Darmlumen ansammeln.

Die Umwandlung und Speicherung von Fructose findet in der Leber statt, wo sie in Form von Fructose-1-Phosphat die Zelle nicht mehr verlassen kann. Der Vorrat an den energiereichen Phosphaten wird durch Kethexokinase, die für die Phosphorylierung zuständig sind, verbraucht, wodurch Inosinmonophosphat entsteht, welches wiederum über den Purinabbau die Konzentration der Harnsäure ansteigen lässt, die dann vom Körper ausgeschieden werden kann. Mittels Fructose-1-Phosphat-Aldolase zerfällt Fructose-1-Phosphat in Glycerinaldehyd und Dihydroxyacetonphosphat. Glycerinaldehyd tritt nach Phosphorylierung zu Glycerinaldehyd-3-Phosphat in die Glycolyse ein. Als negative Begleiterscheinung treten die

Zerfallsprodukte ebenfalls in die Triglyceridsynthese ein, wo sie als Depotfett, aber auch als Fetttropfen zwischen den Myofibrillen der Muskulatur gespeichert werden. Bei ausreichender Bewegung, kann der Körper die Fructose, die als Fructose-6-Phosphat im Fettgewebe vorliegt, als Energiereserve nutzen und in die Glycolyse einschleusen, sobald die Glycogenspeicher erschöpft sind.

Der Organismus stellt aber auch Fructose über den Polyolweg selbst her. Glucose wird dazu zusammen mit NADPH zu Sorbitol reduziert, das dann durch die Sorbitoldehydrogenase zu Fructose oxidiert und gleichzeitig  $\text{NAD}^+$  zu  $\text{NADH}$  reduziert wird. Dies ergibt eine Nettoreaktion von NADPH zu  $\text{NADH}$ , was einen chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel zur Folge hat. NADPH wird von der Zelle auch zur Entgiftung von gefährlichen Sauerstoffverbindungen benötigt. Bei erhöhtem Glucosespiegel wird mehr Glucose über den Polyolweg zu Fructose umgewandelt und der NADPH-Verbrauch steigt. Sammeln sich zuviel Fructose und Sorbit in den Zellen an, führt dies, wie schon erwähnt, zur osmotischen Schädigung der Zelle und bestimmte Zellenzyme können durch die hohe Konzentration dieser beiden Zucker gehemmt werden.

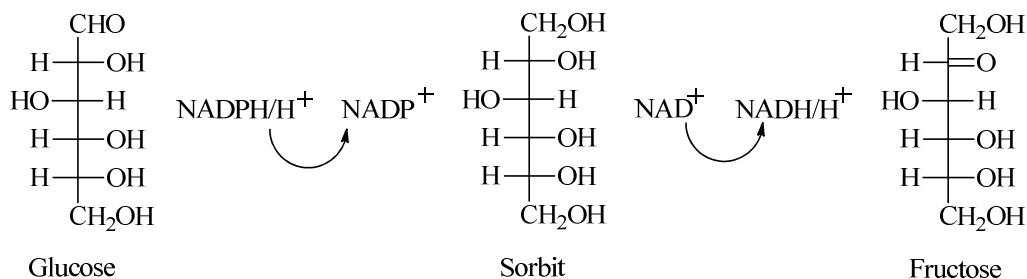


Abb. 3.2.1.2: Darstellung der Fructosesynthese im menschlichen Organismus

### **3.2.2. Medizinische Anwendungen von Fructosederivaten**

Wegen der Fähigkeit von Fructose gefährliche Sauerstoffverbindungen abzufangen, hat dies bereits zu einigen Forschungen bezüglich des Einsatzes als Medikament, in Form von Fructose-6-Phosphat, zur Behandlung nach Myokard- oder Hirninfarkten, geführt. Es konnte eindeutig belegt werden, dass es zum Beispiel Schädigungen der Zellen nach einem Infarkt reduziert und sich positiv auf die Funktion des Herzens auswirkt. <sup>[232]</sup> Aufgrund der Eigenschaft von Fructose langsam im Darm resorbiert zu werden und sich unter anderem in der Leber, der Darmwand und den Nieren anzusammeln, könnten metallorganische Verbindungen mit Fructose als potentielle Therapeutika in den verschiedensten Bereichen Anwendung finden, da sie zum gezielten Transport genutzt werden könnten. Der Effekt nicht

maßgeblich auf den Blutzuckerspiegel einzuwirken bzw. eine nur geringe Insulinproduktion zu bewirken, erwies sich bereits in mehreren Studien als äußerst effektiv bei der Behandlung von Menschen mit milder Diabetes und meist auch in diesem Zusammenhang, aber nicht nur, bei Übergewicht. <sup>[233,234]</sup>

Für Glucose, bei der an C1 ein bestimmter Spacer eingebaut wurde, machten sich schon P. Quagliotto und seine Mitarbeiter den Effekt des gezielten Transports zunutze, indem sie eine Reihe neuer Klassen von speziellen glucokationischen Amphiphilen synthetisierten. <sup>[235]</sup> Der Spacer sollte zuerst nur dazu dienen, die Ausbeuten und Stereoselektivitäten zu erhöhen, erwies sich dann aber auch als sinnvolle Methode die entstandenen Verbindungen als oberflächenaktiven Stoff nutzbar zu machen. Dazu wurde der Kohlenhydratrest als Marker mit kationischen Lipiden verknüpft, um eine Erkennung durch bestimmte Rezeptoren an der Oberfläche von Zellmembranen zu induzieren. Solche Substanzen begannen in den letzten Jahren wachsendes Aufsehen zu erregen, weil man sie so möglicherweise für die Gentransfektion in der Gentherapie verwenden könnte. <sup>[236,237]</sup> Es wurden schon viele kationische Strukturen synthetisiert und auf ihre Fähigkeit DNA zu komplexieren getestet. Transfektion ermöglicht das Einbringen von Fremd-DNA in Zellen, sprich aktives Passieren der Zellmembran bis es zur Genexpression kommt. Die Eigenschaft, diesen Vorgang einzuleiten bzw. diesen Mechanismus auszuführen, wird als die sogenannte Transfektionsaktivität beschrieben. <sup>[236-240]</sup> Einige dieser Moleküle erwiesen sich als sehr effektiv bei den *in vitro* Tests, Optimierung steht aber noch aus. Für den Feinschliff der Verbindungen ist es natürlich wichtig zu wissen nach welchem Mechanismus der Prozess abläuft, damit klar ist an welcher Stelle modifiziert werden muss. <sup>[241,242,243]</sup> Tatsächlich fehlt noch jede Menge Wissen rund um den Transfektionsprozess an sich. Zur Aufklärung ist es essentiell, dass mehrere Fachbereiche, wie Medizin, Pharmakologie, Biologie und Chemie, zusammenarbeiten. <sup>[244,245,246,247]</sup> In der Kohlenhydratchemie wird die Forschung im Hinblick auf Funktionsweise und Mechanismen ebenfalls immer weiter voran getrieben und es existiert mittlerweile schon ein große Sammlung biochemischer Informationen über die Interaktionen, die Kohlenhydrate involvieren und liefern somit wichtige Tools zur Erforschung der molekularen Biologie, die dahinter steckt, beispielsweise welches Saccharid oder Oligosaccharid sich zur Verknüpfung mit einem kationischen Tensid eignet. Dadurch wird es möglich ein Liposom selektiv zu markieren, um dessen Erkennung durch einen bestimmten Rezeptor zu verbessern und somit seine Transfektionsfähigkeit gegenüber einem definierten Zelltyp zu erzielen. <sup>[248,249,250,251]</sup> Glucopyridiniumamphiphile erwiesen sich zur Unterdrückung bakteriostatischer Aktivität als erheblich effektiv. <sup>[252]</sup> Eine Serie



katanionischer Zwillings tenside basierend auf Lactose zeigten gute Aktivität gegen HIV bei *in vitro* Studien. <sup>[253]</sup> Dies liegt wahrscheinlich begründet darin, dass das Zwillings tensid der polaren Kopfgruppe des GalCer, ein Glycolipid, das auf der Zelloberfläche infizierter HIV-Zellen exprimiert wird, sehr ähnelt und durch das gp120 Protein, welches charakteristisch für das AIDS-Virus ist, erkannt wird. <sup>[254]</sup> Die meisten glucokationischen Verbindungen wurden bisher von Lattes und seiner Gruppe hergestellt, deren Hauptaugenmerk auf der Erforschung von Tensiden mit verschiedenen chiralen Zentren, niedriger Toxizität und biologischer Aktivität liegt. <sup>[253,255,256]</sup> Sie stellten unter anderem Salze aus 1:1 Mischungen basischer und azidischer Tenside her, die ungewöhnliche Eigenschaften offenbarten und manchmal eine hohe, biologische Aktivität besaßen.

Diese Erkenntnisse machen nur allzu deutlich, wie vielseitig einsetzbar und anwendbar Kohlenhydrate in der Chemie sind.

### 3.2.3. Fructose-substituierte NHC-Komplexe mit Ethylbromid als Spacer: Herstellung des Precursors

In diesem Kapitel sollte nun Fructose mit einem bromierten Spacer versehen, danach die restlichen Hydroxylgruppen mit Acetylgruppen geschützt und dann mit Methylimidazol zum entsprechenden Salz umgesetzt werden, um sie anschließend selektiv mit Metallkomplexen koordinieren zu können.

Abbildung 3.2.3.1 zeigt das geplante Reaktionsschema, bei dem im ersten Schritt Fructose mit Bromethanol und Acetylchlorid als Aktivator, bei Raumtemperatur innerhalb kurzer Zeit zu Verbindung **1F1** reagieren soll. Danach können die Hydroxylgruppen mit Essigsäureanhydrid in Pyridin zur geschützten Form **2F1** weiterreagieren.<sup>[235]</sup> Dann kann Brom selektiv durch Methylimidazol zu **3F1** substituiert werden, um im letzten Schritt mit Silber(I)oxid zum Silberbomidkomplex **4F1** umgesetzt zu werden (s. dazu Kap. 3.2.4. im späteren Verlauf).

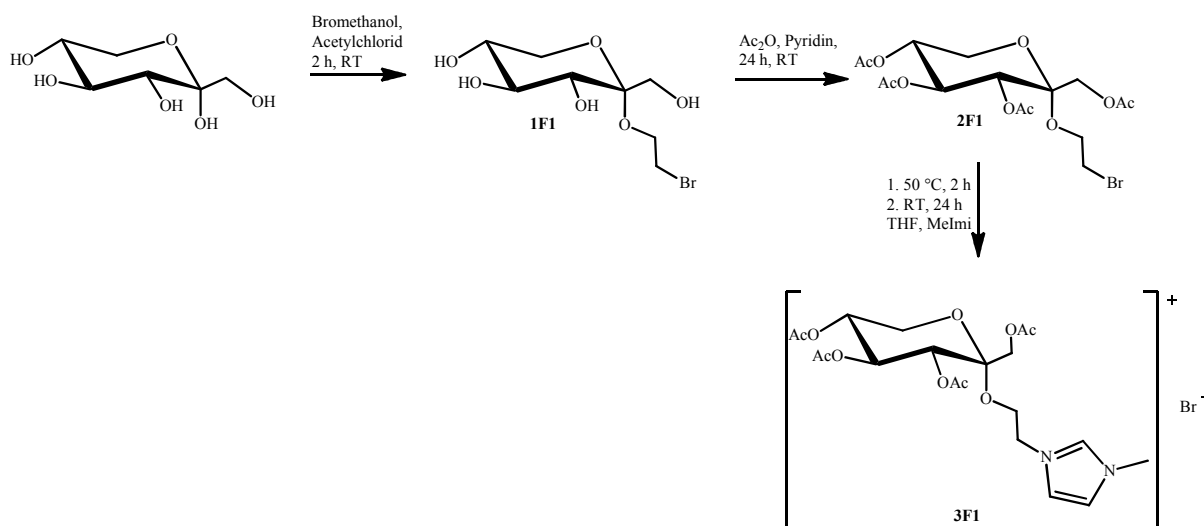


Abb. 3.2.3.1: Schematische Darstellung der Synthese der Fructoseverbindungen **1F1-3F1**

Die Synthese von **1F1** erfolgte mit guten Ausbeuten von 89 % in Form eines weißen Pulvers, wobei kleinere und größere Ansätze gleichermaßen gute Ausbeuten lieferten. Identifikation mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie war aufgrund der schlechten Löslichkeit nicht möglich. Deshalb wurde die Verbindung in 5 %iger Natriumacetatlösung umkristallisiert, wobei farblose Kristalle entstanden, die mit Röntgenstrukturanalyse (s. Abb. 3.2.3.2) aufgeklärt worden sind und zeigten, dass es sich um das gewünschte Produkt handelt. Jedoch bedeutete die Umkristallisation einen massiven Ausbeuteverlust.

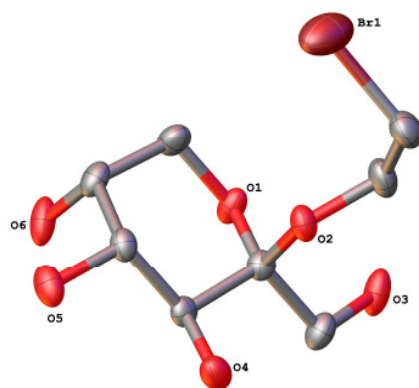


Abb. 3.2.3.2: Molekülstruktur von **1F1**

Einkristalle von **1F1** wurden aus der Natriumacetatlösung gewonnen. Die Verbindung kristallisiert monoklin in der Raumgruppe  $C2$  mit  $a = 15.1445(6) \text{ \AA}$ ,  $b = 5.3575(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 13.2503(6) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 97.049(4)^\circ$ ,  $V = 1066.95(8) \text{ \AA}^3$  und  $Z = 4$ . Es liegt ein kristallographisch unabhängiges Molekül vor mit einem finalen R-Wert von 0.0352.

In der Struktur nahm die Etylengruppe des Spacers wider Erwarten die axiale Position ein, obwohl sie doch relativ viel Platz benötigt.

Die folgende Acetylierung zu **2F1** erfolgte mit Essigsäureanhydrid in Pyridin für 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es konnte ein weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 85 % gewonnen werden. Zum Vergleich ist die Eintopfsynthese, die bei Herstellung von Verbindung **2** benutzt wurde, angewendet worden, wodurch die Ausbeute signifikant erhöht werden konnte und die Reaktion nahezu quantitativ ablief (99 %). Das Massenspektrum zeigte den Molekülpeak bei  $M/z = 454.17$  für  $[C_{16}H_{23}BrO_{10}]^+$  (berechnet: 454.05 g/mol).

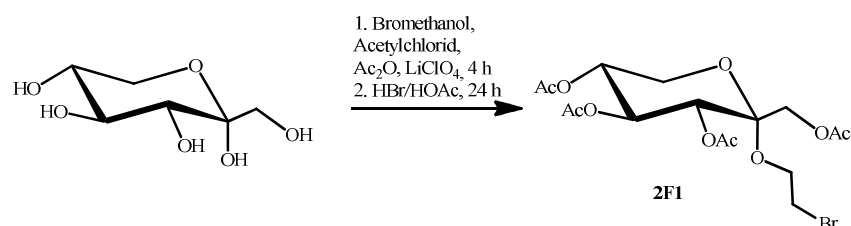
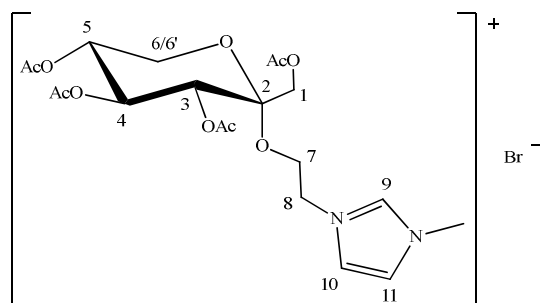


Abb. 3.2.3.3: Schematische Darstellung der Eintopfsynthese zur Herstellung von **2F1**

Die Darstellung von **3F1** erwies sich zunächst als problematisch, denn das Molekül löste sich sowohl in polaren, als auch in unpolaren Lösungsmitteln, was eine alternative Aufarbeitung erforderte. Auch der Versuch einer Aufreinigung mit Säulenchromatographie funktionierte nicht. Das Produkt war so stark an das Kieselgel gebunden, dass keine Möglichkeit mehr bestand es mit Lösungsmitteln herunter zu waschen. Durch mehrmaliges Suspendieren in

Dichlormethan, Überschichten mit Diethylether und Extrahieren mit Wasser, konnte das Produkt nach Trocknen der wässrigen Phase, erneutem Suspensieren in Dichlormethan, Trocknen über Natriumsulfat, Filtration und Trocknen im Hochvakuum, schließlich mit einer Ausbeute von 38% in Form eines braunen Öls mit guter Reinheit isoliert werden. Massenspektrometrie ( $M/z = 457.20$  für  $[C_{20}H_{29}N_2O_{10}]^+$  (berechnet: 457.18 g/mol)) und NMR Spektren bestätigten die Bildung und Reinheit der Verbindung. Zuerst wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt, woraus sich allerdings sehr lange Reaktionszeiten ergaben, woraufhin die Temperatur zu Beginn der Reaktion für zwei Stunden auf 50 °C erhöht wurde und danach erst die Reaktionsmischung für 24 Stunden bei Raumtemperatur belassen worden ist (s. Abb 3.2.3.1, S. 89).



**3F1**

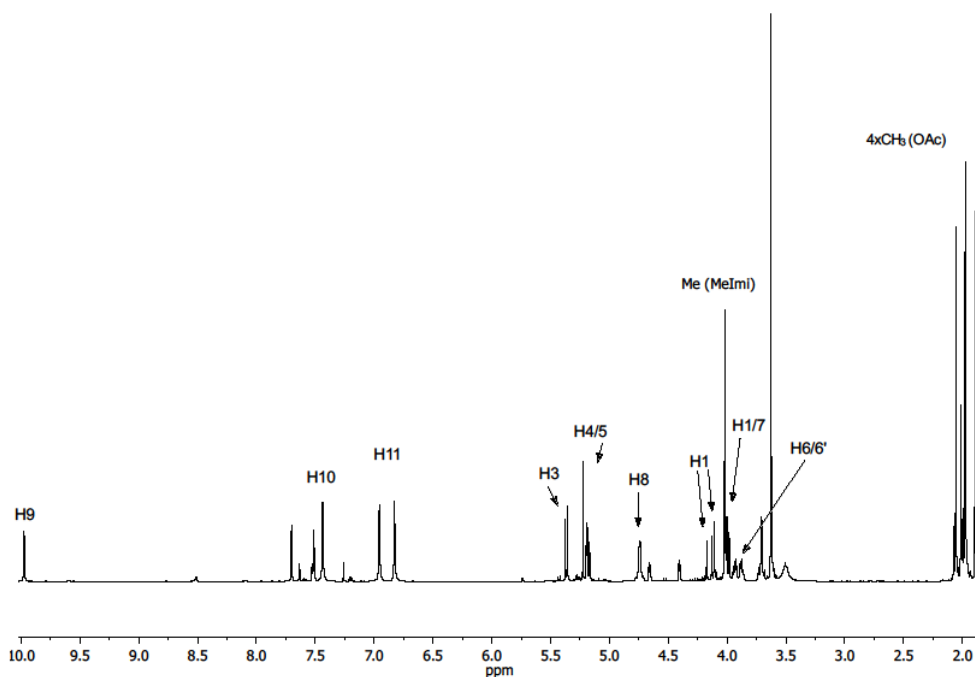


Abb. 3.2.3.4:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **3F1** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.13: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H-NMR}$  Spektrums von **3F1** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>3F1</b> [ppm]	Signalzuordnung
9.97	H9 (s)
7.52	H10 (d)
6.89	H11 (d)
5.35-5.38	H3 (m)
5.14-5.22	H4/5 (m)
4.72-4.77	H8/8' (m)
4.12	H1 (d)
4.02	$\text{CH}_3$ (MeImi; (s))
3.97-4.01	H1'/7/7' (m)
3.88-3.96	H6/6' (m)
2.06/2.01/1.97/1.89	4x $\text{CH}_3$ (OAc)

Das  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum zeigt genauso wie bei den Glucose-NHC-Derivaten die typischen Bereiche der Verschiebungen für die Protonen der Methylreste der Acetylschutzgruppen (1.89-2.06 ppm), des Methylrestes vom Methylimidazol (4.02 ppm), sowie der Ringprotonen der Fructose (3.88-3.96 ppm (H6/6'); 5.14-5.22 ppm (H4/5); 5.35-5.38 ppm (H3)). Die Signale der Protonen der drei Ring-CH-Atome des Methylimidazols befinden sich hier nun etwas weiter tieffeldverschoben bei 9.97 ppm (H9), 7.52 ppm (H10) und 6.89 ppm (H11). Zudem sind die Signale der  $\text{CH}_2$ -Gruppe der Fructose an Position 1 (3.97-4.01 ppm), sowie die der beiden  $\text{CH}_2$ -Einheiten des Ethylbromids (3.97-4.01 ppm (H7/7') und 4.72-4.77 ppm (H8/8')) hinzugekommen.

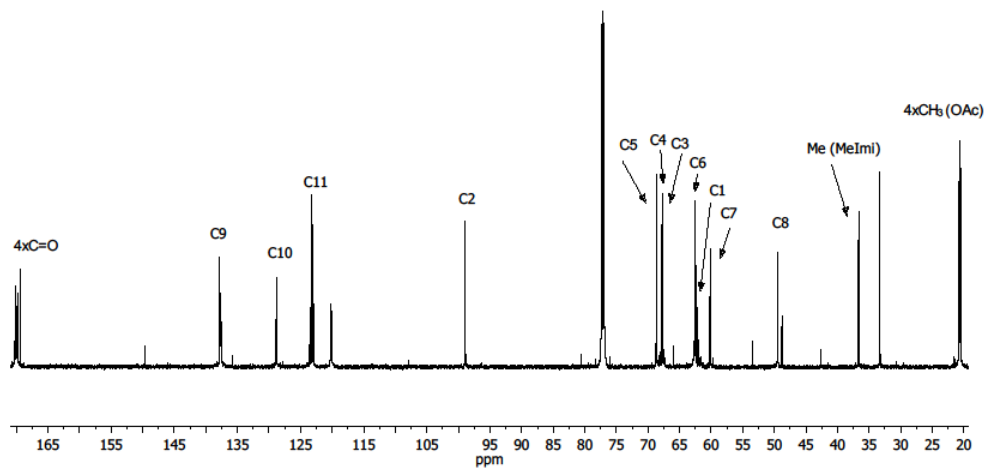


Abb. 3.2.3.5:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **3F1** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.13.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **3F1** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>3F1</b> [ppm]	Signalzuordnung
170.09/169.99/169.74/169.40	4xC=O (OAc)
137.79	C9
128.83	C10
123.27	C11
98.94	C2
68.65	C5
67.80	C4
67.70	C3
62.62	C6
62.47	C1
60.15	C7
49.48	C8
36.64	$\text{CH}_3$ (MeImi)
20.77/20.72/20.59/20.53	4x $\text{CH}_3$ (OAc)

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum stellt sich ein äquivalentes Bild dar. Die Peaks der Fructose liegen in den charakteristischen Bereichen für C1-C6 (62.47-98.94 ppm) und auch die Signale der CH-Kohlenstoffatome (C9-C11) sind, genau wie das Signal des  $\text{CH}_3$ -Restes des Methylimidazols, bei den typischen Verschiebungen zu sehen ( $\text{CH}_3$  bei 36.64 ppm; C11 bei 123.27 ppm; C10

bei 128.83 ppm; C9 bei 137.79 ppm). Die Carbonyl- und Methylkohlenstoffatome der Acetylschutzgruppen weisen ebenfalls die erwarteten Verschiebungen zwischen 169.40 ppm und 170.09 ppm (C=O), sowie zwischen 20.53 ppm und 20.77 ppm (CH<sub>3</sub>) auf. Die Signale von C7 und C8 des Ethylbromids befinden sich bei 60.15 ppm und 49.48 ppm.

Die Spektren zeigen, dass durch Benutzen eines Isomerengemisches von **2F1**, welches bedingt durch lange Standzeiten bei Raumtemperatur und Lufteinfluss automatisch entstanden ist, ebenfalls ein Isomerengemisch des Reaktionsproduktes **3F1** erhalten wurde. Zum Vergleich wies die Analyse der reinen Fructose mit NMR-Spektroskopie darauf hin, dass diese bereits als  $\alpha/\beta$ -Gemisch eingesetzt worden ist. Zudem sind in den NMR Spektren kleinere Verunreinigungen von Pyridin aus der Vorstufe im aromatischen Bereich vorhanden.

Zusätzlich wurde versucht **3F1** mit Silbernitrat und Silbertriflat umzusetzen und somit Nitrat oder Triflat als Gegenion einzuführen. Dabei wurde **2F1** mit Methylimidazol unter Zugabe von Silbernitrat bzw. -triflat unter denselben Bedingungen wie zuvor bei der Synthese von **3** (vgl. Kapitel 3.1.2., Tab. 3.1, S. 34) versetzt. Diese Reaktionen führten aber nicht zum Erfolg. Nach beendeter Reaktionszeit konnte nur Edukt isoliert werden.

Im Hinblick auf die mehrmaligen Umkristallisationen und somit aufwendigere Aufarbeitung wurde der erfolgreiche Ansatz der Synthese von **3** ausprobiert. Dazu wurde **2F1** in wenig Acetonitril gelöst, mit einem Überschuss Methylimidazol versetzt und für mehrere Tage bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Bei der Synthese von 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid **3** ist dieses nach einiger Zeit in Form eines beigen Feststoffs entstanden, was im Falle von Fructose aber nicht geschah. Selbst nach verschiedenen Reaktionszeiten und Verwendung diverser Lösungsmittel ist kein Feststoff erhalten worden. Die Aufarbeitung musste daher genauso erfolgen wie zuvor für **3** bereits beschrieben. Schließlich konnte **3F1** aus der Reaktion in Acetonitril nach zwanzig Tagen bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 34 % und aus Reaktion in Dichlormethan nach sieben Tagen Reaktionszeit bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 43 % in Form eines roten Öls isoliert werden.

Es lässt sich festhalten, dass die Reaktion und somit Ausbeute durch Verwendung von Dichlormethan optimiert werden konnte. Die Isolation von **2F1** als Feststoff war jedoch leider nicht möglich. Hier müsste eventuell versucht werden unter inerten Bedingungen zu arbeiten, da die ungeschützte Fructose mit dem Ethylbromidrest sehr empfindlich gegenüber Luft und

Feuchtigkeit zu sein scheint. Dabei wäre eine andere Methode zur Umkristallisation möglicherweise ebenso hilfreich.

Mit der in Abbildung 3.2.3.3 beschriebenen Eintopfsynthese ist es gelungen eine bekannte Reaktion für die schnelle und effiziente Herstellung der acetylierten und gleichzeitig am anomeren Kohlenstoffatom mit Brom substituierten Glucose auf ihr Strukturisomer, die Fructose, zu übertragen, was bisher in dieser Form nicht existent war.

### 3.2.4. Koordination von Metallkomplexen mit dem Fructose-substituierten NHC-Ethylbromid-Precursor

Im nächsten Schritt sollte die Reaktivität gegenüber der Koordination mit Silber(I)oxid zum Komplex **4F1** und mit  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  zum Komplex **5F1** untersucht werden. Die Reaktion mit Silber(I)oxid konnte erfolgreich mit einer Ausbeute von 67 % eines schwarzen Feststoffs durchgeführt werden. Verbindung **3F1** wurde in Dichlormethan suspendiert, Silber(I)oxid zugefügt, für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss zur Reaktion gebracht, über Celit filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, erneut in wenig Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet und an der Luft trocknen gelassen. Die NMR Spektren waren jedoch nicht aussagekräftig genug, um definierte Zuordnungen vorzunehmen. Einzig das Massenspektrum lieferte den Beweis der erfolgreichen Entstehung des Komplexes in Form des Molekülpeaks:  $M/z = 645.22$  für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{AgBrN}_2\text{O}_{10}]^+$  (berechnet: 645.09 g/mol).

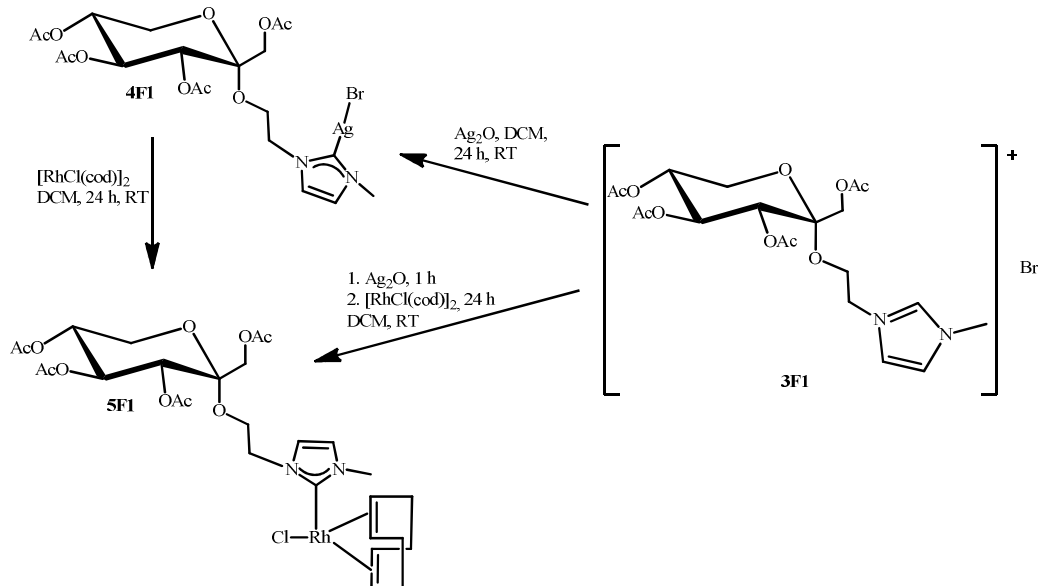


Abb. 3.2.4.1: Schematische Darstellung der Synthese der Fructose-NHC-Komplexe **4F1** und **5F1**



Ausgehend von diesem Komplex wurde des Weiteren versucht Komplex **5F1** zu synthetisieren. Dazu sind zwei Routen in Betracht gezogen worden (s. Abb. 3.2.4.1). Bei der ersten Route wurde zunächst **4F1** hergestellt, isoliert, anschließend das Rhodiumdimer hinzugegeben, für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss zur Reaktion gebracht, über Celit filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, für 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt, abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet. NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie ließen keine Identifikation zu. Deshalb ist eine zweite Route eingeschlagen worden, bei der zuerst das Bromatom unter Lichtausschluss an **3F1** gefällt und ohne Filtration über Celit als Zwischenschritt mit der Zugabe des Rhodiumdimers fortgeföhren, dann erst filtriert und das Lösungsmittel entfernt wurde. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

Das Einföhren eines Bromspacers, um die Ausbeuten zu erhöhren und um die Koordination mit verschiedenen Metallkomplexen zu erleichtern, brachte keine Vorteile mit sich. Im Gegenteil erschwerte es sogar die Aufarbeitung und Isolierung des entsprechenden Methylimidazoliumsalzes, welches jedoch als Precursor für die folgenden Reaktionsschritte essentiell ist. Selbst nach gelungener Isolierung von **3F1** war es nicht möglich komplexere Strukturen außer Silber zu koordinieren.

### **3.2.5. Fructose-substituierte NHC-Komplexe mit Ethylchlorid als Spacer: Herstellung des Precursors**

Daher wurde nach demselben Schema, wie bei der Herstellung von **1F1-3F1** (s. Abb. 3.2.3.1, S. 89) verfahren, jedoch jetzt versucht ein Spacer, der Chlorid als Halogenid beinhaltet, einzuföhren und vorerst die Reaktivität in Bezug auf die Koordination mit Methylimidazol zu untersuchen (s. Abb. 3.2.5.2, S. 97).

Die Synthese von **1F2** gestaltete sich äquivalent zu der von **1F1** und ließ aufgrund von Löslichkeitsproblemen ebenfalls keine Aufnahmen von NMR Spektren oder Massenspektren zu, lieferte aber auch Kristalle, die mit Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden konnten.

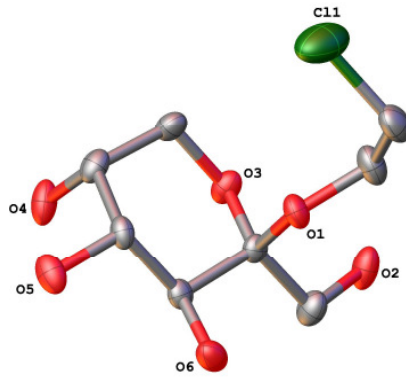


Abb. 3.2.5.1: Molekülstruktur von **1F2**

Einkristalle von **1F2** wurden aus der Natriumacetatlösung gewonnen. Die Verbindung kristallisiert monoklin in der Raumgruppe  $C2$  mit  $a = 15.1394(8) \text{ \AA}$ ,  $b = 5.3649(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 12.9744(7) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 97.713(5)^\circ$ ,  $V = 1044.27(11) \text{ \AA}^3$  und  $Z = 4$ . Es liegt ein kristallographisch unabhängiges Molekül vor mit einem finalen R-Wert von 0.0392. Die Ethylgruppe mit dem Chloridrest befindet sich wie bei **1F1** in axialer Position.

Nach der Umrkristallisation mit Natriumacetat lag die Ausbeute bei 72 % eines farblosen Feststoffes, eine höhere Ausbeute im Gegensatz zu **1F1**. Der nächste Schritt, das Einführen der Acetylschutzgruppen zu **2F2**, verlief problemlos mit einer Ausbeute von 88 % eines braunen Öls, das eindeutig mit NMR-Spektroskopie identifiziert wurde.

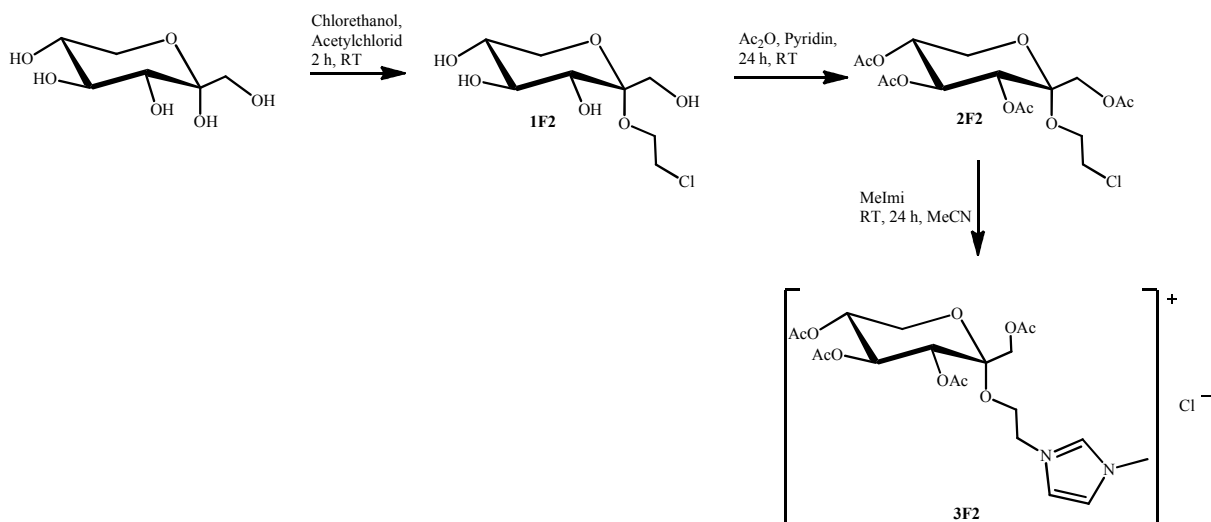
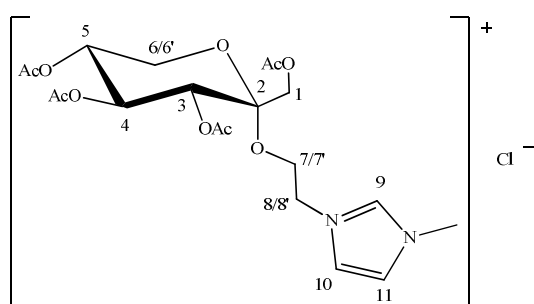


Abb. 3.2.5.2: Schematische Darstellung der Synthese von **1F2-3F2**

Im letzten Schritt ist eine kleine Modifikation vorgenommen worden bezogen auf die Reaktionsdauer verglichen mit der ursprünglichen Aufarbeitungsmethode äquivalent zur Synthese von **3**.<sup>[256]</sup> Die Tetraacetylverbindung **2F2** ist in wenig Acetonitril gelöst worden und nach 24 Stunden anstatt mehrerer Tage Reaktion, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden. Das entstandene Öl wurde in etwas Dichlormethan aufgenommen, mit Diethylether überschichtet und über Nacht bei 4 °C aufbewahrt. Die Diethyletherphase trübte sich, was vermuten ließ, dass sich das Produkt in dieser befindet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, ist eine orange Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 90 % erhalten worden, bei der es sich um das gewünschte Produkt **3F2** handelte. Dies konnte mittels NMR-Spektroskopie bestätigt werden.



**3F2**

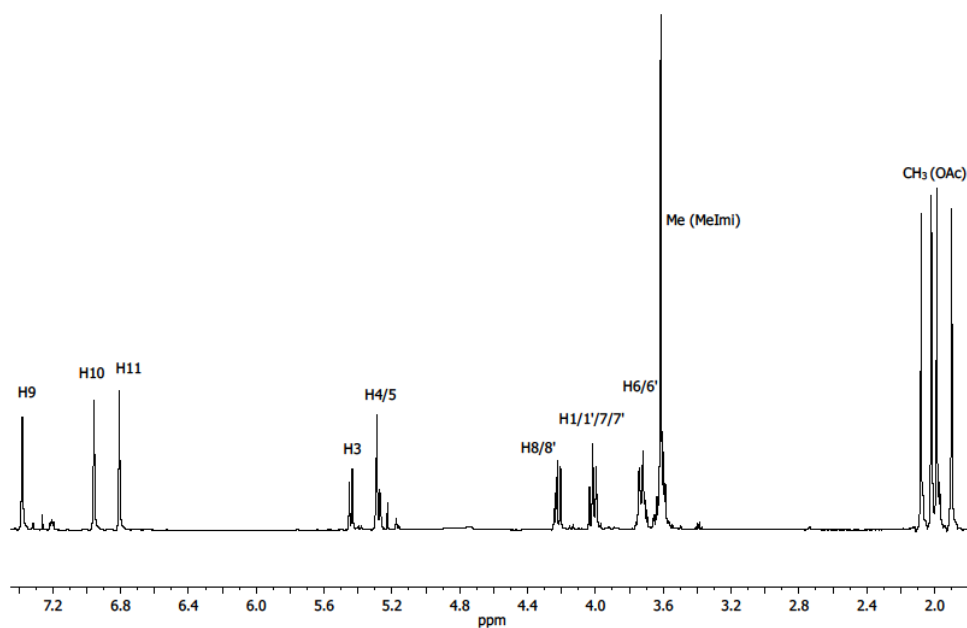


Abb. 3.2.5.3: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum von **3F2** in CDCl<sub>3</sub>

Tab. 3.14: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **3F2**

Komplex <b>3F2</b> [ppm]	Signalzuordnung
7.38	H9 (s)
6.96	H10 (s)
6.81	H11 (s)
5.44	H3 (d)
5.26-5.31	H4/5 (m)
4.23	H8/8' (dd)
4.01	H1/1'/7/7' (dd)
3.70-3.76	H6/6' (m)
3.62	CH <sub>3</sub> (MeImi)
2.08/2.02/1.99/1.90	4xCH <sub>3</sub> (OAc)

Das  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **3F2** weist identische Verschiebungen der Liganden in den jeweiligen Bereichen wie bei **3F1** auf. So sind auch hier die CH-Protonen des Methylimidazols im Tieffeld bei 7.38 ppm für H9, 6.96 ppm für H10 und 6.81 ppm für H11 zu sehen. Das charakteristische Signal der Methylprotonen des Methylimidazols liegt bei 3.62 ppm, die typischen Peaks der Methylreste der Acetylschutzgruppen zwischen 1.90 ppm und 2.08 ppm. Von 3.70 ppm bis 5.44 ppm können die Protonen der Fructose identifiziert werden, sowie die der beiden CH<sub>2</sub>-Gruppen des Ethylchlorids.

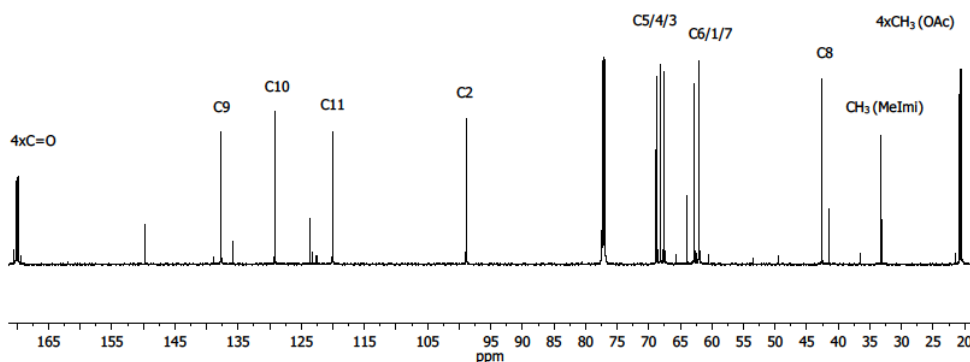


Abb. 3.2.5.4:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **3F2** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.14.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **3F2** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>3F2</b> [ppm]	Signalzuordnung
170.17/169.94/169.87/169.76	4xC=O (OAc)
137.72	C9
129.19	C10
120.03	C11
98.82	C2
68.82/68.14/67.52	C5/4/3
62.82/62.09/62.00	C6/1/7
42.60	C8
33.20	$\text{CH}_3$ (MeImi)
20.82/20.60/20.57/20.52	4x $\text{CH}_3$ (OAc)

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum können ebenso die jeweils typischen Signale zugeordnet werden. Die Peaks der Carbonyl- (170.17; 169.94; 169.87; 169.76 ppm) bzw. Methylkohlenstoffatome der Acetylschutzgruppen (20.82; 20.60; 20.57; 20.52 ppm), die Signale der Kohlenstoffatome des Methylimidazols C9-C11 (137.72 (C9); 129.19 (C10); 120.03 (C11) ppm) und das des Methylrestes bei 33.20 ppm, sowie die der  $\text{CH}_2$ -Gruppen der Ethyleinheit mit C7 bei 62.00 ppm und C8 bei 42.60 ppm, als auch die der Fructose-C-Atome C1-C6 (62.09-98.82 ppm), liegen in den erwarteten Bereichen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass trotz einiger Schwierigkeiten zwei neue Verbindungen **3F1** und **3F2** sehr sauber und in guten Ausbeuten synthetisiert werden konnten. Erste erwies sich sogar als fähiger Precursor beim Versuch der Koordination mit Silber(I)oxid zum entsprechenden Methylimidazolium Silberbromidkomplex **4F1**, welcher in dieser Form ein Novum darstellt. Hierbei besteht natürlich noch Optimierungsbedarf, aber der erste Schritt zu einer neuen Verbindungsklasse ist erfolgreich getan.

### 3.3. Maltose-substituierte NHC-Komplexe

#### 3.3.1. Medizinische Anwendungen von Maltosederivaten

Maltose besteht aus zwei Molekülen Glucose mit einer  $\alpha$ -1,4-glycosidischen Bindung, was bedeutet, dass eine Verknüpfung zwischen C1 des einen Glucosemoleküls und C4 des zweiten Glucosemoleküls über ein Sauerstoffatom besteht. Die Bindung entsteht durch eine Kondensationsreaktion unter Abspaltung eines Wassermoleküls. Maltose gehört zur Gruppe der Oligosaccharide, genauer zu den Disacchariden.

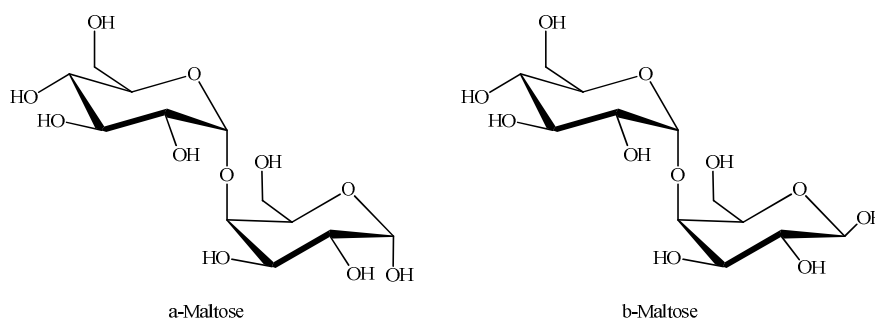


Abb. 3.3.1.1: Darstellung von  $\alpha$ - (links) und  $\beta$ -Maltose (rechts)

Schon 1993 untersuchte eine Gruppe um N. M. Nguyen die Antitumoraktivität und antiangiogenetischen Eigenschaften von MTP (Maltosetetrapalmitat) gegenüber Prostatakrebszellen. [257]

Maltosetetrapalmitat ist ein nicht toxisches, synthetisches Glycolipid analog zum Lipid A. Lipid A gehört zu den Lipopolysacchariden (LPS), welche sich auf der äußeren Membran gram negativer Bakterien befinden und aus fettähnlichen und zuckerähnlichen Bestandteilen aufgebaut sind. Sie wirken als Antigene und dienen der Identifizierung von Bakterien. Beim Zerfall der Bakterien werden Teile davon frei und wirken toxisch, die sogenannten Endotoxine. Das löst eine Reaktion im Körper aus (Immunantwort), genauer gesagt die des Lipids A, welches die Endotoxine selektiv erkennt und sie bekämpft. Maltosetetrapalmitat zeigte bereits Antitumoraktivität gegenüber in Tieren transplantierten Tumoren, weshalb seine Wirkungsweise als immunverwandt oder auch antiangiogenetisch postuliert worden ist. Bei Lungen-, Blasen-, Gebärmutter-, Darm-, Leber- und Weichteilkrebszellen wies es ebenfalls zytotoxische Aktivität auf. Es wurden die angiogenetischen Eigenschaften, sowie die Antitumoraktivität von MTP allein und in Kombination mit Hydrocortison Hemisuccinat gegenüber Prostatakrebs untersucht. Im Versuch mit Ratten war die Zytotoxizität minimal und bei endothelialen Zellen von Rindern und Menschen nur in hohen Konzentrationen. Bei

den Tests zur Verhinderung der Angiogenese hatte MTP allein keinen Effekt, aber in Kombination mit hohen Dosen Hydrocortison Hemisuccinat beobachtete die Arbeitsgruppe eine signifikante Steigerung der Aktivität. *In vivo* trat gegenteiliger Effekt auf, MTP zeigte hohe Aktivität gegenüber den Prostatakrebszellen.

Eine weitere medizinische Anwendung findet die Maltose im sogenannten Ferinject® (Eisencarboxymaltose), was ein neuartiger Eisenkomplex ist, der aus einem durch eine Kohlenhydrathülle stabilisierten Eisenhydroxidkern besteht, entwickelt zum gezielten Transport des Eisens.<sup>[258]</sup> Intravenös verabreicht ist es eine effektive Behandlungsmethode bei Anämie und stellt bis zu 1000 mg Eisen pro Dosis innerhalb kürzester Zeit ( $\leq 15$  Minuten) zur Verfügung. Verschiedenste zufällige Tests zeigten, dass Eisencarboxymaltose nach intravenöser Gabe die Hämoglobinlevel rapide ansteigen lässt und die entleerten Eisenspeicher bei Patienten mit Anämie, entzündlicher Bowelkrankheit, starkem Uterusbluten, Nachgeburstanämie oder chronischen Nierenerkrankungen, auffüllt. Es findet kontrollierter Transport zum endoplasmatischen Retikulum und nachfolgend zu den Eisen bindenden Proteinen Ferritin und Transferrin ohne nennenswerte Freisetzung im Serum statt. Danach wird es sehr schnell zu fast 80 % im Knochenmark, der Leber und Milz verteilt.

### **3.3.2. Synthese des Precursors 1-methyl-3-(2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl-Maltosyl)imidazoliumbromid**

Um Maltose mit diversen Metallkomplexen zu koordinieren, müssen analog zu den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Monosacchariden, die Hydroxylgruppen für die weiteren Reaktionen geschützt werden.

Dazu wurde zunächst nach der Literaturvorschrift von H. Brunner und C. Keck, Maltosemonohydrat in Pyridin suspendiert, unter Kühlung Essigsäureanhydrid hinzugegeben, für fünfzehn Minuten zur Reaktion gebracht und anschließend noch für weitere 36 Stunden bei Raumtemperatur reagieren gelassen.<sup>[259]</sup> Mittels Codestillation mit Toluol sollte das Pyridin aus der Reaktionslösung entfernt werden, um **1M** zu erhalten. Danach wurde der Rückstand direkt weiterverarbeitet, indem er in Dichlormethan aufgenommen und essigsaurer Bromwasserstoff zugegeben wurde. Nach einer Stunde Reaktion bei Raumtemperatur wurde nochmals Dichlormethan hinzugefügt und die Lösung wässrig aufgearbeitet. Weder Schritt 1 noch Schritt 2 führten, selbst nach mehrfachen Versuchen, zur gewünschten Verbindung. Das Problem bestand in der Entfernung des Toluols, sodass weitere Reaktion nicht möglich war.

Daher wurde analog der Synthese von **1** verfahren (vgl. Kapitel 3.1.1., Abb. 3.1.1.1, S. 33). In Abbildung 3.3.2.1 ist die geplante Route zu **1M** dargestellt. Maltose wurde mit Lithiumperchlorat in Essigsäureanhydrid für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Extraktion mit Dichlormethan, Natriumhydrogencarbonat und Natriumchlorid aufgearbeitet.

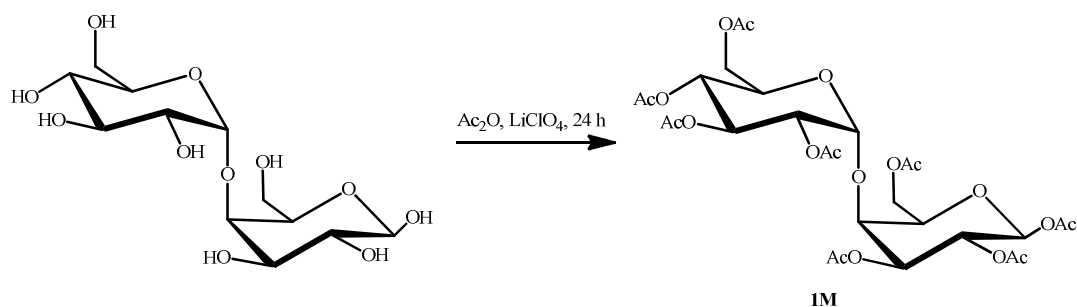


Abb. 3.3.2.1: Schematische Darstellung der geplanten Einführung der Acetylschutzgruppen bei Maltose

Bei Glucose wurde kein zusätzliches Lösungsmittel eingesetzt und die Reaktion konnte in guter Ausbeute durchgeführt werden. Bei der Verwendung von Maltose hat dies nicht funktioniert und so wurde diese zunächst in etwas Dichlormethan suspendiert und dann mit Essigsäureanhydrid und Lithiumperchlorat versetzt. Aber auch dieser Versuch erwies sich als nicht zielführend. So konnte die für die Produktion von **2** eingesetzte Eintopfsynthese (S. 33) erfolgreich mit einer Ausbeute von 63 % eines weißen Feststoffes auf **2M** übertragen werden.

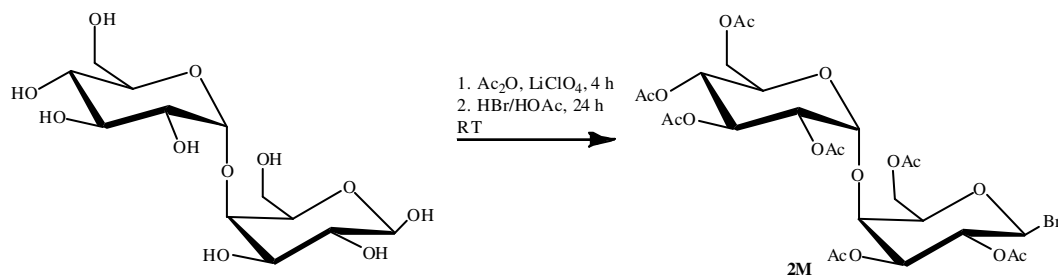


Abb. 3.3.2.2: Schematische Darstellung der Eintopfsynthese von geschützter Maltose



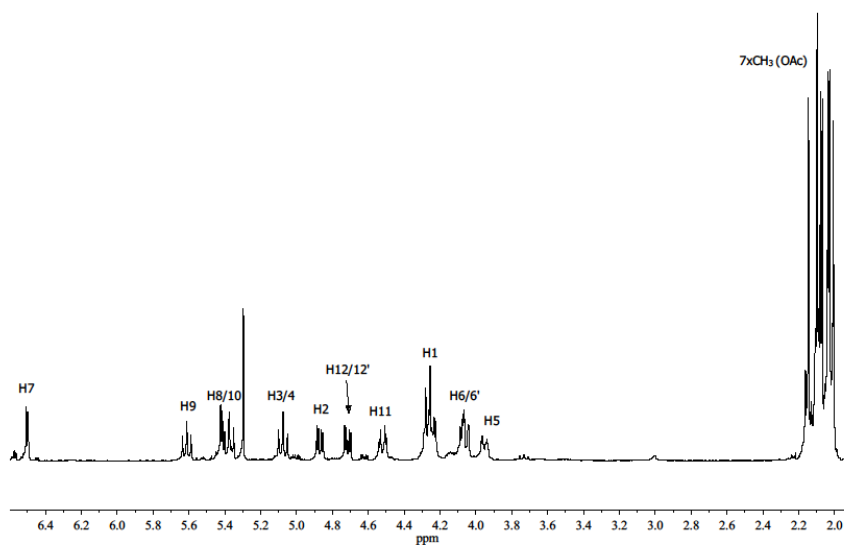
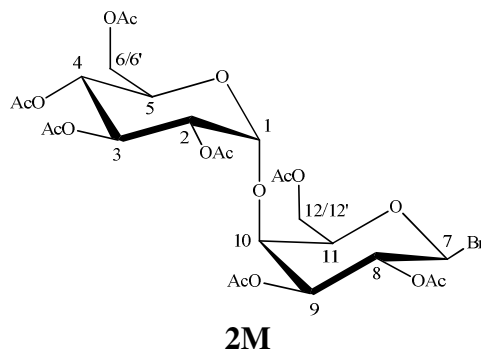


Abb. 3.3.2.3:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **2M** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.15: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **2M** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>2M</b> [ppm]	Signalzuordnung
6.50	H7 (d)
5.61	H9 (t)
5.33-5.44	H8/10 (m)
5.06	H3/4 (dd)
4.87	H2 (dd)
4.71	H12/12' (dd)
4.52	H11 (dd)
4.21-4.30	H1 (m)
4.02-4.10	H6/6' (m)
3.95	H5 (dd)
2.15/2.09/2.07/2.06/2.05/2.02/2.00	7xCH <sub>3</sub> (OAc)

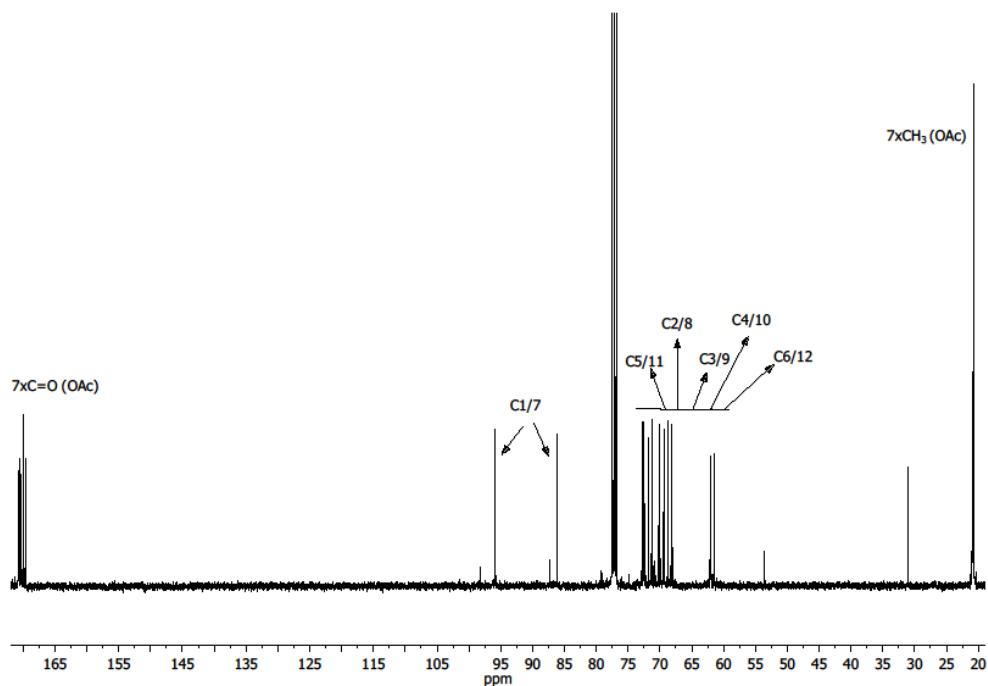


Abb. 3.3.2.4:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **2M** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.15.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **2M** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>2M</b> [ppm]	Signalzuordnung
170.80/170.62/170.41/169.98(x2)/169.64/169.56	$7\times\text{C}=\text{O}$ (OAc)
95.92/86.18	C7/1
72.69/72.47	C5/11
71.76/71.15	C2/8
70.16/69.39	C3/9
68.78/68.08	C4/10
62.00/61.50	C6/12
20.96/20.87/20.74/20.69(x2)	$7\times\text{CH}_3$ (OAc)

Das  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum weist im vorderen Hochfeldbereich zwischen 2.00-2.15 ppm die typischen Singulets für die Methylprotonen der Acetylschutzgruppe auf, die sich für die äquivalenten Kohlenstoffatome im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum ebenfalls im Hochfeld zwischen 20.69-20.96 ppm widerspiegeln. Hinzu kommen die jeweiligen Peaks für die Carbonylkohlenstoffatome im tiefen Feld von 169.56 ppm bis 170.80 ppm. Die Signale der Protonen der Maltose befinden sich über den Bereich 3.93-6.50 ppm hinweg verteilt, die der Kohlenstoffatome im Bereich 61.50-95.92 ppm.

Nachdem 2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl-Brommaltose **2M** sauber isoliert werden konnte, wurde diese mit Methylimidazol in wenigen Millilitern Acetonitril gelöst und mehrere Tage bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit kaltem Aceton gewaschen und abfiltriert.

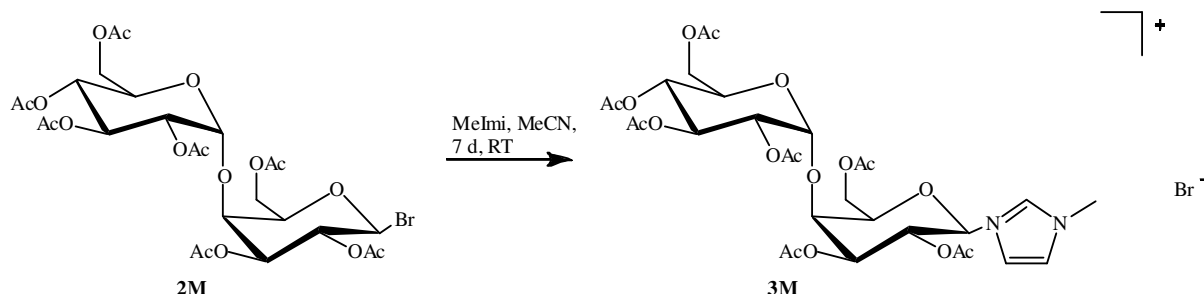


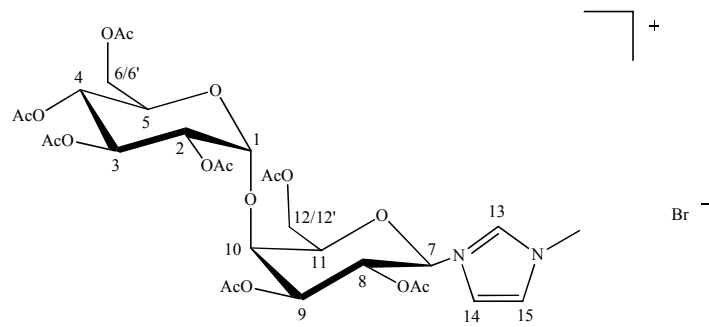
Abb. 3.3.2.5: Schematische Darstellung der Umsetzung von **2M** mit Methylimidazol zu **3M**

Es konnte ein beiges Pulver mit einer Ausbeute von 75 % gewonnen werden. Im  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum sind alle Signale beider Glucoseeinheiten, die der Acetylgruppen, sowie die des Methylimidazols, eindeutig zuzuordnen.

Mit der in Abbildung 3.3.2.2 beschriebenen Eintopfsynthese wurde eine bereits bekannte Reaktion so angewendet, dass schnell und effizient die Herstellung eines acetylierten und gleichzeitig am anomeren Kohlenstoffatom mit Brom substituierten Disaccharids durchgeführt werden kann, die bisher in dieser Form nicht existierte.

Wie Abbildung 3.3.2.6 (S. 106) zu entnehmen, liegen die Verschiebungen der Ringprotonen H1-H12' der Maltose in vergleichbaren Bereichen (3.91-6.42 ppm), wie zuvor bei **2M** beobachtet. Sie weichen leicht voneinander ab, was auf die Koordination des Methylimidazols, der Ausbildung eines Salzes und somit der Entstehung einer neuen Verbindung zurückzuführen ist. Die Methylprotonen der Acetylschutzgruppen sind dabei erneut im vorderen Hochfeld zwischen 1.97-2.14 ppm mit den jeweiligen Singulets zu sehen, sowie auch das Signal des Methylrestes des Methylimidazols bei 3.89 ppm. Die CH-Protonen des Methylimidazols befinden sich im Tieffeld bei 8.53 ppm (H13), 7.22 ppm (H14) und 7.05 ppm (H15).

Insgesamt lässt sich eine leichte Hochfeldverschiebung nach Reaktion mit Methylimidazol zur Erzeugung des äquivalenten Bromidsalzes verzeichnen.



**3M**

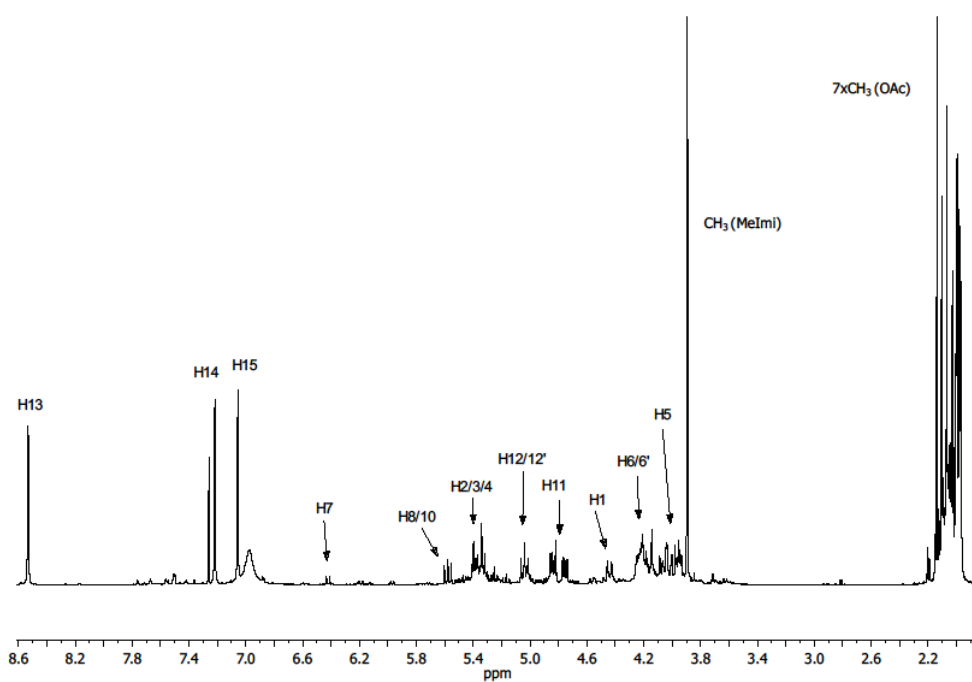


Abb. 3.3.2.6:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **3M** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.16: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **3M** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>2M</b> [ppm]	Signalzuordnung
8.53	H13 (s)
7.22	H14 (t)
7.05	H15 (dd)
6.42	H7 (d)
5.58	H8/10 (dd)
5.31-5.42	H2/3/4/7 (m)
5.00-5.08	H12/12' (m)
4.81-4.87	H11 (m)

4.75	H1 (ddd)
4.42-4.47	H6/6' (m)
3.91-4.27	H5 (m)
3.89	CH <sub>3</sub> (MeImi; (s))
2.14/2.07/2.03/2.00/1.99/1.98/1.97	7xCH <sub>3</sub> (OAc)

Das <sup>13</sup>C-NMR Spektrum kann nicht vollständig ausgewertet werden. Es lassen sich lediglich einzelne Bereiche bei Vergrößerung des Spektrums zuordnen. Bei ca. 170 ppm ist eine kleinere Ansammlung von Peaks zu erkennen, die dort für die Carbonylgruppen der Acetylreste zu erwarten wären. Etwas deutlichere Peaks sind bei 123.71 ppm, 121.36 ppm und 35.30 ppm sichtbar, die zu den Kohlenstoffatomen des Methylimidazols gehören. Außerdem lassen sich die beiden Kohlenstoffatome C1 und C7 bei 95.70 ppm und 90.03 ppm identifizieren. Die restlichen Signale für C2-C12 und die für die Methylreste der Acetylgruppen sind als eine Ansammlung mehrerer Peaks selbst bei Vergrößerung nicht einzeln auszuwerten. Sie befinden sich aber in ihrem für sie jeweils charakteristischen Bereich von ca. 62-75 ppm und bei ca. 20 ppm sind einige Signale für die Kohlenstoffatome der Methylgruppen erkennbar. In Kombination mit dem <sup>1</sup>H-NMR Spektrum und Vergleich mit den Spektren von **2M** darf die Aussage getätigt werden, dass die Synthese erfolgreich durchgeführt werden konnte. Denn es hat eine leichte Hochfeldverschiebung des substituierten Protons H7 von 6.50 ppm nach 6.42 ppm stattgefunden und auch die leichte Verschiebung des Kohlenstoffatoms C7 in Richtung Hochfeld lässt auf eine gelungene Substitutionsreaktion schließen.

### 3.3.3. Synthese von Maltose-substituierten NHC-Metallkomplexen

Im nächsten Schritt sollte zunächst die Umsetzung mit Silber(I)oxid stattfinden, wie in Abbildung 3.3.3.1 gezeigt.

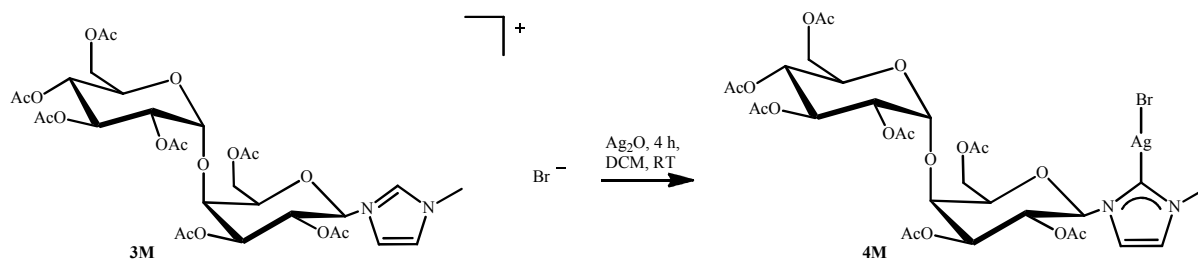


Abb. 3.3.3.1: Schematische Darstellung der Koordination von Silber(I)oxid zu **4M**

1-methyl-3-(2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl-Maltosyl)imidazoliumbromid **3M** wurde in Dichlormethan suspendiert, mit Silber(I)oxid versetzt und für vier Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht, danach über Celit filtriert, das Lösungsmittel entfernt, erneut in wenig Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet und für 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt. Anschließend wurde abdekantiert und die restlichen Lösungsmittel erst am Rotationsverdampfer entfernt bevor im Hochvakuum getrocknet worden ist. Bei Betrachtung der NMR Spektren fällt auf, dass die Verbindung scheinbar zurück zu **1M** zerfallen ist, denn jegliche Signale des Methylimidazols sind verschwunden, die einzelnen Signale der Methylgruppen und Carbonylgruppen der Acetylreste sind jedoch noch vorhanden. Eine LC-MS Untersuchung bestätigte diese Annahme. Dort ist eindeutig ein Peak bei  $M/z = 701.23$  für  $[C_{26}H_{35}O_{17}Br]^+$  (berechnet: 700.45 g/mol) zu sehen, was auf den Verlust des Methylimidazols schließen lässt.

### 3.3.4. Synthese alternativer Maltoseprecursor und weitere Umsetzungen mit Metallkomplexen

Eine weitere Möglichkeit Metallkomplexe zu koordinieren, wäre zu versuchen das Bromatom mittels eines anderen Silbersalzes durch Fällung zu entfernen und so auch ein anderes Gegenion einzuführen. Deshalb wurde ausgehend von **2M** eine Reaktion mit Silbernitrat in Dichlormethan unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur für 24 Stunden durchgeführt, danach über Celit filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Dann wurde der Rückstand erneut in etwas Dichlormethan suspendiert und mit Hexan überschichtet. Nach Lagerung bei 4 °C für 24 Stunden, Abdekantieren und Trocknen, ist Methylimidazol in Dichlormethan hinzugefügt worden und für sieben Tage bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, wieder für 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt, abdekantiert und getrocknet.

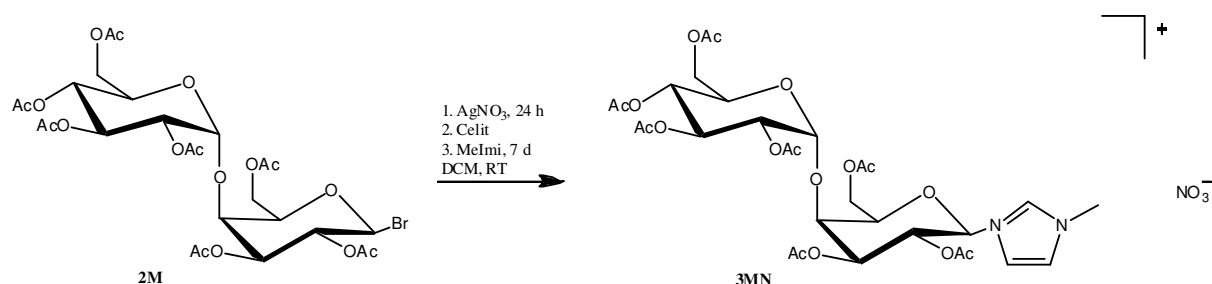


Abb. 3.3.4.1: Schematische Darstellung zur Synthese von **3MN**

Es ist ein dunkelbraunes Öl mit einer Ausbeute von 30 % erhalten worden. Mittels erneuter Umkristallisation wie vorher beschrieben, nur unter Verwendung von Hexan statt Diethylether, sollte versucht werden, einen Feststoff zu generieren, was schließlich auch zum gewünschten Produkt **3MN** führte (20 % eines weißen Feststoffs). Im  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum tritt ein ähnliches Phänomen wie zuvor auf. Das Signal des Protons am substituierten Kohlenstoffatom C7 verschiebt sich leicht in Richtung Hochfeld von 6.50 ppm nach 6.20 ppm verglichen mit dem  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **2M**.

Für den Versuch mit Silbernitrat konnte zusätzlich zum  $^1\text{H-NMR}$  ein  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrum erhalten werden, welche in Abbildung 3.3.4.2 und 3.3.4.3 dargestellt sind.

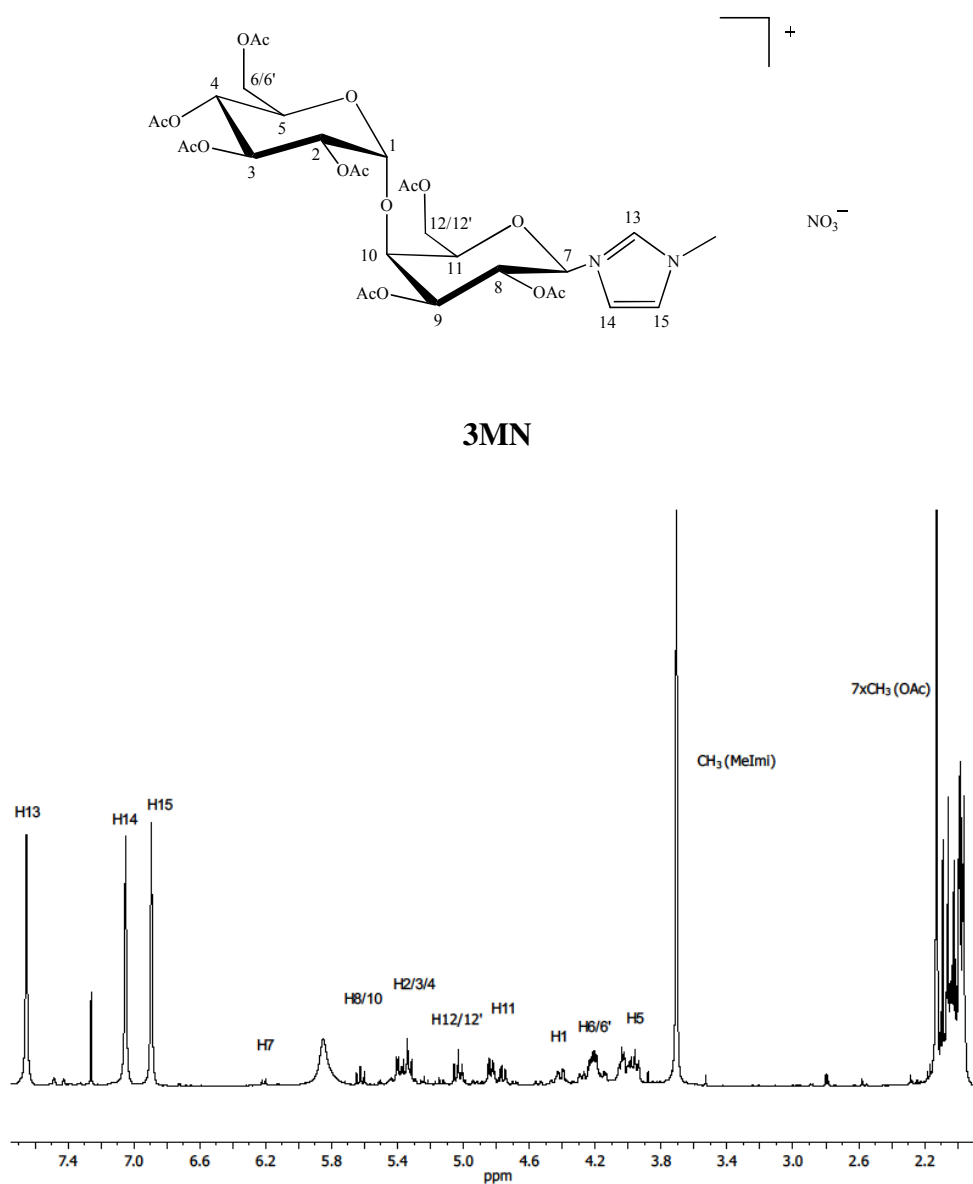


Abb. 3.3.4.2:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **3MN** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.17: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums von **3MN** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>3MN</b> [ppm]	Signalzuordnung
7.65	H13 (s)
7.05	H14 (s)
6.89	H15 (s)
6.20	H7 (d)
5.58-5.68	H8/10 (m)
5.42-5.30	H2/3/4 (m)
5.02	H12/12' (td)
4.72-4.86	H11 (m)
4.38-4.45	H1 (m)
4.21	H6/6' (ddd)
3.92-4.07	H5 (m)
3.71	$\text{CH}_3$ (MeImi)
2.09/2.06/2.02/1.99/1.98/1.97/1.96	$7\times\text{CH}_3$ (OAc)

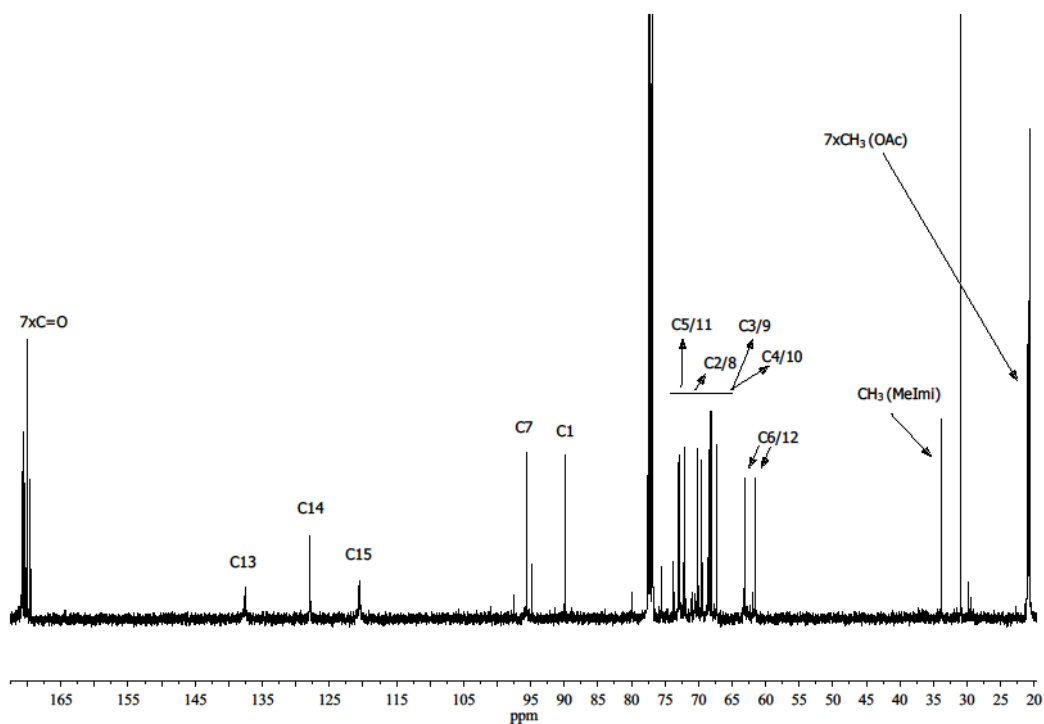


Abb. 3.3.4.3:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **3MN** in  $\text{CDCl}_3$



Tab. 3.17.1: Zuordnung der Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von **3MN** in  $\text{CDCl}_3$

Komplex <b>3MN</b> [ppm]	Signalzuordnung
170.76/170.73/170.65/170.45/170.25/170.00/169.55	7x $\text{C}=\text{O}$ (OAc)
137.63	C13
127.91	C14
120.47	C15
95.56/89.90	C7/1
73.04/72.79	C5/11
72.01/70.12	C2/8
69.53/68.44	C3/9
68.15/67.32	C4/10
63.11/61.54	C6/12
33.86	$\text{CH}_3$ (MeImi)
21.04/20.93/20.80/20.74/20.68/20.66/20.65	7x $\text{CH}_3$ (OAc)

Alle Peaks befinden sich in den charakteristischen Bereichen. Die der Glucose-H's H1-H12' zwischen 3.92-6.20 ppm, die des Methylimidazols H13-H15 bei 7.65 ppm, 7.05 ppm und 6.89 ppm, sowie die der Methylgruppe des Methylimidazols bei 3.71 ppm. Die Peaks der Methylprotonen der Acetylenschutzgruppen sind mit sieben Singulets zwischen 1.96-2.09 ppm zu sehen.

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum sind die Signale der Kohlenstoffatome der Methylreste der Schutzgruppen im Bereich 20.65 ppm bis 21.04 ppm zu identifizieren und die zugehörigen Peaks der Carbonylreste bei 169.55-170.76 ppm. Die drei CH-Kohlenstoffatome des Methylimidazols liegen bei 137.63 ppm (C13), 127.91 ppm (C14) und 120.47 ppm (C15). Die Maltose-C-Atome C1-C12' lassen sich von 61.54 ppm bis 95.56 ppm zuordnen.

Außerdem konnte eine Elementaranalyse durchgeführt werden, die bis auf die gemessenen Stickstoffwerte sehr gut mit den berechneten Werten übereinstimmt. Möglicherweise kann die Abweichung auf den Verlust von Nitrat hindeuten.

Tab. 3.17.2: Ergebnisse der Elementaranalyse von **3MN**

	C	H	N
ber. [%]	47.2	5.4	5.5
gef. [%]	48.1	5.9	1.8

Zwischen Probennahme und Messung wurde ein einhergehender Massenverlust angemerkt, welcher eventuell den stark abweichenden Wert für den beinhaltenen Stickstoff erklären könnte, denn die NMR Spektren (Abb. 3.3.4.2 und Abb. 3.3.4.3) zeigten, dass Methylimidazol koordiniert hat.

Die chemischen Verschiebungen in den Protonenspektren von **3M** und **3MN** ähneln sich zwar teilweise bezüglich der Verschiebungen der Ringprotonen der Glucose, unterscheiden sich aber deutlich in den Signalen des Protons am substituierten Kohlenstoffatom C7 bzw. für das Kohlenstoffatom C7 an sich. Daher kann davon ausgegangen werden, dass zwei unterschiedliche Verbindungen vorliegen und zwei verschiedene Gegenionen erfolgreich eingeführt werden konnten.

Da eine Koordination eines Metalles jedoch bei **3M** ausblieb, wurde die Variante der Verwendung von Silbernitrat gewählt und im folgenden Schritt sollte **3MN** mit dem Rhodiumdimer  $[\text{RhCl}_2(\text{cp}^*)]_2$  zur Reaktion gebracht werden. Hier wurde sich der Eintopfsynthese wie bei den Glucose-NHC-Komplexen bedient (s. Kapitel 3.1.3., Abb. 3.1.3.5.1, S. 61) und **3MN** zuerst mit Silbertriflat in Dichlormethan unter Lichtausschluss für eine Stunde bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht, dann das Rhodiumdimer für weitere 24 Stunden hinzugefügt. Danach wurde mittels Celit filtriert, das Lösungsmittel entfernt, erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, bei 4 °C für 24 Stunden aufbewahrt, abdekantiert und getrocknet. Aus der zuvor dunkelroten Lösung konnte ein roter Feststoff mit einer Ausbeute von 45 % isoliert werden (**3MR**). Weder das  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum, noch das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum waren auszuwerten.

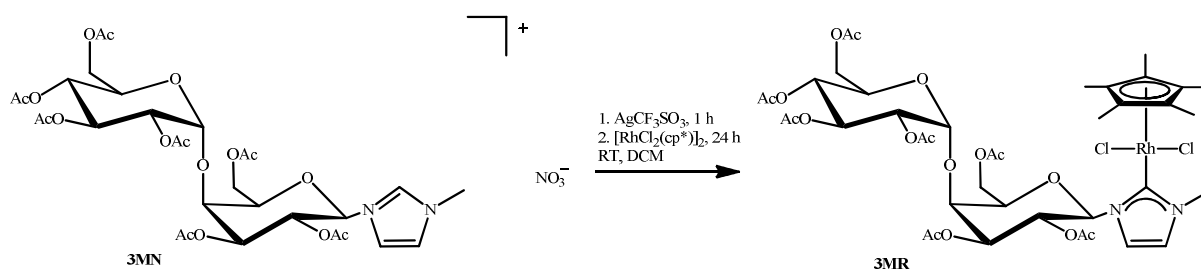


Abb. 3.3.4.4: Schematische Darstellung der Synthese von **3MR**

Als dritte Variante, um ein Derivat von **3M**, in diesem Fall **3MP**, herzustellen, bestand die Möglichkeit der Umsetzung von **2M** mit Silberhexafluorophosphat in Dichlormethan für eine Stunde bei Raumtemperatur und nachfolgender Zugabe von Methylimidazol für 24 Stunden unter Lichtausschluss. Abtrennen des gefällten Silberbromids mit Celit, erneutes

Suspendieren des Rückstandes in Dichlormethan, Überschichten mit Diethylether und Aufbewahrung bei 4 °C über Nacht, lieferte nach Abdekantieren und Trocknen einen beigeen Feststoff mit einer Ausbeute von 52 %.

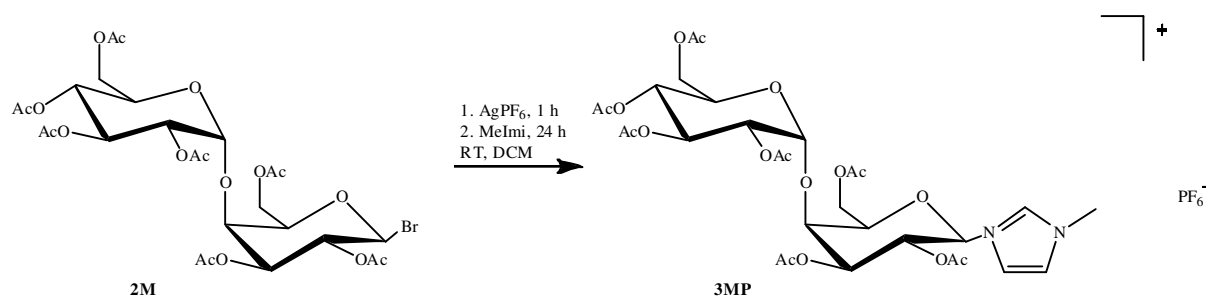


Abb. 3.3.4.5: Schematische Darstellung der Synthese von **3MP**

Im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum sind Peaks für Methylimidazol bei 3.62 ppm (CH<sub>3</sub> (MeImi)), 6.82 ppm, 6.97 ppm und 7.38 ppm (3xCH (MeImi)) sichtbar. Auch im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum sind die dem Methylimidazol zuzuordnenden Peaks bei 33.25 ppm (CH<sub>3</sub> (MeImi)), 120.08 ppm, 129.31 ppm und 137.78 ppm (3xCH (MeImi)) zu erkennen.

Nur bei maximaler Vergrößerung des <sup>1</sup>H-NMR Spektrums sind zumindest noch die Signale der Protonen der Maltose zwischen 4.72-5.65 ppm und sogar das Proton an C7 bei 6.02 ppm zu erkennen. Ansonsten ist das Spektrum sehr verunreinigt und deshalb nicht aussagekräftig genug. Wiederholte Ansätze der Reaktion und verschiedene Aufarbeitungsmethoden, wie Suspendieren in einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch und Überschichten mit Hexan, an der Luft trocknen, oder auch Einengen und erneute Ausfällungsversuche ergaben keine Verbesserungen, um aufschlussreichere Spektren erhalten zu können.

Mit **3MN** ist ein neuartiger maltosehaltiger Precursor in Form eines Salzes synthetisiert worden, dessen weitere Reaktionen bezüglich der Koordination mit Metallkomplexen noch viele Variationen im Hinblick auf Optimierung der Umsetzungen offen hält. Zudem wäre es wünschenswert die Verbindung für eine Strukturaufklärung zu kristallisieren, um so zielgerichteter an der Optimierung arbeiten zu können.

Außerdem konnte mit der Synthese von **3MP** gezeigt werden, dass es höchstwahrscheinlich möglich ist, das Gegenion zu variieren, ein geeignetes Verfahren zur erfolgreichen Isolation blieb jedoch noch aus.

### 3.4. Zuckersuccinimide und -hydroxylamine

Zuckerhydroxylamine befinden sich bereits in der Anwendung als Precursor für Antitumorreagenzien. Glucosehydroxylamineinheiten finden sich in dem natürlich vorkommenden Esperamicin A<sub>1</sub> und Calicheamicin  $\gamma_1$ , welche aus Bakterien gewonnen werden können und zur Klasse der Antibiotika gehören, aber als Antitumorreagenzien eingesetzt werden. Sie sind in der Lage Wasserstoffatome vom Rückgrat der DNA zu abstrahieren, somit den Doppelstrang dieser zu trennen, die Replikation zu unterbrechen und den programmierten Zelltod des Tumors einzuleiten.

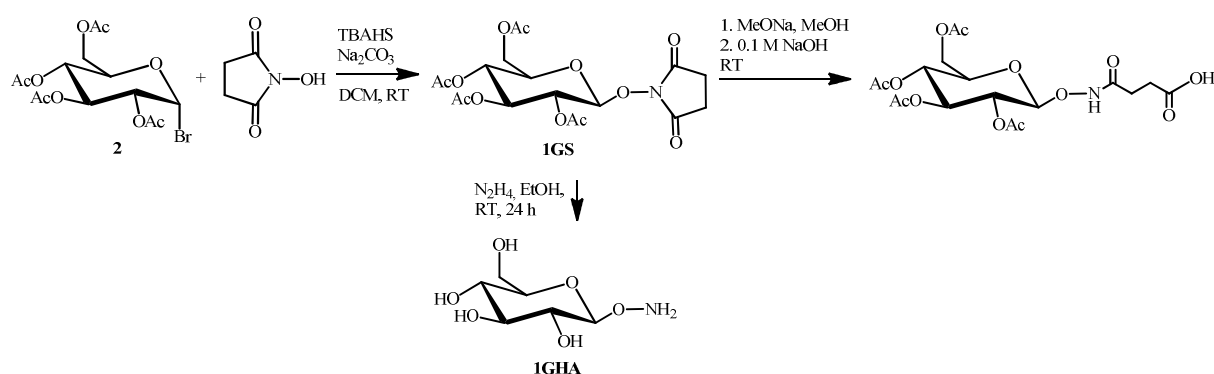


Abb. 3.4.1: Schematische Darstellung der Synthese zum Glucosehydroxylamin **1GHA** über das Glucosesuccinimid **1GS**

Cao und seine Mitarbeiter haben es 1995 ausgehend von 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Bromoglucopyranose **2** geschafft das äquivalente Glucosehydroxylamin **1GHA**, wie in Abbildung 3.4.1 dargestellt, zu isolieren. [260]

In Brunners Arbeitskreis wurde eine andere Syntheseroute eingeschlagen, Hydroxylamine über Imine zu generieren, jedoch brachte dies den großen Nachteil mit sich, dass diese Verbindungen stark hydrolyseempfindlich sind. Daher entwickelten sie einen alternativen Syntheseweg über die Einführung von Oximethern an das Zuckergerüst. Die resultierenden Verbindungen erwiesen sich als äußerst stabil gegenüber Hydrolyse und das sogar über einen weiten pH-Bereich hinweg. Oximether sind besonders gut geeignet, um Kohlenhydratderivate mit Phosphor- und Stickstoffliganden zu verknüpfen, da sie sogar Substrate auf folgende Reaktionen vororientieren können und so gute Precursor für die enantioselective Katalyse darstellen. [261,262,263] In Abbildung 3.4.2 ist dies im Falle von Glucosehydroxylamin dargestellt.

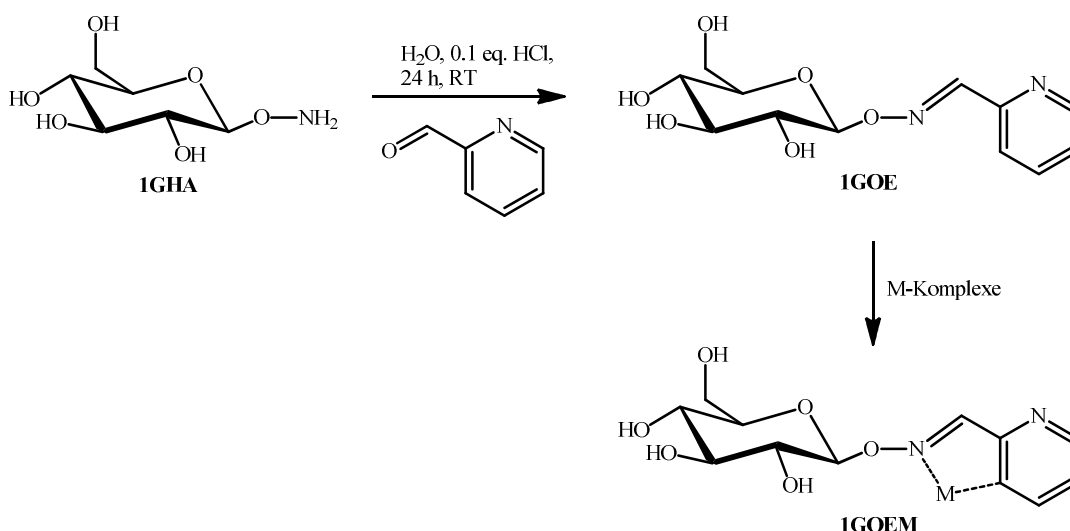


Abb. 3.4.2: Schematische Darstellung der Synthese zum äquivalenten Glucoseoximether **1GOE** und Folgereaktion mit Koordination von Metallkomplexen (**1GOEM**)

Außerdem können Imine ausgehend von diesen Aminozuckern leicht zugänglich gemacht werden, die unter anderem wichtig für die Hydrierung von Folsäure sind. Folsäure wird im menschlichen Organismus für die Synthese von Purinen, Thymin und Aminosäuren benötigt, die essentielle Grundbausteine der DNA sind, und besitzen somit grundlegende Bedeutung für das Zellwachstum. Krebszellen haben einen erhöhten Bedarf an Tetrahydrofolsäure, eines der Abbauprodukte von Folsäure, welche durch die Dihydrofolatreduktase (DHFR) reduziert wird. Die Versorgung der Krebszellen kann durch hohe Dosen eines der Abbauprodukte unterbunden werden. Ist ein Überschuss vorhanden, kann die DHFR nicht mehr aktiv werden, Tetrahydrofolsäure wird nicht mehr gebildet, Thymin und Purin können nicht mehr synthetisiert werden, das Zellwachstum kommt zum Erliegen und die Krebszelle stirbt. Natürlich sind dabei auch gesunde Zellen betroffen, denen jetzt Tetrahydrofolsäure fehlt. Daher wird zusätzlich Leucovorin, ein Derivat der Tetrahydrofolsäure, als „rescue agent“ mit verabreicht. <sup>[233]</sup>

### 3.4.1. Herstellung von Glucosesuccinimid und -hydroxylamin

2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Bromoglucopyranose **2** und N-Hydroxysuccinimid bilden die Edukte zur Erzeugung des entsprechenden 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl-N-Hydroxysuccinimids **1GS**. N-Hydroxysuccinimid ist gut in Wasser löslich, Tetraacetyl bromoglucopyranose hingegen besser in organischen Lösungsmitteln. Deshalb wurde eine Phasentransferkatalysereaktion unter Zuhilfenahme von TBAHS (Tetrabutylammoniumhydrogensulfat) als Phasentransferkatalysator durchgeführt. Nach

Lösen der beiden Reaktanden in Natriumcarbonatlösung (TBAHS + N-Hydroxysuccinimid) und Dichlormethan (Tetraacetyl bromoglucopyranose) und Reaktion für vier Stunden bei Raumtemperatur, wurde die wässrige Phase mittels Extrahieren aufgearbeitet, der Rückstand im Hochvakuum getrocknet und anschließend mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.



Abb. 3.4.1.1: Schematische Darstellung der Synthese von **1GS**

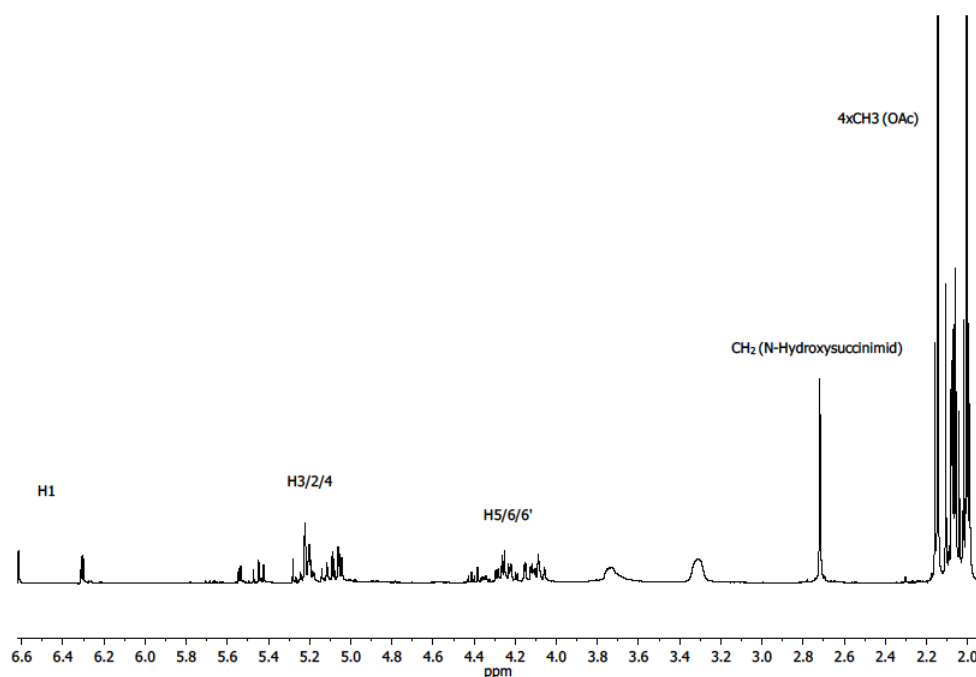
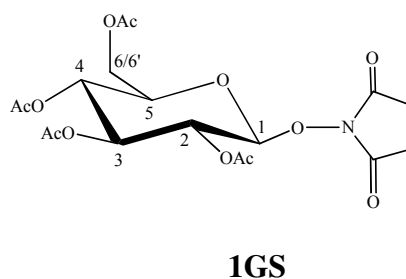


Abb. 3.4.1.2:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **1GS** in  $\text{CDCl}_3$

Es wurde ein farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 58 % erhalten. Das  $^1\text{H}$ -NMR und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum zeigen, dass **1GS** sauber isoliert werden konnte. Das Proton an C1 liegt weit im Tieffeld bei 6.62 ppm, was auf die  $\beta$ -Konformation der Glucose hinweist, gefolgt von H2, H3 und H4 zwischen 5.03-5.54 ppm und H5/H6/6' zwischen 4.04-4.44 ppm. Am weitesten im Hochfeld befinden sich die beiden  $\text{CH}_2$ -Gruppen bei 2.72 ppm, sowie die  $\text{CH}_3$ -

Gruppen der Acetylreste zwischen 1.98-2.17 ppm (s. Abb. 3.4.1.2). Jedoch treten zusätzliche Peaks auf als es für „reine“ Acetylglucose der Fall wäre. Verglichen mit den Spektren der Verbindung **2**, bei denen die Signale sauber und scharf voneinander getrennt auftauchen, sind jetzt deutlich mehr Peaks in Form von Multipletts in den oben genannten Bereichen zu sehen (4.04-4.44 ppm und 5.03-5.54 ppm), wobei das Dublett bei 6.31 ppm besonders heraussticht. Vermutlich liegt ein  $\alpha/\beta$ -Gemisch vor, mit einem größerem  $\beta$ -Anteil. Durch das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum wird diese Annahme bestätigt, denn dort sind ebenfalls Dubletts im Bereich der Kohlenstoffatome C2-C5 von ca. 60 ppm bis ca. 74 ppm des Glucosesubstituenten vorhanden. Zudem sind zwei Signale für C1 bei 89.16 ppm und 103.88 ppm zu sehen. Auch die Peaks für die beiden  $\text{CH}_2$ - und Carbonylgruppen des N-Hydroxysuccinimids befinden sich in den erwarteten Bereichen (s. Abb. 3.4.1.3).

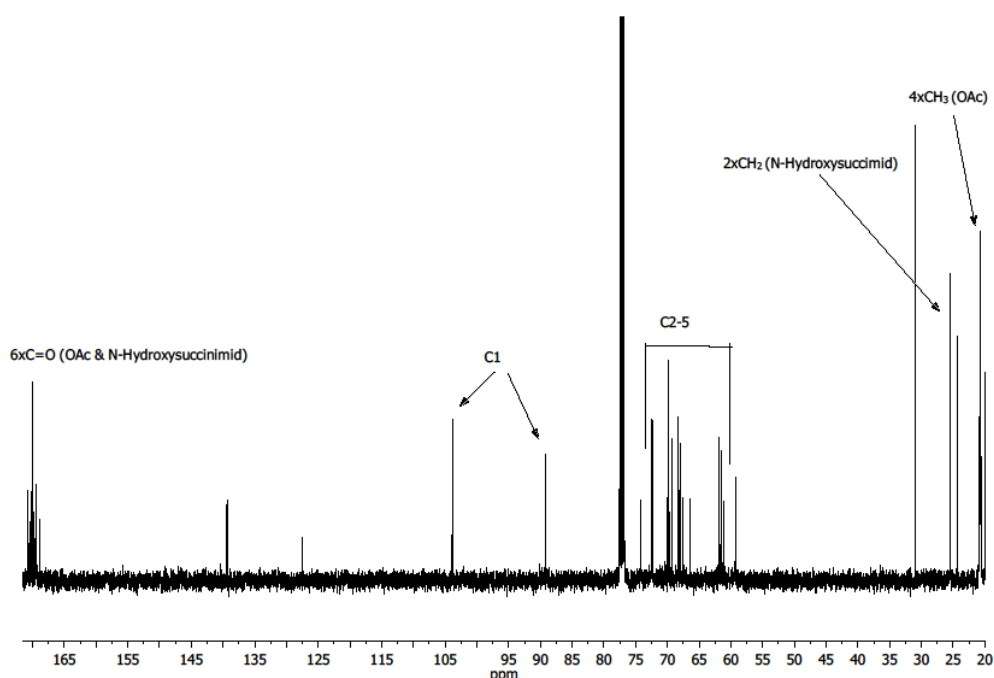


Abb. 3.4.1.3:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **1GS** in  $\text{CDCl}_3$

Nun war der nächste Schritt die Synthese zur entsprechenden Hydroxylaminverbindung **1GHA**. Bei genauerer Betrachtung des Schemas in Abbildung 3.4.1.4 fällt auf, dass keine vorherige Entschützreaktion zur Entfernung der Schutzgruppen, vorgesehen ist. Grund dafür ist, dass bei Zugabe von Natriumhydroxid in Methanol der Succinimidligand automatisch in die offenkettige Form überführt werden würde. Alle Versuche verschiedenster Deacetylierungsreaktionen blieben jedoch aus, weshalb sich hier der Hydrazinolyse mit einem Überschuss an Hydrazinhydrat zur selektiven Herstellung eines primären Amins bedient worden ist.

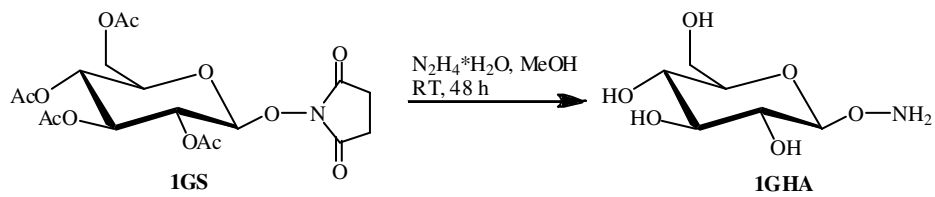


Abb. 3.4.1.4: Schematische Darstellung der Synthese von **1GHA**

Die Synthese war nicht erfolgreich, die Edukte wurden reisoliert und somit konnte weder die Umsetzung zum äquivalenten Glucoseoximether **1GOE**, noch die der Folgereaktion zur Koordination von Metallkomplexen zu **1GOEM** durchgeführt werden (s. Abb. 3.4.2).



### 3.4.2. Herstellung von Maltosesuccinimid und -hydroxylamin

Nachdem wie in Kapitel 3.4.1 beschrieben, die Synthese zum Glucosehydroxylamin erfolglos blieb und daraufhin auch die Folgereaktionen nicht ausgeführt werden konnten, sollten diese nun mit Maltose versucht werden. Hierbei wurde ausgehend von **2M** zur Darstellung des Succinimids mit den Reaktionsbedingungen wie bei der Reaktion zu **1GS** vorgegangen (vgl. Abb. 3.4.1.1).

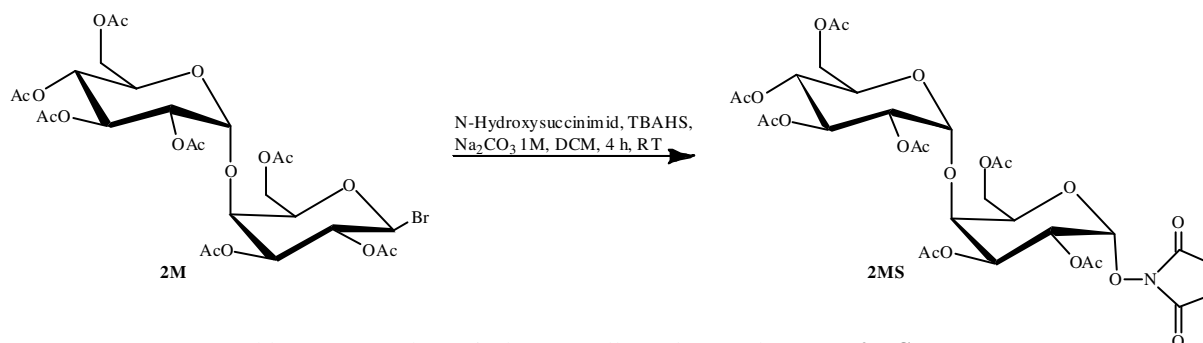


Abb. 3.4.2.1: Schematische Darstellung der Synthese von **2MS**

Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung wurde ein farbloser Feststoff erhalten. Umkristallisation in einer Mischung aus Dichlormethan und Petrolether ergab einen weißen Feststoff mit einer Ausbeute von 72 %.

Mittels NMR-Spektroskopie konnte bestätigt werden, dass es sich um das gewünschte Produkt handelt. Im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum sind alle Signale sehr scharf voneinander getrennt und somit gut zuzuordnen. Die Signale der beiden Glucoseeinheiten liegen zwischen 3.82 ppm und 5.39 ppm, was auf die  $\alpha$ -Struktur hinweist, welches wiederum in Anbetracht der Größe des N-Hydroxysuccinimidliganden unwahrscheinlich erscheinen mag, da dieser doch recht viel Raum benötigen sollte. Leider konnten keine Kristalle zur Strukturaufklärung erhalten werden. Jedoch ist dieses „Phänomen“ bereits in Kapitel 3.2. beschrieben worden, wo sich bei Fructose der eingebaute Spacer ebenfalls in axialer Position befindet. In Anbetracht der Tatsache, dass sich beispielsweise bei der äquivalenten Glucosemethylimidazoliumverbindung **3** sowie der Maltoseimidazoliumverbindung **3M** der Methylimidazoliumligand in Betaposition befindet, existiert scheinbar keine Regel, die eine strukturelle Vorhersage zulässt.

Das Signal der beiden CH<sub>2</sub>-Gruppen liegt bei 2.71 ppm und die Signale der sieben Methylgruppen der Acetylreste bewegen sich im charakteristischen Bereich zwischen 1.95 ppm und 2.16 ppm.

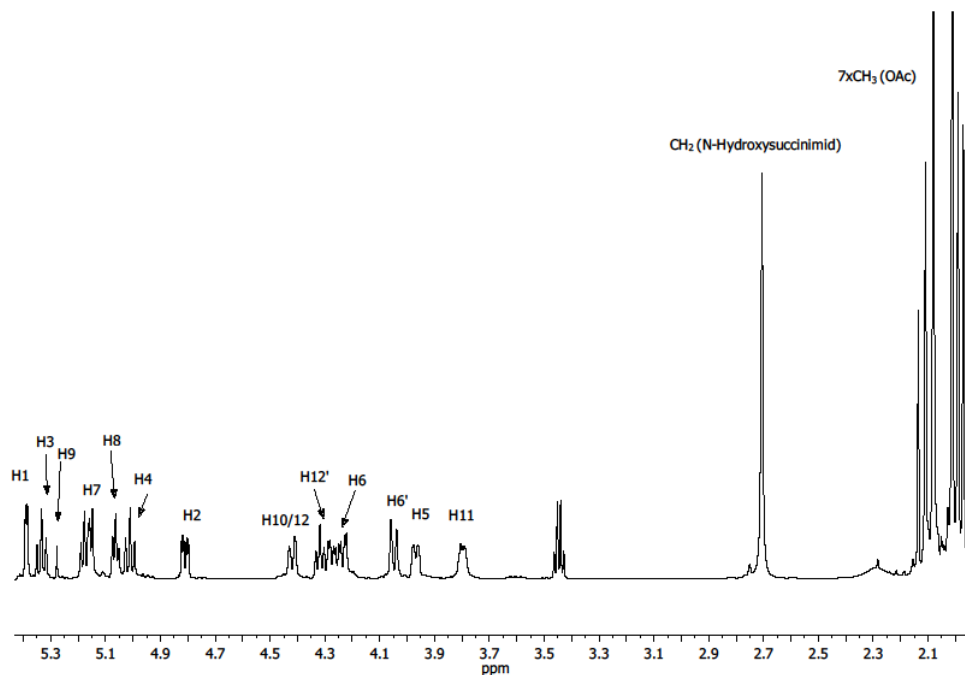
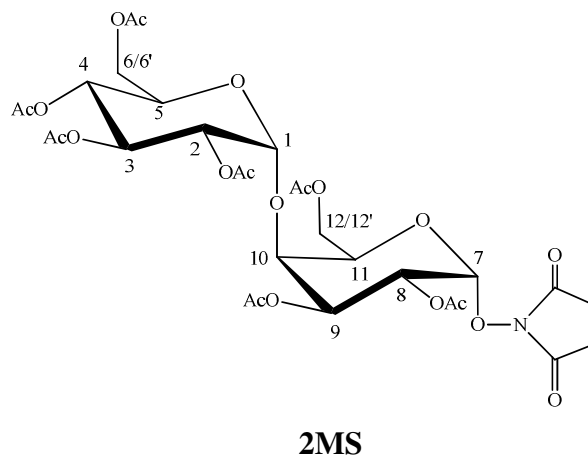


Abb. 3.4.2.2:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **2MS** in  $\text{CDCl}_3$

Das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum zeigt ebenfalls sehr scharfe Signale, die sich eindeutig zuordnen lassen. Die Peaks der Kohlenstoffatome der Carbonyle der Acetylgruppen und der beiden Kohlenstoffatome der Carbonyle des Succinimidliganden tauchen zwischen 169.42 ppm und 170.68 ppm auf. Bei 102.40 ppm und 95.59 ppm sind die Signale der Kohlenstoffatome der jeweiligen C1 der beiden Glucoseeinheiten (C1 und C7; s. Nummerierung **3MN**). Die Signale der restlichen Ringkohlenstoffatome liegen im erwarteten Bereich von 61.76 ppm bis 75.01 ppm (C2-C6; C8-C12). Der Peak für die beiden  $\text{CH}_2$ -Gruppen des Succinimids ist bei 25.50 ppm zu sehen und die Peaks der sieben  $\text{CH}_3$ -Gruppen der Acetylreste befinden sich im für sie typischen Bereich von 20.61 ppm bis 20.91 ppm.

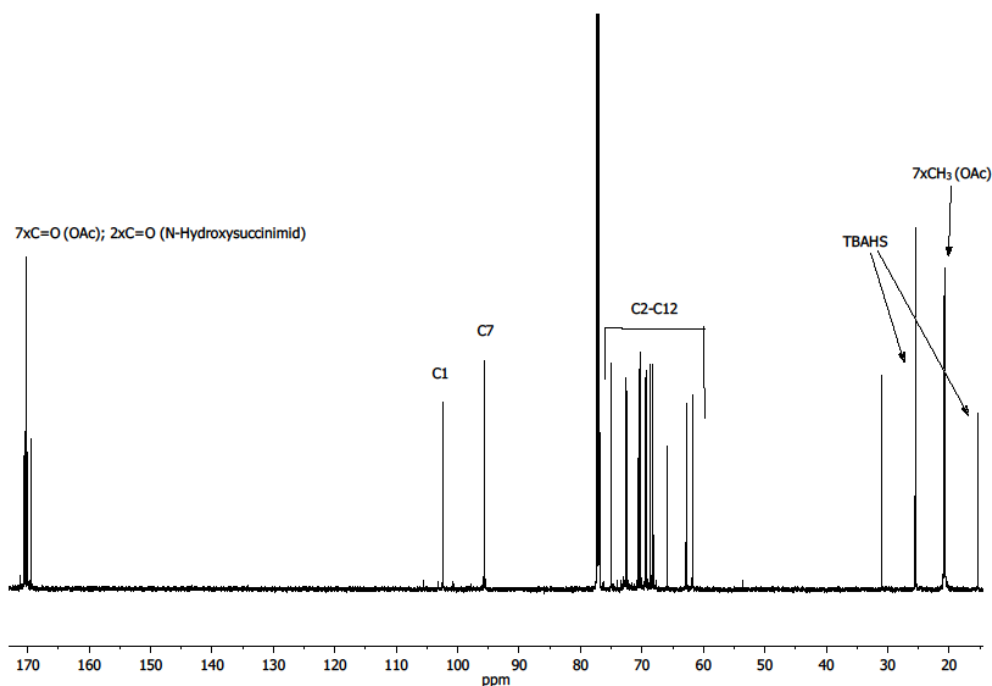


Abb. 3.4.2.3:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **2MS** in  $\text{CDCl}_3$

Zudem ist es gelungen eine Elementaranalyse durchzuführen. Auf den ersten Blick scheinen die in Tabelle 3.18 angegebenen Werte der Analyse stark von den Berechneten abzuweichen, wird jedoch einkalkuliert, dass möglicherweise Reste des Kopplungsreagenzes im Produkt beinhaltet sind, so ergibt sich folgende Summenformel von  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_{20} \cdot 2$  TBAHS (ursprünglich:  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_{20}$ ), was auch unter Zuhilfenahme des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums bestätigt werden kann (s. Abb. 3.4.2.3).

Tab. 3.18: Ergebnisse der Elementaranalyse von **2MS**

	C	H	N
ber. [%]	49.1	5.4	1.9
gef. [%]	54.0	9.3	8.1

Im nächsten Schritt sollte das entsprechende Hydroxylamin **2MHA** durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat in Ethanol für mehrere Tage bei Raumtemperatur hergestellt werden.

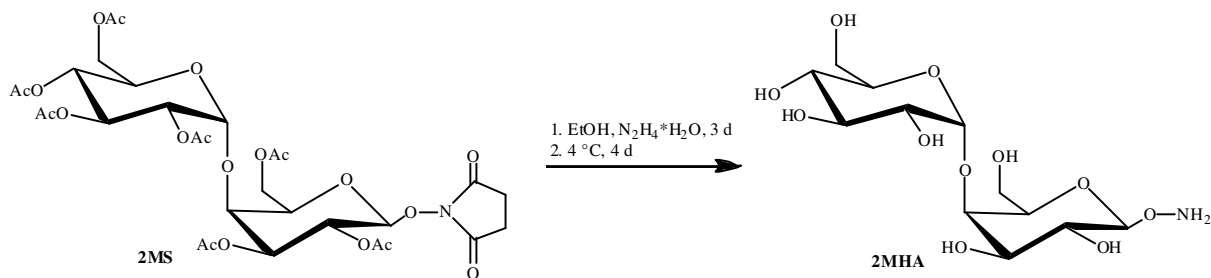


Abb. 3.4.2.4: Schematische Darstellung der Synthese von **2MHA**

Nach drei Tagen Reaktionszeit bildete sich ein Feststoff, der durch Erwärmen gelöst wurde und danach die Reaktionsmischung bei 4 °C für vier Tage aufbewahrt worden ist. Der nochmals entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockene eingengt. Beide NMR Spektren sind nicht besonders aussagekräftig. Das <sup>1</sup>H-NMR Spektrum lässt nur minimale Rückschlüsse auf Entstehung des Produktes zu. So gibt es einige Peaks, die potentiell zur Verbindung gehören könnten, aber eine definitive Aussage darüber lässt sich nicht treffen. Es weist auf einige Verunreinigungen durch Reste von Hydrazinhydrat und Ethanol hin, was durch die Abweichungen der gemessenen Werte der Elementaranalyse unterstützt wird.

Tab. 3.19: Ergebnisse der Elementaranalyse von **2MHA**

	C	H	N
ber. [%]	40.3	6.5	3.9
gef. [%]	42.7	5.5	7.3

Damit ergibt sich eine neue Summenformel für die Zusammensetzung von **2MHA**:  $C_{12}H_{23}NO_{11} \cdot 0.1 N_2H_4 \cdot 0.05 EtOH$  (ursprünglich:  $C_{12}H_{23}NO_{11}$ ).

### 3.5. Zuckerphosphinite

Eine bisher weitestgehend eher unbekannt und noch nicht besonders ausgiebig erforschte Klasse von Zuckerderivaten repräsentieren die sogenannten Zuckerphosphinite, obwohl sie bereits erstmals Ende der 1970er Jahre von Cullen und seinen Mitarbeitern dargestellt worden sind. <sup>[264]</sup> Zuerst haben sie damals ein Diphosphinit ausgehend von  $\alpha$ -D-Glucose durch Reaktion mit Chlorodiphenylphosphin und Pyridin in Tetrahydrofuran erzeugt (s. Abb. 3.5.1), um es anschließend mit Silberhexafluorophosphat und einem Rhodiumnorborniendimer zum entsprechenden Salz umzusetzen und auf seine Eigenschaften beim Einsatz in der katalytischen Hydrierung von Acetamidoacrylsäuren und ihren Estern zu untersuchen (s. Abb. 3.5.2).

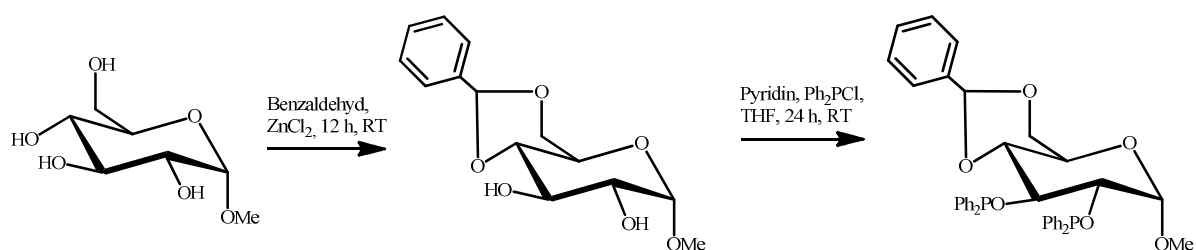


Abb. 3.5.1: Schematische Darstellung der Synthese des Diphosphinites

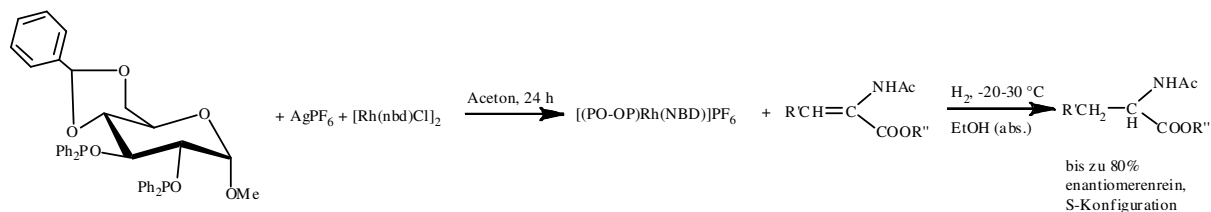


Abb. 3.5.2: Schematische Darstellung der katalytischen Hydrierung eines Acetamidoesters

Methyl-2,3-bis-O-diphenylphosphino-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -D-Glucopyranosid eignete sich besonders gut zur asymmetrischen, katalytischen Hydrierung. Es wurde dabei bis zu 80 % Enantiomerenreinheit erzielt, in diesem Falle das S-Enantiomer. Die Reaktion verläuft sehr schnell und muss bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden, denn dies begünstigt die Bildung eines Enantiomers. Eine Hydrierung von Substanzen ohne Acetamidogruppe ist bei dieser Art von Synthese nicht möglich.

Jackson und seine Mitarbeiter <sup>[265]</sup> haben kurze Zeit später das selbe Derivat wie zuvor Cullen synthetisiert, aber mit einem Rhodiumkomplex, der Cyclooctadien statt Norbornadien beinhaltet, umgesetzt.

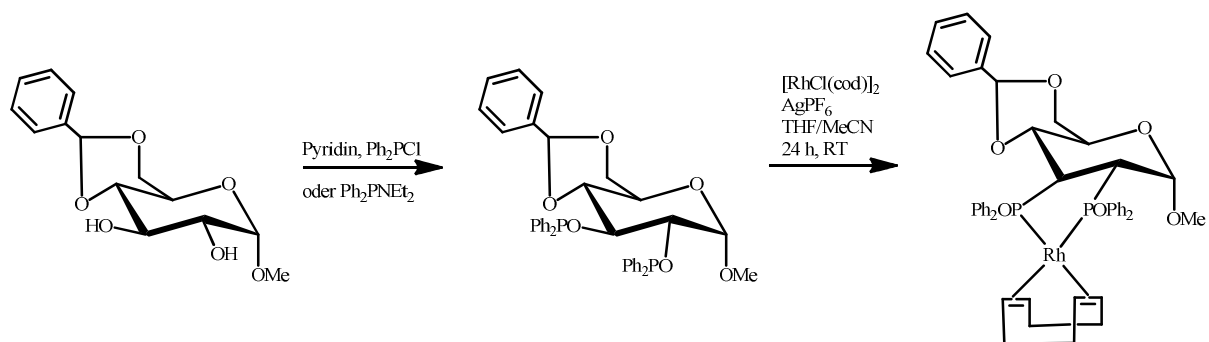


Abb. 3.5.3: Schematische Darstellung der Synthese des Diphosphinitrhodium(cod)derivates der Glucose

Sie konnten zeigen, dass die Synthesen solcher Precursor schnell und selektiv ablaufen, jedoch kleinste Veränderungen am Zucker selbst große Auswirkungen auf die Enantiomerenreinheit haben.

Mononukleare Phosphinite wurden von Yamashita und seinem Arbeitskreis dargestellt. Sie benutzten dazu ein Furanosederivat, bei dem zuerst vier der fünf enthaltenen Hydroxylgruppen selektiv geschützt worden sind <sup>[266]</sup>, um an dem verbleibenden freien Hydroxylrest den Phosphinliganden einzuführen. <sup>[267]</sup> Hintergrund der Verwendung eines monophosphorylierten Zuckers war, dass Diphosphinitverbindungen zum Großteil nicht besonders selektiv bei ihrem Einsatz als Katalysatoren zur Hydrierung agieren.

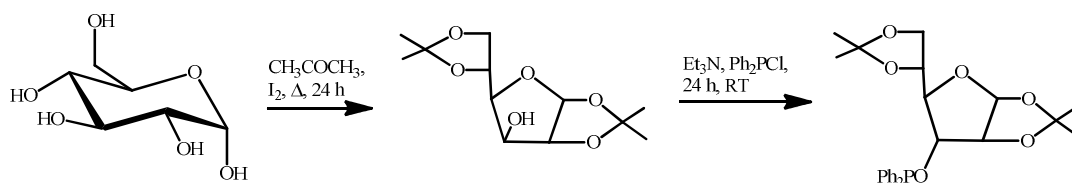


Abb. 3.5.4: Schematische Darstellung der Synthese der monophosphorylierten Furanose

Die Di(Diphenylphosphino)-Form der Glucofuranose erwies sich beim Versuch der katalytischen Hydrierung von Phenylzimtsäureacetamid als nicht selektiv genug, sodass die Isopropylidenschutzgruppen an Kohlenstoffatom zwei und drei eingeführt wurden und somit nur Position vier zur Phosphorylierung dienen kann. Trotzdem lieferten die monophosphorylierten Verbindungen auch stark schwankende Ergebnisse (s. Abb. 3.5.5, S. 125). Die Struktur des bei der Katalyse auftretenden Intermediats ist immer noch unklar, denn hierbei gibt es viele Möglichkeiten der Koordination des Metallkomplexes an das Derivat.

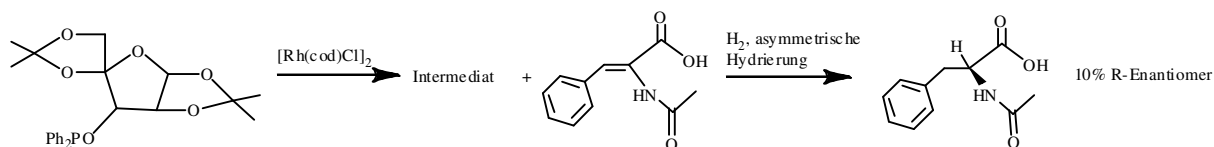


Abb. 3.5.5: Schematische Darstellung der Hydrierung von Phenylzimtsäureacetamid unter Verwendung von 1,2;5,6-di-O-isopropyliden-3-O-(diphenylphosphino)- $\alpha$ -D-Glucufuranose

### **3.5.1. Synthese des Precursors 1,2;5,6-di-O-isopropyliden-3-O-(diphenylphosphino)- $\alpha$ -Glucufuranose**

In der Praxis zeigte sich ein widersprüchliches Bild bezüglich der propagierten Einfachheit der Synthesen der beiden beschriebenen Precursor.

Laut Literaturvorschrift <sup>[266,267]</sup> sollte zur Erzeugung der monophosphorylierten Glucufuranose im ersten Schritt  $\alpha$ -D-Glucose mit elementarem Jod in Aceton für 24 Stunden unter Erhitzen zur Reaktion gebracht werden, um die Isopropylidenschutzgruppen einführen zu können. Nach Abkühlen wurde restliches Jod mit Natriumthiosulfatlösung entfernt und die Reaktionslösung wässrig aufgearbeitet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. <sup>[268]</sup> Jod diente in diesem Falle als Katalysator, denn es ist bekannt dafür mit organischen Lösungsmitteln wie Aceton, Kohlenstofftetrachlorid usw. als auch mit Stärke zu interagieren. Sein Einsatz als Reagenz oder Katalysator war bis zu diesem Zeitpunkt beschränkt auf organische Reaktionen. <sup>[269]</sup> Daher versuchte Kartha durch ein kombiniertes System in Form von Jod-Aceton, Jod-Essigsäureanhydrid usw. die Interaktion zu verstärken und dadurch in eine bestimmte Richtung zu dirigieren. Es zeigte sich, dass O-isopropylidenderivate in hervorragenden Ausbeuten bei Verwendung von Jod synthetisiert werden können, sogar noch besser als bei den konventionellen Methoden. <sup>[270]</sup> Auch die Handhabung des Katalysators gestaltete sich somit einfacher und die Reaktionszeiten konnten mittels Regulation der Temperatur auf die gewünschte Zeit verkürzt werden.

Um einen Feststoff zu erhalten, musste mehrmals umkristallisiert werden, indem der Rückstand in Dichlormethan suspendiert und mit Petrolether überschichtet worden ist. Danach wurden die Lösungsmittel vorsichtig abdekantiert und das Produkt, welches mit einer Ausbeute von 40 % eines weißen Pulvers anfiel, erneut im Vakuum getrocknet. Anschließend folgte die Reaktion mit Chlorodiphenylphosphin in Triethylamin für 24 Stunden bei Raumtemperatur, wodurch unter Abspaltung von HCl der Phosphinligand mit dem Sauerstoff der verbleibenden Hydroxylgruppe verknüpft werden kann.

Zuletzt soll versucht werden, äquivalent zur Reaktion von Goldkomplexen mit Phosphanen, das Monophosphinit mit einem Goldkomplex über das Phosphoratom zu koordinieren. In Abbildung 3.5.1.1 sind die einzelnen Schritte systematisch dargestellt.

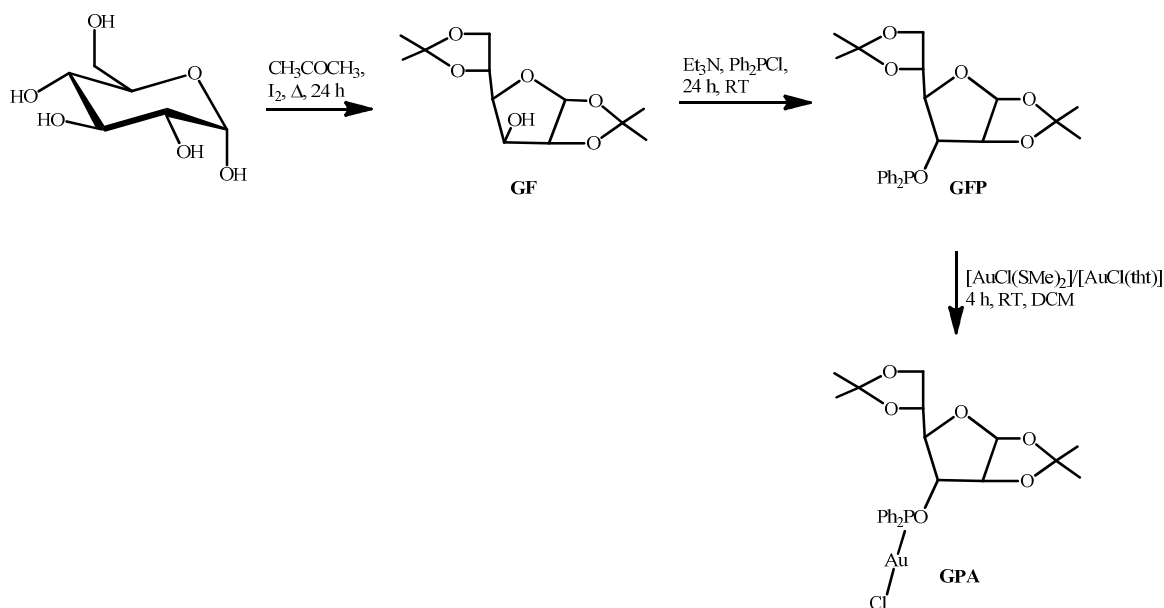


Abb. 3.5.1.1: Schematische Darstellung der Synthese der Umsetzung der isopropylidengeschützten Glucofuranose **GF** zur monophosphorylierten Glucofuranose **GFP** mit anschließender Koordination eines Goldkomplexes zu **GPA**

Die Phosphorylierungsreaktion gestaltete sich in der Handhabung und der Durchführung tatsächlich recht simpel und das Produkt **GFP** konnte sehr sauber und in guter Ausbeute synthetisiert werden. Nur wurde kein Feststoff erhalten, sondern eine Art grünliches Harz. Ob es sich um einen Feststoff handeln sollte, kann der Literatur nicht entnommen werden. Da ein Feststoff zwecks besserer Handhabung immer bevorzugt wird, wurden verschiedene Umkristallisationsmethoden angewandt, um dies zu ermöglichen. Dazu wurde nach den Methoden verfahren wie sie bereits bei den in dieser Arbeit beschriebenen Glucoseverbindungen benutzt wurden, wie Lösen und Überschichten, um die Entstehung eines Feststoffs zu induzieren. Dazu wurden unter anderem folgende Kombinationen gewählt, wobei das erst genannte Lösungsmittel zum Suspendieren diente: Dichlormethan/Diethylether, Dichlormethan/Hexan, Dichlormethan/Petrolether, Petrolether/Hexan. Die Substanz war in Hexan, Petrolether und Diethylether nicht löslich. In verschiedenen, älteren Veröffentlichungen - teilweise aus den 1900er Jahren - ist als Methode der Wahl oft Ethanol zur Umkristallisation von Zuckern eingesetzt worden. Diese Möglichkeit schien sich am besten zu eignen, die NMR Spektren wurden sauberer, aber trotzdem ist kein festes Produkt entstanden. Die gängige säulenchromatographische



Aufreinigung, sei es mittels einer Flashsäule oder einer fraktionierten Säule mit Einsatz verschiedener Laufmittel, die mehrere Male durchgeführt worden ist, lieferte ebenfalls keinen Feststoff. Bei Berechnungen zur Vorhersage der NMR Spektren der Vorstufe **GFP** mittels MestReNova wird im  $^{31}\text{P}$ -NMR ein Peak bei 123.90 ppm erwartet, beim freien Liganden  $\text{PPh}_2\text{Cl}$  liegt das Signal bei 81.50 ppm. Die simulierten  $^1\text{H}$ -NMR und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren für die Edukte und Produkte weisen jedoch ähnliche Verschiebungen wie die gemessenen Spektren auf, sodass es hier fraglich ist wie verlässlich die Vorhersagen für  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren mit diesem Programm sind. Denn wenn keine Koordination des Phosphinliganden stattgefunden hätte, würden einerseits die simulierten und gemessenen Werte nicht so stark übereinstimmen, andererseits würden einige spezifische Peaks fehlen. Eine Vergleichsmöglichkeit für den Precursor **GFP** bietet die Literatur <sup>[268]</sup>, in der zumindest die Angaben des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums deckungsleich mit den tatsächlich gemessenen auftretenden Signalen sind. Für das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum existieren keine Angaben.

### **3.5.2. Koordination von 1,2;5,6-di-O-isopropyliden-3-O-(diphenylphosphino)- $\alpha$ -Glucosfuranose mit den Goldkomplexen $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ und $[\text{AuCl}(\text{SMe})_2]$**

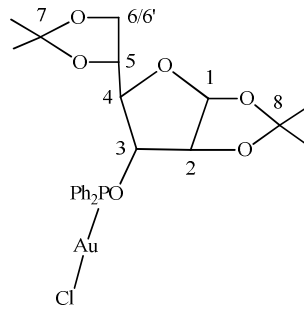
Bei der anschließenden Reaktion mit  $[\text{AuCl}(\text{SMe})_2]$  bzw.  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$  mussten verschiedenste Varianten von Lösungsmitteln und Lösungsmittelkombinationen herangezogen werden, da gewisse Löslichkeitsprobleme beider Edukte auftraten. Die ersten Ansätze erfolgten in Dichlormethan und nach einer Reaktionszeit von vier Stunden bei Raumtemperatur, sollte das Produkt **GPA** vorliegen und mit einer Fritte abgesaugt werden. In den NMR Spektren waren keine Signale vorhanden. Das Monophosphinit ist zudem in allen gängigen Lösungsmitteln nur sehr bedingt löslich. Auch das Verwenden von Methanol, Aceton oder Versuche des Suspendierens von **GFP** in Dichlormethan/Methanol/Aceton und Lösen des Goldkomplexes in Methanol/Dichlormethan/Aceton, um ihn hinzuzutropfen, sowie Verkürzung und Verlängerung der Reaktionszeiten, lieferten keine aussagekräftigen NMR Spektren.

Der Einsatz einer Base sollte Abhilfe schaffen, weshalb Kaliumcarbonat, sowie Natriummethanolat, in katalytischen Mengen zugefügt wurde, was jedoch keine Verbesserung erbrachte. Die Verwendung von Natriummethanolat als etwas stärkere Base führte ebenfalls nicht zum Erfolg.

Beim Versuch ein Silbersalz, genauer Silbertetrafluoroborat, als Katalysator mit zum Reaktionsgemisch zu geben, verschwanden die Signale der Phenylgruppen im  $^{13}\text{C}$ -NMR, das  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum blieb wie zuvor bestehen. Durch Reaktion mit Silberhexafluorophosphat

in Aceton und anschließender Entfernung von nicht umgesetzten Rückständen über Celit, zeigte das  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum Verschiebungen um ca. 6 ppm von 30 ppm auf 36 ppm in Richtung Tieffeld. Eine Aussage bezüglich einer gelungenen Koordination des Metallkomplexes ist allerdings nur spekulativ, da keine vergleichbaren Verbindungen existieren (vgl. dazu auch Kapitel 3.5.1, Diskussion der  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren).

Im Folgenden ist das  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum (Abb. 3.5.2.1) und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum (Abb. 3.5.2.2) der versuchten Koordination des  $[\text{AuCl}(\text{tbt})]$ , suspendiert in Dichlormethan, an **GFP**, gelöst in THF/MeCN, unter Zugabe von  $\text{AgPF}_6$ , abgebildet. Nach beendeter Reaktion nach 24 h bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss und Aufarbeitung (Celit; Entfernung der Lösungsmittel; Umkristallisation in Dichlormethan/Diethylether) war die Verbindung in  $\text{CDCl}_3$  nicht mehr löslich und die Spektren mussten in MeOD aufgenommen werden. Daher ist kein direkter Vergleich der Signale mit denen in den Spektren von **GFP** möglich, es lässt sich keine Aussage über Unterschiede in den Verschiebungen und somit über potentielle Koordination des Metalls treffen. Dass sich das Löslichkeitsverhalten verändert hat, könnte aber ein Hinweis auf eine gelungene Umsetzung sein.



**GPA**

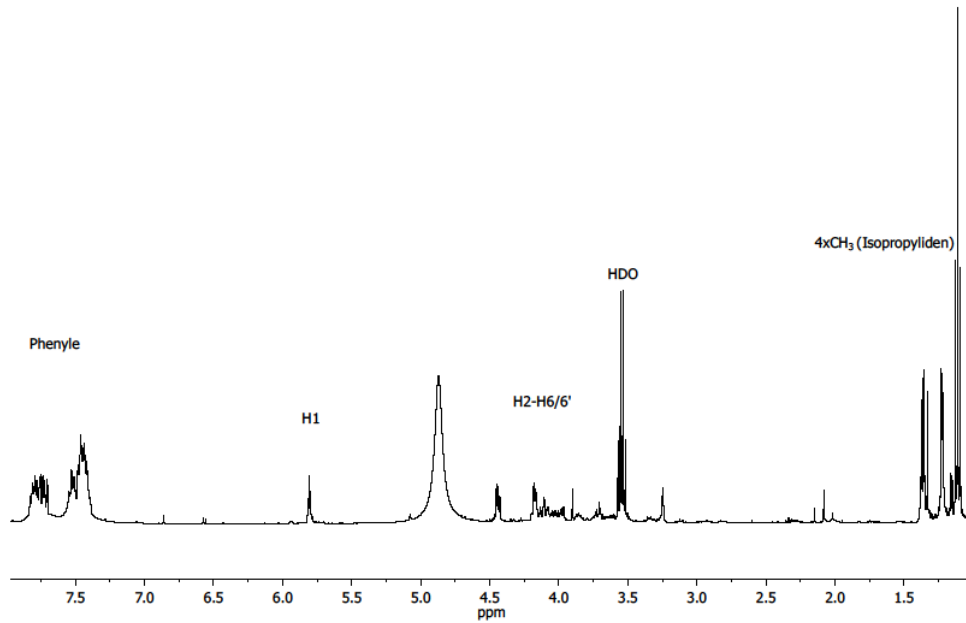


Abb. 3.5.2.1:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **GPA** in MeOD

Im Bereich zwischen 7.42-7.83 ppm sind die Signale der beiden Phenylreste des Phosphorliganden sehr klar und deutlich zu sehen, weiter Richtung Hochfeld zeigt sich das Signal des H1 am C1 der Glucofuranose bei 5.81 ppm. Dann folgt eine nicht detailliert aufspaltbare Ansammlung von Multipletts zwischen 3.70 ppm und 4.46 ppm, die den Ringprotonen der Glucofuranose zugeordnet werden können. Am weitesten im Hochfeld bei 1.36 ppm, 1.33 ppm, 1.22 ppm und 1.11 ppm, liegen die Peaks für die Protonen der Methylreste der beiden Isopropylidenschutzgruppen.

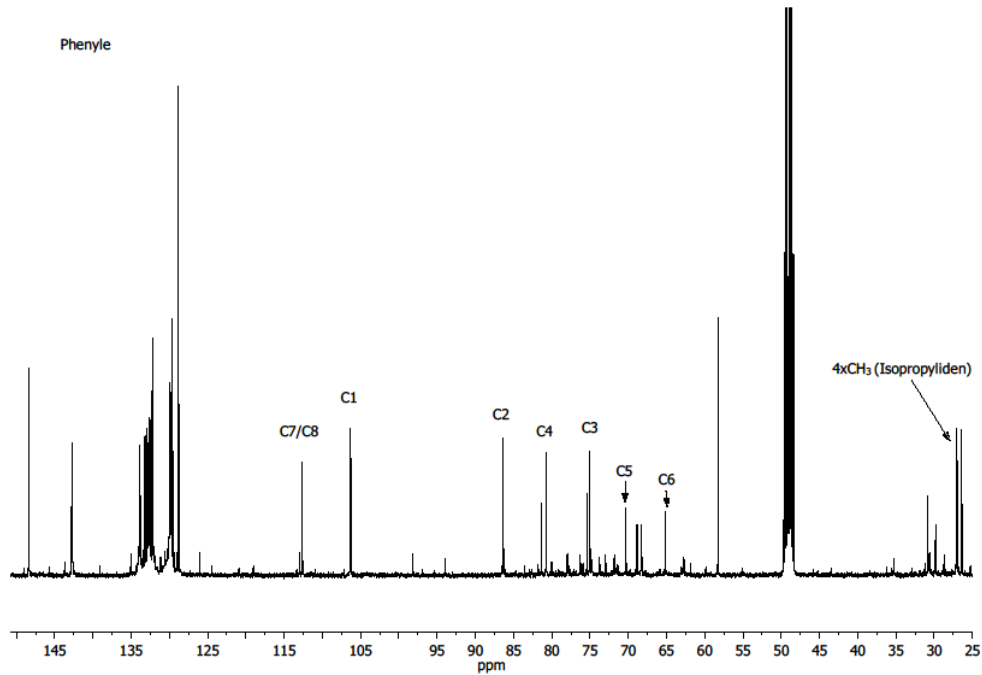


Abb. 3.5.2.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **GPA** in MeOD

Das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum ist wesentlich sauberer und deutlicher aufgespalten als das  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum, was die explizite Zuordnung erleichtert. Es ist auffällig, dass die jeweiligen Signale der Ringkohlenstoffe der Glucofuranose zwischen 65.19 ppm und 106.32 ppm alle doppelt vorliegen. Dies ist der übliche Isomerisierungseffekt, der bei Sacchariden in Methanol auftritt, sodass stets eine  $\alpha/\beta$ -Mischung vorliegt. Zwischen 128.80 ppm und 148.38 ppm sind die Peaks der Kohlenstoffatome der Phenylringe des Phosphorliganden sichtbar, bei 112.67 ppm und 112.60 ppm befinden sich die beiden quaternären C-Atome der Isopropylidenschutzgruppen, gefolgt vom Signal des C1 der Glucofuranose bei 106.32 ppm. Danach sammeln sich die jeweiligen Peaks der restlichen Kohlenstoffatome C2-C6 der Glucofuranose (86.43 ppm C2; 80.76 ppm C4; 75.01 ppm C3; 70.34 ppm C5; 65.19 ppm C6). Ganz vorne im Hochfeld tauchen die vier Signale der Methylgruppen der Isopropylidenreste auf (27.13 ppm, 27.00 ppm, 26.39 ppm, 24.43 ppm).

### 3.5.3. Synthese des Precursors Methyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -Glucopyranose

Die Synthese des Diphosphinit **GDP** der Glucose läuft unter sehr ähnlichen Bedingungen ab. Hier wurde Methyl- $\alpha$ -D-Glucose eingesetzt, die an C1 bereits eine Methoxygruppe enthält, sodass die an C5 und C6 befindlichen Hydroxylgruppen selektiv geschützt werden können. Dazu wurde Benzaldehyd als Schutzgruppe und Zinkchlorid als Katalysator verwendet. <sup>[271]</sup> Nach 24 Stunden Reaktion bei Raumtemperatur entstand eine sirupartige Masse, die auf ein Gemisch aus Eiswasser und Petrolether gegeben worden ist, wobei sofort das Produkt **VP** in Form weißer Nadeln ausfiel (s. Abb. 3.5.3.1).

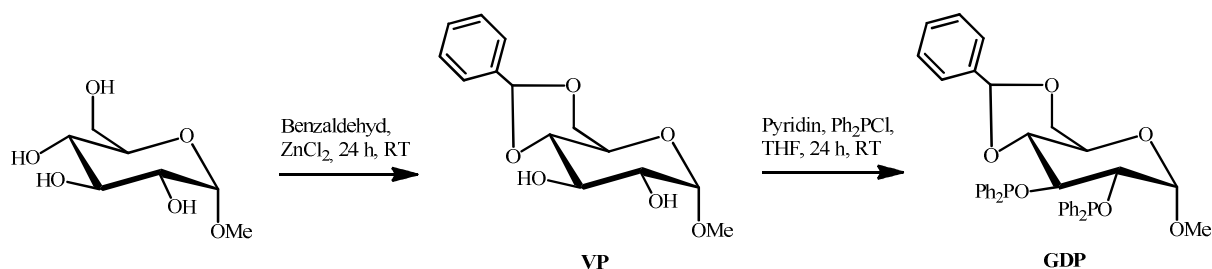


Abb. 3.5.3.1: Schematische Darstellung der Synthese der mit Benzaldehyd geschützten Methylglucose **VP** und Umsetzung zum entsprechenden Diphosphinit **GDP**

Zur Erzeugung des Diphosphinit **GDP** wurde **VP** in THF gelöst, Chlorodiphenylphosphin und Pyridin hinzugegeben und das Gemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert, wodurch kein sauberes Produkt erhalten werden konnte. Säulenchromatographische Aufreinigung und vorherige mehrmalige Umkristallisation mit Ethanol lieferte schließlich das gewünschte Produkt in Form eines hellgrünen Harzes.

### 3.5.4. Koordination von Methyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -Glucopyranose mit den Metallkomplexen [PdCl<sub>2</sub>(NC<sub>7</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>], [AuCl(tht)] und [RhCl(cod)]<sub>2</sub>

Der nächste Schritt war die Koordination von **GDP** an Bis(benzonitril)palladiumdichlorid, welche in Aceton, mit Zugabe des Fällungsreagenzes Silbertetrafluoroborat und unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur durchgeführt wurde. Nach 24 Stunden Reaktionszeit wurde über Celit filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand getrocknet (s. Abb. 3.5.4.1). Die Ausbeute war so gering, dass kein aussagekräftiges NMR Spektrum

aufgenommen werden konnte. Mehrere Ansätze mit größeren Mengen an Edukt und Versuche mit verschiedenen Lösungsmitteln trugen nicht zu verwertbaren Analysedaten bei.

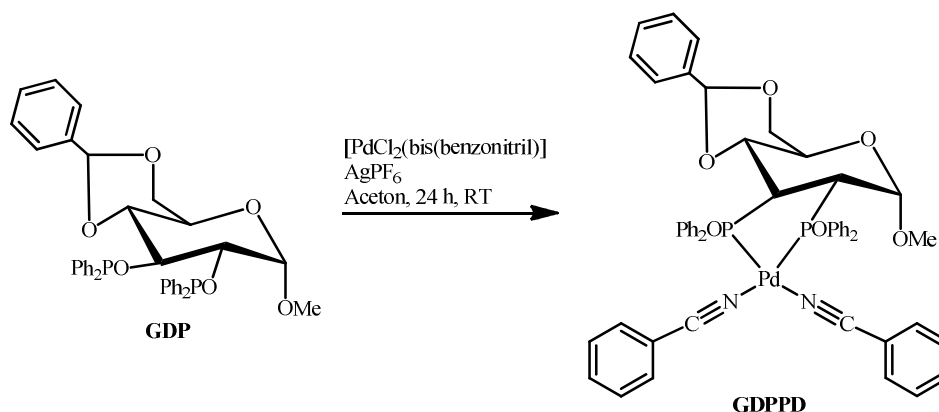


Abb. 3.5.4.1: Schematische Darstellung der Synthese von **GDPPD**

Demnach wurde versucht die Aufarbeitung zu variieren, um das Produkt zu isolieren. Suspendieren in Dichlormethan oder Methanol oder Kombinationen aus beiden Lösungsmitteln und Überschichten mit Diethylether oder Hexan, mit oder ohne Aufbewahrung im Kühlschrank sowie bei Raumtemperatur, sowie größere Ansätze, ließen keine Isolation zu. Auch mit dem Einsatz von Silberhexafluorophosphat in THF/MeCN konnte das gewünschte Produkt laut NMR-Spektroskopie nicht hergestellt werden. Die NMR Spektren müssten in diesem Fall zusätzliche Signale im Bereich der Aromaten aufweisen, denn besonders im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum sollten die beiden Kohlenstoffatome der Nitrile zu sehen sein. Es war jedoch immerhin möglich eine Elementaranalyse aufzunehmen, die zur Aufklärung beitragen konnte.

Tab. 3.20: Ergebnisse der Elementaranalyse von **GDPPD**

	C	H	N
ber. [%]	64.8	4.8	2.9
gef. [%]	58.3	6.4	2.4

Daraus ergibt sich folgende neue Summenformel des Komplexes:  $\text{C}_{52}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2\text{Pd} \cdot 0.3 \text{ Aceton} \cdot 0.3 \text{ AgPF}_6$  (ursprünglich:  $\text{C}_{52}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2\text{Pd}$ ).

So war offensichtlich nicht alles an Silberhexafluorophosphat mittels Celit entfernt worden.

Zudem wurde die Umsetzung von **GDP** mit  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$  unter den eben beschriebenen Bedingungen (vgl. Abb. 3.5.4.1) mit Silbertetrafluoroborat in Dichlormethan, mit Filtration über Celit, Entfernung des Lösungsmittels, erneutem Suspendieren in Dichlormethan und

Überschichten mit Diethylether, ohne Erfolg durchgeführt. Auch Reaktionen in Methanol und Dichlormethan/Methanol-Gemischen führten zu keinem Ergebnis. Lösen des Diphosphinites in THF/MeCN, ohne Zusetzen von  $\text{AgPF}_6$ , anschließender Zugabe des Goldkomplexes, Reaktion für 24 Stunden bei Raumtemperatur, Filtration über Celit und Trocknung im Vakuum zeigten ebenfalls keine Reaktion. Anscheinend ist es nicht möglich Gold mit derartigen bidentaten Liganden zu verknüpfen.

Folglich wurde die Koordination mit  $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$  in Betracht gezogen, die bereits unter Zuhilfenahme von  $\text{HBF}_4$  erfolgreich von R. Selke <sup>[272]</sup> und seinen Mitarbeitern durchgeführt worden ist, wobei ein Diphosphinitglucopyranosylrhodiumsalz mit  $\text{BF}_4$  als Gegenion entstand. Dazu wurde Rhodium(cod)acac mit stöchiometrischen Mengen des Diphosphinites und  $\text{HBF}_4$  in THF unter leichtem Erwärmen zur Reaktion gebracht, anschließend mit Diethylether überschichtet, abdekantiert und mehrmals umkristallisiert. Für einen Testansatz wurde kein  $\text{HBF}_4$  bezogen und war auch anderweitig nicht verfügbar, weshalb die Reaktion mit  $\text{AgBF}_4$  durchgeführt worden ist. Es fand keine Umsetzung statt. Deshalb wurden die bisher benutzten Verfahren angewendet. Die Reaktion sollte für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss in Dichlormethan durchgeführt werden, danach über Celit filtriert, getrocknet, erneut in Dichlormethan suspendiert und mit Diethylether überschichtet, abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet werden. Diese Variante lieferte aber kein Produkt. Durch Verwendung von Silberhexafluorophosphat in THF/MeCN und derselben Aufarbeitungsmethode könnte möglicherweise eine Optimierung erzielt werden (s. Abb. 3.5.4.2).

Bei Betrachtung der NMR Spektren lassen sich gewisse Tendenzen einer gelungenen Reaktion feststellen.

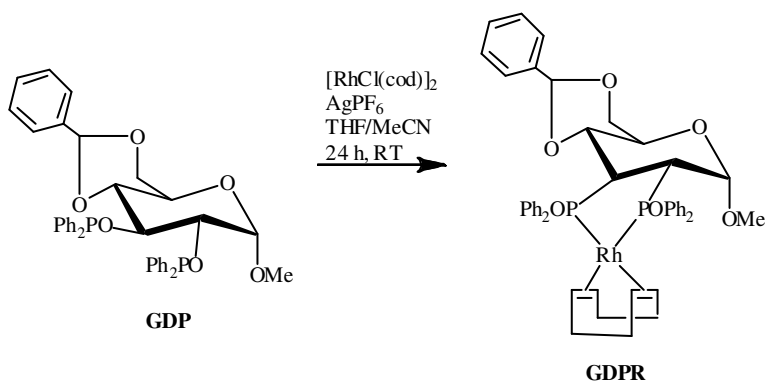


Abb. 3.5.4.2: Schematische Darstellung der Synthese von **G DPR**

Weit im Tieffeld des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums befinden sich im aromatischen Bereich zwischen 7.07-8.96 ppm die Signale der Phenylreste des Phosphinliganden. Sie sind jedoch eher klein und nur nach Vergrößerung sichtbar und eine Differenzierung mit den Phenylgruppen des Metallkomplexes ist nicht möglich. Das Signal des Protons an C1 (5.61 ppm) und die Signale der CH-Protonen (5.66-5.73 ppm) des Cyclooctadiens sind nicht besonders intensiv und lassen sich daher nur mit mehrfacher Vergrößerung erkennen. Die restlichen Protonen der Glucose dagegen sind alle sehr intensiv im Bereich zwischen 3.35-3.96 ppm. Dazu gehören auch die Signale der  $\text{CH}_2$ -Gruppen des Cyclooctadiens und das der Methylgruppe an C1 der Glucose.

Das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum weist noch einige Verunreinigungen auf, die aus der Vorstufe **GDP**, wie bereits beschrieben, resultieren. Dennoch können bei ein paar Bereichen einzelne Signale ermittelt und zugeordnet werden. So erscheinen die Signale der aromatischen Kohlenstoffatome zwischen 125.82-142.84 ppm. Die zugehörigen Peaks für die CH-Kohlenstoffatome des Cyclooctadiens tauchen mit eher geringerer Intensität bei 102 ppm und 103 ppm auf, bei 101.13 ppm befindet sich das C-Atom, welches den Sauerstoff an C6 und C4 mit der Phenylschutzgruppe des Benzaldehyds verknüpft. Das C1 der Glucose liegt bei 95.56 ppm, gefolgt von C5 (83.63 ppm), C4 (75.15 ppm), C3 (73.53 ppm), C2 (70.02 ppm) und der Methylgruppe des Methoxyrestes an C1 (62.57 ppm). Die  $\text{CH}_2$ -Gruppen des Cyclooctadiens lassen sich in einer Ansammlung von Peaks zwischen 34.80 ppm und 35.42 ppm vermuten. Aber die charakteristischen Signale für die Rh-C=C-Koordination beispielsweise oder auch für die beiden Cyanideinheiten bei **GDPPD** fehlen.



## 3.6. Nucleoside und Nucleosidderivate

### 3.6.1. Natürliches Vorkommen und medizinische Anwendungen

Nucleoside sind Glycosylamine, die aus einer Nucleobase und einer Pentose aufgebaut sind. Bei den Nucleobasen handelt es sich entweder um Purine oder Pyrimidine, die Pentosen sind durch Ribose oder Desoxyribose vertreten. Das Nucleosid ist dabei über eine  $\beta$ -glycosidische Bindung mit der Pentose verknüpft. Nucleoside sind die Vorstufen der Nucleotide, die die Bausteine der RNA und DNA bilden. Sie werden durch bestimmte Kinasen an der primären Hydroxylgruppe des Saccharids in der Zelle phosphoryliert. Die daraus entstehenden Nucleotide beinhalten eine oder mehrere Phosphatgruppen. Außerdem werden Nucleoside über *de novo* Pfade vorwiegend in der Leber produziert, aber auch in großen Mengen über die Nahrung aufgenommen und treten bei der Verdauung von Nucleinsäuren in Erscheinung. Nucleotide hingegen werden von Nucleotidasen abgebaut und dann in Nucleoside und Phosphat gespalten. Die Nucleoside wiederum werden im Lumen des Verdauungstraktes weiter in die jeweiligen Basen und Pentosen aufgespalten und innerhalb der Zelle in stickstoffhaltige Basen und Ribose-1-phosphat oder Desoxyribose-1-phosphat umgewandelt.

In der Medizin finden Nucleoside und ihre Derivate bereits vermehrt als antivirale bzw. antiretrovirale Reagenzien gegen das HI-Virus (Azidothymidin), Herpes (Zovirax), aber auch als Zytostatikum (Cytarabin, Vidarabin) Anwendung (s. Abb. 3.6.1.1).

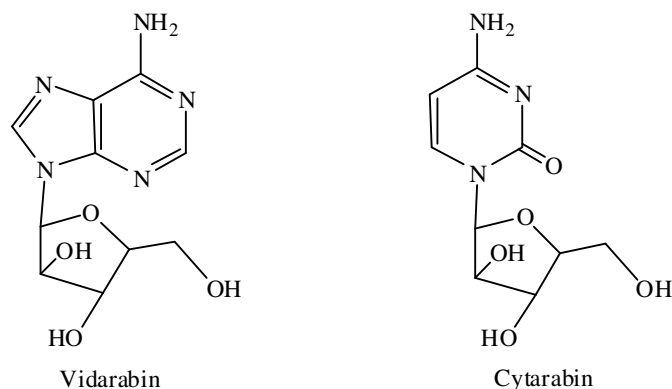


Abb. 3.6.1.1: Schematische Darstellung der Arabinoseanaloga Vidarabin (links) und Cytarabin (rechts), die zur Krebstherapie eingesetzt werden

Beim Gebrauch als antivirales Agens wird sich zunutze gemacht, dass die virale Polymerase diese Verbindung mit nichtkanonischen Basen verknüpft und so in die Zelle schleust. Dort

werden sie durch Konvertierung in Nucleotide aktiviert. Verabreicht werden sie als Nucleoside, denn geladene Nucleotide können die Zellmembran nicht so einfach passieren. In der Molekularbiologie existieren einige Analoga des Zuckerrückgrats. Wegen der niedrigen Stabilität der RNA, die anfällig gegenüber Hydrolyse reagiert, werden stabilere alternative Nucleosid-/Nucleotidanaloga, die korrekt an die RNA binden, verwendet. Dies wird gewährleistet durch Benutzung verschiedener Zuckergerüste. Als Beispiel sei LNA (Locked Nucleic Acid) genannt, welche ein modifiziertes RNA Nucleotid ist, mit einer Extrabrücke zwischen 2'-O und 4'-OH. Dieses wird zur Oligomerisierung von RNA und DNA verwendet. Ein weiteres Derivat stellt das sogenannte Morpholino dar, welches zur Modifizierung bei der Genexpression eingesetzt wird. Zuletzt sei hier die PNA (Peptide Nucleic Acid) genannt, welche aus sehr kurzen Ketten besteht, was den schnelleren und stabileren Aufbau bei der Peptidsynthese begünstigt. Sie ist zudem über einen weiten pH-Bereich hinweg sehr stabil und unempfindlich gegenüber dem Abbau durch Enzyme.

### 3.6.2. Weitere medizinische Anwendungen ihrer Derivate

Eine neue Klasse potentieller Zytostatika auf der Basis von Nucleosiden repräsentieren Derivate von Adenin und Adenosin. Engels und Jäger<sup>[273]</sup> haben bereits 1982 festgestellt, dass cyclisches Adenosinmonophosphat auch über Bromsubstitution an Position 8 in die verschiedensten Derivate überführt werden kann. Cyclisches Adenosinmonophosphat nimmt eine bedeutende Rolle bei vielen zellulären Prozessen im Körper ein, z. B. steuert es die Versorgung von Bakterien, da es als Hungersignal dieser fungiert.

Weitere Beispiele von Adenosinderivaten lieferten Chern und seine Arbeitsgruppe. Sie haben über das bromsubstituierte Adenosin die entsprechenden Thioverbindungen synthetisiert.<sup>[274]</sup>

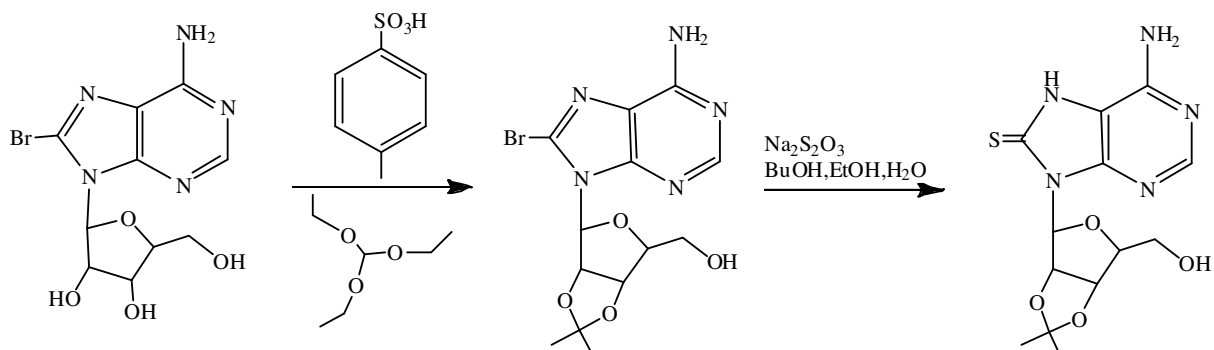


Abb. 3.6.2.1: Schematische Darstellung der Synthese von 8,5'-anhydro-2',3'-O-isopropyliden-8-Thioadenosin

Eine Gruppe um Janeba <sup>[275]</sup> hat verschiedene Adeninderivate synthetisiert, bei denen die Riboseeinheit fehlt und stattdessen verschieden lange Ketten eingebaut wurden, wie z. B.  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2$ .

Eins dieser Derivate, ein 8-(benzylsulfanyl)purin inhibiert die Xanthinoxidase irreversibel. Xanthinoxidase katalysiert die Oxidation von Hypoxanthin (im Harn) und Xanthin zu Harnsäure in Niere und Leber. Ein erhöhter Harnsäurespiegel erzeugt Gicht, welche mit einem Inhibitor, der Xanthinoxidase blockt, behandelt werden kann. Dabei bindet sich der Inhibitor an die reduzierte Form der Xanthinoxidase und inaktiviert sie somit. Die Produktion von Harnsäure wird verringert und die Konzentration der leichter löslichen Verbindungen Xanthin und Hypoxanthin steigt. 8-Thiocyanopurine eignen sich z. B. als Antitumormittel, andere Derivate werden als Lipidsenker (8-[(phenoxyalkyl)sulfanyl]adenosin) eingesetzt, was die Verstopfung der Koronararterien verhindert (s. Abb. 3.6.2.2).

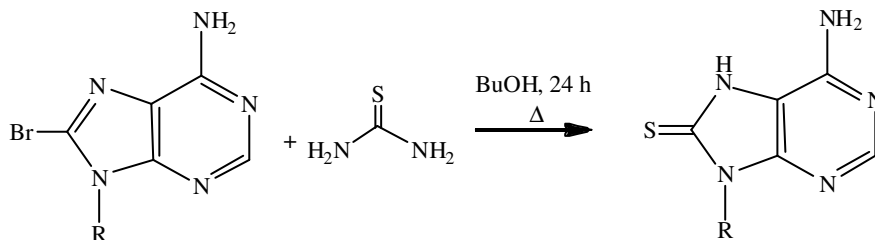


Abb. 3.6.2.2: Schematische Darstellung der Synthese eines 8-Sulfanylpurinderivates

Auf Basis dessen sollen 8-Bromadenosin, sowie 8-Thioadenosin reproduziert und nachfolgend mit Goldverbindungen koordiniert werden. Verschiedenste Goldverbindungen werden auch schon seit Jahrzehnten als Antirheumamittel eingesetzt, sodass durch Kombination der sich bereits als effektiv antiseptisch oder anticancerogen wirkenden Adenosinverbindungen, neue Klassen von Derivaten aufgebaut werden könnten. Auranofin beispielsweise, welches das gängigste Antirheumatikum ist, bindet sehr stark an Schwefelwasserstoffgruppen von Proteinen wie Albumin und Immunglobulinen.

### 3.6.3. Synthese von 8-Bromadenosin und 8-Thioadenosin

Zu Beginn wird das Edukt 8-Bromadenosin **BrAd** benötigt, um die nächste Stufe 8-Thioadenosin **TAd** herzustellen. Dies geschah durch Reaktion von Adenosin mit Bromwasser in einem Natriumacetatpuffer über 24 Stunden bei Raumtemperatur mit anschließender Neutralisierung des pH-Wertes, wobei das Produkt als hellgelber Feststoff ausfiel und abfiltriert wurde (s. Abb. 3.6.3.1, S. 139). <sup>[276]</sup> Reproduzierbare Ansätze waren sehr stark abhängig von der Frische des benötigten Puffers.

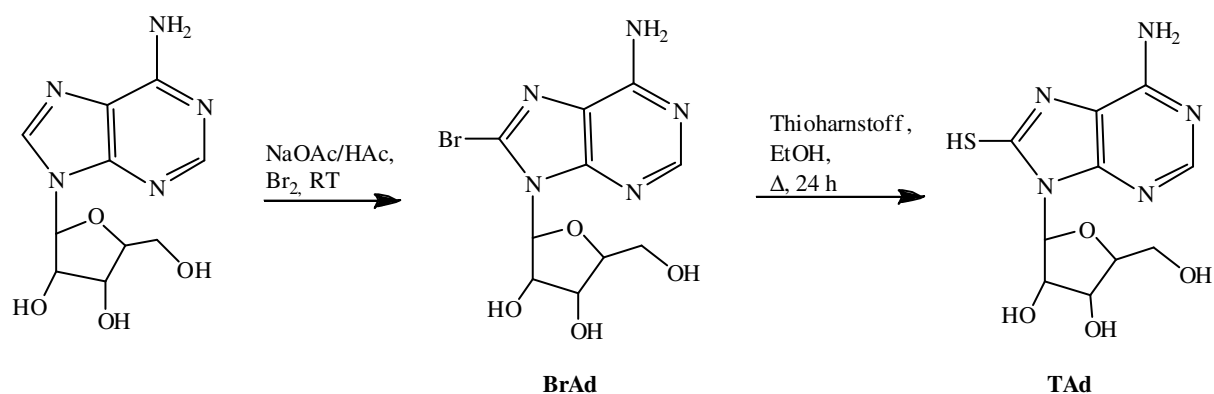


Abb. 3.6.3.1: Schematische Darstellung der Synthese von 8-Bromadenosin **BrAd** und 8-Thioadenosin **TAd**

Beide NMR Spektren sind sehr sauber und es konnte eine differenzierte Zuordnung vorgenommen werden. So befindet sich im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum im weiten Tieffeld das Proton des Pyrimidinringes zwischen den beiden gesättigten Stickstoffatomen bei 8.11 ppm, gefolgt vom Signal der zwei Protonen der NH<sub>2</sub>-Gruppe bei 7.55 ppm. Weiter im Hochfeld finden sich die Signale der Protonen des Riboserestes, anfangs bei 5.83 ppm liegt das Wasserstoffatom an C1 (N-C-Verknüpfung), dann H3 (5.42-5.50 ppm), H8 (OH; 5.21 ppm), H5 (5.09 ppm), H2 (4.19 ppm), H4 (3.95-4.01 ppm), H6 (3.68 ppm) und H7/7' (3.52 ppm).

Im <sup>13</sup>C-NMR sind genau zehn scharfe Signale für jedes Kohlenstoffatom zu erkennen. Die Peaks des Pyrimidinrings liegen relativ weit im Tieffeld zwischen 155.07 ppm und 119.71 ppm (C-NH<sub>2</sub> 155.07 ppm; H<sub>2</sub>N-C=N 152.33 ppm; C=N=C 149.88 ppm; C=C 149.88 ppm und 119.71 ppm; C-Br 127.24 ppm). Die Signale des Riboserestes befinden sich in dem für den Zuckerrest charakteristischen Bereich von 90.44 ppm bis 62.13 ppm (C1 90.44 ppm; C2 86.73 ppm; C3 71.16 ppm; C4 70.80; C5 62.13 ppm). Im Massenspektrum ist der Molekülpeak deutlich bei M/z = 346.00 (berechnet: 346.14 g/mol) zu sehen und ein weiterer Peak nach Verlust der Ribose ([M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 133.05 g/mol).

Die Umsetzung zum 8-Thioadenosin **TAd** gestaltete sich etwas diffiziler als in den Literaturangaben präsentiert. So mussten mehrere Methoden versucht werden, um gute reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, die nun im Folgenden beschrieben werden. Die erste Methode basiert auf der in Abbildung 3.6.2.2 beschriebenen Reaktion (S. 138), erstmals durchgeführt von R. E. Holmes und R. K. Robins, nur unter abweichenden Reaktionsbedingungen. Dabei wurde 8-Bromadenosin **BrAd** in Ethanol gelöst und für vier Stunden unter Reflux reagieren gelassen. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel entfernt und der entstandene Feststoff aus einer Wasser/Ethanol-Mischung umkristallisiert. Es konnte kein Produkt isoliert werden, was auf zu kurze Reaktionszeit zurückgeführt wurde und diese

daher erst auf zwölf, dann auf 24 Stunden verlängert worden ist. Doch auch nach Umkristallisation aus einer 1:1 Wasser/Ethanol-Mischung konnte kein Produkt erhalten werden.

Um einfachen und vor Allem schnellen Zugriff auf ein Produkt haben zu können, schien diese Methode vorerst ungeeignet. Dementsprechend sind noch einige weitere Methoden in Betracht gezogen und probiert worden. Die zweite Methode stammt von A. Jankowski (s. Abb. 3.6.2.1, S. 136) und seiner Arbeitsgruppe. Dabei wurde Natriumthiosulfatpentahydrat mit einem Gemisch aus Butanol, Ethanol und Wasser für achtzehn Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 125-130 °C erwärmt, dann die Lösungsmittel entfernt, der entstandene Feststoff mit kaltem Wasser gewaschen und anschließend über Phosphorpentoxid getrocknet. Hierbei war es besonders schwierig die Lösungsmittel im Vakuum zu entfernen, was die Methode zu einer eher aufwändigeren Variante machte. So sind Modifikationen bezüglich der Lösungsmittelauswahl vorgenommen worden, indem nur noch eine Mischung aus Butanol und Ethanol in verschiedenen Verhältnissen verwendet wurde, diese jedoch ebenso nicht zum gewünschten Produkt führte. Deshalb wurde nach der Umkristallisation von Methode eins im Anschluss an die vollendete Reaktion verfahren, aber auch dies war nicht zielführend.

Eine dritte Variante stammte von J. R. Hwu und seinen Mitarbeitern, <sup>[277]</sup> bei der 8-Bromadenosin **BrAd** in Methanol gelöst wurde, mit methanolischer Ammoniaklösung unter Stickstoffatmosphäre versetzt und für 36 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht worden ist. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt, der Feststoff mittels Säulenchromatographie (10 % MeOH in EtOAc) aufgereinigt und nochmals aus Methanol umkristallisiert. Auch nach mehrmaliger Wiederholung der genannten Schritte blieb dieser Versuch erfolglos.

Eine letzte Möglichkeit, die vielversprechend zu sein schien, bot folgende Methode: 8-Bromadenosin **BrAd** wurde mit Thioharnstoff in Ethanol für fünfzehn Stunden erhitzt, das Lösungsmittel nach beendeter Reaktion entfernt und der Feststoff in heißem Chloroform aufgenommen. Der dabei ausfallende, nicht umgesetzte Thioharnstoff wurde abfiltriert und erneut mit heißem Chloroform gewaschen. Die vereinigten Chloroformfiltrate wurden im Vakuum getrocknet und der Feststoff säulenchromatographisch (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) aufgereinigt, was sich, wie schon bei Methode drei als äußerst problematisch erwies, weshalb nochmals auf Methode eins zurückgegriffen worden ist. Nach mehrmaliger Umkristallisation aus der 1:1

Wasser/Ethanol-Mischung und Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 Stunden, wurde 8-Thioadenosin **TAd** schließlich sauber als gelbes Harz erhalten. Versuche durch weitere Umkristallisationen einen Feststoff zu erhalten verliefen negativ. Auch Ansätze, diesen mittels derselben Umkristallisationsmethoden wie bei den Zucker-NHC-Komplexen zu erzeugen, konnten so nicht umgesetzt werden. Lösen in Ethanol und Übersichten mit Hexan oder Diethylether, trocknen lassen bei Raumtemperatur oder Aufbewahrung im Kühlschrank, abdekantieren und Trocknen im Vakuum boten keine Alternativen.

Nachweis einer gelungenen Synthese erbrachten die NMR Spektren, in denen charakteristische Signale die Substitution des Bromatoms durch Schwefel kennzeichnen. So ist im  $^1\text{H}$ -NMR weit im Tieffeld bei 12.54 ppm die typische Bande für das Proton, das an den Schwefel gebunden ist. Danach folgen das Signal des Protons zwischen den beiden Stickstoffatomen des Pyrimidinringes (8.11 ppm) und das breite Signal der beiden Protonen (7.05 ppm) der  $\text{NH}_2$ -Gruppe. Ab 6.34 ppm bis hin zu 2.08 ppm befinden sich die Signale der Protonen des Riboserestes. Hier ist auffällig, dass sich das Signal des H1 am C1 der Ribose (C-N-Verknüpfung zum Purinring) von 5.83 ppm nach 6.34 ppm ins Tieffeld verschoben hat. Dies könnte auf eine potentielle Konformationsänderung des Zuckers hindeuten. Für weitere Nachforschungen wäre es sicherlich nützlich, die Umkristallisation zu optimieren, um einen Feststoff oder ein Pulver zu erhalten und somit Kristalle herzustellen, die helfen würden dieses Phänomen aufzuklären. Eventuell ist der Riboserest nicht starr und kann sich in irgendeiner Weise tatsächlich neu orientieren, obwohl auf den ersten Blick Schwefel nicht als ein besonders großer Ligand erscheint und auch nicht sehr nah an der C-N-Verknüpfung angesiedelt ist.

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum tritt eine äußerst signifikante Verschiebung des Signals der ehemals bromsubstituierten Bindung aus dem höheren Feld ins tiefe Feld von 127.24 ppm nach 160.30 ppm auf, die Verschiebung des C1-Atoms des Riboserestes wiederum tritt nur sehr leicht von 90.44 ppm auf 89.20 ppm in Erscheinung. Die Entstehung des 8-Thioadenosins **TAd** konnte mit einer Massenanalyse bestätigt werden ( $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300.1$  g/mol; ber.: 300.31 g/mol) und auch bei 168 g/mol, nach Abspaltung der Ribose (ber.:  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_4]^+ = 168.26$  g/mol).

Schwefelverbindungen reagieren, wie oben beschrieben, besonders affin gegenüber Koordination mit Goldkomplexen. Für die Koordination von  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$  an 8-Thioadenosin **TAd**, wurde dieses zuerst für fünfzehn Minuten zusammen mit Natriummethoxid in Methanol zur Reaktion gebracht und dann erst der Goldkomplex hinzugefügt. Nach zwölf Stunden

wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet. Es hat keine Koordination stattgefunden. Variationen der Reaktionszeiten trugen nicht zur Entstehung des Produktes bei. Auch die Verwendung von Dichlormethan brachte keine Reaktion mit sich und mit THF ebensowenig.

Eine potentielle Ursache könnte die Größe der Phenylringe am Gold sein, sodass die Reaktion mit einem kleineren Goldkomplex probiert worden ist. Umsetzung von **TAd** mit NaOMe/MeOH für 15 Minuten bei Raumtemperatur, dann Zugabe von [AuCl(tht)] in Dichlormethan für weitere vier Stunden Reaktionszeit und anschließender Filtration ergab kein Produkt. Mit Reaktionszeiten von fünfzehn Minuten, 30 Minuten, einer Stunde, zwölf Stunden und 24 Stunden ließ sich keine Verbesserung erzielen. Lösen der Reaktanden in Methanol und die Verwendung verschiedener Reaktionszeiten lieferten auch kein Ergebnis. Zuletzt wurde 8-Thioadenosin **TAd** in Acetonitril gelöst, der Goldkomplex [AuCl(tht)] in THF, dann beides zusammengegeben und unterschiedlich lang reagieren gelassen. Auch hier blieb jegliche Reaktion aus. Möglicherweise kann keine Koordination stattfinden, weil die Hydroxylgruppen am Riboserest nicht geschützt vorliegen. Spezifische Reaktionen mit Metallkomplexen und selektive Substitutionen werden gängigerweise an geschützten Zuckern ausgeführt. Daher wurde eine Reaktion benötigt, die dies gewährleistet.

#### **3.6.4. Synthese geschützter Derivate von 8-Bromadenosin und 8-Thioadenosin**

Eine Synthese, bei der 8-Bromadenosin **BrAd** mit p-Toluolsulfonsäure in Aceton unter Zuhilfenahme von Triethylorthoformiat zur Reaktion gebracht wurde, erlaubte das Einführen einer Isopropylidenschutzgruppe an den Hydroxylgruppen des C2 und C3 der Ribose, was zu einer genügenden Abschirmung führen sollte, um am entsprechenden Purinkohlenstoffatom die Koordination des Goldkomplexes zu ermöglichen. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann auf pH = 8 eingestellt, wobei ein weißer Feststoff ausfällt, der abfiltriert und mit Wasser umkristallisiert wurde (s. Abb. 3.6.4.1, S. 143).

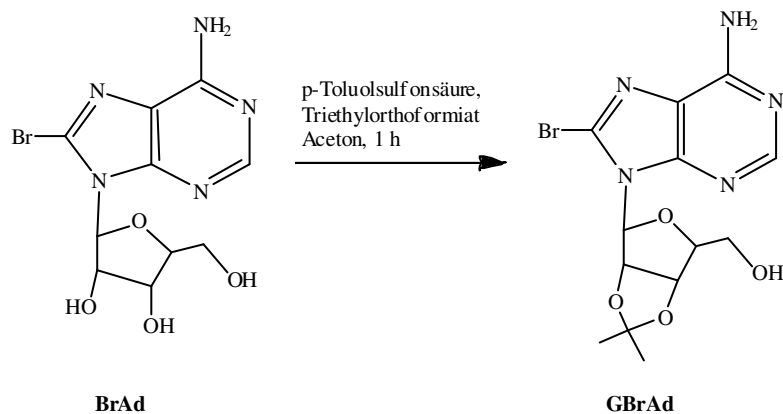


Abb. 3.6.4.1: Schematische Darstellung der Synthese des isopropylidengeschützten 8-Bromadenosins **GBrAd**

Aus der geschützten Bromverbindung **GBrAd**, die zu 100 % quantitativ erhalten wurde, musste dann noch das Thioanalogon hergestellt werden, wozu die zuvor beschriebene erste Methode eingesetzt worden ist. Bei manchen Ansätzen war es etwas schwierig p-Toluolsulfonsäure vollständig zu entfernen, jedoch störte diese nicht bei der Umsetzung zum geschützten 8-Thioadenosin **GTAd**.

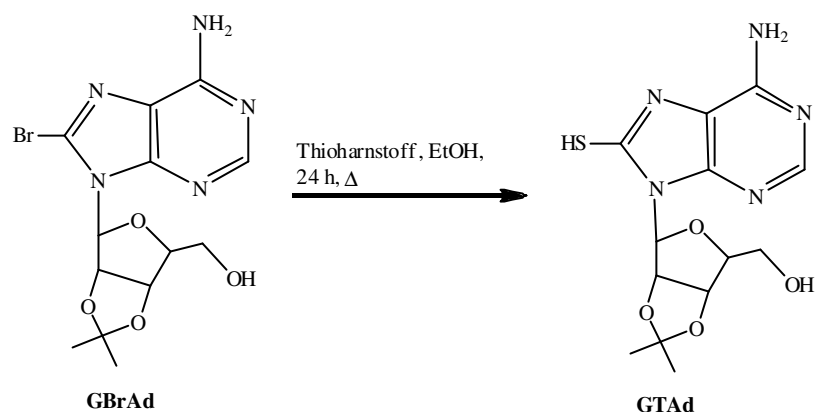


Abb. 3.6.4.2: Schematische Darstellung der Synthese des isopropylidengeschützten 8-Thioadenosins **GTAd**

### 3.6.5. Koordination des geschützten 8-Thioadenosins mit den Goldkomplexen [AuCl(tht)] und [AuCl(SMe)<sub>2</sub>]

Zur Koordination eines Goldkomplexes wurden zuerst Ansätze mit [AuCl(PPh<sub>3</sub>)] in Methanol mit katalytischen Mengen Natriummethoxid durchgeführt. Nach fünfzehn Minuten wurde der weiße Feststoff abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet.<sup>[278]</sup> Es hat keine Reaktion stattgefunden. Das entstandene Produkt war sehr schlecht löslich in den gängigen deuterierten Lösungsmitteln, was eine ordentliche Analyse zusätzlich erschwerte. Da nur geringe Mengen in Lösung vorlagen, konnten keine aussagekräftigen NMR Spektren aufgenommen werden. Variation der Reaktionszeiten schaffte keine Abhilfe, sowie



Reaktionen in Dichlormethan, THF oder Mischungen aus Methanol und/oder Dichlormethan und/oder THF und Benutzung eines milderen Katalysators in Form von Kaliumcarbonat, blieben ebenfalls erfolglos.

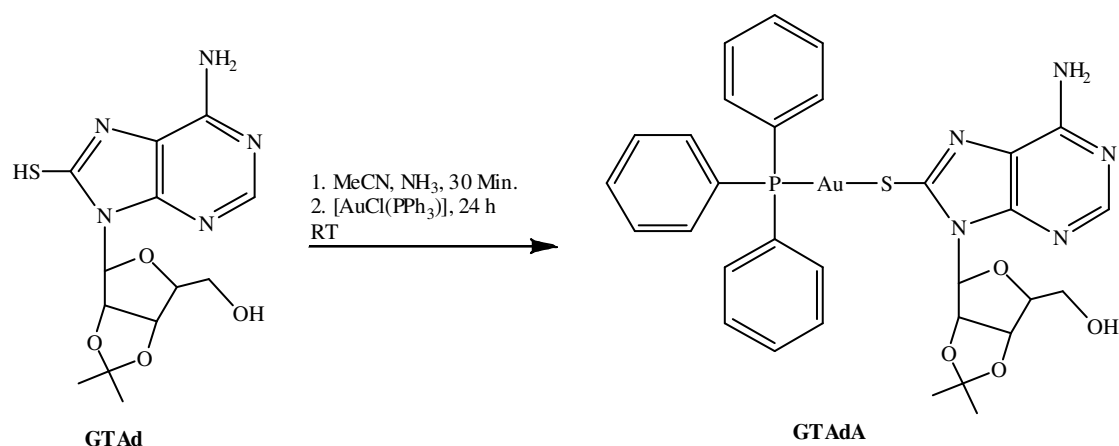


Abb. 3.6.5.1: Schematische Darstellung der Synthese der analogen Goldverbindung des isopropylidengeschützten Thioadenosins zu **GTAdA**

Lösen des geschützten Thioadenosins in Acetonitril, Zugabe von katalytischen Mengen Ammoniak und Reaktion für 30 Minuten, gefolgt von Zugabe des Goldkomplexes und Reaktion für 24 Stunden, ermöglichte schließlich zumindest die Aufnahme eines <sup>1</sup>H-NMR Spektrums, in dem sich bei genauerer Betrachtung erkennen lässt, dass im für Aromaten charakteristischen Bereich, insbesondere von Benzolringen, eine deutliche Verdichtung der Signale auftritt im Vergleich zur Vorstufe **GTAd** und auch der charakteristische Peak für das Proton, welches zuvor am Schwefel gebunden war, fehlt. Die Singulets für die Methylgruppen des Isopropylidens befinden sich weiterhin im hohen Feld bei 1.25 ppm und 1.60 ppm, so wie auch die restlichen Signale des Adenins und der Ribose in ihren ursprünglichen Bereichen liegen.

Das <sup>13</sup>C-NMR Spektrum zeigt keine aussagekräftigen Signale, was auf die geringe Löslichkeit zurückzuführen ist, sodass nicht genügend Substanz vorlag. Im <sup>31</sup>P-NMR Spektrum hingegen ist ein Peak mit minimaler Intensität bei 33.50 ppm zu erkennen. In der Lösung liegt also eine Phosphorverbindung vor. In Anbetracht der Tatsache, dass im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum die Menge an Peaks im aromatischen Bereich stark angestiegen ist, das charakteristische Signal der Schwefel-Wasserstoffgruppe fehlt, alle Signale der Adenineinheit, sowie der Riboseinheit noch vorhanden sind und ein einzelnes Signal im <sup>31</sup>P-NMR Spektrum zu sehen ist, darf angenommen werden, dass die Synthese geglückt ist. Mehrere Reproduktionsansätze konnten nicht in der Weise aufgearbeitet werden, um beispielsweise Kristalle für weiterführende Untersuchungen zu erhalten.

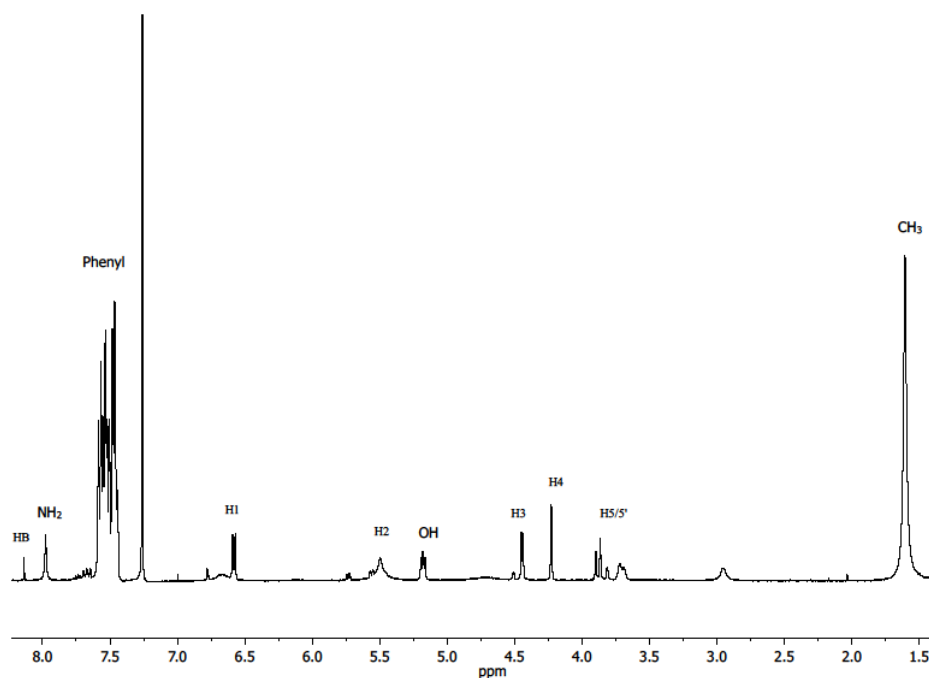
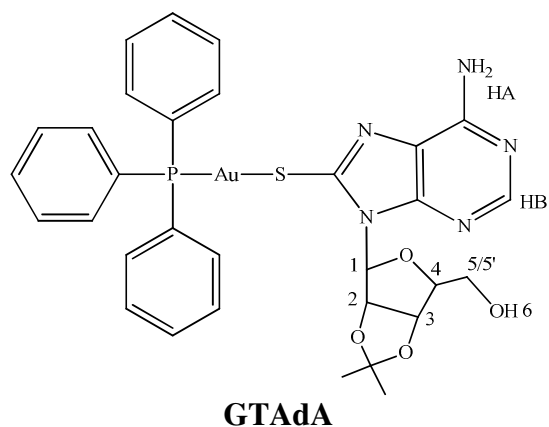


Abb.3.6.5.2:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum des analogen Goldkomplexes des isopropylidengeschützten Thioadenosins **GTAdA** in  $\text{CDCl}_3$

Tab. 3.21: Zuordnung der Signale des  $^1\text{H-NMR}$  Spektrums der analogen Goldverbindung des isopropylidengeschützten Thioadenosins **GTAdA** in  $\text{CDCl}_3$

[ppm]	Signalzuordnung
8.14	HB (s)
7.98	HA (s)
7.43-7.60	Phenyle (m)
6.58	H1 (d)
5.54	H2 (dd)
5.15-5.21	OH (m)

4.44	H3 (d)
4.23	H4 (s)
3.65-3.90	H5/5' (m)
1.60	2xCH <sub>3</sub> (isopropyliden; (s))

## **3.7. Zuckerisocyanide**

### **3.7.1. Herstellung und medizinische Anwendungen**

Zuckerisocyanide können aus Aminoglycosiden gewonnen werden. Aminoglycoside werden traditionell als antibakteriell wirksame Medikamente gegen gram negative Bakterien eingesetzt, die die Proteinsynthese dieser hemmen. Das erste daraus entwickelte Antibiotikum ist Streptomycin. Andere bekannte Antibiotika dieser Klasse sind zum Beispiel Clarithromycin, Azithromycin oder Erythromycin. Aminoglycoside weisen eine konzentrationsabhängige Aktivität gegen gram negative Bakterien, aber nicht gegen gram positive Bakterien auf. <sup>[279]</sup> Sie benötigen dafür nur kurzen Kontakt und sind sehr effektiv gegen sich schnell replizierende Systeme. <sup>[280]</sup> Sie binden dabei an die 30S-Untereinheit der Ribosomen <sup>[281]</sup> und verursachen Ablesefehler der mRNA, wodurch fehlerhafte Proteine gebildet werden, die ihre eigentliche Funktion verlieren. Somit werden defekte Proteine in die Zellmembran der Bakterien eingebaut, was zum Tod der Zellen führt.

Zur Herstellung von Isocyaniden, welche über zwei Stufen gewonnen werden können (Formulierung und Dehydrierung), muss bei den äquivalenten Aminen begonnen werden. Dazu stehen vier verschiedene Wege zur Verfügung. Zum einen durch Erhitzen desamins in Ethylformiat, <sup>[282]</sup> zum anderen durch Reaktion desamins mit einem gemischten, essigsäuren Anhydrid, <sup>[282]</sup> des Weiteren durch Reaktion desamins mit Ameisensäure und DCC oder Carbodiimid <sup>[283]</sup> und zuletzt durch Reaktion desamins mit einem aktivierten Formiatester, wie Cyanomethylformiat, <sup>[284]</sup> p-Nitrophenylformiat <sup>[285]</sup> oder 2,4,5-Trichlorphenylformiat. <sup>[286]</sup> Für die Dehydrierung wird meist POCl<sub>3</sub>, Diphosgen oder Triphosgen bei niedrigen Temperaturen und Anwesenheit eines tertiärenamins oder des Burgess Reagenzes (Methyl-N-Triethylammoniumsulfonycarbamat <sup>[287]</sup> und CCl<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N). <sup>[288]</sup>

Glycosylisocyanide werden auf etwas umfangreicherem Wege erhalten. Zuerst muss das Glycosylazid hergestellt werden, gefolgt von Reduktion, Formulierung und Dehydrierung. <sup>[289,290]</sup> Im Gegensatz dazu können 2-deoxy-2-isocyano-Zucker aus den korrespondierenden 2-deoxy-2-Aminozuckern gewonnen werden. Nach Peracetylierung folgt Formulierung zum entsprechenden Formamid. Danach wird zum Isocyanid dehydriert. Diese Art von Reaktionen mit Glucosamin oder Galactosamin, im Speziellen mit Substitution an C2, sind immer noch sehr selten und kaum erforscht. Gründe dafür sind vermutlich die sehr niedrigen Ausbeuten und die schlechte Stereoselektivität.

Der Versuch zur Herstellung eines auf Glucosaminhydrochlorid basierenden Isocyanids erfolgte nach einem etwas abweichenderem Schema. Hier wurde zuerst formuliert, dann peracetyliert und anschließend dehydriert. <sup>[291]</sup> Es existieren bisher nur einige wenige Metallkomplexe auf dieser Basis, die von T. Pill und seinem Arbeitskreis dargestellt wurden.

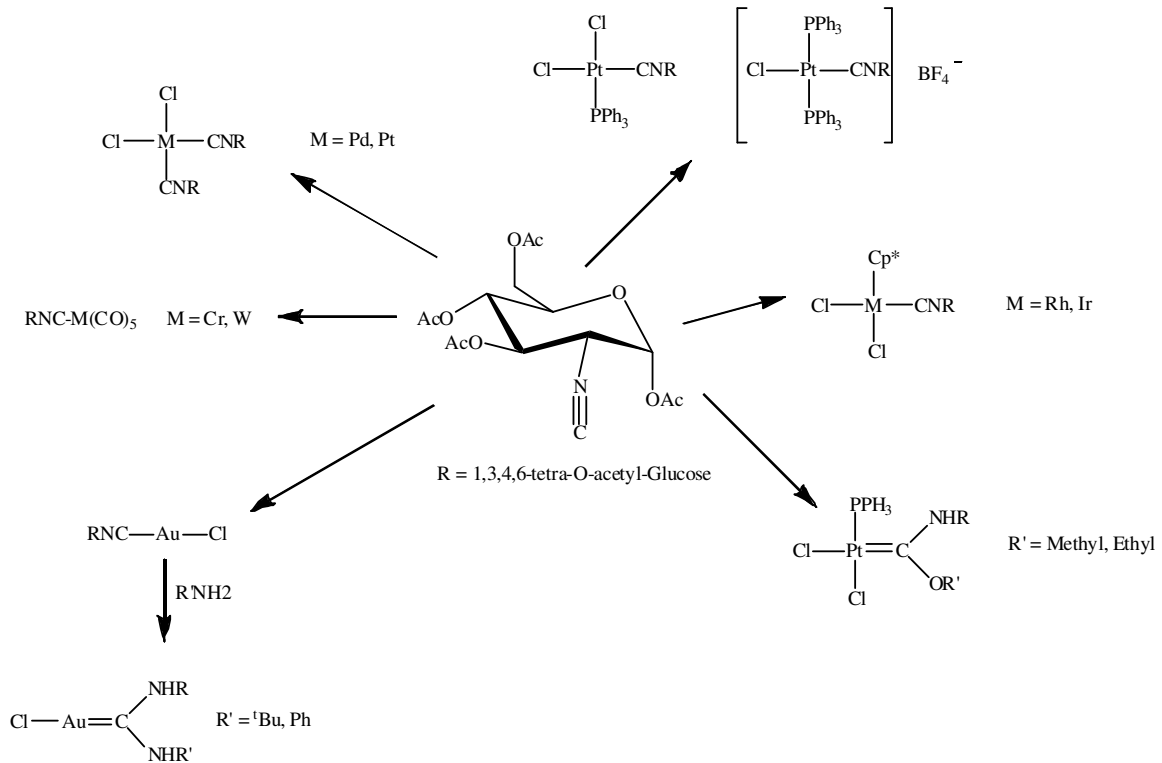


Abb. 3.7.1.1: Schematische Darstellung der von Pill hergestellten Metallkomplexe

### 3.7.2. Synthese des Precursors Glucoseisocyanid

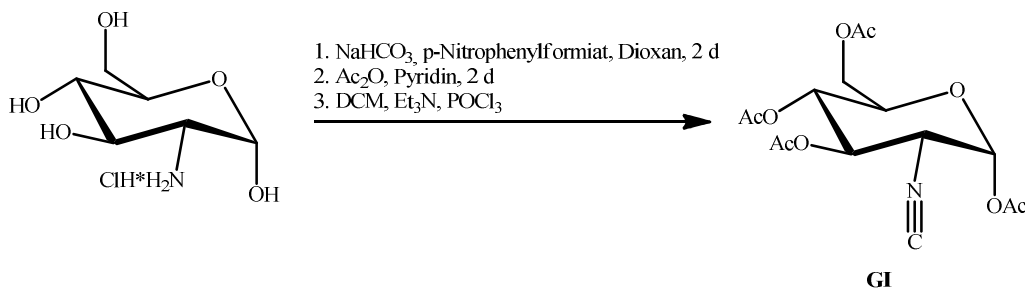


Abb. 3.7.2.1: Schematische Darstellung der Synthese von Glucoseisocyanid **GI**

Glucosaminhydrochlorid wurde in Wasser gelöst, Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben, p-Nitrophenylformiat in Dioxan zugetropft und die Reaktionsmischung für 48 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach kurzem Extrahieren mit Diethylether wurde ohne weitere Aufreinigung der zweite Schritt ausgeführt, indem

Essigsäureanhydrid mit Pyridin hinzugegeben und die Reaktion für weitere zwei Tage fortgesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, anorganische Reste abfiltriert und bis zur Trockene eingeengt. Danach folgte direkt die Dehydrierung durch Zugabe von Phosphorylchlorid und Triethylamin in Dichlormethan bei tiefen Temperaturen. Zuletzt wurde noch für sechs Stunden bei Raumtemperatur reagieren gelassen und anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt. Es konnte kein Produkt isoliert werden. Wie zuvor beschrieben gestalten sich derartige Synthesen etwas umständlich mit eher marginalen Ausbeuten, was auch hier der Fall gewesen ist. Dementsprechend sind mehrere Modifikationen vorgenommen worden, die nun im Folgenden aufgezeigt werden.

### **3.7.3. Methoden zur Herstellung eines geeigneten Precursors auf Basis eines Glucoseamidderivates**

Vor der säulenchromatographischen Aufreinigung musste Essigsäureanhydrid am Rotationsverdampfer entfernt werden. Das Vakuum war nicht ausreichend und so wurde versucht das Reagenz im Hochvakuum zu entfernen, was ebenfalls misslang. Daher wurde eine wässrige Aufarbeitung, wie bei den Glucosederivaten in Kapitel 3.1.3. beschrieben (S. 40), durch Extrahieren mit Dichlormethan, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung in Betracht gezogen. Doch diese Variante blieb erfolglos.

Suspendieren von p-Nitrophenylformiat in Dichlormethan und Zutropfen, sowie Versetzen von p-Nitrophenylformiat mit Pyridin zur Aktivierung und langsamem Zutropfen, Suspendieren von Glucosaminhydrochlorid in Dichlormethan und Zutropfen von p-Nitrophenylformiat in Pyridin oder Versetzen von Glucosaminhydrochlorid mit Pyridin und Zutropfen von p-Nitrophenylformiat in Dichlormethan oder pur, führte nicht zur Isolierung des gewünschten Produktes. Das Auslassen des Schrittes der Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether und Verwendung von Dichlormethan anstelle von Chloroform nach Reaktion mit Essigsäureanhydrid trug nicht zur Verbesserung bei.

Eine andere Möglichkeit eine neue Klasse von Derivaten herzustellen wäre, über das entsprechende Amid eine Abgangsgruppe einzuführen, um erst Methylimidazol und anschließend Metallkomplexe zu koordinieren bzw. über das Amid auch das Glucoseisocyanid zu produzieren.

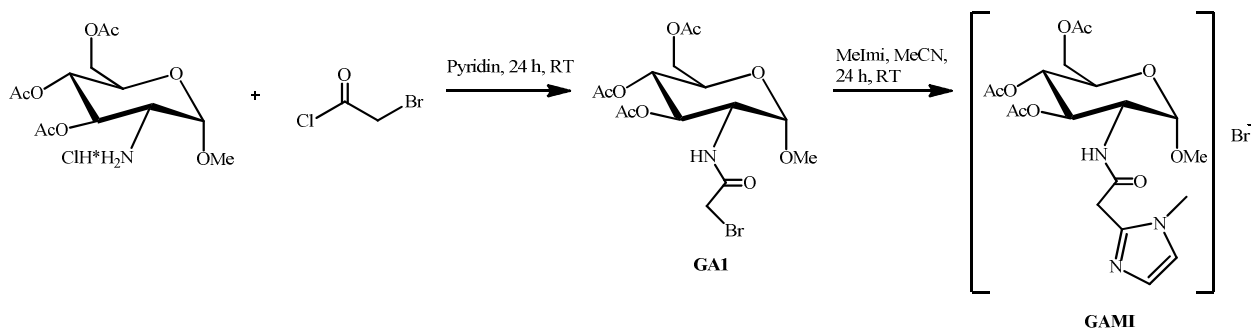


Abb. 3.7.3.1: Schematische Darstellung der Synthese von 1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucopyranosyl-2-deoxy-2-bromoacetamid **GA1** und 1-methyl-3-(1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucopyranosyl-2-deoxy-2-acetamido)imidazoliumbromid **GAMI**

Das in Abb. 3.7.3.1 dargestellte geschützte Glucosaminderivat sollte mit Bromoacetylchlorid in Pyridin für 24 Stunden zur Reaktion gebracht, danach das Pyridin im Vakuum entfernt und wässrig aufgearbeitet werden. Diese Methode lieferte kein Produkt, sodass das Bromoacetylchlorid separat mit Pyridin versetzt worden ist und langsam zu einer Lösung aus dem Glucosaminderivat in Dichlormethan gegeben und ebenfalls für 24 Stunden reagieren gelassen wurde. Danach ist direkt wässrig aufgearbeitet worden, jedoch blieb auch dabei das Ergebnis aus. Suspendieren des Glucosaminderivates in Pyridin und Zutropfen von Bromoacetylchlorid in Dichlormethan, THF oder Acetonitril und Aufarbeitung durch Extrahieren lieferte nicht das gewünschte Produkt.

Verwendung eines weiteren anderen Eduktes, genauer Dibromessigsäureanhydrid, sollte Abhilfe schaffen, da somit gewährleistet wäre, dass mittels säurekatalytischer Reaktion und wässriger Aufarbeitung, Bromessigsäure sowie HCl aus der Reaktion entfernt werden könnten und der entsprechend verbleibende Teil ( $\text{COCH}_2\text{Br}$ ) an den Aminrest koordinieren kann.

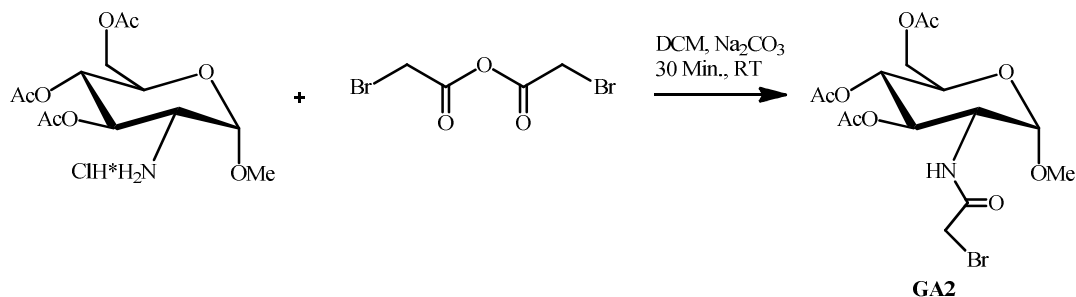


Abb. 3.7.3.2: Schematische Darstellung der Umsetzung von 1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucosaminhydrochlorid mit Dibromessigsäureanhydrid zu 1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucopyranosyl-2-deoxy-2-bromoacetamid **GA2**

Das geschützte Glucosaminderivat wurde in Dichlormethan suspendiert, einige katalytische Mengen Natriumcarbonat hinzugefügt und so lange reagieren gelassen bis alle Edukte gelöst waren. Dann erst wurde Dibromessigsäureanhydrid hinzugegeben und für weitere 30 Minuten gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung in zusätzlichem Dichlormethan suspendiert, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat, Wasser, wässriger HCl und nochmal Wasser extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat, Filtration und Entfernung des Lösungsmittels ist aus Ethanol umkristallisiert worden. Es konnte kein Produkt erhalten werden. Auch Modifikationen der Reaktionszeiten von einer, zwei, vier, sechs bis hin zu 24 Stunden ließen keine Isolation des Produktes zu (s. Abb. 3.7.3.2).

So blieb noch die Möglichkeit der Verwendung eines Kopplungsreagenzes in Form von DMAP, welches neben anderer solcher Reagenzien als probates Mittel zur Kopplung von Carbonsäuren mit Aminen in der Peptidchemie eingesetzt wird, um Bromacetylchlorid oder Dibromessigsäure mit der NH<sub>2</sub>-Gruppe am C2 der Glucose zur Reaktion zu bringen (s. Abb. 3.7.3.3).

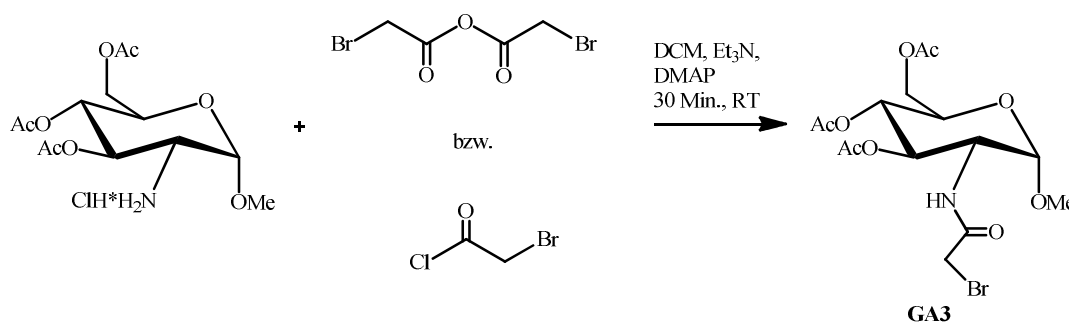


Abb. 3.7.3.3: Schematische Darstellung der Synthese von 1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucopyranosyl-2-deoxy-2-bromoacetamid unter Verwendung des Kopplungsreagenzes DMAP **GA3**

Es wurde auch versucht vom reinen Glucosaminhydrochlorid ausgehend erst Schutzgruppen durch Reaktion mit Essigsäureanhydrid in Pyridin einzuführen und dann das Acetamid mittels Zusetzen von Bromacetylchlorid mit und ohne DMAP, sowie Dibromessigsäureanhydrid mit und ohne DMAP, unter den in Abb. 3.7.3.4 genannten Bedingungen zu produzieren, aber dies führte ebenfalls nicht zum gewünschten Ergebnis.



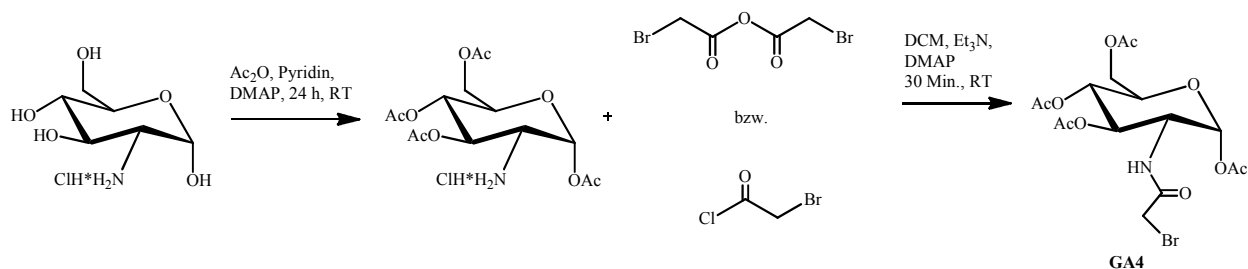


Abb. 3.7.3.4: Schematische Darstellung der Synthese von 1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucopyranosyl-2-deoxy-2-bromoacetamid **GA4** ausgehend von Glucosaminhydrochlorid unter Verwendung des Kopplungsreagenzes DMAP

Eine weitere Methode bestand darin 1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucosaminhydrochlorid in Ethanol und Methanol (1:1) zu lösen und mit Dibromessigsäureanhydrid zu versetzen. Nach eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur wurde Petrolether zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gelagert. <sup>[292]</sup> Dabei sollten sich nadelförmige Kristalle ausbilden, was jedoch nicht stattgefunden hat.

Die Syntheseveruche die Verbindungsklasse der Glucoseisocyanide, bei denen sich der Cyanidsubstituent an Kohlenstoffatom C2 der Glucose befindet, auszuweiten, zum einen leichter reproduzierbar darzustellen und zum anderen die Ausbeuten zu steigern, erwiesen sich als äußerst schwierig, was hierdurch bestätigt werden konnte. Trotz verschiedenster Varianten und Versuche der Modifikation über die Wahl der Edukte, Reaktionsbedingungen, Reaktionszeiten, Art der Zugabe bis hin zu den Aufarbeitungsmethoden, konnte keine Optimierung bezüglich der Zugänglichkeit und Ausbeute erzielt werden.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Es ist erfolgreich gelungen neuartige Glucose- und Fructose-*N*-heterocyclische-Carbenkohlenhydratmetallkomplexe, sowie deren Vorstufen, zu isolieren und neue Synthesewege für ihre Darstellung zu etablieren. Die Versuche äquivalente Maltosederivate zu synthetisieren resultierte in der Entstehung neuer Maltosemethylimidazoliumsalze als potentielle Precursoren für die Koordination von Metallkomplexen. Hier besteht jedoch noch Optimierungsbedarf hinsichtlich der Funktionalisierung und Verwendung geeigneter Reaktionsbedingungen.

Zudem konnte die Syntheseroute für die acetylierte, an C1 bromierte Glucose, die eine wichtige Zwischenstufe für die selektive Reaktion mit Methylimidazol darstellt, erfolgreich auf die Synthese der jeweiligen Fructose- und Maltoseverbindungen übertragen werden.

Des Weiteren lieferten die Kristallstrukturen zweier Fructosederivate und die eines der Glucose-NHC-Metallkomplexe neue Erkenntnisse in Bezug auf ihre Bindungseigenschaften.

Die Synthese des Glucose-NHC-Precursors 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid **3** erfolgte nach der Literaturvorschrift von C. Liu und Mitarbeitern und lieferte das Produkt in sehr hoher Reinheit, jedoch lag die Ausbeute bei höchstens 30 % (vgl. Lit. ca. 30 %) <sup>[221]</sup>, weshalb diverse Abwandlungen der Versuchsvorschrift entwickelt und untersucht wurden, um die Ausbeute zu optimieren.

Methanol, Toluol und Mischungen aus Methanol und Aceton resultierten in schlechteren Ausbeuten als in der Originalvorschrift angegeben.

Dichlormethan, Aceton und eine Mischung daraus eigneten sich als alternative Lösungsmittel und lieferten vergleichbare Ergebnisse an Ausbeuten. Die Verwendung von Tetrahydrofuran erlaubte eine leichte Steigerung der Ausbeuten. Das Lösungsmittel der Wahl war Acetonitril, durch welches das Produkt in Ausbeuten bis 30 % in sehr guten Reinheiten synthetisiert wurde.

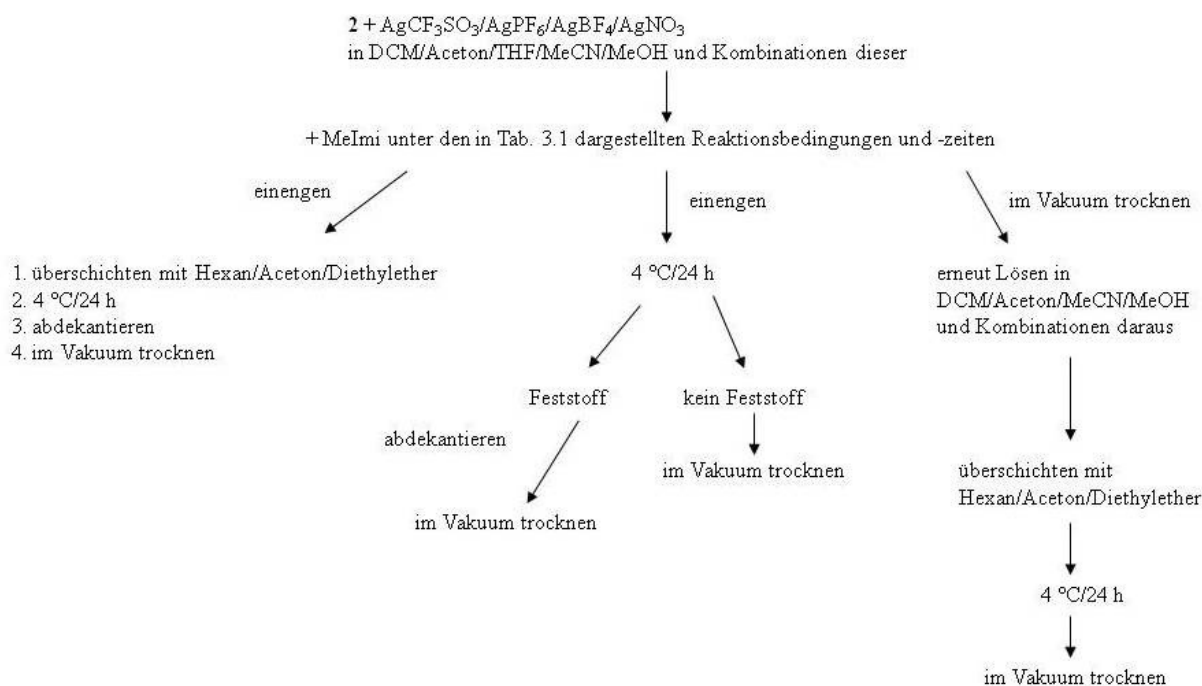
Zusätzlich zur Originalvorschrift wurden drei weitere Varianten (s. Schema 1, S. 153) mit Verbindung **2** als Edukt ausgearbeitet, die zur Steigerung der Ausbeute von **3** beitragen sollten:

Bei Methode A wurde zuerst das Bromid an C1 der Glucose mit Silber(I)oxid gefällt, dann über Celit filtriert, das Lösungsmittel entfernt, Methylimidazol in Acetonitril hinzugegeben und unter leichtem Erwärmen für 24 Stunden zur Reaktion gebracht. Danach wurde mit

kaltem Aceton gewaschen und der ausgefallene Feststoff abfiltriert, was nicht zur Isolation des Produktes führte.

Methode B bediente sich der Verwendung von Silbernitrat als Fällungsreagenz und die Reaktanden wurden in Aceton gelöst. Die Überlegung war, eine aktive Zwischenstufe, die entweder mit einer positiven Ladung oder mit einem koordinierten Lösungsmittelmolekül an C1 der Glucose vorliegt, zu schaffen, um die folgende Umsetzung mit Methylimidazol zu erleichtern. Beide Methoden eigneten sich nicht dazu.

Deshalb ist noch eine dritte Variante in Betracht gezogen worden, bei der weiterhin das Bromid gefällt, jedoch nicht über Celit filtriert, sondern direkt mit Methylimidazol umgesetzt wurde, um so der potentiellen Bildung einer Zwischenstufe entgegenzuwirken. Dafür sind neben Silber(I)oxid auch Silbernitrat, Silbertetrafluoroborat, Silberhexafluorophosphat und Silbertriflat benutzt und die jeweiligen Produkte mit der oben genannten Aufarbeitungsmethode isoliert worden. Auch diese Versuche lieferten nicht das gewünschte Produkt.



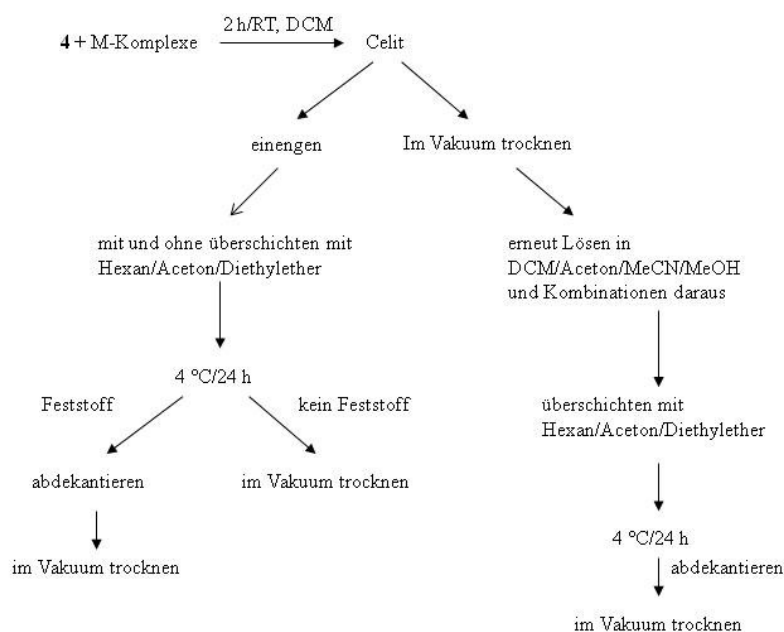
Schema 1: Darstellung der Methoden zur Herstellung des Precursors 3

Daraufhin wurden weitere Modifikationen im Hinblick auf die Reaktionsbedingungen, -schritte und -zeiten, Reihenfolge der Reaktionsschritte, Wahl der Lösungsmittel oder jeglicher Kombinationen dessen, sowie der Aufarbeitungsmethoden vorgenommen.

Diese schlossen die Verwendung von Kopplungsreagenzien ein, was keine Verbesserung der Ausbeuten zur Folge hatte.

Keine der untersuchten Varianten bot die Möglichkeit die in der Literatur genannte Ausbeute zu optimieren.

Für die anschließenden Koordinationen mit den Metallkomplexen  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymol})]_2$  **5**,  $[\text{RhCl}_2(\text{cp}^*)]_2$  **6**,  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  **7**,  $[\text{AuCl}(\text{SMe})_2]/[\text{AuCl}(\text{tht})]$  **8**,  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$  **9** und  $\text{Ag}_2\text{O}$  **4** wurden ebenfalls unterschiedliche Routen entwickelt, um möglichst differenzierte NMR Spektren, hohe Ausbeuten und Reinheiten, sowie potentielle Kristallbildung zu gewährleisten. Der Glucose-NHC-Komplex **4** wurde durch direkte Umsetzung von **3** mit Silber(I)oxid in Dichlormethan bei Raumtemperatur nach vier Stunden Reaktionszeit, Filtration über Celit und Trocknung im Hochvakuum als graues Pulver mit einer Ausbeute von 80 % erhalten. Zur Koordination der anderen Metallkomplexe wird Silber(I)oxid als Fällungsreagenz benötigt, um einerseits das Bromid an C1 der Glucose zu entfernen, andererseits um die Metallkomplexdimere zu aktivieren.

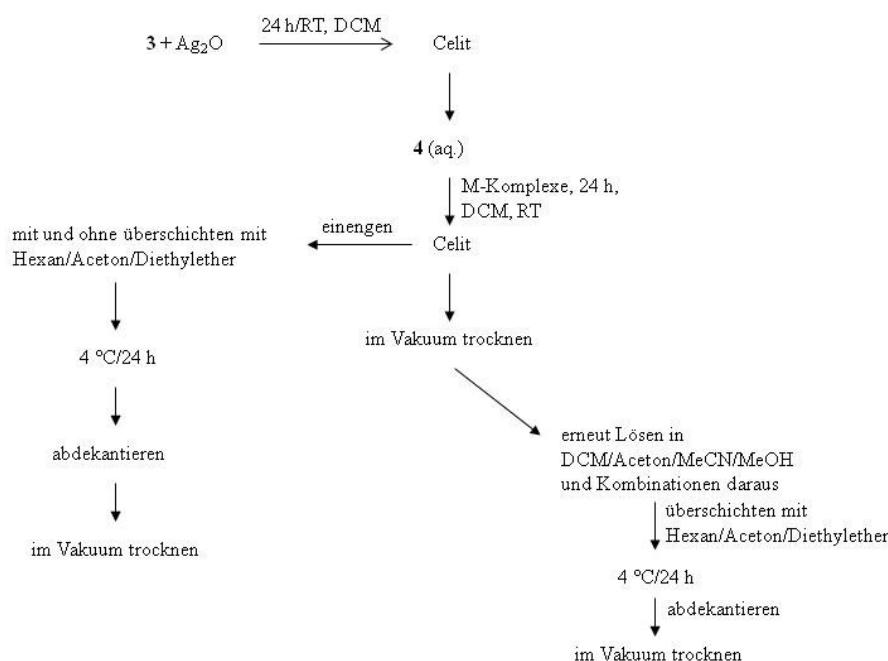


Schema 2: Route 1 zur Darstellung der Glucose-NHC-Metallkomplexe **5-9**

Wie in Schema 2 dargestellt, wurde bei Route 1 nach Koordination der Metallkomplexe mit **4** anschließend über Celit filtriert, entweder das Lösungsmittel entfernt oder die Reaktionslösung eingengt, daraus ein Feststoff isoliert oder das Lösungsmittel komplett

entfernt und mit verschiedenen Aufarbeitungsmethoden versucht aus dem erhaltenen Rückstand die jeweiligen Produkte in reiner Form zu gewinnen. Für keinen der Ansätze auf den beiden Wegen konnten die Zielverbindungen erhalten werden.

Bei Route 2 wurde nun ausgehend von Verbindung **3** zuerst das an C1 gebundene Brom mittels Silber(I)oxid bei Raumtemperatur gefällt und nach Entfernung von Silberbromid die Reaktionslösung, ohne vorherige Isolation von **4**, bis zur Trockene eingengt. Nach erneutem Suspendieren in Dichlormethan wurde direkt mit dem jeweiligen Metallkomplex versetzt und für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht.



Schema 3: Route 2 zur Darstellung der Glucose-NHC-Metallkomplexe **5-9**

Nach Filtration wurde ebenfalls versucht durch verschiedene Lösungsmittelkombinationen die Produkte in reiner Form zu isolieren. Allerdings ergab auch diese Variante der Reaktionsführung keine Verbesserung im Vergleich zu Route 1.

Route 3 bediente sich einer Eintopfsynthese (vgl. Kap. 3.1.3., Abb. 3.1.3.5.1, S. 61), das heißt die benötigten Edukte wurden zusammen in Lösung zur Reaktion gebracht und erst nach beendeter Umsetzung die Reaktionslösung filtriert und aufgearbeitet. Dazu wurde **3** mit

Silber(I)oxid für eine Stunde bei Raumtemperatur in Dichlormethan versetzt, dann der entsprechende Metallkomplex zugegeben und für weitere 24 Stunden reagieren gelassen bevor filtriert, erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether oder Hexan überschichtet wurde. Nach Aufbewahrung bei 4 °C für 24 Stunden wurde abdekantiert und der Rückstand getrocknet.

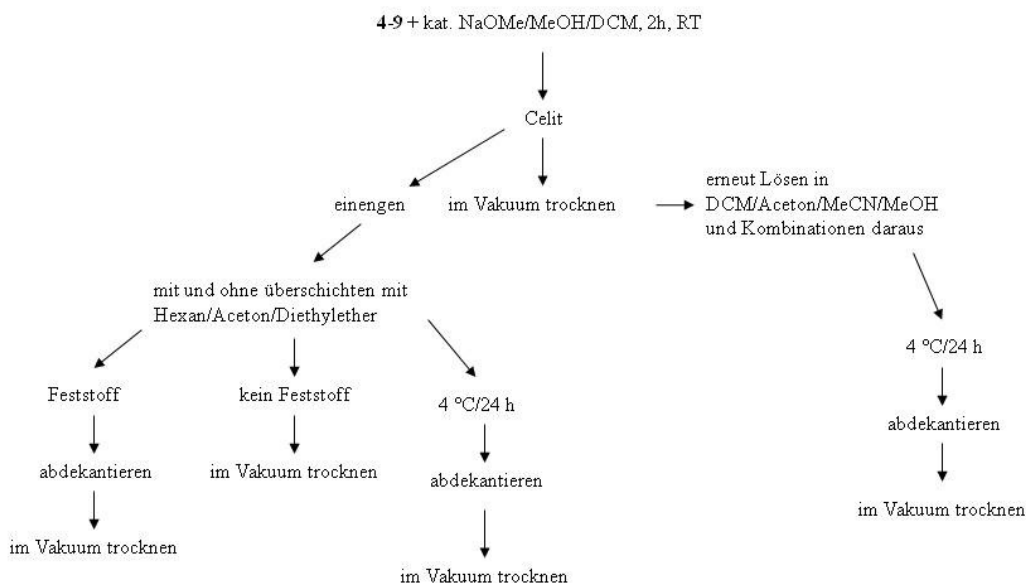
Route 3 erwies sich als die optimierte Version zur Synthese aller gewünschten Glucose-NHC-Metallkomplexe **4-9** und erlaubte deren Isolation in hohen Ausbeuten mit hoher Reinheit.

Dabei wurde lediglich Komplex **5** nicht als Feststoff isoliert und Komplex **9** bereitete im Hinblick auf seine Ausbeuten Schwierigkeiten, was auf seine Luft- bzw. Temperaturempfindlichkeit zurückzuführen ist. Die Komplexe wurden weitestgehend spektroskopisch vollständig charakterisiert. Für **6** konnte zudem die Festkörperstruktur durch Röntgenbeugung an Einkristallen näher untersucht werden.

Die Komplexe **7, 8** und **9** wiesen die Besonderheit auf, dass sie mittels Route 1 und Route 3 in denselben Ausbeuten und Reinheiten gewonnen werden konnten, wobei sich **8** durch eine sehr spezielle Reaktivität hinsichtlich seiner flexiblen Synthese auszeichnete.

Mit erfolgreicher Umsetzung der Verbindungen ist es gelungen eine neue Klasse acetylgeschützter Glucose-NHC-Verbindungen zu erhalten, die Potential in Bezug auf Strukturvariation, Erhöhung der Ausbeuten, weitere Koordinierung komplexerer Moleküle und Folgereaktionen besitzen. Dies eröffnet ein neues Feld in der metallorganischen Chemie bzw. Koordinationschemie, sowie auch fächerübergreifender Kombinationen mit potentieller, medizinischer Anwendbarkeit.

Die Entfernung der Acetylschutzgruppen erfolgte über vier unterschiedliche Routen. Bei der ersten Route wurden die jeweiligen geschützten Komplexe **4-9** mit Natriummethoxid in Methanol und/oder einem Gemisch aus Methanol und Dichlormethan für zwei bis 24 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht und dann aufgearbeitet (s. Schema 4, S. 157). Diese Variante war nicht zielführend.



Schema 4: Route 1 zur Darstellung der entschützten Glucose-NHC-Komplexe **4e-9e**

Separates Lösen der Reaktanden und anschließendes Zusammengeben, sowie Zutropfen der NaOMe/MeOH-Lösung führte auch nicht zur Isolierung der Produkte.

Bei Route 2 (s. Kap. 3.1.4., Abb. 3.1.4.2.1, S. 64) wurde ausgehend von **3** zuerst versucht die Schutzgruppen mit Natriummethoxid in Methanol bei Raumtemperatur und einer Stunde Reaktionszeit zu entfernen, dann das Bromid auszufällen (+ Ag<sub>2</sub>O, 24 h, RT) und über Celit abzutrennen. Danach wurden die Metallkomplexe hinzugegeben (24 h, RT). Nach Filtration, Trocknen und erneutem Lösen des Rückstandes in Methanol, Überschichten mit Diethylether und Aufbewahrung bei 4 °C für 24 Stunden, konnten die Verbindungen **4e**, **8e** und **9e** in guter bis mäßiger Ausbeute (86 % **4e**, 50 % **8e**, 55 % **9e**) als sehr luftempfindliche, hygroskopische Pulver isoliert werden. Verbindung **8e** wies die Besonderheit auf, dass sie mit Route 2 und Route 4, welche im Folgenden noch erläutert wird, hergestellt werden konnte.

Da sich bei den Synthesen der Glucose-NHC-Metallkomplexe die Eintopfsynthese bereits als äußerst effektive Methode auszeichnete, wurde diese auch für die Entschützreaktionen angewendet (Route 3; s. Kap. 3.1.4., Abb. 3.1.4.3.1, S. 72). Im ersten Schritt wurde **3** für eine

Stunde mit Natriummethoxid in Methanol für eine Stunde bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht, dann Silber(I)oxid hinzugefügt, die Reaktionsmischung weitere 24 Stunden reagieren gelassen, anschließend nochmals 24 Stunden mit den Metallkomplexen und dann filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Trocknung des Rückstandes wurde dieser erneut in Methanol gelöst, mit Diethylether überschichtet, die Lösung für 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt, abdekantiert und getrocknet. Mit dieser Route konnte keine der entschützten Verbindungen erhalten werden.

Für Route 4 (s. Kap. 3.1.4., Abb. 3.1.4.4.1, S. 73) wurde von der Möglichkeit Gebrauch gemacht zunächst **4e** zu isolieren und dies als Edukt zu nutzen, um durch direkte Zugabe der Metallkomplexe die äquivalenten Produkte **5e-9e** herzustellen. Dabei wurde nach Filtration verfahren wie zuvor beschrieben.

Nach Durchführung der Reaktion zeigten **5e** und **7e** in beiden NMR Spektren nur die Signale der ungeschützten Glucose und des Methylimidazols. Für **6e** wurden zusätzlich Peaks für den Cyclopentadienylliganden beobachtet. In allen Fällen waren die Peaks der Acetylschutzgruppen im höheren Feld bei ca. 20 ppm und im tiefen Feld bei ca. 170 ppm verschwunden, was auf eine erfolgreiche Entschützung hindeutet. Jedoch fehlten bei allen Komplexen die charakteristischen Signale für die gelungene Koordination des Carbenkohlenstoffatoms des Methylimidazols mit den Metallkomplexen, was zeigt, dass die Koordination der Metalle misslang.

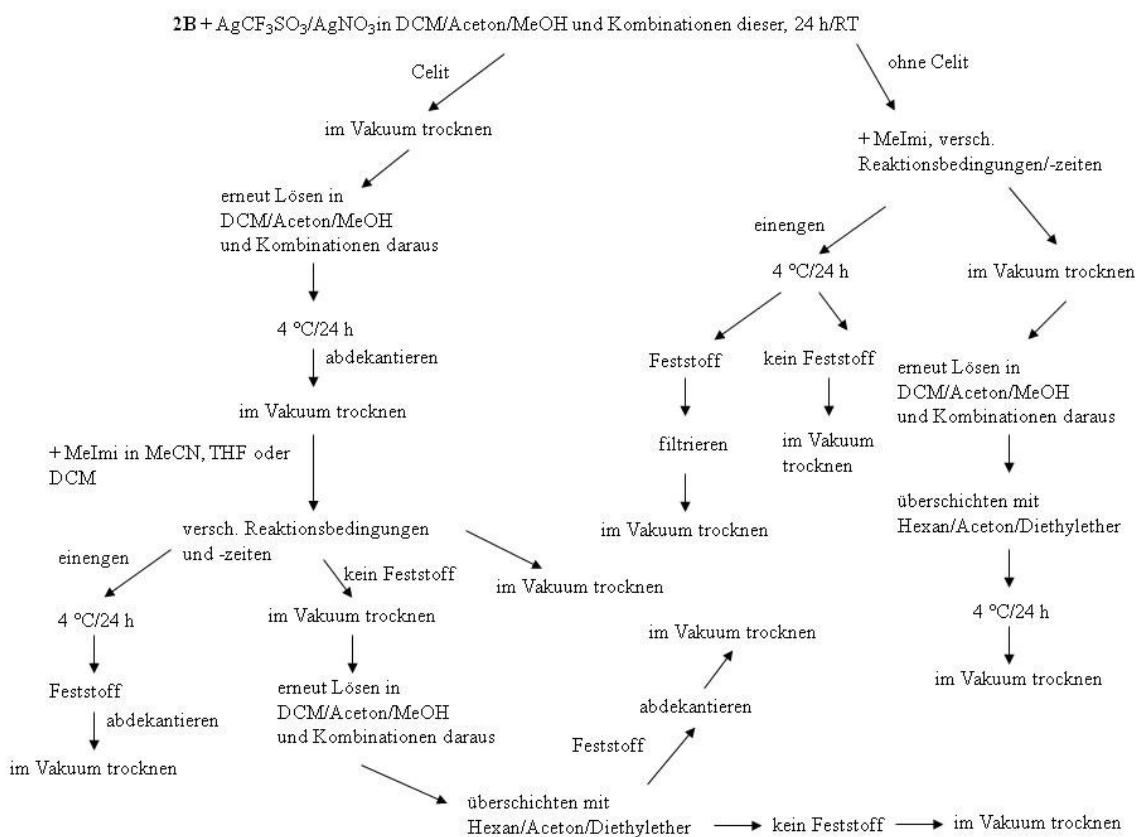
Weitere Experimente mit Kaliumcarbonat und Triethylamin als alternative Basen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen und mit unterschiedlichen Lösungsmitteln nach den in den anderen Routen beschriebenen Methoden, erlaubten keine Isolierung der Zielprodukte.

Weitere Versuche (Route 5) wurden ausgehend von **2** als Edukt unternommen, welches mit Silbernitrat oder Silbertriflat und Methylimidazol in Acetonitril für 24 Stunden bei 50 °C zur Reaktion gebracht, anschließend filtriert, erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, nach einigen Stunden abdekantiert und getrocknet wurde, sodass **3** als Nitratsalz bzw. Triflatsalz isoliert würde. Dann erst folgte die Entschützreaktion unter Verwendung von Kaliumcyanid bei Raumtemperatur in einer Zeit von zwanzig Minuten. Aber diese Vorschrift lieferte keineswegs das gewünschte Produkt. Auch Modifikationen der Reaktionszeiten boten keine Alternative.

Die Synthese der benzoylgeschützten Glucose-NHC-Komplexe verlief analog zu der der acetylierten Komplexe. Der benötigte Precursor **3B** konnte über diesen Weg nicht als



Bromidsalz isoliert werden. Deshalb wurden unterschiedliche Methoden unter Verwendung der Silbersalze Silbernitrat und Silbertriflat zur Isolation des Precursors durchgeführt. Verschiedene Lösungsmittel/-kombinationen, mit und ohne Filtration über Celit, unterschiedliche Reihenfolge der Reaktionsschritte, mit und ohne Umkristallisationen und die Verwendung diverser Reaktionsbedingungen sind dafür herangezogen worden (s. Schema 5).



Schema 5: Darstellung der Methoden zur Synthese eines geeigneten Precursors ausgehend von **2B**

Das Nitratsalz **3BN** der benzoylgeschützten NHC-Glucose konnte dabei mittels Suspendieren von **2B** in Dichlormethan, Versetzen mit Silbernitrat für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss, Filtration über Celit, Entfernung des Lösungsmittel, erneutem Suspendieren in Dichlormethan, Überschichten mit Hexan, Lagerung bei 4 °C für 24 Stunden, Abdekantieren, kurzem Trocknen, Zugabe von Methylimidazol in Dichlormethan, Erhitzen für zwei Stunden, Einengen, Aufbewahrung für 24 Stunden bei 4 °C, Entfernung der Lösungsmittel und Trocknen im Hochvakuum, gewonnen werden. Das Triflatsalz **3BT** wurde durch Suspendieren der Verbindung **2B** in Dichlormethan, für 24 Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur mit Silbertriflat versetzen, über Celit filtrieren, das Lösungsmittel entfernen, in THF lösen, mit Methylimidazol versetzen und für mehrere Tage

bei Raumtemperatur reagieren lassen, das Lösungsmittel entfernen, in wenig Dichlormethan suspendieren, mit Diethylether überschichten, bei 4 °C für 24 Stunden lagern, abdekantieren und im Hochvakuum trocken, isoliert.

Die Synthesen von Methylimidazoliumsalzen von acetylgeschützter und benzoylgeschützter Glucose gestalteten sich als äußerst schwierig und besitzen noch großes Potential zur Optimierung, insbesondere in Bezug auf die Reproduzierbarkeit. Jedoch konnte mit den beiden Verbindungen **3BT** und **3BN** die Generierung einer neuartigen Substanzklasse auf den Weg gebracht werden.

Für die Synthese eines Fructosederivates mit Ethylbromid als Spacer (**2F1**) ist durch Anwendung der für die Herstellung von acetylierten Glucose-NHC-Verbindungen entwickelten Eintopfsynthese eine signifikante Steigerung der Ausbeute um 14 % auf 99 %, sowie eine erleichterte Zugänglichkeit des Produktes, erzielt worden. Das Zwischenprodukt **1F1** ist in Form durchsichtiger Kristalle, welche röntgenkristallographisch untersucht wurden, erfolgreich erhalten worden. Die Methode zur Isolation des Precursors **3F1** konnte durch Anpassung der Reaktionsbedingungen und -zeiten und Aufarbeitungsmethode ebenfalls optimiert werden.

Die Koordination von Silber(I)oxid erfolgte auch nach den bereits beschriebenen Verfahren und lieferte den neuartigen Fructose-NHC-Silberbromidkomplex **4F1**.

Der analoge Fructose-NHC-Precursor (**3F2**), welcher Ethylchlorid als Spacer beinhaltete, wurde durch ähnliche Reaktion mit einer Ausbeute von 90 % isoliert. Unter Verwendung derselben Reaktionsbedingungen wie bei der Synthese von **3**, ist eine weitere, neue Verbindungsklasse geschaffen worden.

Das Einführen eines Spacers, um die Ausbeuten zu erhöhen, sowie die Koordination mit verschiedenen Metallkomplexen zu erleichtern, erbrachte keine Vorteile. Im Gegenteil erschwerte es sogar die Aufarbeitung und Isolierung des Methylimidazoliumsalzes, welches als Precursor für die folgenden Reaktionsschritte essentiell ist.

Mit der Eintopfsynthese für die Herstellung von **2F1** ist es gelungen eine bekannte Reaktion für die schnelle und effiziente Herstellung der acetylierten und gleichzeitig am anomeren Kohlenstoffatom mit Brom substituierten Glucose auf ihr Strukturisomer, die Fructose, zu übertragen. Diese Methode war bisher nicht existent und liefert einen neuen, interessanten Ansatz mit weiteren Möglichkeiten zur Ausarbeitung.

Die bereits beschriebene, bekannte Eintopfsynthese für das acetylierte, an C1 bromierte Glucosederivat wurde auch so angewendet, dass schnell und effizient die Herstellung eines acetylierten und gleichzeitig am anomeren Kohlenstoffatom mit Brom substituierten Disaccharids **2M** durchgeführt werden konnte, die bisher in dieser Form nicht existierte. Die Anwendung der Methode für die Synthese von **3** ermöglichte die Isolation von **3M** mit einer Ausbeute von 75 %.

Auch die erfolgreiche Modifikation des Reaktionsweges zur Herstellung alternativer Methylimidazoliumsalze mit verschiedenen Gegenionen lieferte die neuartigen Verbindungen **3MN** und **3MP**. Dazu wurde für die Synthese von **3MN** zuerst das Bromid an C1 von **2M** unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gefällt, über Celit abgetrennt, der Rückstand erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Hexan überschichtet, bei 4 °C für 24 Stunden aufbewahrt, abdekantiert und getrocknet. Daraufhin folgte die Zugabe von Methylimidazol und Reaktion in Dichlormethan für sieben Tage bei Raumtemperatur, dann wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand wieder in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, bei 4°C für 24 Stunden aufbewahrt, abdekantiert und schließlich getrocknet.

Bei der Synthese von **3MP** wurde anders verfahren. Hier ist zuerst das Silbersalz  $\text{AgPF}_6$  in Dichlormethan für eine Stunde mit **2M** bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht, dann Methylimidazol hinzugegeben und für weitere 24 Stunden reagieren gelassen worden, bevor die Reaktionslösung über Celit filtriert wurde. Anschließend ist der Rückstand erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, bei 4 °C für 24 Stunden aufbewahrt, abdekantiert und letztlich getrocknet worden. Die NMR Spektren waren hier jedoch nicht aussagekräftig genug, um eine explizite Zuordnung vornehmen zu können.

Dadurch konnten drei neue Disaccharidprecursoren in Form eines Salzes synthetisiert werden, deren weitere Reaktionen bezüglich der Koordination mit Metallkomplexen noch viele Variationen im Hinblick auf Optimierung der Umsetzungen offen lässt (Reaktionsbedingungen/-zeiten, Aufarbeitung). Zudem wäre es wünschenswert die Verbindungen für eine Strukturaufklärung zu kristallisieren, um so zielgerichteter an der Optimierung arbeiten zu können.

Außerdem konnte mit der Synthese von **3MP** gezeigt werden, dass es möglich ist, das Gegenion zu variieren. Ein geeignetes Verfahren zum Erhalt von differenzierteren Spektren blieb jedoch noch aus.

Die Klasse der Glucosesuccinimide/-hydroxylamine und Maltosesuccinimide/-hydroxylamine lieferte keine neuen Erkenntnisse, da bereits die benötigten Vorstufen **1GHA** und **2MHA** experimentell nicht zugänglich waren. Lediglich die Umsetzungen zu den entsprechenden Succinimiden **1GS** und **2MS** verliefen erfolgreich. Es ist nicht ersichtlich, was zu einer mangelnden Reproduktion geführt haben könnte.

Die Synthese des monophosphorylierten Precursors **GFP** gestaltete sich nicht so praktikabel wie in der Literatur angegeben und es war dieser auch nicht zu entnehmen, ob ein Feststoff isoliert worden ist. So führten verschiedenste Methoden zur Aufreinigung von fraktioniertem Säulen bis hin zu mehrmaliger Umrkristallisation mit Ethanol, schließlich zum Produkt in Form eines grünlichen Harzes. Das Ziel war, verschiedene Goldkomplexe über das Phosphoratom mit der Furanose zu verknüpfen. Hier wurde nun auch Methodenoptimierung betrieben und schließlich konnte das Derivat **GPA** aus der Reaktion von **GFP** mit Silberhexafluorophosphat und  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$  in THF/MeCN bei Raumtemperatur nach 24 Stunden Reaktionszeit isoliert werden. Üblicherweise werden Basen verwendet, um Metallkomplexe mit phosphingeschützten Sacchariden umzusetzen, was jedoch zu keinem Produkt führte, weshalb die genannte Variante mit dem Silbersalz Anwendung fand.

Auch beim diphosphorylierten Precursor **GDP** gab es keine Angaben zur Entstehung eines Feststoffs und die Synthese sollte relativ simpel ablaufen. Eben genannte Umkristallisationsmethoden wie bei **GFP** wurden in verschiedenen Varianten angewendet. Dabei wurden insbesondere Verfahren, die zur Isolation der acetylgeschützten Precursoren schon verwendet wurden, eingesetzt.

Koordinierungsversuche von Goldkomplexen blieben ohne Erfolg. Bei den Experimenten zur Umsetzung von **GDP** mit Palladium-bis(benzonitril) sind unterschiedliche Ansätze miteinander kombiniert worden bis schließlich durch eine Eintopfsynthese unter Einsatz von Silberhexafluorophosphat in THF/MeCN bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 24 Stunden, gefolgt von Filtration über Celit und der bereits beschriebenen Aufarbeitungsmethoden mittels erneutem Lösen, Überschichten, der Lagerung bei 4 °C und Trocknung, das Produkt **GDPPD** isoliert und mittels NMR-Spektroskopie und einer Elementaranalyse charakterisiert wurde.

Eine Koordination mit  $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$  unter denselben Bedingungen kann nicht eindeutig belegt werden. Die NMR Spektren weisen durch vereinzelte Peaks darauf hin, dass die Edukte im Reaktionsgemisch vorhanden sind, jedoch fehlen auch einige Signale.

Die Nucleosidderivate **BrAd**, **TAd**, **GBrAd** und **GTAd** konnten nach Literaturvorschrift nahezu in quantitativen Ausbeuten synthetisiert werden.

Koordinationsexperimente von **TAd** mit  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$  führten zu keinem Ergebnis, was die Vermutung nahelegte, dass der ungeschützte Furanoserest die Reaktion negativ beeinflusst. So zeigten auch Koordinationsversuche mit  $[\text{AuCl}(\text{SMe})_2]$  und  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$  unter Variation der Reaktionsbedingungen keine Umsetzung zu den Zielverbindungen. Für **GTAd** lässt sich durch Vorlegen von **GTAd** in Acetonitril mit katalytischen Mengen Ammoniak und anschließender Zugabe des Goldkomplexes erfolgreich das neue Produkt **GTAdA** synthetisieren. **GTAdA** wurde mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert.

Das Einführen einer Isocyanideinheit an C2 des Glucosederivates Glucosaminhydrochlorid bzw. an deren acetylgeschütztes Derivat erwies sich als experimentell nicht durchführbar und lieferte keine neuen Erkenntnisse, da bereits die benötigte Vorstufe nicht isoliert werden konnte. Hier wurden sehr viele Modifikationen im Hinblick auf Bedingungen, Reihenfolge der Zugabe der Edukte, Lösungsmittel und Aktivierungsreagenzien vorgenommen, die jedoch nicht zum gewünschten Produkt führten.

Die Überlegung die Verknüpfung über das Einführen einer Amideinheit das Isocyanid leichter zugänglich zu machen, führten ebenfalls nicht zum Erfolg.

Die Chemie der Kohlenhydrate, der *N*-heterocyclischen Carbene und generell der Naturstoffe und ihrer Derivate, bietet ein breites Spektrum an Strukturvielfalt, der Funktionalisierung und der Modifikation, die eine hohe Variabilität an Möglichkeiten der expliziten Abstimmung für spezifische Anwendbarkeit eröffnen. Jedoch stellt genau das die besondere Herausforderung dar, d.h. mehrere Disziplinen so zu vereinen, dass das gewünschte Produkt entsteht. Dies bedarf weiterer Erforschung im Hinblick auf die Reaktivität von Sacchariden gegenüber (metall)organischer Verbindungen und der zugehörigen, adäquaten Funktionalisierung, um konstante, experimentelle Realisierbarkeit erzielen zu können.

Denn es wäre einerseits wünschenswert die Verbindungen zu kristallisieren, um einen besseren Einblick in ihre Struktur zu erhalten, andererseits um dadurch die Handhabung zu erleichtern. Außerdem würde eine Aufklärung der Struktur bessere Möglichkeiten bieten gezielt strukturelle Modifikationen für den gewünschten Anwendungsbereich vorzunehmen.

In dieser Arbeit wurden die ersten Schritte hin zu alternativen Synthesewegen und -ansätzen entwickelt und teilweise auch optimiert, sodass eine Reihe neuartiger Naturstoff-

Metallkomplexderivate isoliert werden konnte. Dies leistet möglicherweise einen kleinen Beitrag dazu des Öfteren verschiedene Fragestellungen interdisziplinär zu betrachten und somit neue Impulse auszulösen.

## **Experimenteller Teil**

### **Allgemeine Angaben**

Die verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel wurden entweder gekauft oder lagen im Arbeitskreis vor. Alle Chemikalien wurden ohne weitere Behandlung verwendet.

### **NMR-Spektroskopie**

Die Messung der NMR Spektren erfolgte mit einem Bruker Avance III 600 (600 MHz), sowie mit einem Bruker Avance 400 (400 MHz). Die chemische Verschiebung  $\delta$  wird in ppm, bezogen auf das jeweils verwendete Lösungsmittel als internen Standard, angegeben. Die Multiplizität der Signale wird durch die Symbole s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), dd (Dublett von Dubletts), dt (Dublett von Triplets), td (Triplett von Dubletts), m (Multipllett), angegeben. Um die Zuordnung zu verdeutlichen, wurden die Positionen der Atome nummeriert. Diese Nummerierung stimmt nicht unbedingt mit der IUPAC-Nomenklatur überein.

### **Massenspektrometrie**

Die ESI-Massenspektren wurden an einem micrOTOF von Bruker der Serie Agilent 1100 im positiven Modus gemessen. Die Messungen erfolgten mit einem Gradienten von 90 % Wasser/ 10 % Acetonitril über eine Direkteinspritzung.

Dies gilt für die LC-MS Messungen genauso wie für die Untersuchungen mittels Flowinjection. Der dabei zu messende Bereich wurde der Molmasse der entsprechenden Substanz angepasst. Die Auswertungen erfolgten mit Bruker Daltonics micrOTOF control Version 2.2 (Build 23) und Bruker Daltonics HyStar Version 3.2 (Build 44).

### **Röntgenkristallographie**

Die Röntgenbeugungsanalyse wurde bei tiefen Temperaturen mit einem Oxford Diffraction Gemini E Ultra Diffraktometer [Mo-K $\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ )], ausgestattet mit einem EOS CCD Flächendetektor und einem Vier-Kreis-Kappa-Goniometer, durchgeführt. Datenintegration, Skalierung und empirische Absorptionkorrektur wurden mit dem Programm

CrysAlis Pro <sup>[293]</sup> vorgenommen. Die Strukturlösung erfolgte mit Patterson oder direkten Methoden und wurde nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F2 verfeinert. Alle Atome außer den Wasserstoffatomen wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatomlagen wurden aus der Geometrie der Umgebung berechnet und bei jedem Verfeinerungszyklus neu angepasst. Alle Berechnungen wurden mit dem Programm Olex2 ausgewertet. <sup>[294]</sup> Alle Daten zu den Kristallstrukturen befinden sich im Anhang.

### **Säulenchromatographie**

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 40-63 µm der Firma VWR Chemicals genutzt.

### **Elementaranalyse**

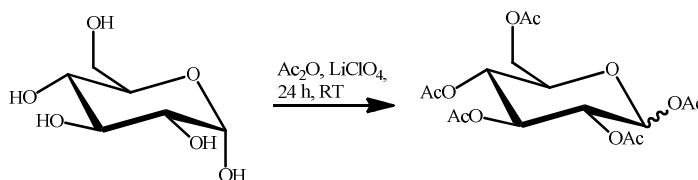
Die Elementaranalysen wurden an der TU Dortmund von Markus Hüffner an einem Leco (Leco CHNS-932 und O-Analysator VTF-900) durchgeführt. Die Probe wird auf einer Mikrowaage von Sartorius in Zinnkapseln im Bereich von ca. 0,5 – 2,5 mg genau eingewogen. Es können sowohl Feststoffe als auch Flüssigkeiten analysiert werden. Nach dem Verschließen der Zinnkapsel wird die Probe so dem automatischen Probengeber zugeführt und im weiteren Verlauf in einem auf 1000 °C beheizten Oxidationsreaktor unter Anwesenheit eines Katalysators im Sauerstoffstrom verbrannt. Die entstehenden Verbrennungsgase CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O und NO<sub>x</sub> werden mit dem Trägergas Helium zum Reduktionsrohr geleitet. Hier wird NO<sub>x</sub> zu N<sub>2</sub> am 650 °C heißen Kupfer reduziert und überschüssiger Sauerstoff gebunden. Die Messung von CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O erfolgt über selektive IR-Detektoren. Nach deren Absorption wird der Stickstoffanteil über einen Wärmeleitfähigkeitsdetektor ermittelt. Die Sauerstoffbestimmung erfolgt separat im VTF-900 Pyrolyseofen, der unmittelbar neben dem Hauptgerät CHNS-932 aufgestellt ist und mit diesem verbunden wird. Die ebenfalls in Zinnkapseln eingewogenen Proben werden über den o.g. Probengeber in das auf 1350 °C aufgeheizte Pyrolyserohr eingebracht. Der gebundene Sauerstoff wird hier am Kohlekontakt zu CO umgewandelt, welches dann im Oxidationsreaktor des Hauptgerätes zu CO<sub>2</sub> aufoxidiert wird. Die weitere Bestimmung erfolgt dann in der o.g. IR-Messzelle für CO<sub>2</sub>. Die Kalibrierung des Gerätes erfolgt für alle vier Elemente über speziell dafür geeignete Standardsubstanzen, die jeweils nach den theoretischen Prozentgehalten der Proben ausgewählt werden.



## Synthesen

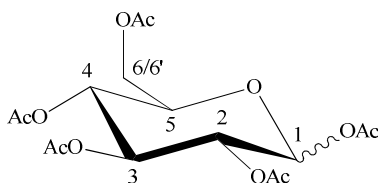
### 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl- $\alpha/\beta$ -Glucopyranose (1)

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub> M = 390.34 g/mol



In einem 1 L Erlenmeyerkolben wurden zu 5.9 g (55 mmol) Lithiumperchlorat und 20 g (111 mmol)  $\alpha$ -D-Glucose 55 mL (583 mmol) Essigsäureanhydrid gegeben und für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Als die Reaktion abgekühlt war und die Lösung klar, wurde das Gemisch sehr langsam unter starkem Rühren zu 500 mL eiskalter Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben (48.9 g in 500 mL H<sub>2</sub>O). Es entstand ein zäher Brei, der über Nacht stehen gelassen wurde und aushärtete. Der Feststoff wurde dreimal mit 50 ml eiskaltem Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

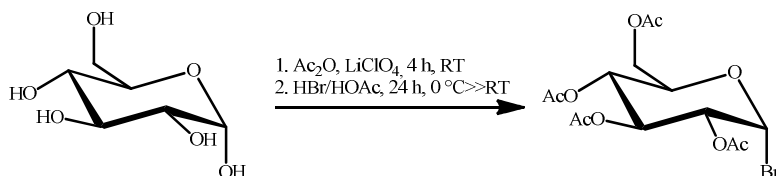
Ausbeute: 72 % eines weißen Feststoffs



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 6.33 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, H1  $\beta$ ), 5.72 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H1  $\alpha$ ), 5.44-5.50 (m, 1H, H4), 5.25 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, H3), 5.07-5.17 (m, 1H, H2), 4.25-4.27 (ddt,  $J$  = 12.6, 8.4, 4.4 Hz, 2H, H6/6'), 4.07-4.15 (m, 1H, H5), 2.08/2.04/2.02/2.01 (s, 15H, 5xCH<sub>3</sub> OAc)

## 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -Bromoglucopyranose (2)

$C_{14}H_{19}O_9Br$  M = 411.2 g/mol

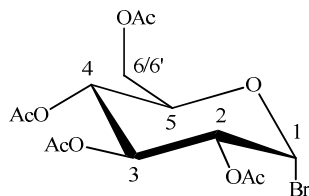


Eintopfsynthese:

Es wurden 20 g (111 mmol)  $\alpha$ -D-Glucose mit 5.9 g (55 mmol) Lithiumperchlorat und 55 ml (583 mmol) Essigsäureanhydrid so lange gerührt bis alle Edukte gelöst sind. Dann wurde auf  $0^\circ C$  gekühlt, 84 mL (345 mmol)  $HBr/HOAc$  hinzugefügt und für 24 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf ca. 160 g Eis gegeben, dreimal mit 80 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 50 mL kalter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 50 mL gesättigter Natriumchloridlösung. Danach wurde über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 82 % eines weißen Feststoffs

Der Feststoff ist im Kühlschrank und vor Licht geschützt aufzubewahren

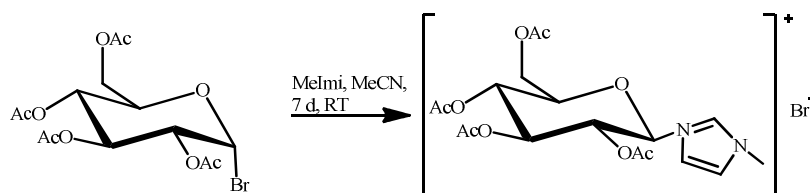


$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.61 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, H1  $\beta$ ), 5.56 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H4), 5.12-5.20 (m, 1H, H3), 4.84 (dd,  $J = 10.0$ , 4.1 Hz, 1H  $J = 10.0$ , 4.1 Hz, 1H, H2), 4.27-4.36 (m, 2H, H6/6'), 4.11-4.16 (m, 1H, H5), 2.1/2.05/2.04 (s, 12H, 4x $CH_3$ )

$^{13}C$ -NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.57/169.92/169.86/169.54 (4x $C=O$  OAc), 86.68 (C1), 72.25 (C5), 70.70 (C3), 70.28 (C2), 67.30 (C4), 61.07 (C6), 20.73/20.71/20.68/20.62 (4x $CH_3$  OAc)

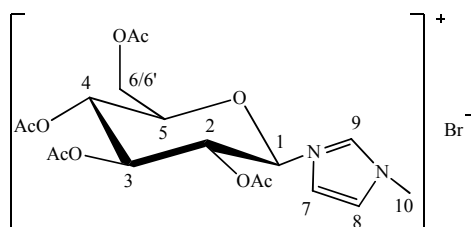
### 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -Glucopyranosyl)imidazoliumbromid (3)

$C_{18}H_{25}N_2O_9Br$  M = 493.3 g/mol



Es wurden 6.6 g (16 mmol) 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Bromoglucopyranose in ca. 2 mL Acetonitril gelöst, 1.3 g (16 mmol; 1.3 ml) 1-Methylimidazol hinzugefügt und für sieben Tage rühren gelassen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rest im Hochvakuum getrocknet. Danach wurde mit kaltem Aceton gewaschen, abgenutscht und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 30 % eines beigen Feststoffs



$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

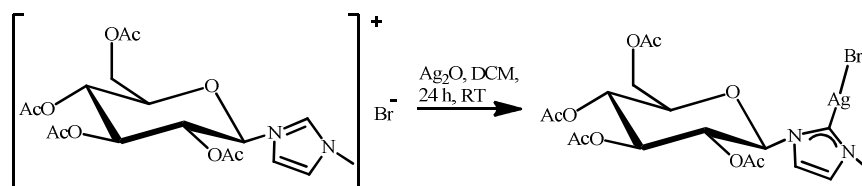
$\delta$  [ppm] = 11.14 (s, H9), 7.53 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H7), 7.29 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H8), 6.60 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H, H1  $\beta$ ), 5.46 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, H3), 5.26 (dt,  $J$  = 27.0, 9.5 Hz, 2H, H2/H4), 4.27-4.36 (m, 2H, H6/6'), 4.16 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 4H H5/CH<sub>3</sub> MeImi), 2.00/2.05/2.06/2.08 (s, 12H, 4xCH<sub>3</sub> OAc)

$^{13}C$ -NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 170.54/170.00/169.63/169.56 (4xC=O OAc), 138.63 (C7), 123.86 (C9), 119.50 (C8), 83.94 (C1), 75.10 (C5), 72.53 (C3), 70.44 (C2), 67.53 (C4), 61.40 (C6), 37.39 (CH<sub>3</sub> MeImi), 20.85 (x2)/20.63/20.55 (4xCH<sub>3</sub> OAc)

### 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid (4)

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>AgBr M = 600.16 g/mol



Das Produkt konnte auf zwei Arten erhalten werden.

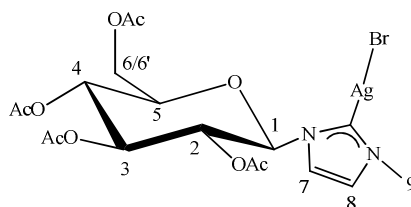
#### Methode 1:

In wenigen Millilitern Dichlormethan wurden 0.044 g (0.2 mmol) Silberoxid suspendiert, 0.15 g (0.3 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid hinzugegeben (Verhältnis 0.65:1) und im Dunkeln bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde über Celit filtriert, das Lösungsmittel des Filtrats entfernt, erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, für 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt, dann abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet.

#### Methode 2:

In wenigen Millilitern Dichlormethan wurden 0.044 g (0.2 mmol) Silberoxid suspendiert, 0.15 g (0.3 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid hinzugegeben (Verhältnis 0.65:1) und im Dunkeln bei Raumtemperatur für vier Stunden gerührt. Anschließend wurde über Celit filtriert, das Lösungsmittel des Filtrats entfernt, erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, für 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt, dann abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 79 % eines grauen Feststoffs



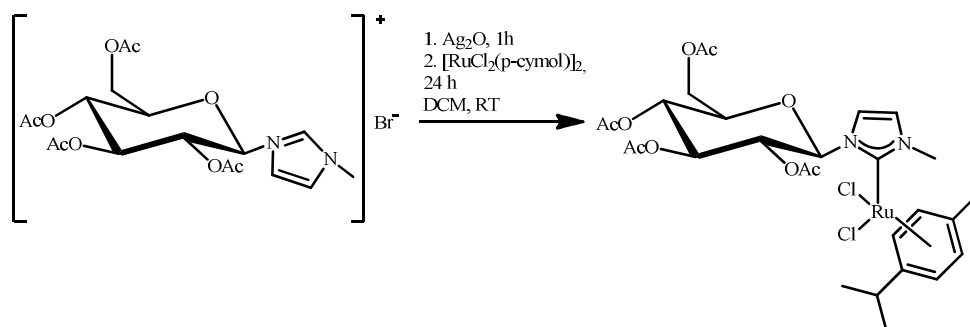
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ [ppm] = 7.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H7), 7.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H8), 5.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H1), 5.39 (t, *J* = 9.4 Hz, 12H, H3), 5.18-5.30 (m, 2H, H2/H4), 4.31 (dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, 2H, H6/6'), 4.16 (dd, *J* = 12.6, 2.0 Hz, 1H, H5), 3.86 (s, H9), 2.10/2.07/2.01/1.96 (s, 12H, 4xCH<sub>3</sub> OAc)

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 178.00 (Carben-C), 170.48/169.59/169.55/169.26 (4x $\text{C}=\text{O}$  OAc), 122.87 (C7), 118.17 (C8), 86.55 (C1), 74.35 (C5), 72.80 (C3), 70.84 (C2), 67.79 (C4), 61.54 (C6), 39.11 (C9), 20.72/20.60/20.53/20.47 (4x $\text{CH}_3$  OAc)

**[(OAcGlcImi)RuCl<sub>2</sub>(p-cymol)] (5)**

$\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{RuCl}_2$  M = 719.59 g/mol



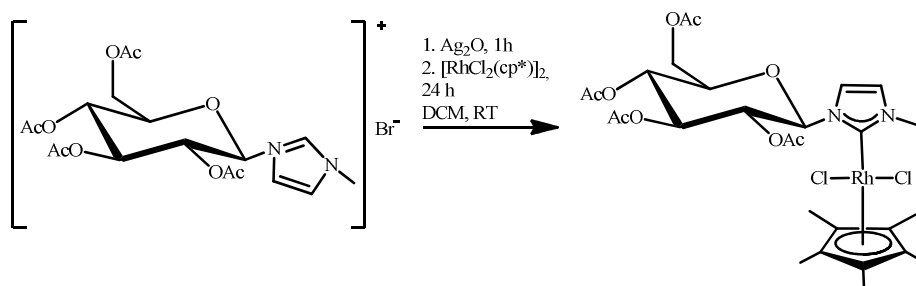
Zu einer Suspension aus 0.25 g (0.5 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid in 5 mL Dichlormethan wurden 0.58 g (0.25 mmol) Silberoxid gegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Dann werden 0.153 g (0.25 mmol) Rutheniumdimer hinzugegeben und über Nacht rühren gelassen. Anschließend wurde über Celit filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde nochmals in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert, langsam mit Diethylether überschichtet, nach 24 Stunden abdekantiert, das Lösungsmittel komplett entfernt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 68 % eines grauschwarzen Pulvers

MS-Flowinjection	M/z	Zuordnung
	563.14	[M-(p-cymol)-Cl]
	413.16	[M-(p-cymol)-2Cl-Ru]

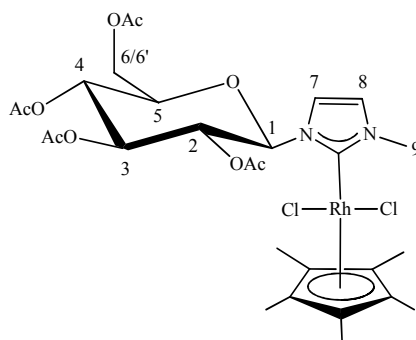
### [(OAcGlcImi)RhCl<sub>2</sub>(cp\*)] (6)

C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>RhCl<sub>2</sub> M = 721.43 g/mol



Zu einer Suspension aus 0.25 g (0.5 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid in 5 mL Dichlormethan wurden 0.58 g (0.25 mmol) Silberoxid gegeben und im Dunkeln bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt. Dann wurden 0.155 g (0.25 mmol) Rhodiumdimer [RhCl<sub>2</sub>(cp\*)]<sub>2</sub> hinzugefügt, für 24 Stunden gerührt, über Celit filtriert und bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, über Nacht stehen gelassen und anschließend das Lösungsmittel abdekantiert. Der Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 72 % roter Kristalle



<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.20 (s, H7), 7.02 (d, H8), 6.25 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H, H1), 5.53 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H, H3), 5.23 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 2H, H4/H2), 4.35 (ddd,  $J$  = 25.9, 16.6, 4.7 Hz, 2H, H6/6'), 4.12 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H, H5), 4.00-4.04 (m, 3H, H9), 2.07/2.02/1.99/1.89 (s, 12H, 4xCH<sub>3</sub> OAc), 1.63 (s, 15H, 5xCH<sub>3</sub> cp\*)

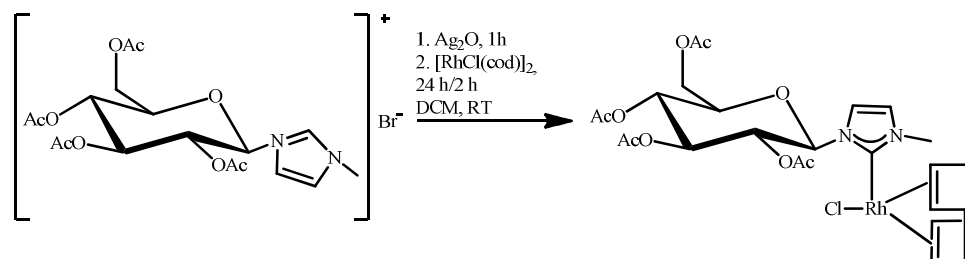
<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 174.45 (Carben-C, Rh-C,  $J$  = 51.7 Hz), 170.96/170.12/169.58/168.52 (4xC=O OAc), 125.27 (C7), 120.18 (C8), 96.71 (Ring-C's cp\*), 84.49 (C1), 74.19 (C5), 73.88 (C3), 70.17 (C2), 68.11 (C4), 61.46 (C6), 39.56 (C9), 20.96/20.71/20.66/20.62 (4xCH<sub>3</sub> OAc), 9.75 (5xCH<sub>3</sub> cp\*)

MS-Flowinjection	M/z	Zuordnung	
	685.15	[M-Cl]	
	413.16	[M-2Cl-Rh(cp*)]	
Elementaranalyse	C	H	N
ber. [%]	46.6	5.5	3.9
gef. [%]	46.0	5.7	4.1

Kristalldaten für  $C_{56}H_{78}N_4O_{18}Rh_2Cl_4$  ( $M = 1442.84$ ): monoklin, Raumgruppe  $P2_1$ ,  $a = 13.9881(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 14.0591(5) \text{ \AA}$ ,  $c = 17.3861(6) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 99.158^\circ$ ,  $V = 3375.58(19) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $T = 150 \text{ K}$ ,  $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 3.860 \text{ mm}^{-1}$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.420 \text{ g/mm}^3$ , 33703 gemessene Reflexe ( $5.79 \leq 2\theta \leq 58.88$ ). Final R1 war 0.0390 ( $> 2\sigma(I)$ ) und wR2 war 0.1074 (all data).

### [(OAcGlcImi)RhCl(cod)] (7)

$C_{26}H_{36}N_2O_9RhCl$   $M = 658.93 \text{ g/mol}$



Der Komplex wurde auf zwei Wegen erhalten.

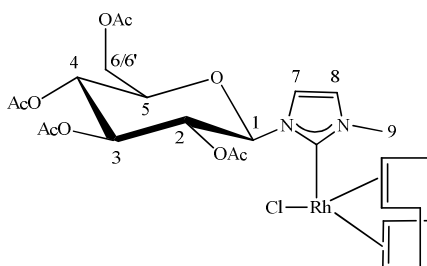
#### Methode1:

Zu einer Suspension aus 0.25 g (0.5 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid in 5 mL Dichlormethan wurden 0.58 g (0.25 mmol) Silberoxid gegeben, eine Stunde gerührt und dann 0.123 g (0.25 mmol) Rhodiumdimer hinzugefügt und für zwei Stunden rühren gelassen. Anschließend wurde über Celit filtriert, der Rückstand nochmals in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet und für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wurde das Lösungsmittel abdekantiert und der Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 74 % eines gelben Pulvers

## Methode 2:

Zu einer Suspension aus 0.25 g (0.5 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid in 5 mL Dichlormethan wurden 0.58 g (0.25 mmol) Silberoxid gegeben, eine Stunde gerührt und dann 0.123 g (0.25 mmol) Rhodiumdimer hinzugefügt und für 24 Stunden rühren gelassen. Anschließend wurde über Celit filtriert, der Rückstand nochmals in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet und für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wurde das Lösungsmittel abdekantiert und der Feststoff im Hochvakuum getrocknet.



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.04 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H7), 6.87 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H1), 5.57 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H, H3), 5.45 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 4H, CH cod), 5.18-5.13 (m, H2/H4), 4.25-4.19 (m, H6/6'), 4.14 (dd,  $J$  = 12.4, 2.0 Hz, 1H, H5), 4.07 (s, 3H, H9), 2.33-2.48 (m,  $\text{CH}_2$  cod), 2.08/2.06/2.01/1.99 (s, 12H, 4x $\text{CH}_3$  OAc)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 187.64 (Carben-C; Rh-C,  $J$  = 63.5 Hz), 170.48/170.28/169.85/169.72 (4x $\text{C}=\text{O}$  OAc), 123.06 (C7), 118.12 (C8), 100.10/99.46 (Rh-C(cod)), 86.88 (C1), 74.88 (C5), 73.38 (C2), 69.20 (C3), 68.64 (C4), 62.37 (C6), 38.17 (C9), 29.11/28.88 (4x $\text{CH}_2$  cod), 20.94/20.73/20.72/20.63 (4x $\text{CH}_3$  OAc)

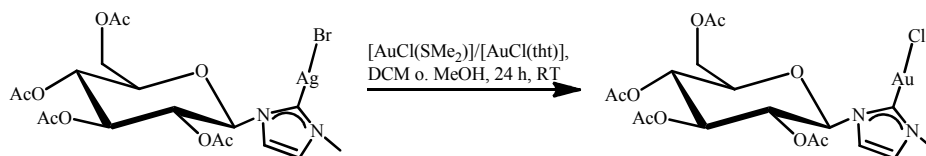
MS-Flowinjection	M/z	Zuordnung
	623.14	[M-Cl]
	515.05	[M-Cl-cod]
	413.15	[M-Cl-cod-Rh]

Elementaranalyse	C	H	N
ber. [%]	47.4	5.5	4.3
gef. [%]	46.0	5.4	4.2



## 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-Glucopyranosyl)imidazolium Goldchlorid (8)

$C_{18}H_{24}N_2O_9AuCl$  M = 644.81 g/mol

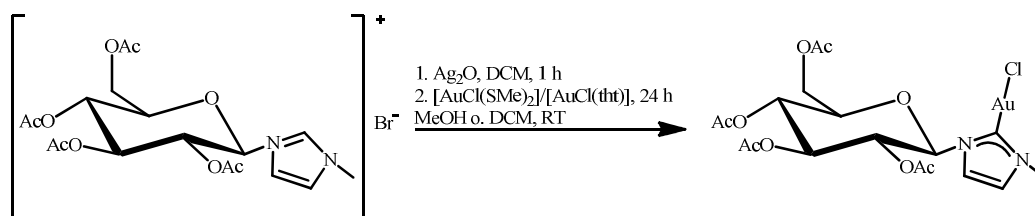


Der abgebildete Komplex konnte auf zwei Wegen erhalten werden.

### Methode 1:

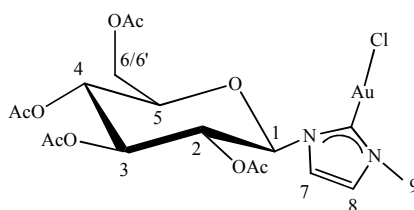
Es wurden 0.02 g (0.07 mmol) Dimethylsulfid Goldchlorid bzw. Tetrahydrothiophen Goldchlorid in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert (oder in Methanol gelöst), 0.04 g (0.07 mmol) des 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromids hinzugegeben und für vier Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Das ausfallende Silberbromid wurde mittels Celit entfernt, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether langsam überschichtet und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Nach Abdekantieren wurde das Lösungsmittel bis zur Trockene entfernt.

### Methode 2:



Zu einer Suspension aus 0.25 g (0.5 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid in 5 ml Dichlormethan (oder Lösung in Methanol) wurden 0.58 g (0.25 mmol) Silberoxid gegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Dann wurden 0.08 g (0.25 mmol)  $[AuCl(tht)]$  hinzugegeben und über Nacht rühren gelassen. Anschließend wurde über Celit filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde nochmals in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert, langsam mit Diethylether überschichtet, nach 24 Stunden abdekantiert, das Lösungsmittel komplett entfernt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 71 % eines grauen Feststoffs



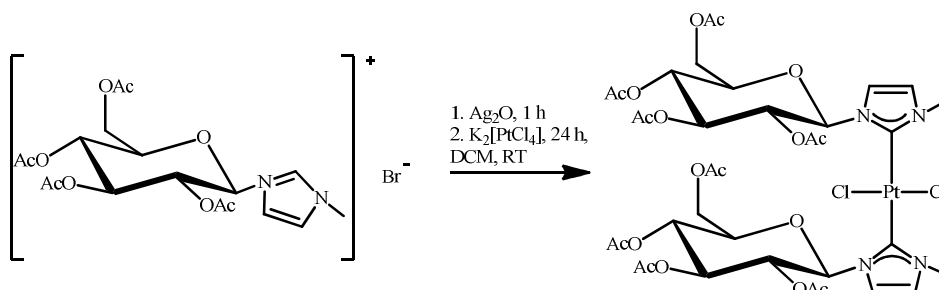
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.21 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H7), 6.99 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H8), 6.01 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, H1), 5.40 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1H, H3), 5.21 (dt,  $J = 15.3, 9.6$  Hz, 2H, H2/H4), 4.30 (dd,  $J = 12.6, 5.1$  Hz, 2H, H6/6'), 4.12-4.18 (m, 1H, H5), 3.84 (s, 1H, H9), 2.09/2.08/2.01/1.99 (s, 12H, 4x $\text{CH}_3$  OAc)

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 172.49 (C9), 170.57/169.69/169.61/169.58 (4xC=O OAc), 123.08 (C7), 117.84 (C8), 86.71 (C1), 75.16 (C5), 72.53 (C3), 70.88 (C2), 67.79 (C4), 61.72 (C6), 38.82 (C9), 20.85/20.77/20.70/20.60 (4x $\text{CH}_3$  OAc)

MS-Flowinjection	M/z	Zuordnung
	464	[M-3xOAc]
	371	[M-3xOAc-Ac]

### [(OAcGlcImi)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>] (9)

$\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{PtCl}_2$  M = 1092.79 g/mol



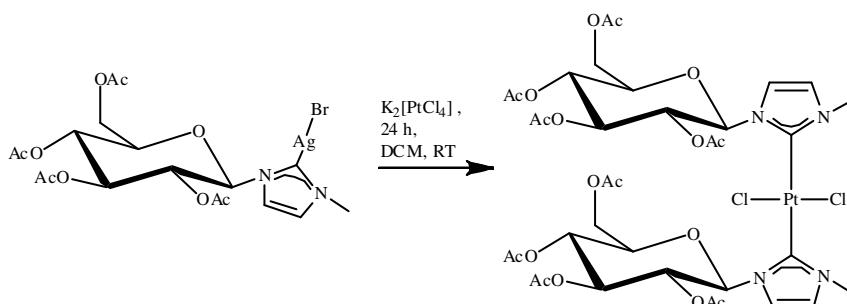
Der abgebildete Komplex konnte auf zwei Wegen erhalten werden.

Methode 1:

Zu einer Suspension aus 0.25 g (0.5 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid in 5 mL Dichlormethan wurden 0.58 g (0.25 mmol) Silberoxid gegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Dann werden 0.104 g (0.25 mmol) Kaliumtetrachloroplatinat hinzugegeben und über Nacht rühren gelassen. Anschließend wurde über Celit filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde nochmals in wenigen Millilitern Dichlormethan

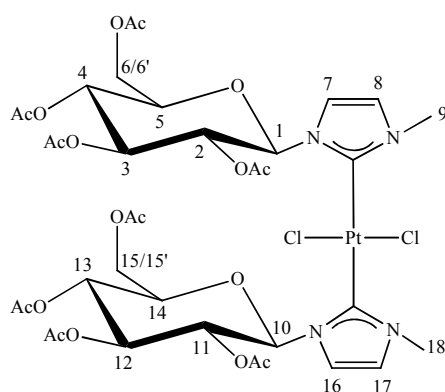
suspendiert, langsam mit Diethylether überschichtet, nach 24 Stunden abdekantiert, das Lösungsmittel entfernt und im Hochvakuum getrocknet.

Methode 2:



Zuerst wurden 0.346 g (0.08 mmol) Kaliumtetrachloroplatinat in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert, dann 0.05 g (0.08 mmol) des 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromids zugegeben und über Nacht im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das ausgefallene Silberbromid mittels Celit entfernt und das Lösungsmittel des Filtrats am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde nochmals in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert, langsam mit Diethylether überschichtet, nach 24 Stunden abdekantiert, das Lösungsmittel entfernt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 22 % eines weißen Pulvers



$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

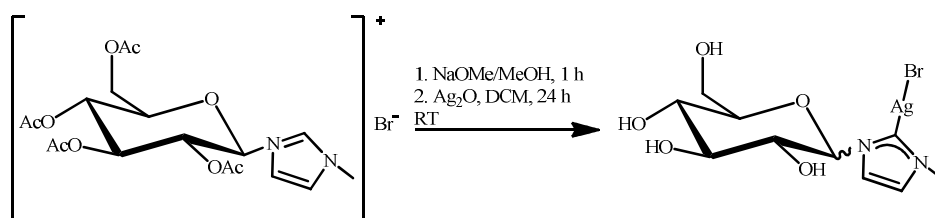
$\delta$  [ppm] = 7.22 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H7), 7.00 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H8), 6.05 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H, H1), 5.41 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 1H, H3), 5.24-5.30 (m, H2), 5.18-5.23 (m, H4), 4.31 (dt,  $J$  = 9.8, 4.9 Hz, 2H, H6/6'), 4.13-4.20 (m, H5), 3.87 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 3H, H9), 2.07/2.04/1.99/1.94 (s, 12H, 4x $\text{CH}_3$  MeImi)

$^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.62/169.69/169.40 (4x $\text{C}=\text{O}$  OAc), 123.05 (C7), 118.42 (C8), 87.00 (C1), 74.73 (C5), 72.85 (C3), 70.95 (C2), 67.85 (C4), 61.68 (C6), 39.36 (C9), 20.86/20.73/20.68/20.60 (4x $\text{CH}_3$  OAc)

MS-Flowinjection	M/z	Zuordnung
	847	[M-3xAc-MeImi-Cl]
	601	[M-6xAc-2xMeImi-2xCl] <sup>+</sup>
	435	[M-8xAc-2xMeImi-2xCl] <sup>+</sup>

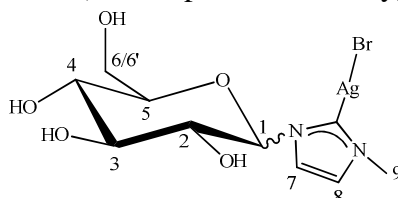
### 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-hydroxy- $\alpha/\beta$ -Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid (4e)

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{AgBr}$  M = 432.02 g/mol



Zuerst wurden 0.25 g (0.5 mmol) des 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid in wenigen Millilitern Methanol gelöst, eine katalytische Menge Natriummethoxid hinzugefügt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 0.076 g (0.3 mmol) Silberoxid in wenig Dichlormethan zugegeben und für weitere 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde über Celit filtriert und das Filtrat bis zur Trockene eingengt. Umkristallisation erfolgte aus Methanol/Diethylether (langsames Überschichten) und Aufbewahrung bei 4 °C über Nacht. Nach Abdekantieren wurde im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 86% eines grauen Pulvers (lichtempfindlich und hygroskopisch)

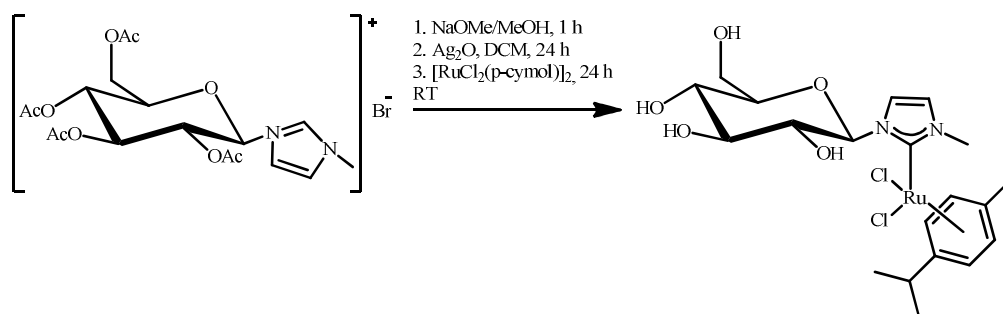


$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 7.81 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H)/7.61 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H) (H8), 7.49 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H)/7.32 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H) (H7), 5.47 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H)/5.39 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H) (H1), 3.95 (s, 3H, H9)/3.90 (s, 3H, H9), 3.46-3.78 (m, H2-H6/6'; 2xOH), 1.86 (s, 2H, 2xOH)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 180.41 (Carben-C), 124.78/124.02 (C7), 121.87/120.50 (C8), 91.35/89.09 (C1), 81.41/80.90 (C5), 78.13/77.97 (C3), 75.36/74.99 (C2), 70.51/62.43 (C4), 62.07/58.29 (C6), 39.29/36.72 (C9)

**[(OHGlcImi)RuCl<sub>2</sub>(p-cymol)] (5e)**

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{Ru}$  M = 566.48 g/mol



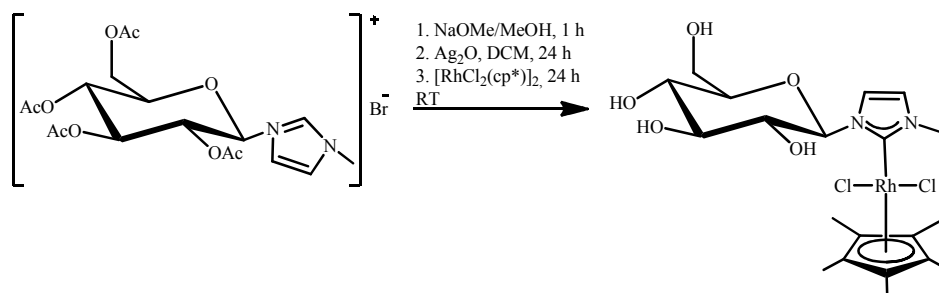
Zu einer Lösung aus 0.25 g (0.5 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid und katalytischen Mengen Natriummethoxid in Methanol, wurden nach einer Stunde 0.06 g (0.25 mmol) Silberoxid in wenig Dichlormethan zugegeben und für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Danach wurde über Celit filtriert. Anschließend wurden 0.153 g (0.25 mmol)  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymol})]_2$  hinzugefügt und erneut für 24 Stunden rühren gelassen. Dann wurde wieder über Celit filtriert und das Filtrat bis zur Trockene eingengt. Umkristallisation erfolgte aus Methanol/Diethylether.

gut wasserlöslich

Ausbeute: 105 % eines schwarzen Harzes

### [OHGlcImiRhCl<sub>2</sub>(cp\*)] (6e)

C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Rh M = 554.29 g/mol



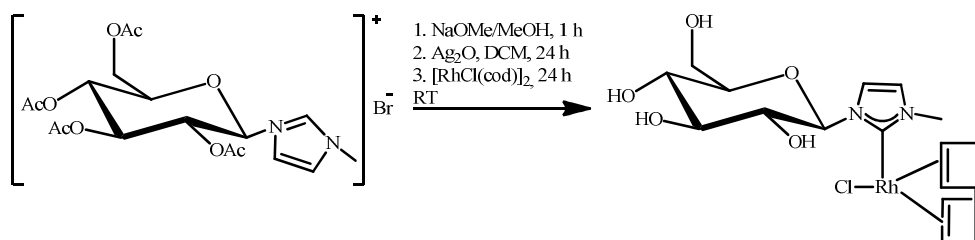
Zu einer Lösung aus 0.25 g (0.5 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid und katalytischen Mengen Natriummethoxid in Methanol, wurden nach einer Stunde 0.06 g (0.25 mmol) Silberoxid in wenig Dichlormethan zugegeben und für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Danach wurde über Celit filtriert. Anschließend wurden 0.154 g (0.25 mmol) [RhCl<sub>2</sub>(cp\*)]<sub>2</sub> hinzugefügt und erneut für 24 Stunden rühren gelassen. Dann wurde wieder über Celit filtriert und das Filtrat bis zur Trockene eingengt. Umkristallisation erfolgte aus Methanol/Diethylether.

gut wasserlöslich

Ausbeute: 66 %

### [OHGlcImiRhCl<sub>2</sub>(cod)] (7e)

C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Rh M = 491.97 g/mol



Zu einer Lösung aus 0.25 g (0.5 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid und katalytischen Mengen Natriummethoxid in Methanol, wurden nach einer Stunde 0.06 g (0.25 mmol) Silberoxid in wenig Dichlormethan zugegeben und für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Danach wurde über Celit filtriert. Anschließend wurden 0.123 g (0.25 mmol) [RhCl(cod)]<sub>2</sub> hinzugefügt und erneut für 24 Stunden rühren gelassen. Dann wurde wieder über Celit filtriert

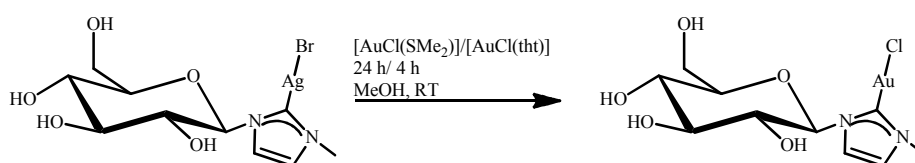
und das Filtrat bis zur Trockene eingengt. Umkristallisation erfolgte aus Methanol/Diethylether.

gut wasserlöslich

Ausbeute: 98 %

### **1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-hydroxy- $\beta$ -Glucopyranosyl)imidazolium Goldchlorid (8e)**

$C_{10}H_{16}AuClN_2O_5$  M = 476.66 g/mol



Die Verbindung wurde auf drei Wegen erhalten.

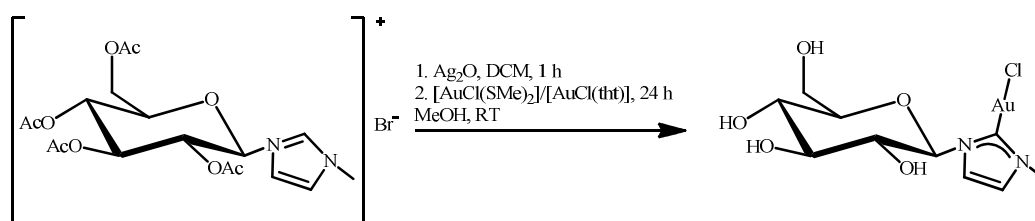
Methode 1:

Zu einer Lösung aus 0.05 g (0.116 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-hydroxy-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid in Methanol, wurde eine Lösung aus 0.034 g (0.116 mmol) Dimethylsulfid Goldchlorid in Dichlormethan gegeben und für vier Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Anschließend wurde über Celit filtriert, bis zur Trockene eingengt, erneut in Methanol gelöst, mit Diethylether überschichtet, für 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt, abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet.

Methode 2:

Zu einer Lösung aus 0.05 g (0.116 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-hydroxy-Glucopyranosyl)imidazolium Silberbromid in Methanol, wurde eine Suspension aus 0.034 g (0.116 mmol) Dimethylsulfid Goldchlorid in Dichlormethan gegeben und für 24 Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Anschließend wurde über Celit filtriert, bis zur Trockene eingeeingt, erneut in Methanol gelöst, mit Diethylether überschichtet, für 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt, abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet.

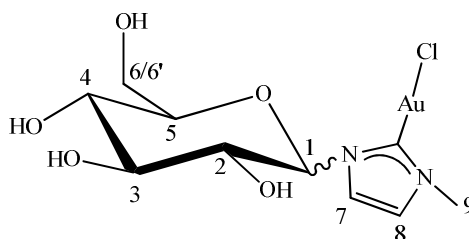
### Methode 3:



Zuerst wurden 0.25 g (0.5 mmol) des 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid in wenigen Millilitern Methanol gelöst, 0.077 g (0.33 mmol) Silberoxid in wenig Dichlormethan zugegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach ist der Goldkomplex hinzugefügt worden (0.15 g; 0.5 mmol) und nochmals für 24 Stunden gerührt worden. Nach Filtration über Celit wurde bis zur Trockene eingengt, erneut in Methanol gelöst, mit Diethylether überschichtet, für 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt, abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 50 % eines weißen Pulvers (hygroskopisch und lichtempfindlich)

gut wasserlöslich



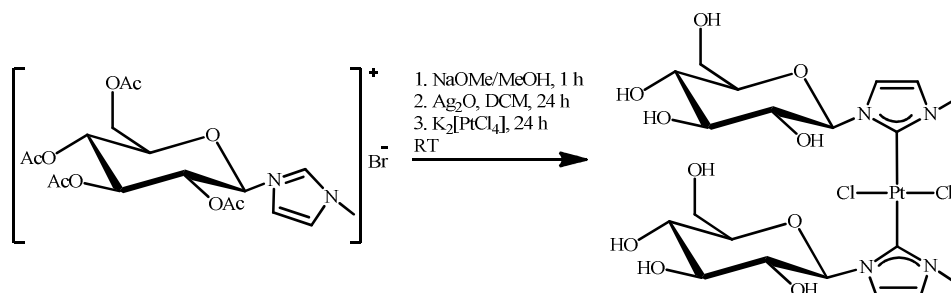
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 7.62 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H)/7.52 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H) (H7), 7.42 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H)/7.34 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H) (H8), 5.83 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H)/5.70 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H) (H1), 3.99 (s, 3H)/3.98 (s, 3H, H9), 3.50-4.01 (m, H2-H6/6'; 2xOH), 1.94 (s, 2xOH)

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 185.77/172.57 (Carben-C), 124.56/124.06 (C7), 120.05/119.62 (C8), 90.80/90.72 (C1), 81.04 (C5), 78.31/78.12 (C3), 75.10/74.48 (C2), 70.96/70.88 (C4), 62.41 (C6), 38.68/38.57 (C9)



### [OHGlcImiPtCl<sub>2</sub>] (9e)

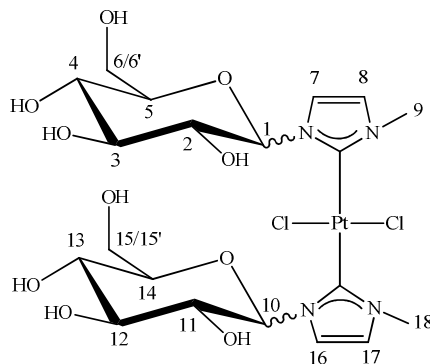
C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>Pt M = 756.49 g/mol



Zu einer Lösung aus 0.25 g (0.5 mmol) 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)imidazoliumbromid und katalytischen Mengen Natriummethoxid in Methanol, wurden nach einer Stunde 0.06 g (0.25 mmol) Silberoxid in wenig Dichlormethan zugegeben und für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Danach wurde über Celit filtriert. Anschließend wurde 0.212 g (0.5 mmol) K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] hinzugefügt und erneut für 24 Stunden rühren gelassen. Dann wurde wieder über Celit filtriert und das Filtrat bis zur Trockene eingengt. Umkristallisation erfolgte aus Methanol/Diethylether.

Ausbeute: 55 % eines weißen Pulvers (hygroskopisch und lichtempfindlich)

gut wasserlöslich



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD):

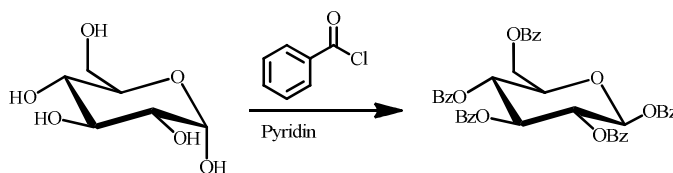
$\delta$  [ppm] = 7.87 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 5.45 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H1), 4.01 (s, 3H, H9)/3.96 (s, 3H, H9), 3.50-3.85 (m, H2-H6/6'; 2xOH), 1.93 (s, 2H, 2xOH).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD):

$\delta$  [ppm] = 170.37 (Carben-C), 124.81 (C7), 121.88 (C8), 89.09 (C1), 81.45 (C5), 77.97 (C3), 74.98 (C2), 70.50 (C4), 62.07 (C6), 36.70 (C9)

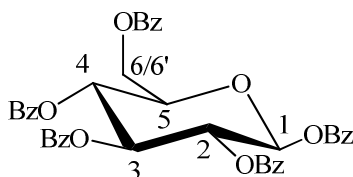
### 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl- $\beta$ -Glucopyranose (1B)

$C_{41}H_{32}O_{11}$  M = 700.69 g/mol



20 g (111 mmol)  $\alpha$ -D-Glucose wurden in 240 mL Pyridin für eine halbe Stunde erhitzt, danach wurde unter Kühlung 80 mL Benzoylchlorid hinzugegeben und für eine Stunde bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur, vorsichtiger Zugabe von 10 mL Wasser, anschließender schnellerer Zugabe von nochmal 100 mL (ca. 10 min später), wurde die Reaktionslösung dann auf 2 L Eiswasser gegeben. Umkristallisation aus Eisessig lieferte einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 61 % eines weißen Feststoffs



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.87-8.03 (m, Benzol) 7.27-7.57 (m, Benzol), 6.30 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H1), 6.04 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, H3), 5.80-5.88 (m, 2H, H2/4), 4.66 (dd,  $J$  = 12.3, 3.0 Hz, 2H, H6/6'), 4.51 (dd,  $J$  = 12.3, 4.8 Hz, 1H, H5)

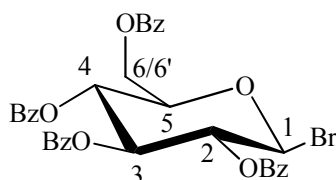
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 166.28/165.85/165.28(x2)/164.77 (5xC=O OAc), 128.50-133.98 (Benzol), 92.87 (C1), 73.34 (C5), 73.00 (C3), 71.02 (C2), 69.25 (C4), 62.86 (C6)

### 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- $\beta$ -Bromoglucopyranose (2B)

$C_{34}H_{27}O_9\text{Br}$  M = 659.48 g/mol



10 g (14.3 mmol) 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-Glucopyranose wurden in 50 mL heißer Essigsäure suspendiert, abkühlen gelassen, dann 40 mL HBr/HOAc hinzugefügt und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf 2 L Eis gegeben und die dabei ausfallenden, weißen Kristalle abgenuscht.

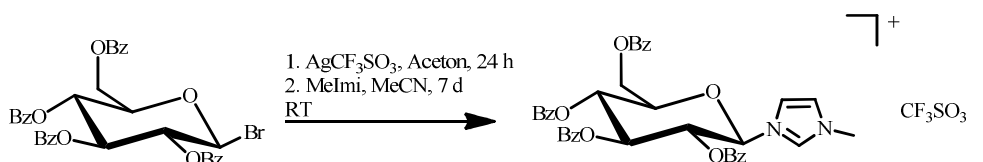


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.84-8.49 (m, Benzol) 7.27-7.57 (m, Benzol), 6.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H1), 6.04 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H3), 5.80-5.88 (m, 2H, H2/4), 4.66 (dt,  $J = 7.0, 3.5$  Hz, 2H, H6/6'), 4.48-4.55 (m, 1H, H5)

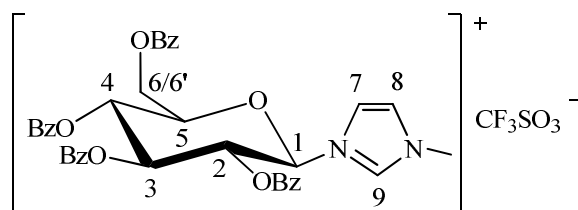
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 166.24/165.81/165.27/164.73 (4x $\text{C}=\text{O}$  Benzoyl), 127.32-133.96 (Benzol), 92.85 (C1), 73.32 (C5), 72.98 (C3), 71.01 (C2), 69.24 (C4), 62.84 (C6)

### 1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- $\beta$ -Glucopyranosyl)imidazoliumtriflat (3BT)

$\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{F}_3\text{S}$   $M = 810.75$  g/mol



0.066 g (0.1 mmol) 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-Bromoglucopyranose wurden in wenigen Millilitern Aceton gelöst, 0.026 g (0.1 mmol) Silbertriflat zugegeben und für 24 Stunden gerührt. Danach wurde über Celit filtriert, bis zur Trockene eingengt, der Rückstand in Acetonitril aufgenommen, 0.03 mL (0.2 mmol) Methylimidazol zugetropft und für mehrere Tage rühren gelassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und im Hochvakuum getrocknet. Umkristallisation erfolgte aus  $\text{DCM}/\text{Et}_2\text{O}$ .



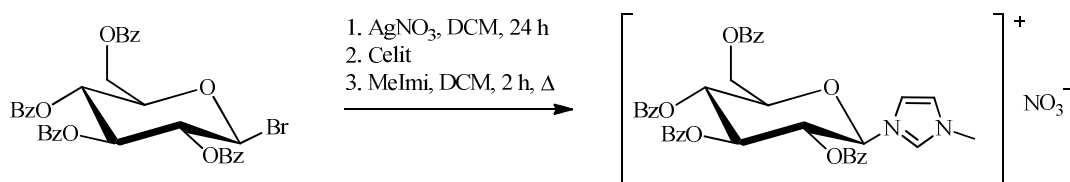
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.93 (s, 1H, H9), 7.79-8.14 (m, Benzol), 7.14 (s, 1H, H8), 6.94 (s, 1H, H7), 6.62 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H1), 6.16 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H3), 5.68-5.80 (m, H2/4), 5.50-5.54 (m, H6/6'), 4.61 (dd,  $J = 12.2, 2.7$  Hz, 1H, H5), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  MeImi)

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 166.24/165.98/165.45/165.22 (4x $\text{C}=\text{O}$  Benzoyl), 137.33 (C9), 126.26 (C8), 120.82 (C7), 89.39 (C1), 72.74 (C5), 70.45 (C3), 70.37 (C2), 68.99 (C4), 62.66 (C6), 34.31 ( $\text{CH}_3$  MeImi)

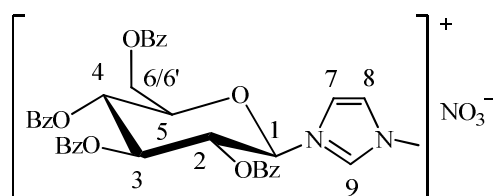
### 1-methyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-β-Glucopyranosyl)imidazoliumnitrat (3BN)

C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>

M = 723.68 g/mol



2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-Bromoglucopyranose (0.09 g; 0.14 mmol) wurde in Dichlormethan suspendiert, mit Silbernitrat (0.024 g; 0.14 mmol) versetzt, 24 Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt, über Celit filtriert, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Dichlormethan suspendiert, mit Hexan überschichtet, bei 4 °C für 24 Stunden gelagert, abdekantiert, kurz getrocknet, Methylimidazol (0.02 ml ;0.15 mmol) in Dichlormethan hinzugegeben, für zwei Stunden erhitzt, eingengt, 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt, abdekantiert und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

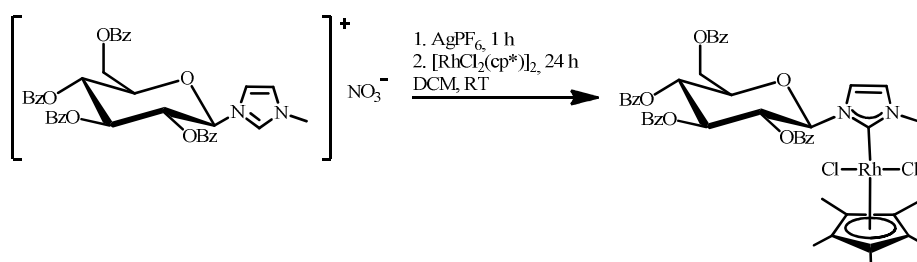


<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.82-8.08 (m, Benzol), 7.27-7.58 (m, Benzol), 6.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H1), 6.02 (dd, *J* = 11.8, 6.7 Hz, 1H, H3), 5.63-5.75 (m, 1H, H2/4), 4.24-4.71 (m, H5/6/6'), 4.07 (s, 1H, CH<sub>3</sub> MeImi)

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 166.20/165.74/165.18/164.79 (4xC=O OBz), 132.24-134.07 (Benzol; MeImi C9), 128.42-130.19 (Benzol; MeImi C7/8), 97.52 (C1), 73.52 (C5), 72.74 (C3), 68.79 (C2), 68.58 (C4), 62.74 (C6)

### [OBzImiRhCl<sub>2</sub>(cp\*)]

C<sub>48</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>RhCl<sub>2</sub> M = 969.71 g/mol

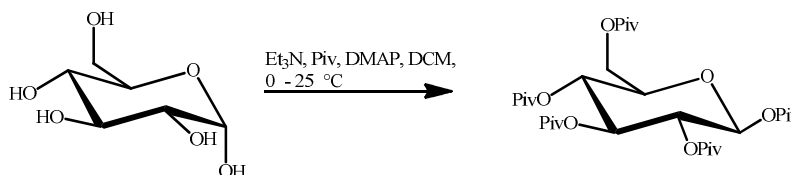


1-methyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-Glucopyranosyl)Imidazolium Nitrat (0.1 mmol; 0.07 g) wurde eine Stunde mit AgPF<sub>6</sub> (0.1 mmol; 0.25 g) im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt, danach [RhCl<sub>2</sub>(cp\*)]<sub>2</sub> (0.05 mmol; 0.03 g) zugegeben und für weitere 24 Stunden reagieren

gelassen. Anschließend wurde über Celit filtriert, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und langsam mit Diethylether überschichtet. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank über Nacht, wurde das Lösungsmittel abdekantiert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

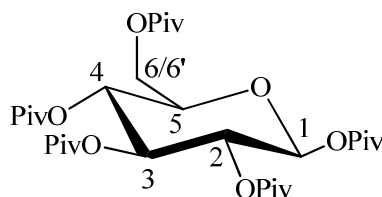
### 1,2,3,4,6-penta-O-pivaloyl- $\beta$ -Glucopyranose (1P)

$C_{31}H_{52}O_{11}$  M = 600.74 g/mol



Eine Suspension aus 5.5 mL (44 mmol) Pivaloylchlorid, 6.2 mL (44 mmol) Triethylamin, 0.05 g (0.4 mmol) DMAP in 20 mL Dichlormethan wurde auf 0 °C gekühlt und dann portionsweise 1 g (5.6 mmol) Glucose über eine halbe Stunde hinzugegeben. Danach wurde bei Raumtemperatur im Dunkeln für 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung in Dichlormethan aufgenommen und in einen Scheidetrichter mit 2 M Schwefelsäure überführt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan, die vereinigten organischen Phasen mit 2 M Schwefelsäure, 1 M Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser extrahiert, getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel entfernt. Umkristallisation geschah aus Ethanol.

Ausbeute: 25 % eines rot-orangen Feststoffs

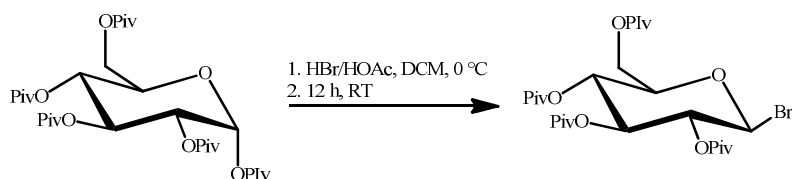


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.31 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, H1), 5.53 (t,  $J$  = 9.9 Hz, 1H, H4), 5.07-5.20 (m, H2/3), 4.10 (tdt,  $J$  = 9.1, 8.1, 4.4 Hz, 3H, H5/6/6'), 1.09-1.30 (m, 12x $\text{CH}_3$  OPiv).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 178.11/177.23/177.14/176.58/176.01 (5x $\text{C}=\text{O}$  OPiv), 88.80 (C1), 70.42 (C5), 69.78 (C3), 69.59 (C2), 67.55 (C4), 61.75 (C6), 39.30/38.98/38.92/38.90/38.85/31.03/27.30/27.25/27.22/27.19/27.19 (12x $\text{CH}_3$  OPiv)

### 2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-Bromoglucopyranose (2P)

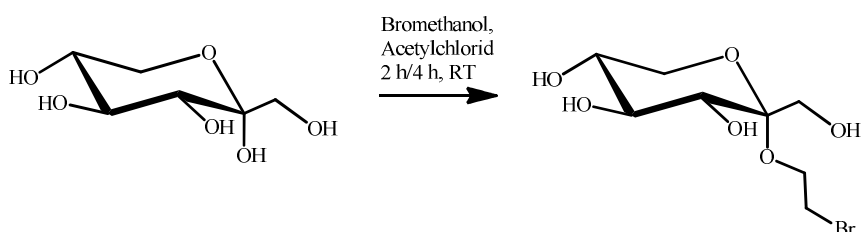
$C_{26}H_{43}BrO_9$  M=579.5 g/mol



Zu einer Suspension aus 0.85 g (1.4 mmol) 1,2,3,4,6-penta-O-pivaloyl-Glucopyranose in Dichlormethan wurde tropfenweise 1.4 mL 33 %ige Bromacetessigsäure bei 0 °C zugegeben. Dann rührte die Lösung 12 Stunden bei Raumtemperatur und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Codestillation mit Toluol und Diethylether wurde zweimal durchgeführt. Danach wurde der Rückstand in Diethylether aufgenommen, vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Es konnte kein Produkt erhalten werden.

### 2-(2-Bromoethoxy)-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (1F1)

$C_8H_{15}BrO_6$  M = 287.11 g/mol



Die Verbindung konnte auf zwei Wegen erhalten werden.

Methode 1:

Zu einer Lösung von 5 mL (70.5 mmol) 2-Bromethanol und 0.125 mL Acetylchlorid wurden nach Abkühlen auf Raumtemperatur 0.64 g (3.5 mmol) D-Fructose zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abgenutscht und mit Ethanol gewaschen.

Ausbeute: 81 % eines weißen Pulvers

Methode 2:

Zu einer Lösung aus 23.65 mL (333 mmol) 2-Bromethanol und 0.6 mL Acetylchlorid wurden nach Abkühlen auf Raumtemperatur 3 g (16.6 mmol) D-Fructose zugegeben. Die

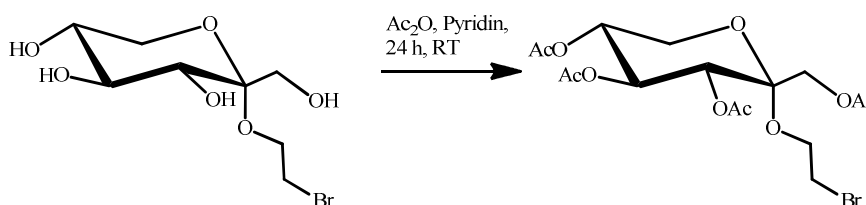
Reaktionsmischung wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abgesaugt und mit Ethanol gewaschen.

Ausbeute: 89 % eines weißen Pulvers

Kristalldaten für  $C_8H_{15}BrO_6$  ( $M = 287.11$ ): monoklin, Raumgruppe C2 (Nr. 5),  $a = 15.1445(6)$  Å,  $b = 5.3575(2)$  Å,  $c = 13.2503(6)$  Å,  $\beta = 97.049(4)^\circ$ ,  $V = 1066.95(8)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $T = 290$  K,  $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 3.860$  mm<sup>-1</sup>,  $D_{\text{calc}} = 1.787$  g/mm<sup>3</sup>, 2437 gemessene Reflexe ( $5.42 \leq 2\theta \leq 58.78$ ). Final R1 war 0.0352 ( $> 2\sigma(I)$ ) und wR2 war 0.0814 (all data).

### 2-(Acetoxymethyl)-2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyltriacetat (2F1)

$C_{16}H_{23}BrO_{10}$        $M = 455.25$  g/mol



Die Verbindung konnte auf drei Wegen erhalten werden.

Methode 1:

Zu 0.54 g (1.9 mmol) von **1F1** wurden 3.7 mL (40.8 mmol) Essigsäureanhydrid und 6.2 mL (81.7 mmol) Pyridin zugegeben und bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit 10 mL 2 M Salzsäure, zweimal mit 10 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung und zweimal mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

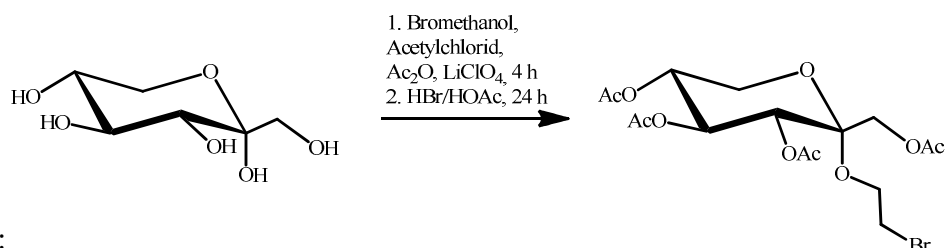
Ausbeute: 76 % eines gelben Öls

Methode 2:

Zu 4.11 g (14.4 mmol) von **1F1** wurden 27.17 mL (287.4 mmol) Essigsäureanhydrid und 46.4 mL (575 mmol) Pyridin zugegeben und bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegeben und dreimal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit zweimal mit 50 mL 6 M Salzsäure, zweimal mit

50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit 50 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

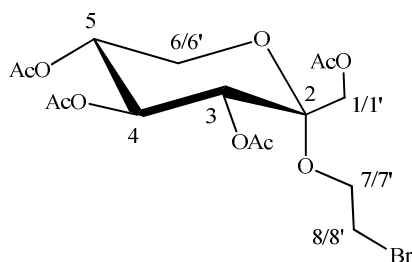
Ausbeute: 85 % eines roten Öls



Methode 3:

5 g (5.3 mmol) D-Fructose wurden in 13.8 mL (145.6 mmol) Essigsäureanhydrid suspendiert. Anschließend wurden 39,42 mL (555 mmol) Bromethanol, 1 mL Acetylchlorid und 1.48 g (13.9 mmol) Lithiumperchlorat hinzugegeben und vier Stunden bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Dann wird auf 0 °C gekühlt, 21 ml (86.3 mmol) HBr/HOAc hinzugefügt und für 24 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf Eis gegeben und dreimal mit jeweils 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organische Phasen wurden je zweimal mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt über Nacht am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 99 % einer roten Flüssigkeit



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.49-5.54 (m, 2H, H4/5), 5.33-5.39 (m, H3), 4.29 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, H1), 4.05-4.12 (m, H6/1'), 3.83-3.87 (m, H7/7'), 3.81 (dd,  $J = 13.1, 1.6$  Hz, 1H, H6'), 3.47-3.57 (m, 2H, H8/8'), 2.15/2.09/2.06/1.97 (4x $\text{CH}_3$  OAc)

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.39/170.16/170.08/169.96 (4x $\text{C}=\text{O}$  OAc), 99.10 (C2), 69.01 (C5), 68.33 (C4), 67.69 (C3), 63.06 (C6), 62.35 (C1), 62.06 (C7), 29.99 (C8), 21.05/20.83/20.80/20.75 (4x $\text{CH}_3$  OAc)



LC-MS

M/z

Zuordnung

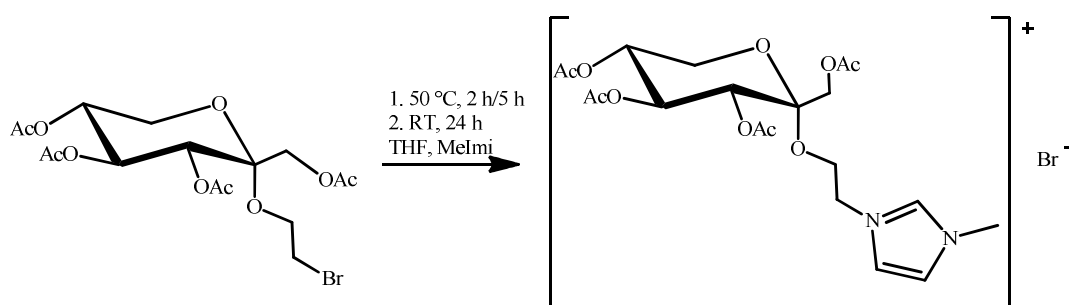
454.17

 $M[C_{16}H_{23}BrO_{10}]^+$ 

**1-methyl-3-(2-((3,4,5-triacetoxy-2-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethyl)-1H-imidazol-3-ium-bromid (3F1)**

 $C_{20}H_{29}BrN_2O_{10}$ 

M = 537.36 g/mol



Die Verbindung konnte auf zwei Wegen erhalten werden.

Methode 1:

0.38 g (0.8 mmol) von **2F2** wurden in 2 mL Tetrahydrofuran gelöst. Dann wurden 100  $\mu$ L (1.25 mmol) Methylimidazol hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde fünf Stunden bei 50 °C gerührt und dann über vier Tage bei Raumtemperatur weiter gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in etwas Dichlormethan suspendiert und mit Diethylether überschichtet. Die Diethyletherphase wurde entfernt und der Vorgang mehrmals wiederholt. Der Rückstand wurde erneut in Dichlormethan suspendiert und mit Wasser gegen geschüttelt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und das Lösungsmittel erneut am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum über Nacht getrocknet.

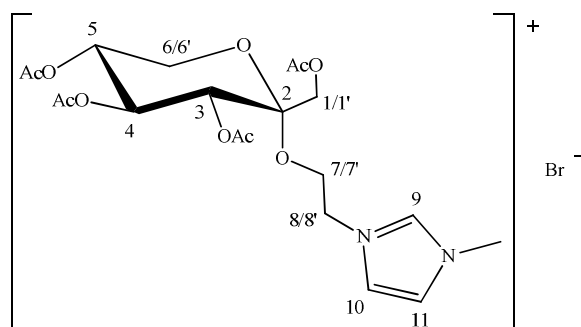
Ausbeute: 36 % eines braunen Öls

Methode 2:

Zu 4.08 g (8.9 mmol) von **2**, in 3 mL Tetrahydrofuran gelöst, wurden 1.07 mL (13.4 mmol) Methylimidazol zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für zwei Stunden bei 50 °C gerührt und dann bei Raumtemperatur über Nacht. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in etwas Dichlormethan suspendiert und mit Diethylether überschichtet. Die Diethyletherphase wurde entfernt und der Vorgang

mehrmals wiederholt. Der Rückstand wurde erneut in Dichlormethan suspendiert und mit Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 38 % eines braunen Öls



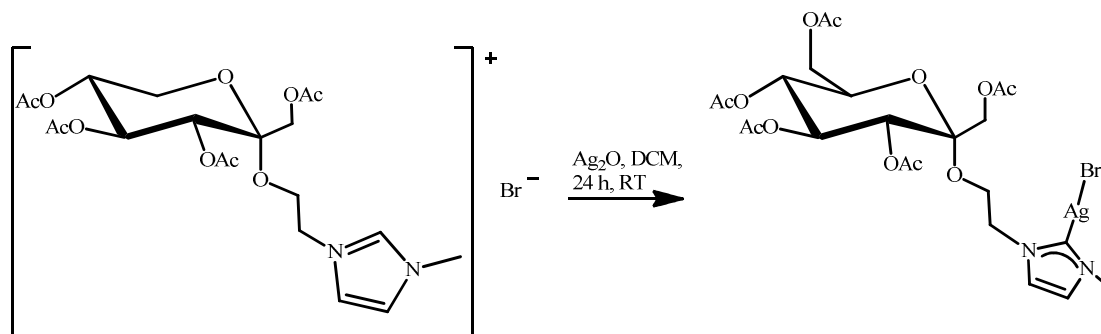
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.97 (s, 1H, H9), 7.52 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H, H10), 6.89 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H11), 5.35-5.38 (m, H3), 5.14-5.22 (m, H4/5), 4.72-4.77 (m, 2H, H8/8'), 4.12 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H, H1), 4.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  MeImi), 3.97-4.01 (m, H1'/7/7'), 3.88-3.96 (m, H6/6'), 2.06/1.98/1.97/1.89 (4x $\text{CH}_3$  OAc)

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.09/169.99/169.74/169.40 (4x $\text{C}=\text{O}$  OAc), 137.79 (C9), 128.83 (C10), 123.27 (C11), 98.94 (C2), 68.65 (C5), 67.80 (C4), 67.70 (C3), 62.62 (C6), 62.47 (C1), 60.15 (C7), 49.48 (C8), 36.64 ( $\text{CH}_3$  MeImi), 20.77/20.72/20.59/20.53 (4x $\text{CH}_3$  OAc)

LC-MS	M/z	Zuordnung
	457.20	$\text{M}[\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_{10}]^+$

**1-methyl-3-(2-((3,4,5-triacetoxy-2-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)3-ium Silberbromid (4F1)**

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{AgBrN}_2\text{O}_{10}$        $M = 645.22$  g/mol



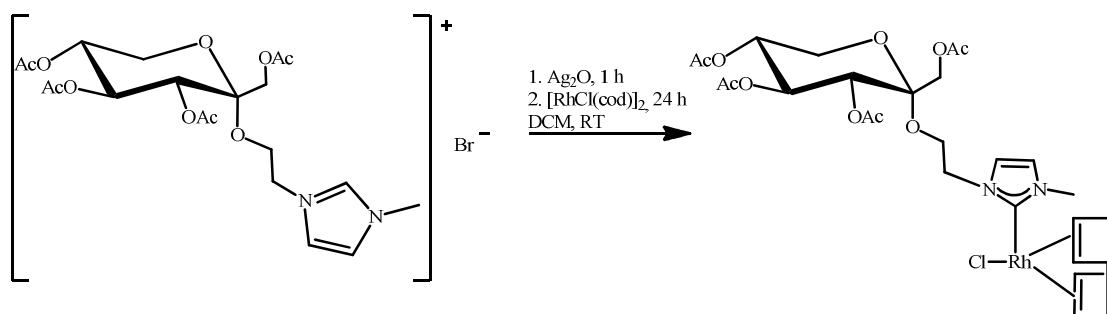
Es wurden 0.3 g (1.2 mmol) Silber(I)oxid in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert und 0.97 g (1.8 mmol) **3F1** hinzugegeben. Die Suspension wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt, dann über Celit filtriert, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet und über Nacht abdampfen gelassen. Die Diethyletherphase wurde abdekantiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 67 % eines schwarzen Feststoffes

LC-MS	M/z	Zuordnung
	645.22	$M[C_{20}H_{29}AgBrN_2O_{10}]$

### [OAcFrucEthylImiRhCl(cod)] (5F1)

$C_{28}H_{41}N_2O_{10}RhCl$                       M = 703.99 g/mol



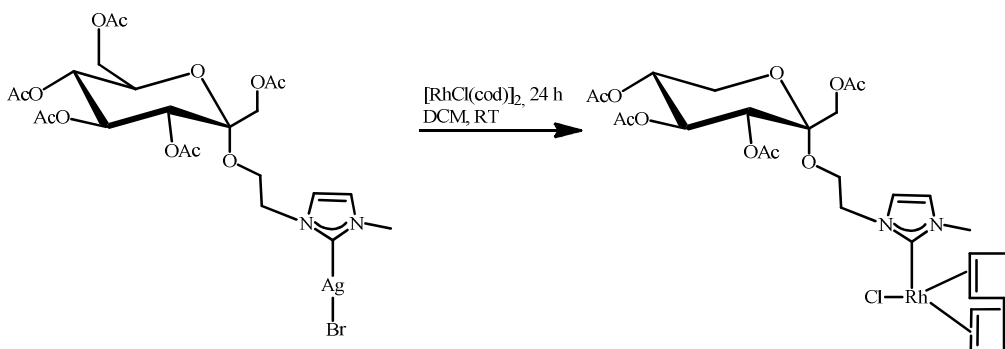
Methode 1:

Es wurden 0.07 g (0.1 mmol) **3F1** zusammen mit 0.023 g (0.1 mmol) Silber(I)oxid in Dichlormethan für eine Stunde bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt und dann 0.025 g (0.05 mmol)  $[RhCl(cod)]_2$  hinzugegeben und für weitere 24 Stunden reagieren gelassen. Danach wurde über Celit filtriert, bis zur Trockene eingengt, erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, über Nacht bei 4 °C gelagert, abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet. Es konnte kein Produkt erhalten werden.

Methode 2:

Es wurden 0.065 g (0.1 mmol) **3F1** zusammen mit 0.023 g (0.1 mmol) Silber(I)oxid in Dichlormethan für eine Stunde bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt und dann 0.025 g (0.05 mmol)  $[RhCl(cod)]_2$  hinzugegeben und für weiter 24 Stunden reagieren

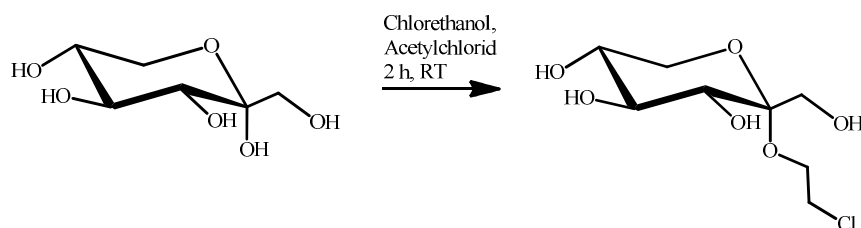
gelassen. Danach wurde über Celit filtriert, bis zur Trockene eingengt, erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, über Nacht bei 4 °C gelagert, abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet. Es konnte kein Produkt erhalten werden.



### 2-(2-Chloroethoxy)-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (1F2)

$C_9H_{15}ClO_6$

$M = 242.65 \text{ g/mol}$



Es wurden 1 g (5.6 mmol) D-Fructose in eine Lösung aus 6 mL (89 mmol) 2-Chlorethanol und 0.2 mL (2.8 mmol) Acetylchlorid gegeben und für zweieinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Suspension wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Es konnten keine aussagekräftigen NMR Spektren erhalten werden.

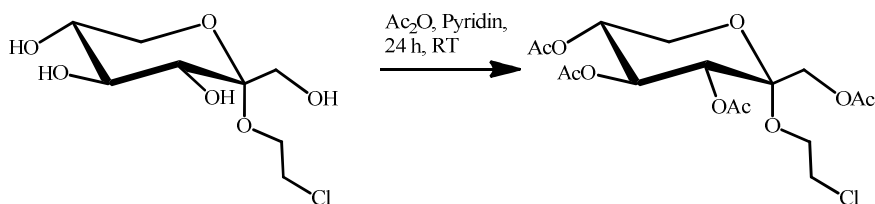
Ausbeute: 72 % eines farblosen Feststoffs

Kristalldaten für  $C_9H_{15}ClO_6$  ( $M = 242.65 \text{ g/mol}$ ): monoklin, Raumgruppe C2 (Nr. 5),  $a = 15.1394(8) \text{ \AA}$ ,  $b = 5.3649(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 12.9744(7) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 97.713(5)^\circ$ ,  $V = 1044.27(11) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $T = 290 \text{ K}$ ,  $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 0.373 \text{ mm}^{-1}$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.543 \text{ g/cm}^3$ , 2533 gemessene Reflexionen ( $5.44^\circ \leq 2\Theta \leq 58.74^\circ$ ). Der finale R1 war 0.0392 ( $> 2\sigma(I)$ ) und wR2 war 0.0946.

## 2-(Acetoxymethyl)-2-(2-Chloroethoxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl-triacetat (2F2)

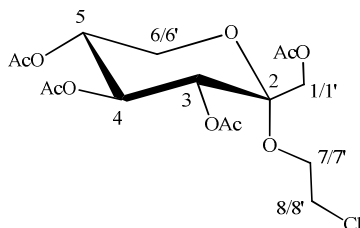
$C_{16}H_{23}O_{10}Cl$

$M = 410.80 \text{ g/mol}$



Zuerst wurden 1-Chlorethanol (22.3 mL; 323 mmol) und Acetylchlorid (0.6 mL) vorgelegt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wurden 3.0 g (16.7 mmol) D-Fructose hinzugegeben und die Lösung für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abgenutscht, mit Ethanol gewaschen und mit Essigsäureanhydrid (33.8 mL; 331 mmol) und Pyridin (53.5 mL; 662 mmol) versetzt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben und zweimal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 6 M Salzsäure, zweimal mit 50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, zweimal mit 50 mL Wasser und zweimal mit 50 mL gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 88 % eines braunen Öls



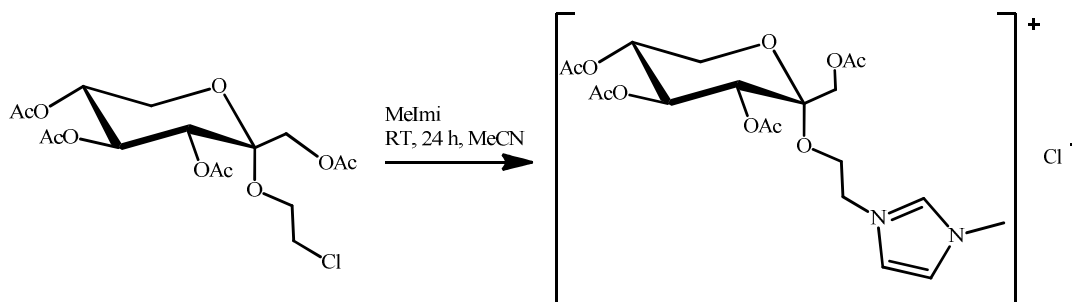
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.51 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H4), 5.32-5.36 (m, H3/5), 4.26-4.32 (m, H1/6), 4.08 (ddd,  $J = 11.9, 5.1, 4.1$  Hz, 2H, H1'/7), 3.76-3.82 (m, H7'/6'), 3.63-3.70 (m, H8/8'), 2.14/2.08/2.05/1.96 (4x  $CH_3$  OAc)

$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.40/170.17/170.08/169.98 (4x  $C=O$  OAc), 99.03 (C2), 69.01 (C5), 68.32 (C4), 67.67 (C3), 64.10 (C6), 63.00 (C1), 62.28 (C7), 42.71 (C8), 21.05/20.82/20.79/20.74 (4x  $CH_3$  OAc)

**1-methyl-3-(2-((3,4,5-Triacetoxy-2-(Acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethyl)-1H-imidazolium-3-chlorid (3F2)**

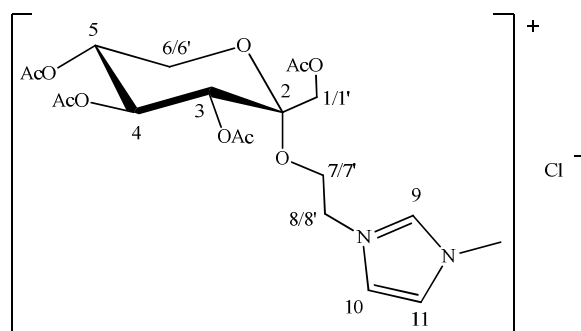
$C_{20}H_{29}N_2O_{10}Cl$

M = 492.90 g/mol



Es wurden 6.2 g (13.6 mmol) **3F2** in einigen Millilitern Acetonitril gelöst, 1.1 mL (13.7 mmol) Methylimidazol hinzugegeben und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Dichlormethan suspendiert und mit Diethylether überschichtet und über Nacht bei 4 °C aufbewahrt. Nach Abdekantieren wurde die Diethyletherphase dreimal mit 50 mL Wasser und die wässrigen Phasen mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 90 % einer orangen Flüssigkeit

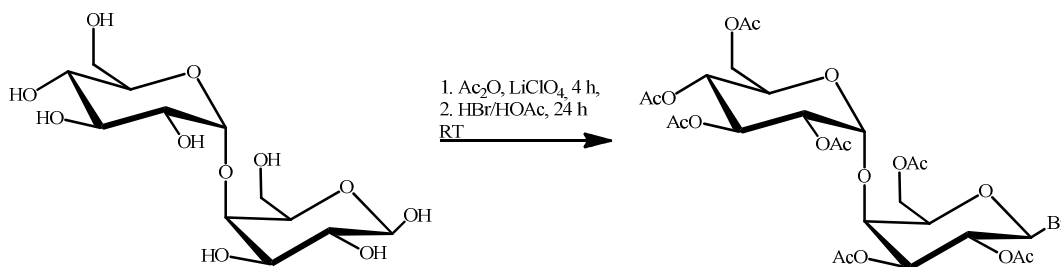


$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.38 (s, 1H, H9), 6.96 (s, 1H, H10), 6.81 (s, 1H, H11), 5.44 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, H3/4), 5.31 – 5.26 (m, H5/1/6), 4.23 (dd,  $J$  = 14.0, 8.8 Hz, 1H, H1'/7), 4.01 (dd,  $J$  = 18.8, 6.9 Hz, 3H,  $CH_3$  MeImi), 3.76 – 3.70 (m, H7'/6'), 3.62 (s, 2H, H8/8'), 2.08/2.02/1.99/1.90 (4x $CH_3$  OAc)

$^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.17/169.94/169.87/169.76 (4x $C=O$  OAc), 137.72, 129.19, 120.03, 98.82 (C2), 68.82 (C5), 68.14 (C4), 67.52 (C3), 62.82 (C6), 62.09 (C7), 42.60 (C8), 33.20 ( $CH_3$  MeImi), 20.82/20.60/20.57/20.52 (4x $CH_3$  OAc)

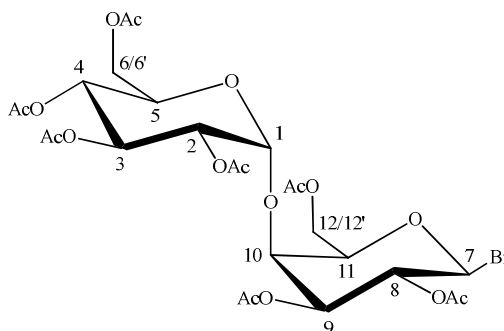
## 2,2',3,3',4',6,6'-hepta-O-acetyl- $\beta$ -Brommaltose (2M)

$C_{26}H_{35}O_{17}Br$  M = 699.45 g/mol



20 g (58.4 mmol) Maltose wurden mit 5 g (46.7 mmol) Lithiumperchlorat, 46.4 mL (490.56 mmol) Essigsäureanhydrid für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter Kühlung werden 44.4 mL (181.6 mmol) HBr/HOAc hinzugegeben und für 24 Stunden gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf ca. 160 g Eis gegeben, dreimal mit je 80 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 50 mL kalter, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 50 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat filtrieren und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernen.

Ausbeute: 63 % eines weißen Feststoffs

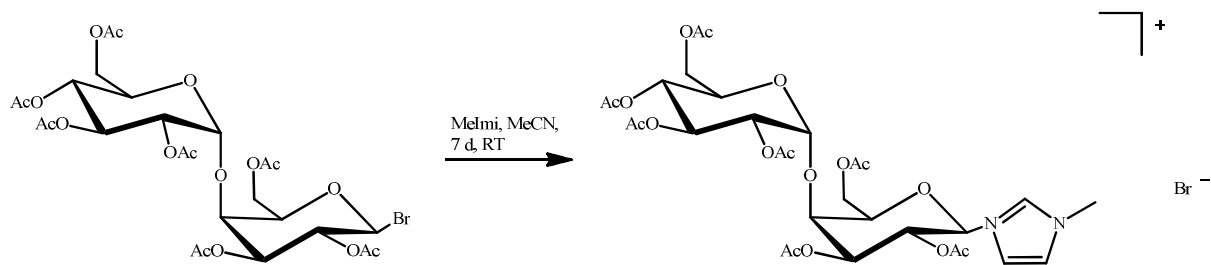


$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.50 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H, H7), 5.61 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, H9), 5.33-5.44 (m, 2H, H8/H10), 5.06 (dd,  $J$  = 19.1, 9.3 Hz, 2H, H3/H4), 4.87 (dd,  $J$  = 10.5, 4.0 Hz, 1H, H2), 4.71 (dd,  $J$  = 9.9, 4.0 Hz, 2H, H12/12'), 4.52 (dd,  $J$  = 13.7, 3.7 Hz, 1H, H11), 4.21-4.30 (m, H1), 4.02-4.10 (m, H6/6'), 3.95 (dd,  $J$  = 10.1, 2.7 Hz, 3H,  $CH_3$  MeImi), 2.15/2.09/2.07/2.06/2.05/2.02/2.00 (s, 7x $CH_3$  OAc)

$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.80/170.62/170.41/169.98(x2)/169.64/169.56 (7x $C=O$  OAc), 95.92/86.18 (C1/C7), 72.69/72.47 (C5/C11), 71.76/71.15 (C2/C8), 70.16/69.39 (C3/C9), 68.78/68.08 (C4/C10), 62.00/61.50 (C6/C12), 20.96/20.87/20.78/20.74/20.69(x2) (7x $CH_3$  OAc)

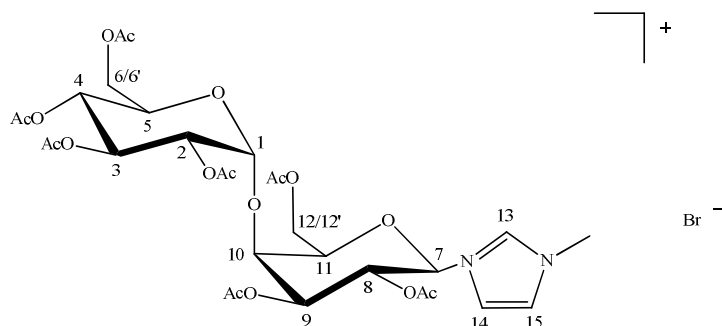
### 1-methyl-3-(2,2',3,3',4',6,6'-hepta-O-acetyl-β-Maltosyl)imidazoliumbromid (3M)

C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>O<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub> M = 781.55 g/mol



Es wurden 3.56 g (5.1 mmol) 2,2',3,3',4',6,6'-hepta-O-acetyl-β-Brommaltose in ca. 15 mL Acetonitril gelöst, 0.43 mL (5.2 mmol) Methylimidazol hinzugefügt und für sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Feststoff mit kaltem Aceton gewaschen, abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 75 % eines beigen Pulvers



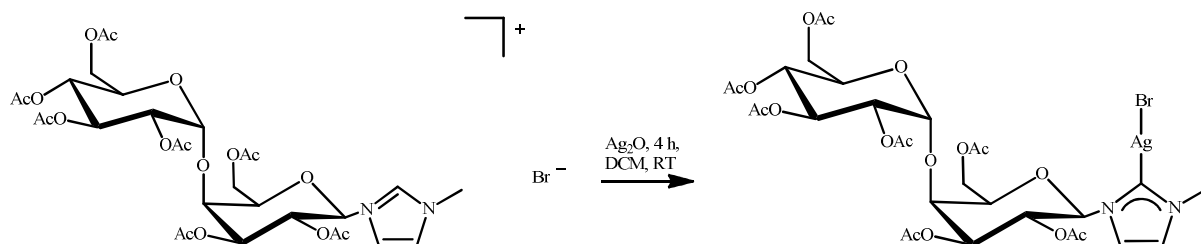
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 8.53 (s, 1H, H13), 7.22 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, H14), 7.05 (dd, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 1H, H15), 6.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, H7) 5.58 (dd, *J* = 10.0, 9.0 Hz, 1H, H8/H10), 5.31-5.42 (m, H2/H3/H4), 5.00-5.08 (m, H12/12'), 4.81-4.87 (m, H11), 4.75 (ddd, *J* = 7.9, 5.3, 1.8 Hz, H1), 4.42-4.47 (m, H6/6'), 3.91-4.27 (m, H5), 3.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub> Melmi), 2.14/2.07/2.03/2.00/1.99/1.98/1.97 (s, 21H, 7xCH<sub>3</sub> OAc)



### 1-methyl-3-(2,2',3,3',4',6,6'-hepta-O-acetyl-β-Maltosyl)imidazolium Silberbromid (4M)

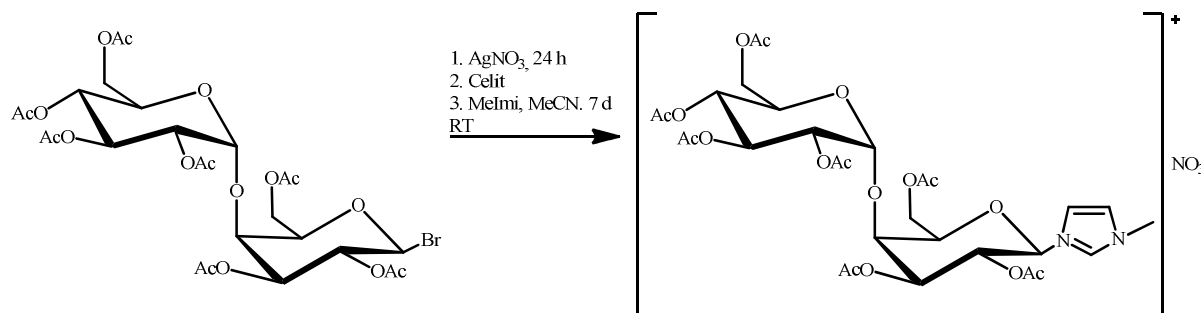
$C_{30}H_{40}N_2O_{17}AgBr$  M = 888.41 g/mol



Zur Koordination von Silber an 1-methyl-3-(2,2',3,3',4',6,6'-hepta-O-acetyl-β-Maltosyl)imidazoliumbromid wurden 0.15 g (0.2 mmol) dieser in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert, mit 0.03 g (0.13 mmol) Silber(I)oxid versetzt und für vier Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Danach wurde über Celit filtriert, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand erneut in Dichlormethan suspendiert, mit Diethylether überschichtet, für 24 Stunden bei 4 °C aufbewahrt, dann abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet. Es konnte kein Produkt erhalten werden.

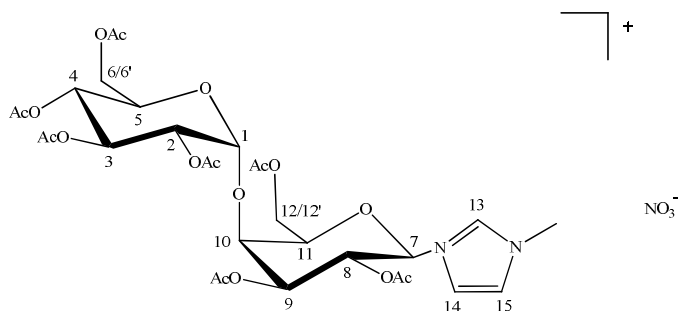
### 1-methyl-3-(2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl-β-Maltosyl)imidazoliumnitrat (3MN)

$C_{30}H_{41}N_3O_{20}$  M = 763.65 g/mol



0.5 g (0.7 mmol) 2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl-Brommaltose wurden in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert, 0.02 g (0.7 mmol) Silbernitrat zugegeben und für 24 Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Dann wurde ausgefallenes Silberbromid mittels Celit entfernt, bis zur Trockene eingengt, der Rückstand in wenig Dichlormethan aufgenommen und langsam mit Hexan überschichtet. Danach wurde abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurden 0.1 mL (1.3 mmol) Methylimidazol hinzugefügt und für sieben Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in wenigen Millilitern Dichlormethan aufgenommen und mit Diethylether überschichtet. Danach wurde abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 30 % eines weißen Pulvers



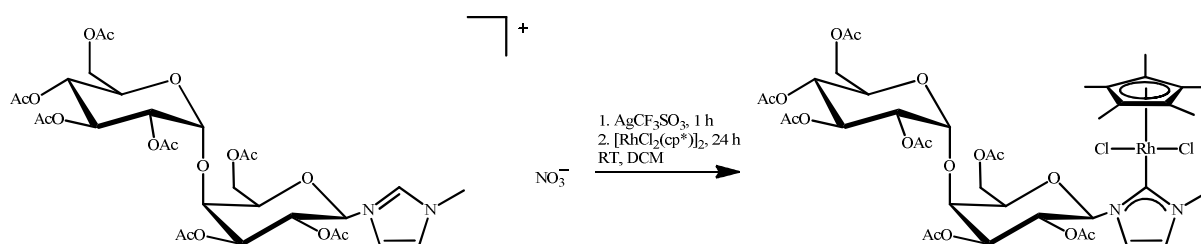
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.65 (s, 1H, H13), 7.05 (s, 1H, H14), 6.89 (s, 1H, H15), 6.20 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H7), 5.58-5.68 (m, H8/10), 5.30-5.42 (m, H2/3/4), 5.02 (td,  $J = 9.8, 6.7$  Hz, 2H, H12/12'), 4.72-4.86 (m, H11), 4.38-4.45 (m, H1), 4.21 (ddd,  $J = 15.4, 7.7, 4.0$  Hz, 2H, H6/6'), 3.92-4.07 (m, H5), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  MeImi), 2.09, 2.06, 2.02, 1.99, 1.98, 1.97, 1.96 (7x $\text{CH}_3$  OAc)

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.76/170.73/170.65/170.45/170.00/169.55 (7x $\text{C}=\text{O}$  OAc), 137.56 (C13), 127.91 (C14), 120.50 (C15), 95.56 (C7), 89.90 (C1), 73.04 (C5), 72.79 (C11), 72.01 (C2), 70.12 (C8), 69.53 (C3), 68.44 (C9), 68.15 (C4), 67.32 (C10), 63.11 (C6), 61.54 (C12), 33.86 ( $\text{CH}_3$  Meimi), 21.04/20.93/20.80/20.74/20.68/20.66/20.65 (7x $\text{C}=\text{O}$  OAc)

Elementaranalyse	C	H	N
ber. [%]	47.2	5.4	5.5
gef. [%]	48.1	5.9	5.3

### **[OAcMaltImiRhCl<sub>2</sub>(cp\*)] (3MR)**

$\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_{17}\text{RhCl}_2$   $M = 976.67$  g/mol



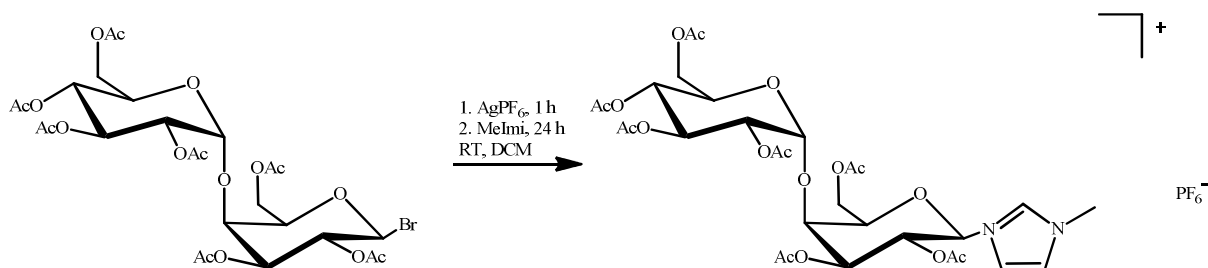
1-methyl-3-(2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl-Maltosyl)imidazoliumnitrat (0.1 mmol; 0.076 g) wurde mit  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$  (0.1 mmol; 0.026 g) in Dichlormethan für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann  $[\text{RhCl}_2(\text{cp}^*)]_2$  (0.05 mmol; 0.03 g) hinzugefügt und für 24 Stunden weiter gerührt. Anschließend wurde über Celit filtriert und bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in wenigen Millilitern Dichlormethan suspendiert und langsam mit Diethylether überschichtet. Aufbewahrung über Nacht im Kühlschrank lieferte

nach Abdekantieren einen rötlichen Feststoff. Es konnten keine aussagekräftigen NMR Spektren erhalten werden.

### 1-methyl-3-(2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl- $\beta$ -Maltosyl)imidazoliumhexafluorophosphat

#### (3MP)

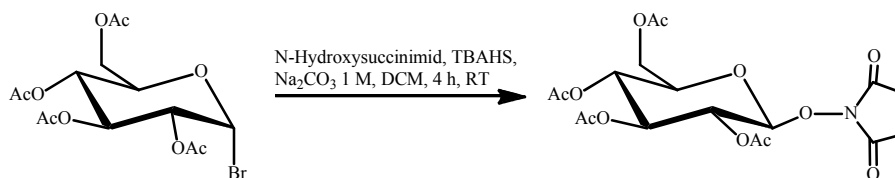
$C_{40}H_{56}N_2O_{16}RhCl_2$  M = 994.69 g/mol



2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl-Brommaltose (0.1 mmol; 0.076 g) wurde eine Stunde mit  $AgPF_6$  (0.1 mmol; 0.025 g) gerührt, dann 1 mL (Überschuss) Methylimidazol hinzugefügt und für weitere 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, mit kaltem Aceton gewaschen und mit Dichlormethan/Diethylether umkristallisiert. Nach Aufbewahrung bei 4 °C über Nacht wurde abdekantiert und im Hochvakuum getrocknet.

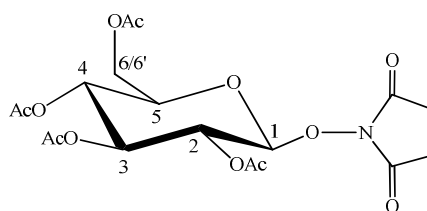
### 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -Glucopyranose-N-hydroxysuccinimid (1GS)

$C_{14}H_{23}O_8N$  M=333.33 g/mol



N-Hydroxysuccinimid (0.125 g; 1.1 mmol) und Tetra-N-Butylammoniumhydrogensulfat (0.238 g; 0.7 mmol) wurden mit einer Suspension aus 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-Bromoglucopyranose (0.205 g; 0.5 mmol) in 80 mL Dichlormethan und 80 mL 1 M Natriumcarbonatlösung (26.5 g in 250 mL) versetzt. Das Zweiphasensystem wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 200 mL Dichlormethan hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit weiteren 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 100 mL Wasser und 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Trocknen über Natriumsulfat,

Filtration und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das Produkt.  
 Säulenchromatographische Aufreinigung mit Ethylacetat ergab einen farblosen Feststoff.  
 Ausbeute: 58 % eines farblosen Feststoffs

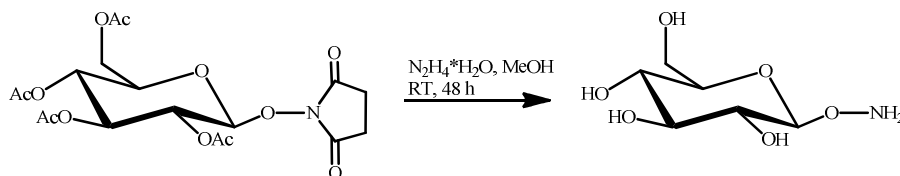


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.62 (s, 1H, H1), 5.03-5.54 (m, H2/3/4), 4.04-4.44 (m, H5/6/6'), 2.72 (s, 4H, 2x $\text{CH}_2$  Succinimid), 1.98-2.17 (4x $\text{CH}_3$  OAc)

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.68/170.08/169.75/169.51/169.37/168.85 (6x $\text{C}=\text{O}$ ; 2xSuccinimid; 4xOAc) 103.88/89.16 (C1), 74.24 (C5), 72.47 (C3), 69.93 (C2), 69.31 (C4), 68.24 (C6), 25.49/24.29 (2x $\text{CH}_2$  Succinimid), 20.95, 20.72, 20.64, 20.52 (4x $\text{CH}_3$  OAc)

### 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -Glucopyranose-hydroxylamin (1GHA)

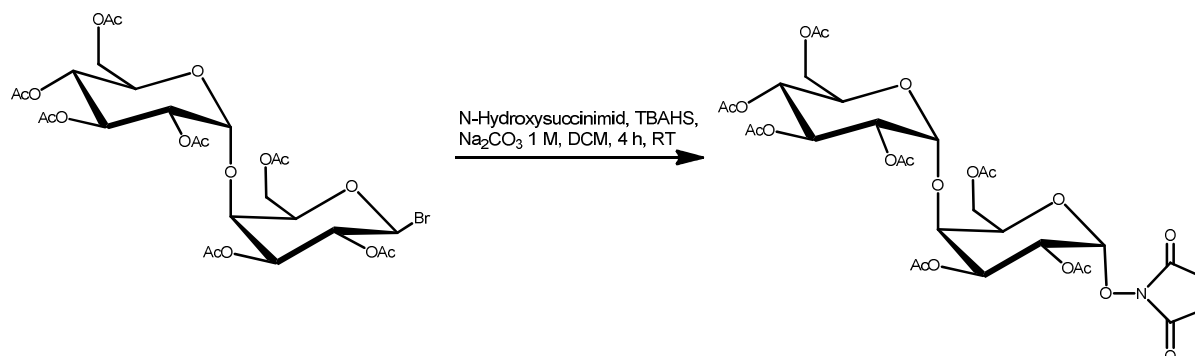
$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_6$        $M = 195.20 \text{ g/mol}$



Zu einer Lösung aus 0.05 g (0.15 mmol) 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -Glucopyranose-*N*-hydroxysuccinimid in Methanol wurden 4.7 mL (105 mmol) Hydrazinhydrat gegeben und für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Feststoffe wurden abfiltriert und die Lösung bei 4 °C über Nacht aufbewahrt. Es konnte kein Produkt erhalten werden.

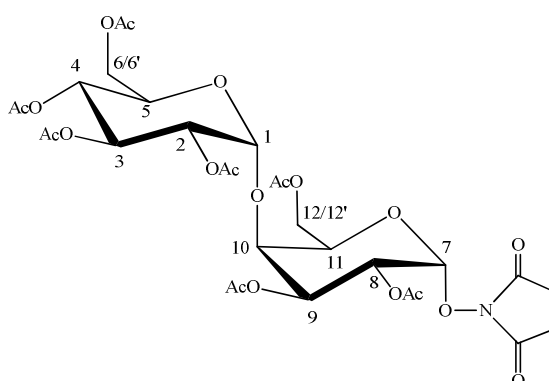
## 2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl- $\alpha$ -Maltose-N-hydroxysuccinimid (2MS)

C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>O<sub>20</sub>N M = 733.62 g/mol



N-Hydroxysuccinimid (1.8 g; 15.6 mmol) und Tetra-N-Butylammoniumhydrogensulfat (2.48 g; 7.3 mmol) wurden mit einer Suspension aus 2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl-Brommaltose (5 g; 7.15 mmol) in 80 mL Dichlormethan und 80 mL 1 M Natriumcarbonatlösung (26.5 g in 250 mL) versetzt. Das Zweiphasensystem wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 200 mL Dichlormethan hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit weiteren 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 100 mL Wasser und 100 mL gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Trocknen über Natriumsulfat, Filtration und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das Produkt. Säulenchromatographische Aufreinigung mit Ethylacetat ergab einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 72 % eines weißen Feststoffs



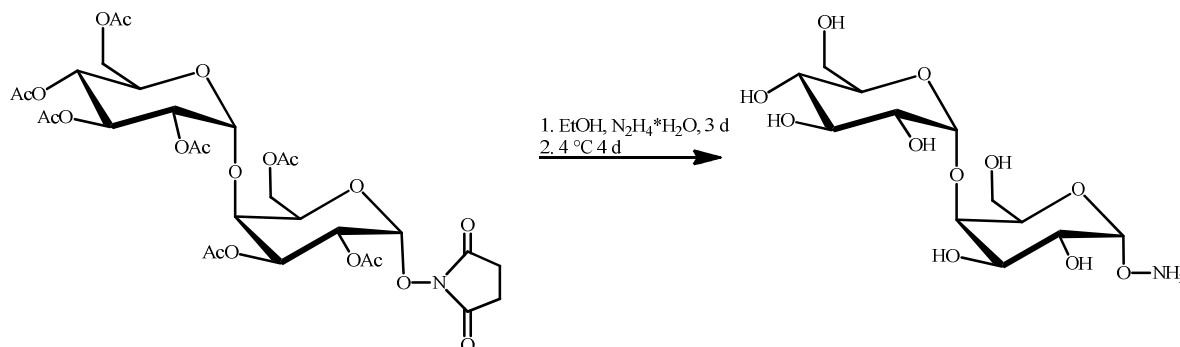
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 5.39 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H7), 5.33 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, H9), 5.28 (s, 1H, H3), 5.14-5.20 (m, H1), 5.06 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, H2), 5.01 (t,  $J$  = 9.9 Hz, 1H, H10), 4.81 (dd,  $J$  = 10.5, 3.9 Hz, 1H, H8), 4.39-4.44 (m, H6/4), 4.32 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H, H6'), 4.25 (ddd,  $J$  = 23.7, 12.2, 4.2 Hz, 1H, 12), 4.05 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H, 12'), 3.97 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, H11), 3.78-3.82 (m, H5), 2.71 (s, 4H, 2xCH<sub>2</sub> Succinimid), 1.96-2.16 (21H, 7xCH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.68/170.53/170.49(x2)/170.31/170.11/170.04/169.48/169.42 (9xC=O; 7xOAc; 2xSuccinimid), 102.40 (C1), 95.59 (C7), 75.01 (C5), 72.69 (C11), 72.50 (C3), 70.55 (C9), 70.19 (C2), 69.36 (C8), 68.61 (C4), 68.19 (C10), 62.80 (C6), 61.76 (C12), 25.50 (2xCH<sub>2</sub> Succinimid), 20.91/20.87/20.74/20.67/20.66/20.62/20.61 (7xCH OAc)

### 2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl- $\alpha$ -Maltose-hydroxylamin (2MHA)

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_{11}\text{N}$  M=357.31 g/mol



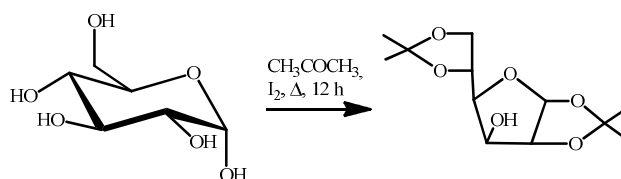
0.5 g (0.7 mmol) 2,2',3,3',4,6,6'-hepta-O-acetyl- $\alpha$ -Maltose-*N*-hydroxysuccinimid wurden in 15 mL EtOH gelöst, 0.33 mL (7.1 mmol) Hydrazinhydrat hinzugegeben und für drei Tage gerührt. Der sich bildende Feststoff wurde durch Erwärmen gelöst, das Reaktionsgemisch nach Abkühlen vier Tage bei 4 °C aufbewahrt, der neu entstandene Feststoff abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockene eingengt.

Elementaranalyse	C	H	N
ber. [%]	40.3	6.5	3.9
gef. [%]	42.7	5.5	7.3

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_{11} \cdot 0.1 \text{N}_2\text{H}_4 \cdot 0.05 \text{EtOH}$

### 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- $\alpha$ -Glucofuranose (1GF)

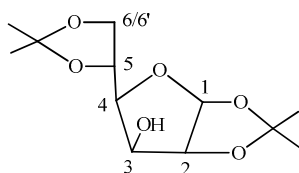
$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6$  M = 246.26 g/mol



3 g (11.8 mmol) Jod wurden in 400 mL Aceton gelöst, 10 g (55.5 mmol)  $\alpha$ -D-Glucose hinzugegeben und für zwölf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Jod wurde nach Abkühlen

der Reaktion mit verdünnter Natriumthiosulfatlösung entfernt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mehrere Male mit Dichlormethan, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen trockneten über Natriumsulfat, welches abfiltriert und das Lösungsmittel bis zur Trockene entfernt wurde. Danach wurde der Rückstand nochmals in Dichlormethan aufgenommen und langsam mit Petrolether überschichtet. Die Reaktionslösung blieb über Nacht stehen, das Lösungsmittel wieder restlos entfernt und der Vorgang zwei- bis dreimal wiederholt.

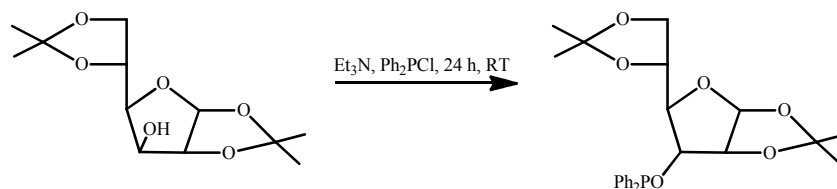
Ausbeute: 40 % eines weißen Feststoffs



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.95 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H1), 4.54 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H2), 4.34 (dt,  $J = 7.4, 5.8$  Hz, 2H, H3/H5), 4.17 (dd,  $J = 8.6, 6.2$  Hz, 1H, OH), 4.08 (dd,  $J = 7.6, 2.8$  Hz, 1H, H4), 3.98 (dd,  $J = 8.6, 5.4$  Hz, 2H, H6/6'), 1.50/1.44/1.36/1.32 (s, 12 H, 4x $\text{CH}_3$ )

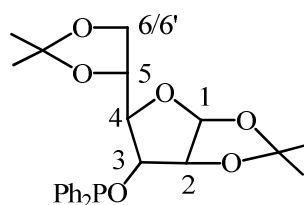
### **1,2:5,6-di-isopropyliden-3-O-(diphenylphosphino)- $\alpha$ -Glucofuranose (1GFP)**

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{P}$  M = 444.46 g/mol



3.5 g (14.2 mmol) von 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- $\alpha$ -Glucofuranose wurden zusammen mit 2.5 mL (12.7 mmol) Diphenylphosphinchlorid in Triethylamin suspendiert und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden nicht lösliche Reste abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Mittels Säulenchromatographie (Eluent: Ethylacetat/Petrolether 1:1) wurde aufgereinigt, gefolgt von mehrmaliger Umkristallisation in Ethanol.

Ausbeute: 82 % eines grünlichen Harzes

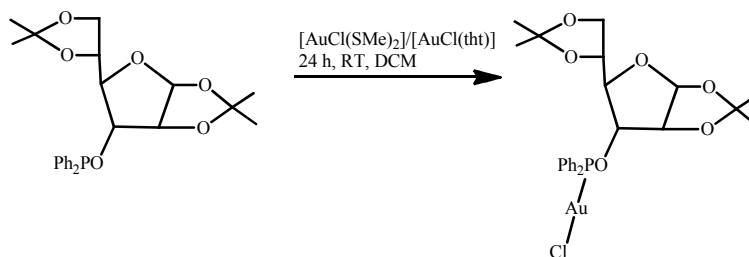


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.70-7.88 (m, Phenyl), 7.35-7.59 (m, Phenyl), 5.92 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H1), 4.51 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H2), 4.29-4.37 (m, H5), 4.12-4.18 (m, H6), 4.05 (dd,  $J = 7.6, 2.7$  Hz, H4), 3.97 (dd,  $J = 8.6, 5.4$  Hz, 1H, H6'), 1.48/1.42/1.34/1.30 (4x $\text{CH}_3$  isopropyliden)

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO):  $\delta$  [ppm] = 145.46/142.35 (Phenyl), 127.02-137.57 (Phenyl), 110.51 (C7), 110.35 (C8), 104.47 (C1), 84.66 (C2), 80.24/79.79 (C4), 73.20/72.82 (C3), 68.37 (C5), 63.70 (C6), 26.66/26.60/26.13/26.10 (4x $\text{CH}_3$  isopropyliden)

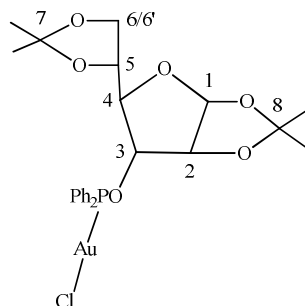
### **1,2:5,6-di-isopropyliden-3-O-(diphenylphosphino)Glucofuranose-Goldchlorid (1GPA)**

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{OPAuCl}$  M = 676.88 g/mol



1,2:5,6-di-O-isopropyliden-(3-diphenylphosphino)-Glucofuranose (0.045 g, 0.1 mmol), wurde mit  $\text{AgPF}_6$  (0.025 g, 0.1 mmol), gelöst in THF/MeCN kurz gerührt, dann 0.032 g (0.1 mmol)  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ , suspendiert in Dichlormethan, hinzugefügt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Danach wurde über Celit filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und mit Dichlormethan/Diethylether umkristallisiert. Nach Abdekantieren und Trocknen im Hochvakuum, wurde ein roter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 32 % eines roten Feststoffs



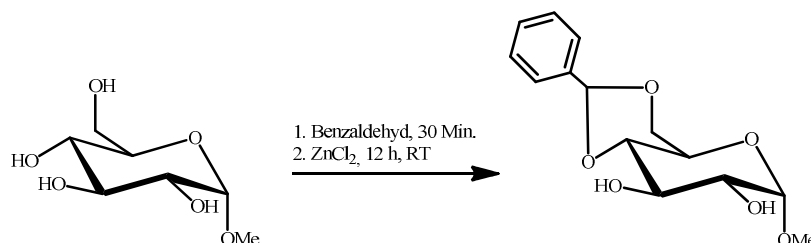
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 7.42-7.83 (m, Phenyl), 5.81 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H1), 3.70-4.46 (m, H2-H6/6'), 1.36/1.33/1.22/1.11 (s, 12H, 4x $\text{CH}_3$  isopropyliden)



$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 128.80-148.38 (Phenyl), 112.60 (C7), 112.67 (C8), 106.32 (C1), 86.43 (C2), 80.76 (C4), 75.01 (C3), 70.34 (C5), 65.19 (C6), 27.13/27.00/24.43/26.39 (4xCH<sub>3</sub> isopropyliden)

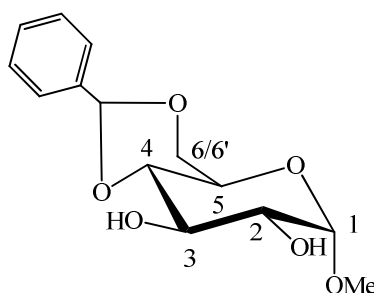
### Methyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -Glucopyranose (VP)

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$  M = 282.79 g/mol



Es wurden 22.5 g (165.1 mmol) Zinkchlorid zu 80 mL Benzaldehyd gegeben und für dreißig Minuten gerührt. Dann wurden 22.5 g (115.9 mmol) Methyl- $\alpha$ -D-Glucose hinzugefügt und über Nacht rühren gelassen. Die sirupartige Masse wurde in einer 1:1 Lösung Eiswasser/Petrolether aufgenommen, wobei sofort weiße Kristalle ausfielen, welche abfiltriert und mehrere Male mit Eiswasser und Petrolether gewaschen wurden. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde der Feststoff nochmals in Dichlormethan suspendiert und langsam mit Petrolether überschichtet. Die dabei ausfallenden Kristalle wurden erneut abgenutscht und getrocknet.

Ausbeute: 55 % weißer, fluffiger Kristalle

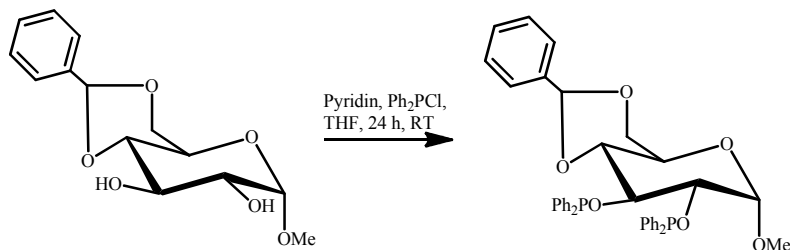


$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.48-7.51 (m, Benzol), 7.34-7.38 (m, Benzol), 5.54 (s, 1H, H7), 4.81 (d, 1H, H1), 4.30 (dd,  $J$  = 9.6, 4.3 Hz, 1H, H6), 3.94 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H, H4), 3.71-3.85 (m, 3H, H3/H5), 3.65 (td,  $J$  = 9.3, 3.9 Hz, H6'/H2), 3.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.60 (s, 1H, OH), 2.20 (d,  $J$  = 9.6, Hz 1H, OH)

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 126.45-137.18 (Benzol), 102.08 (C7), 99.94 (C1), 81.07 (C4), 73.02 (C2), 71.89 (C3), 69.07 (C6), 62.52 (C5), 55.70 (CH<sub>3</sub>)

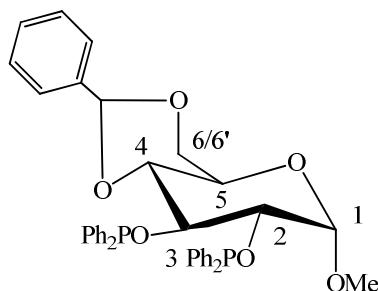
## 2,3-bis-O-diphenylphosphino-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -Glucopyranose (GDP)

$C_{38}H_{36}O_6P_2$      $M = 650.64 \text{ g/mol}$



3.5 g (12.4 mmol) Methyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -Glucopyranose wurden zusammen mit 2 mL Pyridin und 4.87 mL (24.8 mmol) Diphenylphosphinchlorid in Tetrahydrofuran gelöst und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und mit einer Mischung Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Säulenchromatographische Aufreinigung und mehrmalige Umkristallisation in Ethanol lieferte das Produkt.

Ausbeute: 86 % eines hellgrünen Harzes

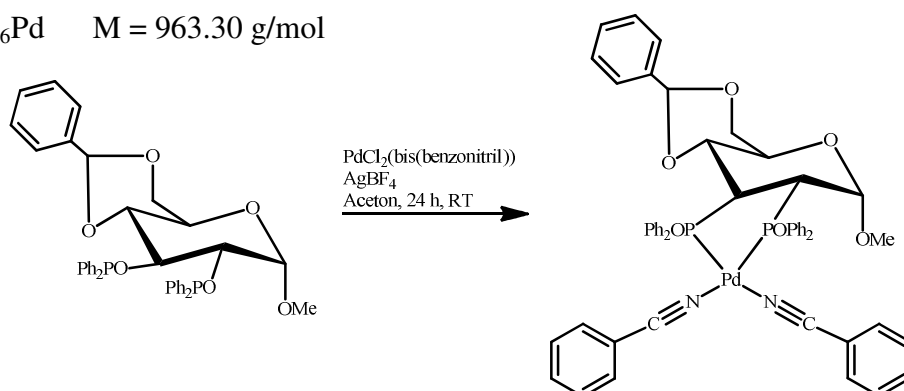


$^1H$ -NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 7.07-7.95 (m, Phenyl), 5.58 (dd,  $J = 24.9, 18.3 \text{ Hz}$ , 1H, H1), 4.51 (d,  $J = 3.3 \text{ Hz}$ , 1H, CH), 3.03-4.46 (m, H2-H6/6')

$^{13}C$ -NMR (101 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 125.97-138.03 (Phenyl), 99.68 (C1), 81.31 (C2), 73.38 (C6), 72.60 (C5), 72.00 (C3), 70.34 (C4), 18.67 ( $CH_3$  OMe)

### [DiphenylphosphinoGlcPd(bisbenzoinitril)] (GDPPD)

$C_{52}H_{46}N_2O_6Pd$      $M = 963.30$  g/mol



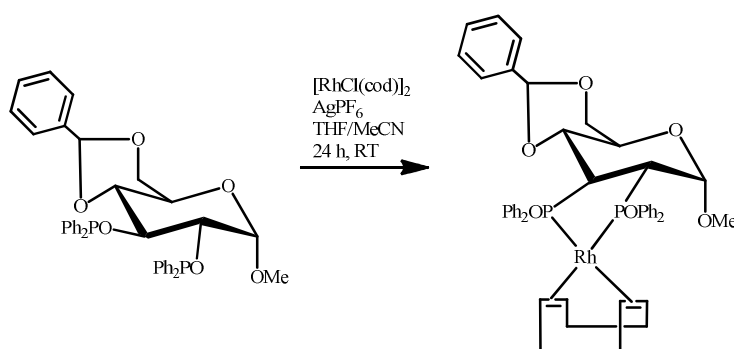
Es wurden 0.076 g (0.1 mmol) Bis(benzoinitril)palladiumdichlorid mit 0.02 g (0.1 mmol) Silbertetrafluoroborat und 2,3-bis-O-diphenylphosphino-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -Glucopyranose (0.065 g; 0.1 mmol) in Aceton für 24 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Danach wurde über Celit filtriert und bis zur Trockene eingengt.

Elementaranalyse	C	H	N
ber. [%]	64.8	4.8	2.9
gef. [%]	58.3	6.4	2.4

$C_{52}H_{46}N_2O_6P_2Pd * 0.3$  Aceton \* 0.3  $AgPF_6$

### [DiphenylphosphinoGlcRh(cod)] (GDPR)

$C_{50}H_{44}P_2O_6RhCl$      $M = 941.19$  g/mol

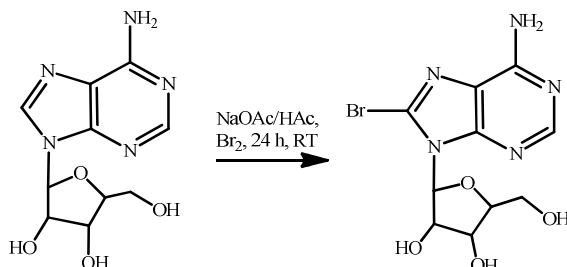


Es wurden 0.065 g (0.1 mmol) 2,3-bis-O-diphenylphosphino-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -Glucopyranose zusammen mit 0.05 g (0.1 mmol)  $[RhCl(cod)]_2$  in THF/MeCN gelöst und 0.025 g (0.1 mmol)  $AgPF_6$ , suspendiert in Dichlormethan, hinzugefügt und für 24 Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde über Celit filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, aus Dichlormethan/Diethylhther

umkristallisiert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es konnten keine aussagekräftigen NMR Spektren gewonnen werden.

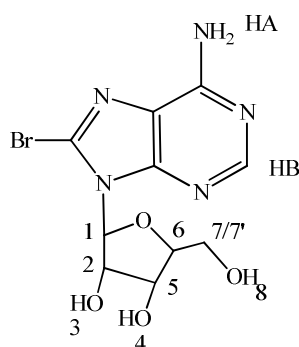
### **8-Bromadenosin (BrAd)**

$C_{10}H_{12}N_5O_4Br$   $M = 346.14$  g/mol



In 125 mL Natriumacetatpuffer (0.5 M, pH = 4) wurden 7 g (26.2 mmol) Adenosin unter Erhitzen gelöst, danach auf Raumtemperatur abgekühlt, 200 mL Bromwasser hinzugegeben und für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde überschüssiges Brom mittels verdünnter Natriumhydrogensulfidlösung entfernt, die Lösung mit 5 M Natronlauge neutralisiert und das Reaktionsgemisch über Nacht im Kühlschrank gelagert. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht, mit 50 mL Wasser und 50 ml Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 65 % eines hellgelben Feststoffs



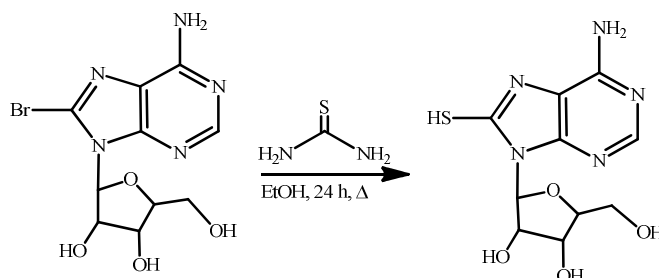
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 8.11 (s, 1H, H<sub>B</sub>), 7.55 (s, 1H, H<sub>A</sub>), 5.83 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5.42-5.50 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 5.21 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.09 (dd,  $J = 11.8, 6.5$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.19 (td,  $J = 4.9, 2.4$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.95-4.01 (m, H<sub>4</sub>), 3.68 (dt,  $J = 12.2, 4.0$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.52 (ddd,  $J = 12.5, 8.6, 4.2$  Hz, 1H, H<sub>7/7'</sub>)

$^{13}C$ -NMR (151 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 155.07(C<sub>1</sub>), 152.33 (C<sub>2</sub>), 149.88 (C<sub>3</sub>), 127.24 (C<sub>4</sub>), 119.71 (C<sub>5</sub>), 90.44 (C<sub>6</sub>), 86.73 (C<sub>7</sub>), 71.16 (C<sub>8</sub>), 70.80 (C<sub>9</sub>), 62.13 (C<sub>10</sub>)

LC-MS	M/z	Zuordnung
	346.0	[M] <sup>+</sup>
	133.05	[M-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>

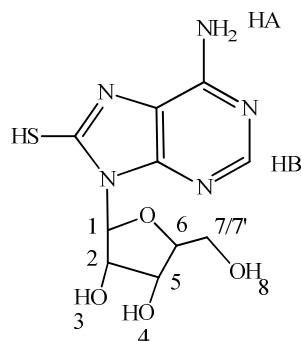
### 8-Thioadenosin (TAd)

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S M = 299.31 g/mol



In 80 mL Ethanol wurden 2 g (5.8 mmol) Bromadenosin suspendiert, 0.6 g (0.01 mmol) Thioharnstoff hinzugegeben und 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde bis zur Trockene eingengt und mehrmals aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: quantitativ, gelbes Harz



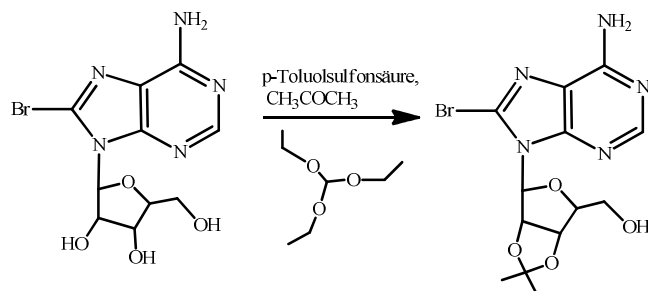
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 12.57 (s, SH), 8.11 (s, H<sub>B</sub>), 7.05 (s, H<sub>A</sub>), 6.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H1), 5.00 (t, H3), 4.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H8), 4.23 (dd, *J* = 5.3, 3.3 Hz, 1H, H5), 3.91 (d, H2), 3.64-3.69 (m, H4), 3.47-3.53 (m, H6), 3.12-3.20 (m, H7/7'), 2.08 (s, 3H, 3xOH)

<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 168.42 (C1), 162.00 (C2), 152.37 (C3), 148.68 (C4), 107.56 (C5), 89.20 (C6), 86.15 (C7), 71.25 (C8), 67.37 (C9), 62.68 (C10)

LC-MS	M/z	Zuordnung
	300.1	[M] <sup>+</sup>
	168.0	[M-H-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>

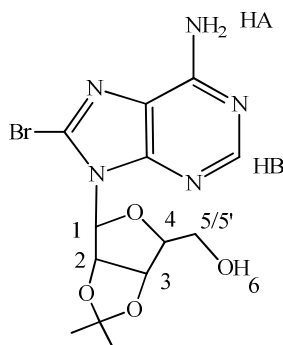
### 8,5'-anhydro-2',3'-O-isopropyliden-8-Bromadenosin (GBrAd)

$C_{13}H_{16}N_5O_4Br$      $M = 386.2 \text{ g/mol}$



Zu einer Mischung aus 1.73 g (5 mmol) 8-Bromadenosin und 1.05 g (6.1 mmol) p-Toluolsulfonsäure Monohydrat in 20 mL Aceton wurden 3.2 mL Triethylorthoformiat gegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der pH-Wert mit konzentrierter Ammoniaklösung auf acht eingestellt, wobei ein weißer Feststoff ausfiel, der abgenutscht und im Hochvakuum getrocknet wurde. Umkristallisation erfolgte aus Wasser.

Ausbeute: quantitativ, weißer Feststoff



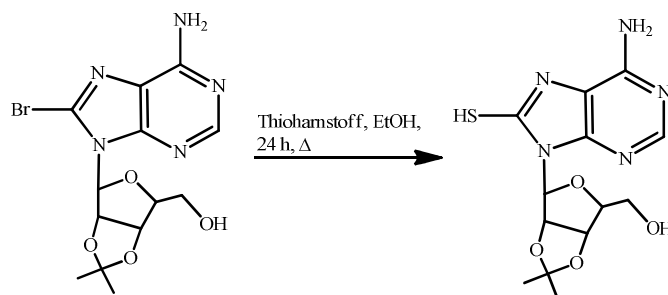
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 8.15 (s, 1H,  $H_B$ ), 7.51 (s, 1H,  $H_A$ ), 6.02 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $H_1$ ), 5.65 (dd,  $J = 6.2, 2.7$  Hz, 1H,  $H_2$ ), 5.17 (dd,  $J = 6.3, 5.4$  Hz, 1H,  $H_6$ ), 5.03 (dd,  $J = 6.2, 3.0$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 4.17 (td,  $J = 5.8, 3.0$  Hz, 1H,  $H_4$ ), 3.45 (s, 2H,  $H_{5/5'}$ ), 1.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  isopropyliden), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  isopropyliden)

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 155.12 (C1), 152.92 (C2), 149.86 (C3), 126.50 (C4), 119.40 (C5), 113.39 (C13), 91.08 (C6), 87.21 (C7), 82.01 (C8), 81.68 (C9), 61.58 (C10), 27.22 (C11), 25.33 (C12)

### 8,5'-anhydro-2',3'-O-isopropyliden-8-Thioadenosin (GTAd)

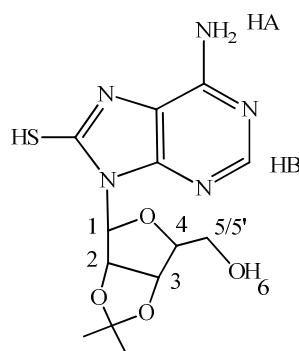
C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

M = 339.36 g/mol



Es wurden 0.5 g (1.3 mmol) 2',3'-O-isopropyliden-8-Bromadenosin mit 0.15 g (2 mmol) Thioharnstoff in 25 mL Ethanol gelöst und über Nacht unter Reflux erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel entfernt und mehrmals aus EtOH/H<sub>2</sub>O umkristallisiert.

quantitativ, gelbes Harz

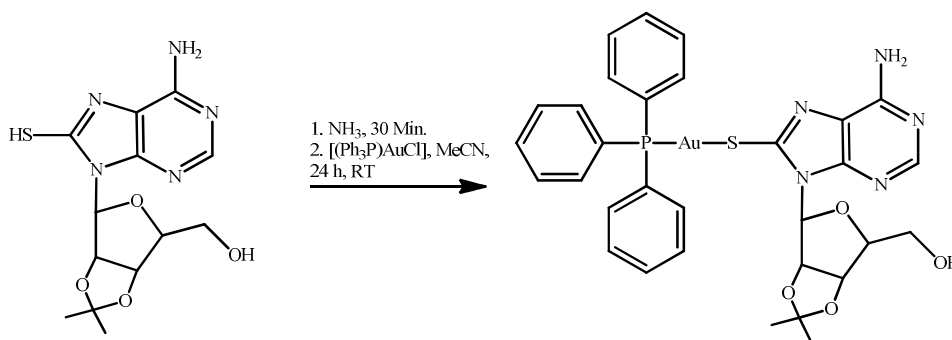


<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 12.54 (s, 1H, SH), 8.12 (s, 1H, H<sub>B</sub>), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>A</sub>, NH<sub>2</sub>), 6.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.99 (dt, *J* = 6.9, 5.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.23 (dd, *J* = 5.2, 3.3 Hz, 1H, OH), 3.90 (dt, *J* = 24.6, 12.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.71 – 3.62 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.53 – 3.47 (m, 2H, H<sub>5/5'</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub> isopropyliden), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub> isopropyliden)

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO): δ [ppm] = 168.47 (C<sub>1</sub>), 152.39 (C<sub>2</sub>), 148.35 (C<sub>3</sub>), 145.81 (C<sub>4</sub>), 128.60 (C<sub>11</sub>), 125.97 (C<sub>5</sub>), 107.54 (C<sub>6</sub>), 89.19 (C<sub>7</sub>), 86.13 (C<sub>8</sub>), 71.23 (C<sub>9</sub>), 62.67 (C<sub>10</sub>)

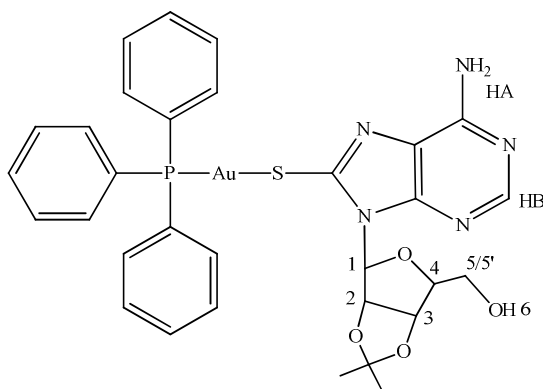
## (2',3'-O-isopropyliden-8-Thioadenosin)Gold-triphenylphosphan (GTAdA)

$C_{31}H_{31}PAuN_5O_4S$  M = 797.61 g/mol



Es wurden 0.03 g (0.1 mmol) 8,5'-anhydro-2',3'-O-isopropyliden-8-Thioadenosin in Acetonitril gelöst, ca. 0.15 mL Ammoniak hinzugegeben und für 30 Minuten bei Raumtemperatur reagieren gelassen, gefolgt von Zugabe des Goldkomplexes (0.069 g; 0.15 mmol) und weiterer Reaktion für 24 Stunden. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 92 % eines weißen Feststoffs

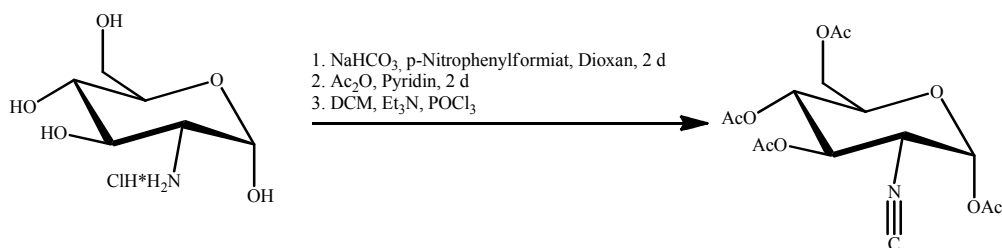


$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.14 (s, 1H, HB), 7.98 (s, 1H, HA), 7.43-7.60 (m, Phenyl), 6.58 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H1), 5.54 (dd,  $J = 15.1, 12.7$  Hz, 1H, H2), 5.15-5.21 (m, OH), 4.44 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, H3), 4.23 (s, 1H, H4), 3.65-3.90 (m, H5/5'), 1.60 (s, 6H,  $CH_3$  isopropyliden)



### 1,3,4,6-tetra-hydroxy-2-deoxy- $\alpha$ -Glucopyranose (GI)

$C_7H_{11}O_5N$  M=189.17 g/mol



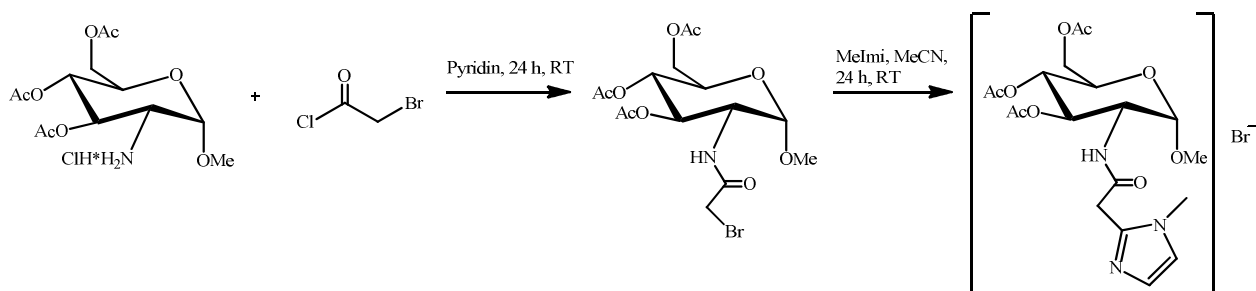
35 g (162.3 mmol) Glucosamin Hydrochlorid wurden in 50 mL Wasser gelöst, 1.42 g (16.9 mmol) Natriumhydrogencarbonat hinzugegeben, eine Lösung aus 5.42 g (32.4 mmol) p-Nitrophenylformiat in 50 mL Dioxan langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dioxan wurde am Rotationsverdampfer entfernt und die wässrige Phase zweimal mit 50 mL Diethylether extrahiert, dann getrocknet. Dann wurden 50 ml Essigsäureanhydrid und 5 mL Pyridin hinzugegeben und für weitere zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde restliche Flüssigkeit am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, anorganische Reste abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in 200 mL Dichlormethan aufgenommen, auf minus 30 °C abgekühlt, 30 mL Triethylamin hinzugegeben, 5 g (32.6 mmol; 3 mL) Phosphorylchlorid zugetropft über 10 Minuten. Nachdem die Reaktionslösung Raumtemperatur besaß, wurde für sechs Stunden weiter gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung auf 25 mL eingengt und mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Säule in Toluol gepackt, eluieren mit Toluol/THF 22:3).

## 1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucopyranosyl-2-deoxy-2-bromoacetamid

(GA1/GA2/GA3/GA4)

$C_{15}H_{22}NO_9Br$

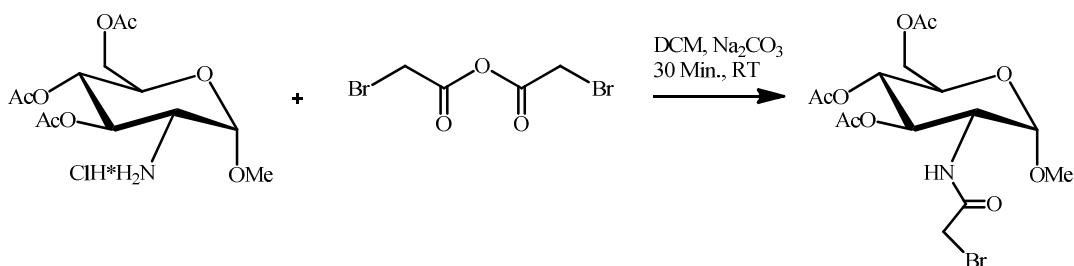
M = 440.24 g/mol



### Methode 1:

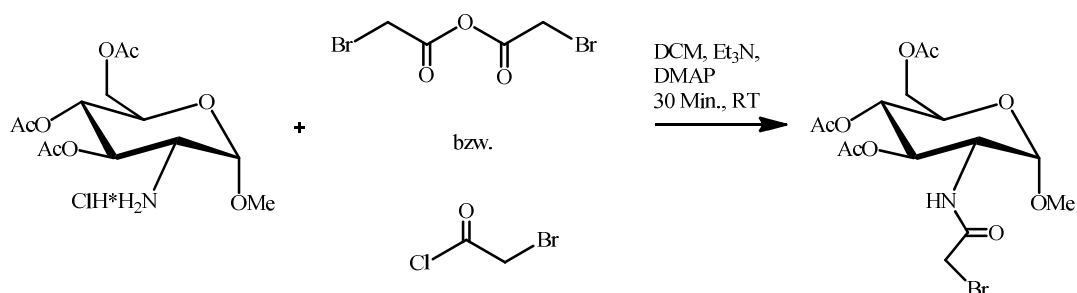
1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucosaminhydrochlorid (0.05 g; 0.15 mmol) wurden zusammen mit 0.05 g (0.3 mmol) Bromoacetylchlorid in Pyridin für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Trocknung im Vakuum konnte kein Produkt erhalten werden.

### Methode 2:



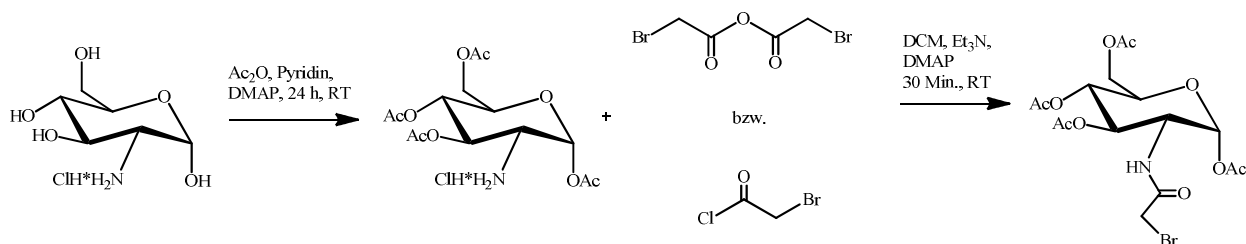
1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucosaminhydrochlorid (0.05 g; 0.15 mmol) wurden zusammen mit 0.08 g (0.3 mmol) Bromoessigsäureanhydrid in Dichlormethan mit 0.016 g Natriumcarbonat (0.15 mmol) versetzt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Trocknung im Vakuum konnte kein Produkt erhalten werden.

### Methode 3:



1-methoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-Glucosaminhydrochlorid (0.05 g; 0.15 mmol) wurden zusammen mit 0.08 g (0.3 mmol) Bromessigsäureanhydrid bzw. 0.05 g (0.3 mmol) Bromoacetylchlorid in Dichlormethan mit 0.02 mL Triethylenamin (0.15 mmol) und 0.04 g (0.3 mmol) DMAP versetzt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Trocknung im Vakuum konnte kein Produkt erhalten werden.

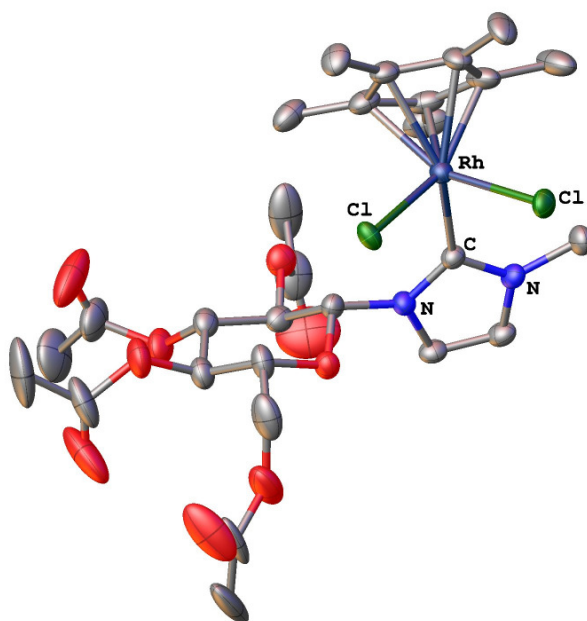
### Methode 4:



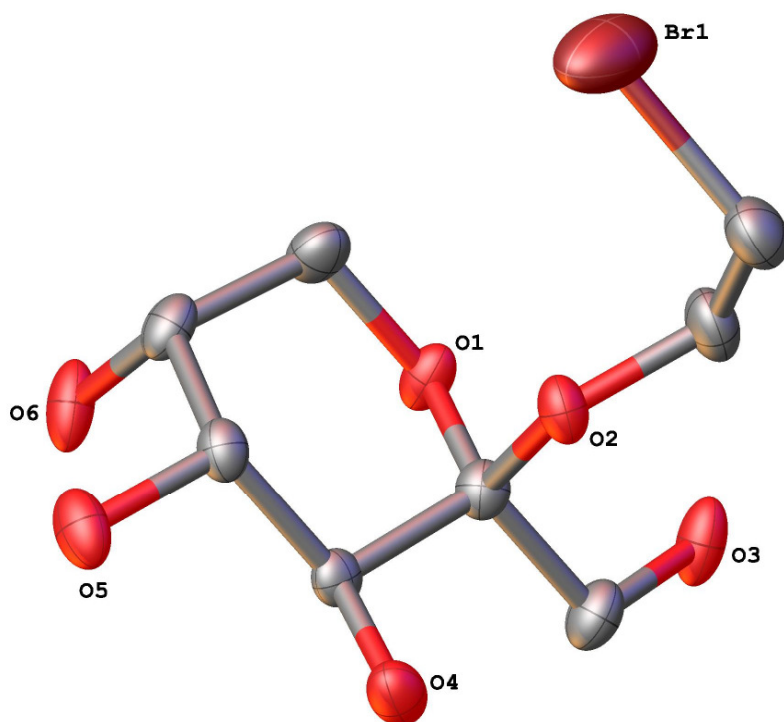
Glucosaminhydrochlorid (0.03 g; 0.15 mmol) wurden zuerst mit 0.015 g (0.15 mmol) Essigsäureanhydrid in Pyridin zur Reaktion gebracht und nach entsprechender Aufreinigung mittels Extrahieren (DCM, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ges.), NaCl (ges.)) zusammen mit 0.08 g (0.3 mmol) Bromessigsäureanhydrid bzw. 0.05 g (0.3 mmol) Bromoacetylchlorid in Dichlormethan mit 0.02 mL Triethylamin (0.15 mmol) und mit und ohne 0.04 g (0.3 mmol) DMAP versetzt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Trocknung im Vakuum konnte kein Produkt erhalten werden.

## Daten zur Röntgenstrukturanalyse

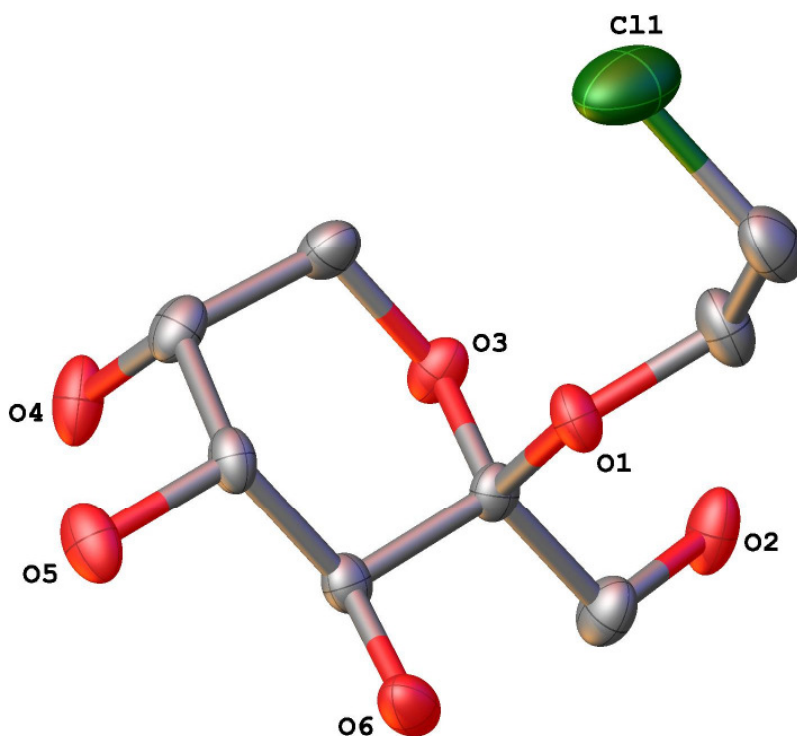
Komplex <b>6</b>	[OAcGlcImiRhCl <sub>2</sub> (cp*)]
Summenformel	C <sub>56</sub> H <sub>78</sub> N <sub>4</sub> O <sub>18</sub> Rh <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>
Molekulargewicht [g/mol]	1442.84
Kristallfarbe	dunkelrot
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
a [Å]	13.9881(4)
b [Å]	14.0591(5)
c [Å]	17.3861(6)
β [°]	99.158(3)
Volumen der Elementarzelle [Å <sup>3</sup> ]	3375.58(19)
Temperatur [K]	150.0
Z	2
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	0.714
ber. Dichte	1.420
Θ-Bereich [°]	5.79-58.88
gem. Reflexe	33703
R <sub>1</sub> mit I > 2σ (I)	0.0390
wR <sub>2</sub> mit gesamten Daten	0.1074



Verbindung <b>1F1</b>	
Summenformel	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>6</sub>
Molekulargewicht [g/mol]	287.11
Kristallfarbe	durchsichtig
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	C <sub>2</sub>
a [Å]	15.1455(6)
b [Å]	5.3575(2)
c [Å]	13.2503(6)
β [°]	97.049(4)
Volumen der Elementarzelle [Å <sup>3</sup> ]	1066.95(8)
Temperatur [K]	290
Z	4
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	3.860
ber. Dichte [g/mm <sup>3</sup> ]	1.787
Θ-Bereich [°]	5.42-58.78
gem. Reflexe	2437
R <sub>1</sub> mit I > 2σ (I)	0.0352
wR <sub>2</sub> mit gesamten Daten	0.0814



Verbindung <b>1F2</b>	
Summenformel	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>6</sub>
Molekulargewicht [g/mol]	242.65
Kristallfarbe	durchsichtig
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	C2
a [Å]	15.1394(8)
b [Å]	5.3649(4)
c [Å]	12.9744(7)
β [°]	97.713(5)
Volumen der Elementarzelle [Å <sup>3</sup> ]	1044.27(11)
Temperatur [K]	290
Z	4
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	0.373
ber. Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.543
Θ-Bereich [°]	5.44-58.74
gem. Reflexe	2533
R <sub>1</sub> mit I > 2σ (I)	0.0392
wR <sub>2</sub> mit gesamten Daten	0.0946



## Literaturverzeichnis

- [1] A. J. Arduengo, H. V. Rasika Rias, D. A. Dizon, R. L. Harlow, W. T. Klooster, T. F. Koetzke, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6812
- [2] A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. J. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 361
- [3] V. Lavallo, Y. Canac, C. Präsang, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int.*, **2005**, *44*, 5705-5709]
- [4] E. Aldeco-Perez *et. al.*, *Science*, **2009**, *326*, 556-559
- [5] O. Schuster & L. Yang, H. G. Raubenheimer & M. Albrecht, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3445-3478
- [6] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, *100(1)*, 39
- [7] T. Dröge & F. Glorius, *Angew. Chem. Int.*, **2010**, *49*, 6940-6952
- [8] D. J. Nelson & S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 6723-6753
- [9] H. W. Wanzlick & E. Schikora, *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 494
- [10] H. W. Wanzlick & E. Schikora, *Chemische Berichte*, **1960**, *94*, 2389-2393
- [11] S. Diez Gonzalez & S.P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 874-883
- [12] H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 687-703
- [13] D. Nemcsok, K. Wichmann, G. Frenking, *Organometallics*, **2004**, *23*, 3640-3646
- [14] S. Diez-Gonzalez, N. Marin, S. P. Nolan, *Chem. Rev.*, **2009**, 109
- [15] A. J. Arduengo, *Acc. Chem. Res.*, **1999**, 32
- [16] W. A. Herrmann *et. al.*, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1996**, 2
- [17] H.-W. Wanzlick, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem.*, **1961**, 73
- [18] M. K. Denk, A. Thadani, K. Hatano, A. J. Lough, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36
- [19] H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics*, **1998**, *17 (5)*, 972
- [20] A. T. Normand & K. J. Cavell, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 2781-2800
- [21] N. Marion & S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1776-1782
- [22] B. Marciniec, *Advances in Silicon Science (ed. Marciniec, B.)*, 2009, *1*, 3-51
- [23] E. A. B. Kontchev, C. J. O'Brien & M. G. Organ, *Angew. Chem. Int.*, **2007**, *46*, 2768-2813
- [24] G. C. Fortman & S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5151-5169
- [25] S. Würtz & F. Glorius, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1523-1533
- [26] C. Valente *et. al.*, *Angew. Chem. Int.*, **2012**, *51*, 3314-3332
- [27] G. C. Vougioukalakis & R. H. Grubbs, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3708-3742

- [28] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, **1998**, 23. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 753-876
- [29] *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1877**, *10*, 736
- [30] G. Löffler, P. E. Petrides, *Physiologische Chemie*, **1998**, 4. Auflage, Springer, Berlin, 69-72
- [31] Michael Alexander Scharwitz: „Design, Zellaufnahme und DNA-Wechselwirkung von zytotoxischen Ir<sup>III</sup> und Rh<sup>III</sup> Organometallkomplexen“, Dissertation, Bochum **2008**
- [32] W. Voigt, A. Dietrich, H.-J. Schmoll, *Pharmazie unserer Zeit*, **2006**, *35*, 34-43
- [33] M. Galanski, B. K. Keppler, *Pharmazie unserer Zeit*, **2006**, *35*, 118-122
- [34] G. N. Schrauzer, *Angew. Chem.*, **1976**, *88*, 465-474
- [35] <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cobalamin.svg>
- [36] H. R. Christen, F. Vögtle, *Organische Chemie - Von den Grundlagen zur Forschung*, **1996**, 2. Auflage, Otto Salle Verlag, Frankfurt/Main, 14-15
- [37] F. Kratz, M. Hartmann, B. Keppler and L. Messori, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*(4), 2581-2588
- [38] G. Sava, E. Alessio, A. Bergamo and G. Mestroni, **1999**, in *Topics Biological Inorganic Chemistry*, Clarke, M. J., and Sadler, P. J. (eds) Springer 1, 143
- [39] A. H. Velders, A. Bergamo, E. Alessio, E. Zangrando, J. G. Haasnoot, C. Carsasa, M. Cocchietto, S. Zorzet, G. Sava, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 1110-1121
- [40] L. Messori, F. G. Vilchez, R. Vilaplana, F. Piccioli, E. Alessio, B. Kepler, *Metal Based Drugs*, *7* (6), **2000**, 335-342
- [41] L. Zeng, P. Gupta, Y. Chen, E. Wang, L. Ji, H. Chao, Z. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 5771–5804
- [42] D. A. Smithen, H. Yin, M. H. R. Beh, M. Hetu, T. S. Cameron, S. A. McFarland, A. Thompson, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 4121–4132
- [43] P. Mura, M. Camalli, L. Messori, F. Piccioli, P. Zanello, M. Corsini, *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 3863-3870
- [44] P. Mura, F. Piccioli, C. Gabbiani, M. Camalli, L. Messori, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 4897-4899
- [45] M. Groessl, E. Reisner, C. G. Hartinger, R. Eichinger, O. Semenova, A. Timerbaev, M. Jakupec, V. B. Arion, B. K. Kepler, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50* (9), 2185-2193
- [46] T. Burgacic, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 11470-11486
- [47] D. Lazic, A. Arsenijevic, R. Puchta, Z.D. Bugarcic, A. Rilak, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 4633-4646



- [48] M. M. Milutinovic, A. Rilak, I. Bratsos, O. Klisuric, M. Vranes, N. Gligorijevic, S. Radulovic, Z.D. Bugarcic, *J. Inorg. Biochem.*, **2016**, *169*, 1-12
- [49] C. Zhang, B.-J. Han, C.-C. Zeng, S.-H. Lai, W. Li, B. Tang, D. Wan, G.-B. Jiang, Y.-J. Liu, *J. Inorg. Biochem.*, **2016**, *157*, 62-72
- [50] S. H. Lai, W. Li, J. H. Yao B. J. Han, G. B. Jiang, C. Zhang, C. C. Zeng, Y. J. Liu, *J. Photochem. Photobiol. B.*, **2016**, *158*, 39–48
- [51] Y. Chen, G. Jiang, Q. Zhou, Y. Zhang, K. Li, Y. Zheng, B. Zhang, X. Wang, *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 23804–23808
- [52] X. Huang, G. Chen, J. Pan, X. Chen, N. Huang, X. Wang, J. Liu, *J. Mater. Chem. B.*, **2016**, *4*, 6258–6270
- [53] R. Carter, A. Westhorpe, M. J. Romero, A. Habtemariam, C. R. Gallevo, Y. Bark, N. Menezes, P. J. Sadler, R. A. Sharma, *Sci. Rep.*, **2016**, *6*, 20596
- [54] L. Kohler, L. Nease, P. Vo, J. Garofolo, D. K. Heidary, R. P. Thummel, E. C. Glazer, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 12214–12223
- [55] D. Havrylyuk, D. K. Heidary, L. Nease, S. Parkin, E. C. Glazer, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**, *2017*, 1687–1694
- [56] L. N. Lameijer, D. Ernst, S. L. Hopkins, M. S. Meijer, S. H. C. Askes, S. E. Le Devedec, S. Bonnet, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 11549–11553
- [57] A. Li, R. Yadav, J. K. White, M. K. Herroon, B. P. Callahan, I. Podgorski, C. Turro, E. E. Scott, J. J. Kodanko, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 3673–3676
- [58] J. Wei, A. K. Renfrew, *J. Inorg. Biochem.*, **2018**, *179*, 146–153
- [59] V. Brabec, Pracharova, J. Pracharova, J. Stepankova, P. J. Sadler, J. Kasparikova, *J. Inorg. Biochem.*, **2016**, *160*, 149–155
- [60] G. Sava, S. Pacor and F. Bregnant, *Anti-Cancer Drugs*, **1990**, *1*, 99
- [61] B. Cebrian-Losantos, A. A. Kroklin, I. N. Stepanenko, R. Eichinger, M. A. Jakupec, V. B. Arion and B. K. Keppler, *Inorg. Chem.*, **2007**, *43*, 5023
- [62] L. Messori, G. Marcon, P. Orioli, M. Fontani, P. Zanello, A. Bergamo, G. Sava, P. Mura, *Inorg. Biochem.*, **2003**, *95*, 37
- [63] G. Mestroni, E. Alessio, A. Sessanto o Santini, S. Geremia, A. Bergamo, G. Sava, A. Boccarelli, A. Schettion, M. Coluccia, *Inorg. Chim. Acta*, **1998**, *273*, 62
- [64] G. Sava, T. Giralidi, G. Mestroni and G. Zassinovich, *Chem.-Biol. Interactions*, **1983**, *25*, 1
- [65] J. M. Rademaker-Lakhai, D. Van Den Bongard, D. Pluim, J. H. Beijnen, J. H. M. Schellens, *Clin. Cancer Res.*, **2004**, *10*, 3717-3727

- [66] G. Sava, S. Zorzet, C. Turrin, F. Vita, M. Soranzo, G. Zabucchi, M. Cochietto, A. Bergamo, S. DiGiovine, G. Pezzoni, L. Sartor, S. Garbisa, *Clin. Cancer Res.*, **2003**, *9*, 1898-1905
- [67] G. Sava, K. Clerici, I. Capozzi, M. Cochietto, R. Gagliardi, E. Alessio, G. Mestroni, A. Perbellini, *Anti-Cancer Drugs*, **1999**, *10*, 129-138
- [68] A. Bergamo, C. Gaiddon, J. H. M. Schellens, J. H. Beijnen, G. Sava, *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, *106*, 90-99
- [69] C. G. Hartinger, S. Zorbas-Seifried, M. A. Jakupec, B. Kynast, H. Zorbas, B. K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.*, 2006, *100*, 891-904
- [70] A. Bergamo, A. Masi, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, G. Sava, *Met.-Based Drugs*, **2009**, 681270
- [71] A. Levina, A. Mitra, P. A. Lay, *Metallomics*, 2009, *1*, 458-470
- [72] M.A. Jakupec, E. Reisner, A. Eichinger, M. Pongratz, V. B. Arion, M. Galanski, C. G. Hartinger, B.K. Keppler, *J. Med. Chem.*, 2005, *48*, 2831-2837
- [73] A. Levina, A. I. McLeod, S. J. Gasparini, A. Nguyen, W. G. M. DeSilva, J. B. Aitken, H. H. Harris, C. Glover, B. Johannessen, P. A. Lay, *Inorg. Chem.*, **2015**, *54*, 7753-7766
- [74] G. K. Gransbury, P. Kappen, C. J. Glover, J. N. Hughes, A. Levina, P. A. Lay, I. F. Musgrave, H. H. Harris, *Metallomics*, **2016**, *8*, 762
- [75] P. Vaupel, F. Kallinowski, P. Okunieff, *Cancer Res.*, **1989**, *49*, 6449-6465
- [76] F. Meng, J. W. Evans, D. Bhupathi, M. Banica, L. Lau, G. Lorente, J.-X. Duan, X. Cai, A. M. Mowday, C. P. Guise, A. Maroz, R. F. Naderson, A. V. Patterson, G. C. Stachelek, P. M. Glazer, M. D. MaHeucci, C. P. Hart, *Mol. Cancer Ther.*, **2012**, *11*, 740-751
- [77] C. Bazzicalupi, M. Ferraroni, F. Papi, L. Massai, B. Bertrand, L. Messori, P. Gratteri, A. Casini, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 4256-4259
- [78] S. K. Fung, T. Zou, B. Cao, P. Y. Lee, Y. M. E. Fung, D. Hu, C. N. Lok, C. M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 3892-3896
- [79] C.G. Hartinger, P.J. Dyson, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 391-401
- [80] K.M. Hindi, M.J. Panzner, C.A. Tessier, C.L. Cannon, W.J. Youngs, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3859-3884
- [81] S. Budagumpi, R.A. Haque, S. Endud, G.U. Rehman, A.W. Salman, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2013**, *2013*, 4367-4388
- [82] R. Rubbiani, S. Can, I. Kitanovic, H. Alborzinia, M. Stefanopoulou, M. Kokoschka, S. Monchgesang, W.S. Sheldrick, S. Wölfl, I. Ott, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 8646-8657

- [83] R. Rubbiani, I. Kitanovic, H. Alborzinia, S. Can, A. Kitanovic, L.A. Onambele, M. Stefanopoulou, Y. Geldmacher, W.S. Sheldrick, G. Wolber, A. Prokop, S. Wölfl, I. Ott, J. *Med. Chem.*, **2010**, *53*, 8608-8618
- [84] R.A. Haque, M.A. Iqbal, M.B.K. Ahamed, A.M.S.A. Majid, Z.A.A. Hameed, *Chem. Cent. J.*, **2012**, *6*, 68
- [85] M. Marinelli, M. Pellei, C. Cimarrelli, H.V.R. Dias, C. Marzano, F. Tisato, M. Porchia, V. Gandin, C. Santini, J. *Organomet. Chem.*, **2016**, *806*, 45-53
- [86] B. Bertrand, A. Casini, *Dalton Trans*, **2014**, *43*, 4209-4219
- [87] I. Ott, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 1670-1681
- [88] A. Bindoli, M.P. Rigobello, G. Scutari, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 1692-1707
- [89] K.P. Bhabak, B.J. Bhuyan, G. Muges, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 2099-2111
- [90] T. Zou, C.T. Lum, C.N. Lok, J.J. Zhang, C.M. Che, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 8786-8801
- [91] X. Wang, Z. Guo, *Dalton Trans.*, **2008**, *12*, 1521-1532
- [92] S. Nobili, E. Mini, I. Landini, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Med. Res. Rev.*, **2010**, *30*, 550-580
- [93] P.J. Barnard, S.J. Berners-Price, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 1889-1902
- [94] S.J. Berners-Price, A. Filipovska, *Metallomics*, **2011**, *3*, 863-873
- [95] M.A. Cinellu, I. Ott, A. Casini, **2014**, *Biocatalysis, and Imaging* (Eds.: G. Jaouen, M. Salmain), Wiley-VCH, Weinheim, Germany
- [96] X. Zhou, L. Zhou, *Theor. Chem. Acc.*, **2016**, *135*, 1-13
- [97] L.E. Wedlock, M.R. Kilburn, J.B. Cliff, L. Filgueira, M. Saunders, S.J. Berners-Price, *Metallomics*, **2011**, *3*, 917-925
- [98] P. Holenya, S. Can, R. Rubbiani, H. Alborzinia, A. Junger, X. Cheng, I. Ott, S. Wölfl, *Metallomics*, **2014**, *6*, 1591-1601
- [99] S. Nobili, E. Mini, I. Landini, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Med. Res. Rev.*, **2010**, *30*, 550-580
- [100] I. Ott, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 1670-1681
- [101] W. Liu, R. Gust, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 755-773
- [102] A.G. Cox, K.K. Brown, E.S.J. Arner, M.B. Hampton, *Biochem. Pharmacol.*, **2008**, *76*, 1097-1109
- [103] K. Becker, S. Gromer, R.H. Schirmer, S. Müller, *Eur. J. Biochem.* *267* (2000) 6118-6125.

- [104] T. Sandalova, L. Zhong, Y. Lindqvist, A. Holmgren, G. Schneider, *PNAS*, **2001**, *98*, 9533-9538
- [105] A. Bindoli, M.P. Rigobello, G. Scutari, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 1692-1707
- [106] A. Casini, C. Gabbiani, F. Sorrentino, M.P. Rigobello, A. Bindoli, T.J. Geldbach,
- [107] A. Marrone, N. Re, C.G. Hartinger, P.J. Dyson, L. Messori, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 6773-6781
- [108] T. Zou, *Springer Theses, Springer*, Singapore, **2016**, pp. 175
- Ein von M. Rodrigues Gruppe synthetisierter amphiphiler Komplex, der Bisimidazoliumreste beinhaltet, war besonders aktiv gegen MDA-MB 231 Brustkrebszelllinien.
- [109] M. Rodrigues, L. Russo, E. Aguilo, L. Rodriguez, I. Ott, L. Perez-Garcia, *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 2202–2209
- [110] J. K. Muenzner, B. Biersack, A. Albrecht, T. Rehm, U. Lacher, W. Milius, A. Casini, J. Zhang, I. Ott, V. Brabec *et. al.*, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 18953-18962
- Als besonders selektiv haben sich dabei Au(I)-Komplexe gezeigt, die sich konjugiert an Leukämie DNA-Aptamere heften.
- [111] W. J. Niu, X. G. Chen, W. H. Tan, A. S. Veige, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 8889-8893
- [112] J. K. Muenzner, B. Biersack, H. Kalie, I. C. Andronache, L. Kaps, D. Schuppan, F. Sasse, R. Schobert, *ChemMedChem*, **2014**, *9*, 1195-1204
- [113] B. Bertrand, L. Stefan, M. Pirrotta, D. Monchaud, E. Bodio, P. Richard, P. Le Gendre, E. Warmerdam, M. H. de Jager, G. M. Groothuis *et. al.*, *Inorg. Chem.*, **2014**, *53*, 2296-2303
- [114] M. Skander, P. Retailleau, B. Bourrie, L. Schio, P. Mailliet, A. Marinetti, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 2146-2154
- [115] N. Chekkat, G. Dahm, E. Chardon, M. Wantz, J. Sitz, M. Decossas, O. Lambert, B. Frisch, R. Rubbiani, G. Gasser *et. al.*, *Bioconjug. Chem.*, **2016**, *27*, 1942-1948
- [116] J. K. Muenzner, T. Rehm, B. Biersack, A. Casini, I. A. de Graaf, P. Worawutputtpong, Noor A, R. Kempe, V. Brabec, J. Kasparikova *et. al.*, *J. Med. Chem.*, **2015**, *58*, 6283-6292
- [117] E. Chardon, G. Dahm, G. Guichard, S. Bellemin-Laponnaz, *Organometallics*, **2012**, *31*, 7618-7621
- [118] R. W. Y. Sun, A. L. F. Chow, X. H. Li, J. J. Yan, S. S. Y. Chui, C. M. Che, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 728-736
- [119] K. Li, T. Zou, Y. Chen, X. G. Guan, C. M. Che, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 7441-7453

- [120] S. K. Fung, T. Zou, B. Cao, T. F. Chen, W. P. To, C. Yang, C. N. Lok, C. M. Che, *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, 10655
- [121] T. T. Fong, C. N. Lok, C. Y. Chung, Y. M. Fung, P. K. Chow, P. K. Wan, C. M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 11935-11939
- [122] G. Ayyannan, M. Mohanraj, G. Raja, N. Bhuvanesh, R. Nandhakumar, C. Jayabalakrishnan, *Inorg. Chim. Acta*, **2016**, *453*, 562-573
- [123] F. Darabi, H. Hadadzadeh, J. Simpson, A. Shahpiri, *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 9081-9097
- [124] S. Jovanovic, K. Obrencevic, Z.D. Bugarcic, I. Popovic, J. Zakulac, B. Petrovic, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 12444-12457
- [125] *Annalen der Chemie*, *51*, 30, 1844
- [126] *Schweigers Journal für Chemie und Physik* *14*, 389, 1814
- [127] *Annales de chimie et des physique* (2), *12*, 172, 1819
- [128] *Phil. Tr.*, **1827**, 355
- [129] I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **2000**, Wiley-VCH, Weinheim
- [130] S. Ou, Z. Lin, C. Duan, H. Zhang, Z. Bai, *Chem. Commun.*, **2006**, *42*, 4392
- [131] I. Brudzinska, Y. Mikata, M. Obata, C. Ohtsuki, S. Yano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14* (10), 2533
- [132] Y. Mikata *et. al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11* (23), 3045; Y. Chen *et. al.*, **2002**, *337*, 1043
- [133] D. A. Gerber, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **1964**, *143*, 137-140
- [134] F. E. Knock, Charles C. Thomas, *Anti-Cancer Agents*, **1967**, Springfield, *III*, 122-149
- [135] D. T. Walz, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1972**, *140*, 263-268
- [136] P. J. Sadler, *Gold Bulletin*, **1976**, *9*, 110-118
- [137] M. M. Swann, *Cancer Res.*, **1958**, *18*, 1118-1160
- [138] M. Belkin and W. G. Hardy, *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **1961**, *9*, 733-745
- [139] K. S. Kirby and P. J. Frearson, *The Cell Nucleus*, **1960**, London, Butterworths, 211
- [140] V. Gandin, A. P. Fernandes, M. P. Rigobello, B. Dani, F. Sorrentino, F. Tisato, M. Bjoernstedt, A. Bindoli, A. Sturaro, R. Rella, *Biochem. Pharmacol.*, **2010**, *79*, 90-101
- [141] S. J. Berners-Price, R. K. Johnson, C. K. Mirabelli, L. F. Faucette, F. L. McCabe, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.*, **1987**, *26*, 3383-3387
- [142] N. Hatano, H. Suzuki, Y. Muraki, K. Muraki, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **2013**, *304*, C354-C361
- [143] K. Wong, J. Parento, K. V. S. Prasad, D. Ng, *J. Biol. Chem.*, **1990**, *265*, 21454-21461

- [144] M. P. Rigobello, A. Folda, M. C. Baldoin, G. Scutari, A. Bindoli, *Free Radic. Res.*, **2005**, *39*, 687-695
- [145] F. Magherini, A. Modesti, L. Bini, M. Puglia, I. Landini, S. Nobili, E. Mini, M. A. Cinellu, C. Gabbiani, L. Messori, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2010**, *15*, 573-582
- [146] A. Nakaya, M. Sagawa, A. Muto, H. Uchida, Y. Ikeda, M. Kizaki, *Leuk. Res.*, **2011**, *35*, 243-249
- [147] F. Guidi, I. Landini, M. Puglia, F. Magherini, C. Gabbiani, M. A. Cinellu, S. Nobili, T. Friaschi, L. Bini, E. Mini, L. Messori, A. Modesti, *Metallomics*, **2012**, *4*, 307-314
- [148] C. Liu, PLOS ONE, 2013
- [149] A. De Luca, C. G. Hartinger, P. J. Dyson, M. Lo Bello, A. Casini, *J. Inorg. Biochem.*, **2013**, *119*, 38-42
- [150] M. L. O'Brien and K. D. Tew, *Eur. J. Cancer*, **1996**, *32A*, 967-968
- [151] P. Emsley, C. Fotinou, I. Black, N. F. Fairweather, I. G. Charles, C. Watts, E. Hewitt, N. W. Isaacs, *J. Biol. Chem.*, **2000**, *275 (12)*, 8889
- [152] R. Jelinek and S. Kolusheva, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 5987
- [153] C. R. Bertozzi *et. al.*, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 833
- [154] H. Osborn and T. Khan, *Oligosaccharides, Their Synthesis and Biological Roles*, **2000**, Oxford, U.K., p. 7
- [155] R. Visbal, V. Fernandez-Moreira, I. Marzo, A. Laguna, M.C. Gimeno, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 15026-15033
- [156] W. I. Weis and K. Drickamer, *Annu. Rev. Biochem.*, 1996, *65*, 441
- [157] M. R. Wormald, A. J. Petrescu, Y.-L. Pao, A. Glithero, T. Elliott, R. A. Dwek, *Chem. Rev.*, **2002**, *102 (2)*, 371
- [158] N. K. Sauter, J. E. Hansen, G. D. Glick, J. H. Brown, R. L. Crowther, S. J. Park, J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Biochemistry*, **1992**, *31 (40)*, 9609
- [159] X. Y. Liu *et. al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3638, and references cited therein
- [160] H. Kunz, *Pure Appl. Chem.*, **1995**, *67 (10)*, 1627
- [161] Y. Gnas and F. Glorius, *Synthesis*, **2006**, *12*, 1899, and references cited therein
- [162] E. Klegraf, S. Knauer, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45 (16)*, 2623
- [163] H. Park and T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 734
- [164] H. Brunner, M. Schonherr, M. Zabel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12 (19)*, 2671
- [165] S. Castillon, C. Claver, Y. Diaz, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34 (8)*, 702
- [166] N. Khiar, B. Suarez, M. Stiller, V. Valdivia, I. Fernandez, *Phosphorous Sulfur Silicon*, **2005**, *180 (5-6)*, 1253

- [167] T. V. RajanBabu and A. L. Casalnuovo, *Pure Appl. Chem.*, **1994**, *66*, 1535
- [168] C. Becker, C. Hoben, H. Kunz, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349* (3), 417
- [169] W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1291
- [170] S. P. Nolan (Ed.), *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Wiley-VCH, **2006**
- [171] F. Glorius (Ed.), *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer, **2006**
- [172] K. J. Cavell and D. S. McGuinness, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 671
- [173] E. Peris and R. H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2239
- [174] A. C. Hillier, G. A. Grasa, M. S. Viciu, H. M. Lee, C. Yang, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *653* (1-2), 69
- [175] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaie, G. Bertrand, *Chem. Rev. (Washington D. C.)* **2000**, *100* (1), 39
- [176] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Koecher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34* (21), 2371
- [177] M-T. Lee, H. M. Lee, C.-H. Hu, *Organometallics*, **2007**, *26* (6), 1317
- [178] D. Kremzow, G. Seidel, C. W. Lehmann, A. Fuerstner, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11* (6), 1833
- [179] F. Gonzalez-Bobes and G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5360
- [180] N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E. D. Stevens, N. M. Scott, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128* (12), 4101
- [181] G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42* (31), 3690
- [182] G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126* (46), 15195, and references cited therein
- [183] F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis*, **2004**, *15*, 2419; N. Miyaura, in: F. Diederich, A. de Meijere (Eds.), *Metal-catalyzed Cross-coupling Reaction*, Wiley-VCH, New York, **2004**, Chapter 2
- [184] N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.*, **2002**, *219*, 11
- [185] G. A. Grasa and S. P. Nolan, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 119
- [186] M. Eckhardt and G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13642
- [187] G. Altenhoff, S. Wuertz, F. Glorius, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47* (17), 2925
- [188] R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3760
- [189] E. Despagnet-Ayoub and T. Ritter, in: F. Glorius (Ed.), *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer, **2006**, 193, and references cited therein

- [190] G. A. Grasa, R. Singh, S. P. Nolan, *Synthesis*, **2004**, 7, 971
- [191] G. A. Grasa, R. M. Kissling, S. P. Nolan, *Org. Lett.*, **2002**, 4 (21), 3583
- [192] G. W. Nyce, J. A. Lamboy, E. F. Connor, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Org. Lett.*, **2002**, 4 (21), 3587
- [193] G. A. Grasa, T. Gueveli, R. Singh, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68 (7), 2812
- [194] E. F. Connor, G. W. Nyce, M. Myers, A. Moeck, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (6), 914
- [195] G. W. Nyce, T. Glauser, E. F. Connor, A. Mock, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125 (10), 3046
- [196] R. Singh, R. M. Kissling, M.-A. Letellier, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69 (1), 209
- [197] C. Burstein and F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6205
- [198] C. Burstein, S. Tschan, X. Xie, F. Glorius, *Synthesis*, **2006**, 14, 2418
- [199] W. Schrader, P. P. Handayani, C. Burstein, F. Glorius, *Chem. Commun.*, **2007**, 7, 716
- [200] S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126 (44), 14370
- [201] M. He and J. W. Bode, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3131
- [202] S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 3873
- [203] N. T. Reynolds, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126 (31), 9518
- [204] K. Y.-K. Chow and J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8126
- [205] A. Chan and K. Scheidt, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 905
- [206] N. T. Reynolds and T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 16406
- [207] K. Zeitler, *Org. Lett.*, **2006**, 637
- [208] V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, R. Mohan, E. Suresh, *Org. Lett.*, **2006**, 8 (3), 507
- [209] V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128 (27), 8736
- [210] M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128 (26), 8418
- [211] C. Fischer, S. W. Smith, D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128 (5), 1472
- [212] P.-C. Chiang, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129 (12), 3520
- [213] E. M. Phillips, M. Wadamoto, A. Chan, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46 (17), 3107
- [214] P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, C. Claver, O. Pamies, M. Dieguez, *Chem. Rev.*, **2011**, 111 (3), 2077
- [215] F. Tewes, A. Schlecker, K. Harms, F. Glorius, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692 (21), 2077
- [216] B. K. Keitz and R. H. Grubbs, *Organometallics*, **2010**, 29, 403



- [217] C.-C. Yang, P.-S. Lin, F.-C. Liu, J.-B. I. Lin, G.-H. Lee, S.-M. Peng, *Organometallics*, **2010**, 29 (22), 5959
- [218] M. Skander, P. Retailleau, B. Bourrie, L. Schio, P. Mailliet, A. Marinetti, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53 (5), 2146
- [219] S. Woodward, M. Dieguez, O. Pamies, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, 254 (17-18), 2007
- [220] M. Dieguez, O. Pamies, C. Claver, *Chem. Rev.* **2004**, 104 (6), 3189
- [221] T. Nishioka, T. Shibata, I. Kinoshita, *Organometallics*, **2007**, 26, 1126-1128
- [222] H. R. Christofk, M. G. Vander Heiden, M. H. Harris, A. Ramanathan, R. E. Gerszten, R. Wei, M. D. Fleming, S. L. Schreiber, L. C. Cantley, *Nature*, **2008**, 452 (7184), 230-233
- [223] [www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/organ.html](http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/organ.html)
- [224] [www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort\\_2.html](http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_2.html)
- [225] M. R. Grimmet, *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*, Academic Press, San Diego, **1997**
- [226] C. C. Lin, L. C. Huang, C. Y. Liu, *J. Carbohydr. Chem.*, **2006**, 25, 303-313
- [227] H. Baier, A. Kelling, R. Jackstell, H. J. Holdt, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2013**, 639, 1731-1739
- [228] M. E. Cucciolito, M. Trinchillo, R. Iannitti, R. Palumbo, D. Tesauero, A. Tuzi, F. Ruffo, A. D'Amora, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**, 4955-4961
- [229] R. K. Ness, H. G. Jr. Fletcher, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 2200-2205
- [230] A. Presser, O. Kunert, I. Poetschger, *Monatshefte für Chemie*, **2006**, 137, 365-374
- [231] H. Kunz und A. Harreus, *Liebigs Ann. Chem.*, **1982**, 41-48
- [232] P. J. Marangos, A. W. Fox, B. J. Riedel, D. Royston, Z. E. Dziewanowska, *PubMed*, **1998**, 7 (4), 615-623
- [233] S. Lou *et. al.*, *PNAS*, **2015**, 112 No. 20, 6509-6514
- [234] A. I. Cozma, J. L. Sievenpieper, R. J. De Souza, L. Chiavaroli, V. Ha, D. D. Wang, A. Mirrahimi, M. E. Yu, A. J. Carleton, M. Di Buono, *Diabetes Care*, **2012**, 35 (7), 1611-1620
- [235] P. Quagliotto, G. Viscardi, C. Barolo, D. D'Angelo, E. Barni, C. Compari, E. Duce, E. Fisicaro, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 9857-9866
- [236] A. D. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1768-1785
- [237] A. J. Kirby, P. Camilleri, J. B. F. N. Engberts, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, O. Sodermann, M. Bergsma, P. C. Bell, M. L. Fielden, C. L. Garcia Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 43, 1448-1457
- [238] P. L. Felgner, T. R. Gadek, M. Holm, R. Roman, H. W. Chan, M. Wenz, J. P. Northrop, G. M. Ringold, M. Danielsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1987**, 84, 7413-7417

- [239] M. C. Pedroso, S. Simoes, P. Pires, H. Faneca, N. Düzgünes, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2001**, *47*, 277-294
- [240] A. A. Meekel, A. Wagenaar, J. Smisterova, J. E. Kroeze, P. Haadsma, B. Bosgraaf, M. C. A. Stuart, A. Brisson, M. H. J. Ruiters, D. Hoeckstra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 655-673
- [241] D. D. Lasic, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1685-1698
- [242] D. D. Lasic, D. Papahadjopoulos, *Science*, **1995**, *267*, 1275-1276
- [243] K. Hong, W. Zheng, A. Baker, D. Papahadjopoulos, *FEBS Lett.*, **1997**, *400*, 233-237
- [244] H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 155-173
- [245] R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 212-235
- [246] R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1994**, *50*, 21-123
- [247] K. C. Nikolaou *et. al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1576-1624
- [248] L. Huang, A. L. Klibanov, A. Mori, X. Gao, *Liposome Res.*, **1993**, *3*, 505-515
- [249] J.-S. Remy, A. Kichler, V. Mordvinov, F. Schuber, J.-P. Behr, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1995**, *92*, 1744-1748
- [250] T. Ferkol, J. C. Perales, F. Mularo, R. W. Hanson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996**, *93*, 101-105
- [251] W. Liang, X. Shi, D. Deshpande, C. J. Malanga, Y. Rojanasakul, *Biochim. Biophys. Acta*, **1996**, *1279*, 227-234
- [252] G. Viscardi, P. Quagliotto, C. Barolo, P. Savarino, E. Barni, E. Fisicaro, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65* (24), 8197-8203
- [253] M. Blanzat, E. Perez, I. Rico-Lattes, D. Prome, J. C. Prome, A. Lattes, *Langmuir*, **1999**, *15*, 6163-6169
- [254] B. Faroux-Corlay, L. Clary, C. Gadras, D. Hammache, J. Greiner, C. Santaella, A.-M. Aubertin, P. Vierling, J. Fantini, *Carbohydr. Res.*, **2000**, *327*, 223-260
- [255] A. Pasc-Banu, M. Blanzat, M. Belloni, E. Perez, C. Mingotaud, I. Rico-Lattes, T. Labrot, R. Oda, *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *126*, 33-38
- [256] I. Rico-Lattes, M. Blanzat, S. Franceschi-Messant, E. Perez, A. Lattes, *Chimie*, **2005**, *8*, 807-814
- [257] N. M. Nguyen, J. E. Lehr, C. I. Shelley, J. C. Andersen, K. J. Pienta, *Anticancer Res.*, **1993**, *13* (6A), 2053-2058
- [258] K. A. Lyseng-Williamson, G. M. Keating, *Drugs*, **2009**, *69* (6), 739-756
- [259] H. Brunner and C. Keck, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2005**, *631*, 2555-2562
- [260] S. Cao, F. D. Tropper, R. Roy, *Tetrahedron*, **1995**, *Vol. 51 No. 24*, 6679-6686
- [261] H. Brunner, H. B. Kagan, G. Kreutzer, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1115-1122

- [262] H. Brunner, M. Schonherr, M. Zabel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2671-2675
- [263] H. Brunner and C. Keck, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2005**, *631*, 2555-2562
- [264] W. R. Cullen and Y. Sugi, *Tetrahedron Letters*, **1978**, *19*, 1635-1636
- [265] R. Jackson and D.J.Thompson, *J. Org. Chem.*, **1978**, *159*, C29-C31
- [266] K. P. R. Kartha, *Tetrahedron Letters*, **1986**, *27 (29)*, 3415-3416
- [267] M. Yamashita, M. Kobayashi, M. Sugiura, K. Tsunekawa, T. Oshikawa, S. Inokawa, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 175-178
- [268] K. P. R. Kartha, *Tetrahedron Letters*, **1986**, *27 (No. 29)*, 3415-3416
- [269] J. S. Pizey, *Synthetic Reagents*, **1977**, *3*, 227
- [270] P. P. Singh, M. M. Gahria, F. Dasgupta, H. C. Srivastava, *Tetrahedron Letters*, **1977**, *18*, 439
- [271] D. M. Hall, *Carbohydrate Research*, **1980**, *86*, 158-160
- [272] R. Selke, M. Ohff, A. Riepe, *Tetrahedron*, **1996**, *52 No. 48*, 15079-15102
- [273] J. Engels A. Jäger, *Arch. Pharm.*, **1982**, *315*, 368-376
- [274] J. W. Chern, C. C. Kuo, M. J. Chang, L. T. Liu, *Nucleosides and Nucleotides*, **1993**, *12 (9)*, 941-949
- [275] Z. Janeba, A. Holy, M. Masojdkova, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2000**, *65*, 1698-1712
- [276] M. Ikehara, M. Kaneko, *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 4251-4259
- [277] J. R. Hwu, S.-Y. Lin, S.-C. Tsai, E. De Clercq, P. Leysen, J. Neyts, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 2114-2126
- [278] E. Schuh, „Darstellung von N-heterocyclischen Carben-Gold-Komplexen mit anionischen Schwefel-, Kohlenstoff- und Stickstoffliganden: Strukturen, biologische Studien und Reaktivität“, **2012**, Bergische Universität Wuppertal, urn:nbn:de:hbz:468-20130108-122156-7, [<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20130108-122156-7>]
- [279] M. E. Levison, MD, 2012, Aminoglycosides, The Merck Manual
- [280] D. V. M. Boothe, Phd, Aminoglycosides, The Merck Veterinary Manual
- [281] Eintrag zu Aminoglykosid-Antibiotika in Römpp Online, Georg Thieme Verlag
- [282] D. Seebach, G. Adam, T. Gees, M. Schiess, W. Weigand, *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 507-517
- [283] M. Waki and J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2019-2020
- [284] X. Zhang, X. Zou, P. Xu, *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 1881-1888

- [285] V. Wehner, H.-U. Stilz, S. N. Osipov, S. A. Golubev, J. Sieler, K. Burger, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4295-4302
- [286] P. H. Bentley *et. al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1979**, *1*, 2455-2467
- [287] S. M. Creedon, H. K. Crowley, D. G. McCarthy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1998**, *1*, 1015-1018
- [288] M. Maillard, A. Faraj, F. Frappier, J. C. Florent, D. S. Grierson, C. Monneret, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1955-1958
- [289] Y. Ichikawa, F. Ohara, H. Kotsuki, K. Nakano, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5009-5012
- [290] T. Ziegler, H.-J. Kaisers, R. Schlomer, C. Koch, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8397-8408
- [291] T. Pill *et. al.*, *Chem. Ber.*, **1989**, *123*, 11-17
- [292] D. H. Buss and I. J. Goldstein, *J. Chem. Soc [Section] C: Organic*, **1968**, *12*, 1457-1462
- [293] CrysAlis Pro 171.33.42, Oxford Diffraction Ltd. 2009
- [294] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *Journal of Applied Crystallography*, **2009**, *42*, 339