BestMasters

Lena Rakers

Synthese und Anwendung von Biomolekül-basierten NHCs und bidentaten NHCs

Neuartige Ligandensysteme zur Katalyse, biochemischen Anwendung und Nanopartikelstabilisierung

Springer Spektrum

BestMasters

Mit „BestMasters“ zeichnet Springer die besten Masterarbeiten aus, die an renommierten Hochschulen in Deutschland, Österreich und der Schweiz entstanden sind. Die mit Höchstnote ausgezeichneten Arbeiten wurden durch Gutachter zur Veröffentlichung empfohlen und behandeln aktuelle Themen aus unterschiedlichen Fachgebieten der Naturwissenschaften, Psychologie, Technik und Wirtschaftswissenschaften.
Die Reihe wendet sich an Praktiker und Wissenschaftler gleichermaßen und soll insbesondere auch Nachwuchswissenschaftlern Orientierung geben.

Lena Rakers

Synthese und Anwendung von Biomolekül-basierten NHCs und bidentaten NHCs

Neuartige Ligandensysteme zur Katalyse, biochemischen Anwendung und Nanopartikelstabilisierung

Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. Frank Glorius

Springer Spektrum

Lena Rakers
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Deutschland

BestMasters
ISBN 978-3-658-12579-0 ISBN 978-3-658-12580-6 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-658-12580-6

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Springer Spektrum
© Springer Fachmedien Wiesbaden 2016
Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.
Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Science+Business Media (www.springer.com)

Geleitwort

Frau Lena Rakers hat ihre Masterarbeit zum Thema „Synthese und Anwendung von Biomolekül-basierten NHCs und bidentaten NHCs“ erfolgreich in meiner Arbeitsgruppe durchgeführt. Hierbei hat sie im Wesentlichen verschiedene Strategien zur Synthese von Cholesterin-abgeleiteten NHC-Derivaten untersucht und einige erfolgreich hergestellt und bereits angewendet.

Frau Rakers führt in ihrer vorliegenden Masterarbeit zunächst in die Bereiche der N-heterocyclischen Carbene (NHCs) ein, insbesondere in deren Charakteristika, Designelemente (Rückgrat, Heterozyklus, N-Substituenten) und Synthese. Zudem erläutert sie den Aufbau von Membranen, mit denen die in dieser Arbeit hergestellten NHCs wechselwirken sollen.

In Zusammenarbeit mit dem AK Galla wurden in den letzten Monaten NHCs mit langen Alkylketten im Rückgrat auf ihren Effekt auf Membranen untersucht. Erste spannende Ergebnisse konnten publiziert werden. Frau Rakers wollte nun durch Kombination von Membran-gängigen Biomolekülen und dem NHC-Motiv NHC-Derivate erhalten, die sich in Membranen einlagern und zum einen die Membraneigenschaften interessant verändern (z. B. versteifen oder fluider machen) und zum anderen als adressierbare Einheit spannende Funktionen in oder an die Membran holen kann (z. B. Cytotoxizität, Photoaktivität oder katalytische Aktivität). Als Hauptmotiv hat Frau Rakers dabei das Cholestangrundgerüst gewählt, dessen Einlagerung in Membranen wohlbekannt und ubiquitär ist. Zahlreiche Biomolekül-basierte NHCs sollten hergestellt werden, die sich im Wesentlichen durch die Art der Anknüpfung des Cholestanringsystems am NHC (am Rückgrat oder am Ring-N) und durch die weiteren Substitutenten am Ring-N (Alkyl oder Aryl) unterscheiden. Aufgrund der besonderen Löslichkeitseigenschaften dieses großen Ringsystems und der generellen strukturellen Komplexität gestaltete sich die Arbeit nicht einfach. Nach Lösung zahlreicher Probleme konnte Frau Rakers allerdings eine überzeugende Serie von entsprechenden Imidazoliumsalzen (NHC-Vorläufer) herstellen: **43a,b** und **57b,c,d,e**. Erste Filmwaageuntersuchungen zweier dieser Systeme zeigen schön den erhofften Einlagerungseffekt in Membranen. Dies ist eine vielversprechende Grundlage für weitere Untersuchungen in der Doktorarbeit.

In einem weiteren, davon unabhängigen Themenkomplex beschäftigte sich Frau Rakers noch zusammen mit Andreas Rühling und Mitarbeitern des AK Ravoo mit dem Design, der Synthese und Untersuchung von bidentaten Thioether-NHC-Systemen - einer noch vollkommen unbekannten Klasse von Oberflächenstabilisatoren. Zahlreiche Vertreter dieser Ligandenklasse konnten hergestellt werden (Abbildung 48). Die modulare Synthese erlaubt dabei einen raschen Zugang. In Zusammenarbeit mit dem AK Ravoo konnte das Bindungsverhalten dieser neuen Liganden an Nanopartikel untersucht und auch das gleichzeitige Binden von NHC- und Thioethereinheit demonstriert werden. Schließlich gelang auch die katalytische Anwendung in der Hydrierung von C=C-Doppelbindungen.

Die vorliegende Arbeit überzeugt rundherum, Exteil und Arbeit sind sorgfältig verfasst. Frau Rakers hat zahlreiche publizierbare Ergebnisse in zwei verschiedenen, interdisziplinären Projektlinien generiert (NHC-Derivate für Membraninteraktionen (in Zusammenarbeit mit Prof. Galla) und für Nanopartikelstabilisierung/aktivierung (in Zusammenarbeit mit Prof. Ravoo)). Es handelt sich um eine wirklich gelungene Masterarbeit.

Prof. Dr. Frank Glorius
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort V

1 Einleitung 1

1.1 N-heterozyklische Carbene und deren Anwendung 1

1.1.1 N-heterozyklische Carbene 1

1.1.2 Synthese von Imidazoliumsalzen und freier Carbenen 5

1.1.3 Biologische Anwendung von NHC-Metallkomplexen 10

1.2 Biologische Membranen 12

1.2.1 Struktur und Funktion von Membranen 12

1.2.2 Mizellen und mizellare Katalyse 15

1.3 NHCs zur Stabilisierung von Nanopartikeln 18

1.3.1 Synthese und Stabilisierung von Nanopartikeln 18

1.3.2 NHCs als Stabilisatoren für Nanopartikel 21

2 Biomolekül-basierte NHCs 25

2.1 Motivation 25

2.2 Synthese und Anwendung von Cholesterol-abgeleiteten NHCs 27

2.2.1 Cholesterol im Rückgrat des Imidazoliumkerns (I) 27

2.2.2 Cholesterol als Substituent am Stickstoffatom (II) 37

2.3 Campher im Rückgrat des Imidazoliumkerns 47

2.4 Zusammenfassung und Ausblick 54

3 Kombination von NHC und Thioether zur Stabilisierung von Pd-Nanopartikeln 59

3.1 Motivation 59

3.2 Synthese der Liganden 61

3.2.1 Synthese eines Kontrollliganden 65

3.3 Synthese und Charakterisierung der Nanopartikel 68

3.4 Einsatz der Nanopartikel in der Hydrierung von Doppelbindungen 73

3.5 Zusammenfassung und Ausblick 79

4 Experimenteller Teil 83
4.1 Generelle Informationen 83
4.1.1 Arbeitstechniken und Lösungsmittel 83
4.1.2 Geräte und Methoden 83
4.2 Versuchsvorschriften 85
4.2.1 Synthese der Cholesterol-abgeleiteten NHCs 85
4.2.2 Mizellare Goldkatalyse 97
4.2.3 Synthese der Campher-abgeleiteten NHCs 98
4.2.4 Synthese von NHC-Thioether-kombinierten Liganden 103
4.2.5 Hydrierung mit Palladium-Nanopartikeln 110
5 Literaturverzeichnis 115
6 Abkürzungsverzeichnis 119
Danksagung 123

Lesehinweis für die Printversion:

Die ursprünglich farbig angelegten Abbildungen 6, 25, 27, 43 und 44 stehen auf der Produktseite zu diesem Buch unter www.springer.com zur Verfügung.

1 Einleitung

1.1 N-heterozyklische Carbene und deren Anwendung

1.1.1 N-heterozyklische Carbene

Als Carbene werden neutrale Verbindungen bezeichnet, welche einen divalenten Kohlenstoff mit sechs Valenzektronen besitzen.[1] Die freien Elektronen können dabei in zwei verschiedenen Orbitalen mit gleichem Spin vorliegen (Triplett-Carbene) oder im gleichen Orbital mit verschiedenem Spin vorkommen (Singulett-Carbene).[1c] Aufgrund des elektronenarmen Zustandes sind Carbene sehr reaktiv und teilweise sehr instabil.

Eine stabile, sehr bekannte Untergruppe der Carbene wird durch die N-heterozyklischen Carbene (NHCs) dargestellt. Bereits 1962 zeigte WANZLICK die erste Synthese eines solchen NHCs.[2] Er betrachtete sowohl Reaktivitäten als auch Stabilitäten dieser Verbindungsklasse, wobei ihm jedoch nur die Isolierung des Carbendimers gelang (*Wanzlick-Gleichgewicht*).[2]

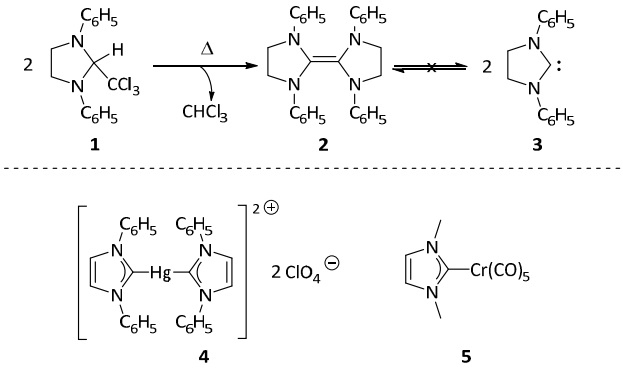
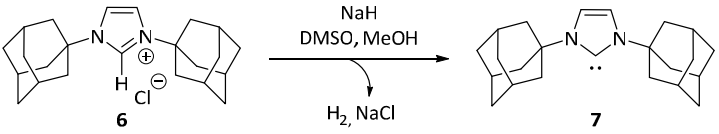


Abbildung 1: *Wanzlick-Gleichgewicht* und Darstellung der ersten NHC-Metallkomplexe.[2-3]

1968 veröffentlichte er den Einsatz von NHCs als Liganden für einen Quecksilberkomplex (**4**).[3a] Im gleichen Jahr zeigte auch ÖFELE die Nutzung eines NHCs als Liganden für einen Chromkomplex (**5**) (Abbildung 1).[3b] Erst 23 Jahre später gelang es ARDUENGO *et al.* das stabile NHC **7** zu isolieren und zu charakterisieren (Schema 1).[4]

L. Rakers, *Synthese und Anwendung von Biomolekül-basierten NHCs und bidentaten NHCs,*
BestMasters, DOI 10.1007/978-3-658-12580-6_1, © Springer Fachmedien Wiesbaden 2016



Schema 1: Synthese des ersten isolierbaren Carbens.[4]

NHCs können als Carbene definiert werden, welche ein oder mehrere Stickstoffatome im Ring tragen, wobei die meisten Verbindungen zwei Stickstoffatome in direkter Nachbarschaft zum Carbenkohlenstoff tragen.

Die freien Elektronen des Carbens befinden sich gepaart im sp^2-Orbital, so dass das nicht hybridisierte p-Orbital unbesetzt bleibt. Aufgrund dieser Beschaffenheit zählen NHCs zu den Singulettcarbenen.[1a] Anders als herkömmliche Carbene sind NHCs elektronenreiche Verbindungen, was sich anhand der mesomeren Grenzstrukturen erkennen lässt (Abbildung 2). Durch den partiellen Doppelbindungscharakter besitzen NHCs eine gesteigerte Nucleophilie am zentralen Kohlenstoffatom.

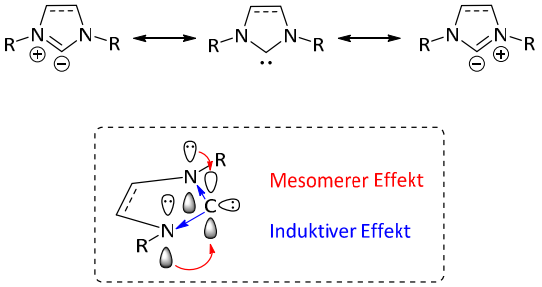


Abbildung 2: Mesomere Grenzstruktur eines NHCs und zu Grunde liegende elektronische Effekte.

Die relative Stabilität der NHCs lässt sich zum einen an der sterischen Abschirmung durch sterisch-anspruchsvolle Gruppe (wie beispielsweise Adamantyl (**7**)), wodurch die Dimerisierung verhindert wird, sowie durch elektronische Effekte beschreiben (Abbildung 2). Durch die benachbarten Stickstoffatome wird der Carbenkohlenstoff durch sowohl mesomere als auch induktive Effekte stabilisiert. Der induktive Effekt bewirkt eine Verringerung von σ-Elektronendichte, wodurch das sp^2-Orbital energetisch abgesenkt wird.[1a] Der mesomere Effekt bewirkt eine Elektronendichteverschiebung in das leere p-Orbital, was dem Elektronenmangel entgegen wirkt.[1a]

Einige Beispiele bekannter NHC-Strukturmotive finden sich in Abbildung 3.

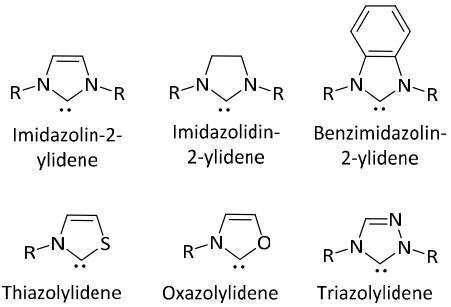


Abbildung 3: Abbildung bekannter NHC-Strukturmotive.

Die NHCs können sich dabei sowohl in der Anzahl bzw. Art der Heteroatome als auch in der Beschaffenheit der Ringstruktur unterscheiden. Auch das Rückgrat kann, wie im Beispiel der Benzimidazolin-2-ylidene, modifiziert sein. Die Reste können aromatisch oder auch alkylisch sein. Des Weiteren lassen sich auch unsymmetrische NHCs realisieren, wobei die Reste durch zwei verschiedene Substituenten dargestellt werden können.

Zur Quantifizierung der elektronischen und sterischen Eigenschaften von NHCs werden zwei Parameter verwendet. Zur Beschreibung der elektronischen Natur wurde das zuvor für Phosphine angewendete Prinzip des *Tolman's electronic parameter* (TEP) auf NHCs übertragen.[5] Hierbei wird der Ligandeneinfluss in einem Komplex der Form $[Ni(CO)_3L]$ auf die Streckschwingung der Carbonylliganden mittels IR-Spektroskopie überprüft. Je größer die Elektronendonorfähigkeit des Liganden, desto mehr verschiebt sich die Streckfrequenz des Carbonyls zu niedrigeren Wellenzahlen.[5b] Aufgrund der hohen Toxizität der Nickelcarbonylkomplexe wurde ein weiteres Verfahren zur Analyse der elektronischen Beschaffenheit entwickelt. HUYNH *et al.* fanden heraus, dass die Verschiebung des Carbenkohlenstoffs im ^{13}C-NMR abhängig von der Lewis-Acidität des Metalls ist.[6] Da diese im direkten Zusammenhang mit der Donorfähigkeit des Liganden steht, lässt sich daraus die σ-Donorstärke des Liganden ableiten. Der Komplex der Form trans-$[PdBr_2(^iPr_2\text{-bimy})L]$ ($^iPr_2$-bimy = 1,3-diisopropylbenzimidazolin-2-yliden) wird hierfür verwendet. Je tieffeldverschobener das Carbensignal des Liganden $^iPr_2$-bimy, desto höher ist die σ-Donorstärke des variablen Liganden *L* und somit umso elektronenreicher ist dieser.

Für den sterischen Anspruch konnte nicht das für die Phosphine verwendetet Prinzip des *Tolman's cone angle* verwendet werden,[5a] da NHCs andere Geometrien als Phosphine aufweisen (Substituenten zeigen zum Metall, statt von diesem weg), so dass von NOLAN und CAVOLLA das Konzept des *buried Volume* (%V_{bur}) entwickelt wurde (Abbildung 4).[7]

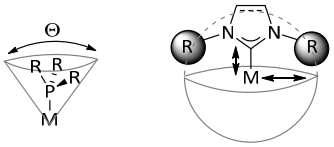


Abbildung 4: Vergleich des sterischen Anspruchs von Phosphinen und NHCs.

Das %V_{bur} beschreibt den vom Liganden eingenommenen prozentualen Anteil einer Kugel, die um das Metall gelegt wird, wobei sich das Metall im Zentrum der Kugel befindet. Der Kugelradius wird dabei meist als 3 Å gesetzt und der Abstand zwischen Metall und Ligand muss angegeben werden, um die %V_{bur}-Werte vergleichbar machen zu können. Je größer der besetzte Anteil, desto sterischanspruchsvoller ist der Ligand.[7b]

All die obengenannten Eigenschaften führen zu einer bemerkenswerten Fülle an Anwendungsmöglichkeiten. Besonders als σ-Donar-Liganden in der Übergangsmetallkatalyse[8] aber auch als Organokatalysatoren[9] haben sich NHCs etabliert. Des Weiteren gewinnt die Stabilisierung von Nanopartikeln oder die Funktionalisierung von Oberflächen durch NHCs immer mehr an Bedeutung.[1a]

NHC-stabilisierte Palladiumkomplexe eignen sich beispielsweise für Oxidationsreaktionen und Kreuzkupplungen.[10] Aber auch Ruthenium-NHC-Komplexe haben sich in vielen Katalysen etabliert. Dabei werden diese sowohl für Metathesereaktionen als auch für asymmetrische Hydrierungen eingesetzt.[11]

In der Organokatalyse eingesetzte NHCs werden vorwiegend für Umpolungsreaktionen genutzt.[9] Die häufigsten verwendeten NHCs hierfür sind Thiazole und Triazole. Der Einsatz chiraler NHCs kann dabei zur Enantioinduktion führen, um Produkte mit hohen Enantiomerenüberschüssen zu generieren. Ein sehr wichtiges Intermediat der Organokatalyse ist das Breslow-Intermediat, welches bei der Reaktion des Organokatalysators mit einer Carbonylspezies entsteht (Abbildung 5). Auch in der Natur wird ein NHC als Organokatalysator verwendet. Das Coenzym Thiamin unterstützt Transketolasen bei nukleophilen Acylierungen.[9]