

Synthese und Charakterisierung neuer Ionischer Flüssigkeiten zur Verbesserung der Auflösungsrate und Löslichkeit eines schwer wasserlöslichen Wirkstoffes

Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg



vorgelegt von

Johannes Sebastian Lukas Wiest

aus Mannheim-Neckarau

Würzburg 2015

Eingereicht am: _____

Bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

Gutachter der schriftlichen Arbeit

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums:

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum November 2010 bis März 2015 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg unter der Anleitung von

Frau Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe

angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgender Form veröffentlicht:

Posterpräsentationen:

J. Wiest, A. Balk, L. Meinel, U. Holzgrabe,
Ionic liquid approach for poorly water soluble drugs,
DPhG-Jahrestagung, **2014**, Frankfurt a.M.

J. Wiest, A. Balk, L. Meinel, U. Holzgrabe,
Characterization of aggregate formation of drugs by nuclear magnetic resonance,
Bruker Benutzertagung, **2013**, Karlsruhe-Ettlingen

J. Wiest, D. Ilko, U. Holzgrabe,
Quantification of impurities with NMR spectroscopy: Comparison of different approaches to quantify small signals overlapped with large signals using the example topiramate,
DPhG-Jahrestagung, **2012**, Greifswald

D. Ilko, J. Wiest, M. Tuerck, U. Holzgrabe,
Impurity control in topiramate by HPLC with charged aerosol detection and quantitative NMR,
Pharmaceutical and Biomedical Analysis Symposium (PBA), **2013**, Bologna

Vorträge:

J. Wiest, A. Balk, L. Meinel, U. Holzgrabe,
Ionic Liquid BGG492: Analysis of BGG492-IL with NMR spectroscopy,
Novartis AG, **2012**, Basel

J. Wiest, A. Balk, L. Meinel, U. Holzgrabe,
Ionic liquid approach for poorly water soluble drugs: Development of new counterions,
Novartis AG, **2014**, Basel

Publikationen:

M. Hohmann, C. Felbinger, N. Christoph, H. Wachter, J. Wiest, U. Holzgrabe, *Quantification of taurine in energy drinks using ¹H NMR*, J. Pharm. Biomed. Anal. 93, (2014), 156-160.

J. Wiest, C. Schollmayer, G. Gresser, U. Holzgrabe, *Identification and quantitation of the ingredients in a counterfeit Vietnamese herbal medicine against rheumatic diseases*, J. Pharm. Biomed. Anal. 97 (2014), 24-28.

A. L. Schmitz, R. Schrage, E. Gaffal, T. H. Charpentier, J. Wiest, G. Hiltensperger, J. Morschel, S. Hennen, D. Haussler, V. Horn, D. Wenzel, M. Grundmann, K. M. Bullesbach, R. Schroder, H. H. Brewitz, J. Schmidt, J. Gomeza, C. Gales, B. K. Fleischmann, T. Tuting, D. Imhof, D. Tietze, M. Gutschow, U. Holzgrabe, J. Sondek, T. K. Harden, K. Mohr, E. Kostenis, *A cell-permeable inhibitor to trap G_{αq} proteins in the empty pocket conformation*, Chem. Biol. 21 (2014), 890-902.

A. Balk, T. Widmer, J. Wiest, H. Bruhn, J.-C. Rybak, P. Matthes, K. Müller-Buschbaum, A. Sakalis, T. Lühmann, J. Berghausen, U. Holzgrabe, B. Galli, L. Meinel, *Ionic liquid versus prodrug strategy to address formulation challenges*, Pharm. Res. 32 (2015), 2154-2167.^[1]

A. Balk, J. Wiest, T. Widmer, B. Galli, U. Holzgrabe, L. Meinel, *Transformation of acidic poorly water soluble drugs into ionic liquids*, Eur. J. Pharm. Biopharm. 94 (2015), 73-82.^[2]

M. Múlek, A. Fekete, J. Wiest, U. Holzgrabe, M. J. Mueller, P. Högger, *Profiling a gut microbiota-generated catechin metabolite's fate in human blood cells using a metabolomic approach*, J. Pharm. Biomed. Anal. 114 (2015), 71-81.

Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei **Frau Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe** für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und die Betreuung dieser Arbeit bedanken. Die sehr guten Rahmenbedingungen, dein offenes Ohr für Probleme und das in mich gesetzte Vertrauen haben maßgeblich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen.

In gleicher Weise möchte ich mich bei **Herrn Prof. Dr. Dr. Lorenz Meinel** bedanken. Die intensive Zusammenarbeit mit Ihnen und ihrem Arbeitskreis war die Grundlage und eine starke Motivation für diese Arbeit. Ich danke Ihnen für die Aufnahme in dieses interessante Projekt, die spannenden Diskussionsrunden und die Begeisterung, die Sie in mir geweckt haben, wissenschaftliche Fragestellung kreativ anzugehen.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Kooperationspartnerin **Anja Balk** für die sehr gute Zusammenarbeit bedanken. In unzähligen Stunden haben wir über den Mechanismus der beobachteten Übersättigungseffekte diskutiert und konnten uns immer aufeinander verlassen. Ein großer Dank geht auch an **Benjamin Merget** aus dem AK Sotriffer für die computergestützten Rechnungen, die zu einem deutlich verbesserten Verstehen der Zusammenhänge beigetragen haben. **Toni Widmer** von der Novartis AG danke ich für die Durchführung der DVS-Messungen und die gemeinsamen Diskussionsrunden. Mein besonderer Dank gilt **Dr. Curd Schollmayer** für die Unterstützung im Bereich NMR- und IR-Spektroskopie und für das freundschaftliche Verhältnis. Ich bedanke mich bei **Dr. Jens-Christoph Rybak** für die Einführung in die Pulverdifraktometrie, bei **Dr. Rüdiger Bertermann** für die Festkörper-NMR-Messungen, bei **Dr. Matthias Grüne** und **Elfriede Ruckdeschel** für die NMR-Messungen am 600 MHz NMR-Spektrometer, bei **PD Dr. Heike Bruhn** für die Zytotoxizitätsmessungen, bei **Dr. Georg Hiltensperger**, **Dr. Eberhard Heller**, **Florian Seufert** und **Liana** für die Unterstützung im Syntheselabor. Außerdem möchte ich meinem Arbeitskreis für die angenehme Arbeitsatmosphäre und Hilfsbereitschaft danken. Besonders danke ich **Dr. Jens Schmitz**, **Lu**, **Raphael**, **Nina** und **Michael** für die gemeinsame Zeit in der Betreuung des 6. Semesters, **Nils** für die tatkräftige Unterstützung in der wöchentlichen Befüllung des NMR-Spektrometers mit flüssigem Stickstoff, **Regina**, **Miri**, **Andi**, **David**, **Olli**, **Joachim**, **Christine** und **Christiane** für die schöne gemeinsame Zeit in Büro und Labor. Meiner Frau **Annika** danke ich für ihre Liebe und ihren Rückhalt.

Meiner Frau Annika

und meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition Ionischer Flüssigkeiten	1
1.2	Geschichte der Ionischen Flüssigkeiten.....	1
1.3	Chemische Strukturen Ionischer Flüssigkeiten	2
1.4	Anwendungsgebiete Ionischer Flüssigkeiten	4
1.4.1	Technische Anwendungen	4
1.4.2	Analytische Anwendungen	4
1.4.3	Medizinische Anwendungen.....	5
1.4.4	Pharmazeutische Anwendungen.....	5
2	Zielsetzung.....	7
3	Ergebnisse	9
3.1	Charakterisierung der freien Säure, des Kaliumsalzes und der Ionischen Flüssigkeit des Wirkstoffes BGG	9
3.1.1	Zuordnung der pK_s -Werte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie	10
3.1.2	Charakterisierung der Feststoffe	12
3.1.3	Polarisationsmikroskopische Aufnahmen.....	12
3.1.4	Einkristallstrukturanalyse der FS und des BGG-K^+	13
3.1.5	Bestimmung des Schmelzpunktes bzw. der Glasübergangstemperatur T_G	14
3.1.6	Infrarot-Spektroskopische Untersuchungen	15
3.1.7	Festkörper- $^{15}\text{N-NMR}$ -Spektren	16
3.1.8	Bestimmung der Auflösungsrate J von FS, BGG-K^+ und IL.....	20
3.1.9	Bestimmung der kinetischen und intrinsischen Löslichkeit.....	22
3.1.10	Bestimmung der Übersättigungsdauer	25
3.1.11	Charakterisierung der Präzipitate im Übersättigungszustand und im Gleichgewichtszustand mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie	26
3.1.12	Untersuchungen des Aggregationsverhaltens in Lösung mittels NMR-Spektroskopie.....	27
3.1.13	Bestimmung von Diffusionskoeffizienten in Lösung mittels PFG-NMR-Spektroskopie.....	30

3.1.14	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (NOESY)	33
3.2	Charakterisierung der Phosphonium- und Ammonium-basierten Ionischen Flüssigkeiten und der LLES	35
3.2.1	Schema der Synthese Phosphonium-basierter Kationen	36
3.2.2	Übersicht über Aggregatzustand, Farbe, Schmelzpunkt und Reinheit der Phosphonium- und Ammonium-Salze	40
3.2.3	Detektion enantiotroper Umwandlungen mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC).....	44
3.2.4	<i>In-vitro</i> -Zytotoxizität der Phosphonium- und Ammoniumhalogenid-Salze	46
3.2.5	Herstellung der Ionischen Flüssigkeiten und LLES	49
3.2.6	Bestimmung der Reinheit mittels HPLC-CAD	50
3.2.7	Bestimmung der Glasübergangstemperatur T_G	50
3.2.8	Röntgen-Pulverdiffraktometrie-Ergebnisse.....	62
3.2.9	Bestimmung der Auflösungsrate J	62
3.2.10	Bestimmung der Übersättigungszeit.....	65
3.2.11	Bestimmung des 24 h-Wirkstoff-Freisetzungsprofils mittels Schüttelmethode ..	70
3.2.12	Bestimmung der Wasserdampfsorption	71
3.2.13	Untersuchungen des Aggregationsverhaltens in Lösung mittels NMR-Spektroskopie.....	75
3.2.14	Einkristallstrukturanalyse der kristallinen Form von BGG-P4441	76
3.2.15	Beurteilung der Stabilität	79
3.3	Conclusio	82
4	Zusammenfassung.....	87
5	Summary	90
6	Experimentalteil.....	93
6.1	Allgemeine Methoden	93
6.1.1	Instrumentelle Methoden	93
6.1.2	Chromatographische Methoden	98
6.1.3	Verwendete Chemikalien.....	99
6.2	Synthese der Phosphonium-Kationen	101
6.2.1	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Alkyl-Serie	101

6.2.2	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Benzyl-Serie	107
6.2.3	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Butyl-Dikationen-Serie.....	114
6.2.4	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Propyl-Dikationen Serie.....	119
6.2.5	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Triationen-Serie	124
6.2.6	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Hydroxyl-Serie.....	126
6.2.7	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Amino-Serie.....	131
6.3	Synthese der Ammonium-Kationen	133
6.3.1	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ammonium-Benzyl-Serie.....	133
6.3.2	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ammonium-Dikationen-Serie	138
6.3.3	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ammonium-Triationen-Serie.....	140
6.4	Synthese der IL BGG-P4444 und des BGG-K ⁺	143
6.4.1	Ionische Flüssigkeit BGG-P4444 (IL)	143
6.4.2	Kaliumsalz (BGG-K ⁺).....	143
6.5	Synthese der Phosphonium- und Ammonium-basierten Ionischen Flüssigkeiten und LLES	144
6.5.1	Anionenaustausch.....	144
6.5.2	Bestimmung des Gehaltes der Kationen-Hydroxid-Lösung.....	144
6.5.3	Herstellung der Ionischen Flüssigkeiten und LLES	145
6.5.4	Ionische Flüssigkeiten der BGG-Alkyl-Serie.....	146
6.5.5	Ionische Flüssigkeiten der BGG-Benzyl-Serie	153
6.5.6	Ionische Flüssigkeiten und LLES der BGG-Butyl-Dikationen-Serie	159
6.5.7	LLES der BGG-Propyl-Dikationen-Serie	166
6.5.8	LLES der BGG-Triationen-Serie	172
6.5.9	Ionische Flüssigkeiten der BGG-Hydroxyl-Serie	174
6.6	Synthese der Ammonium-basierten Ionischen Flüssigkeiten und LLES..	179
6.6.1	Ionische Flüssigkeiten der BGG-Ammonium-Benzyl-Serie	180
6.6.2	Ionische Flüssigkeiten und LLES der BGG-Ammonium-Dikationen-Serie	186
6.6.3	LLES der BGG-Ammonium-Triationen-Serie.....	188
7	Anhang	190
7.1	Abkürzungsverzeichnis	190
7.2	Aufnahme- und Prozessierungs-NMR-Parameter	191

7.3	DSC-Diagramm der Phosphonium- und Ammonium-Salze	194
7.4	DSC-Diagramme der ILs und LLES	197
8	Literaturverzeichnis.....	215

1 Einleitung

1.1 Definition Ionischer Flüssigkeiten

Ionische Flüssigkeiten (engl. *Ionic Liquids* = IL) sind organische Salze mit einem Schmelzpunkt unter 100 °C. Sie bestehen aus sterisch anspruchsvollen organischen Ionen, deren intermolekulare Wechselwirkung durch Abschirmung und Delokalisation der Ladung abgeschwächt wird. Dadurch kommt es zu einer starken Reduzierung der Schmelzenthalpie. Ionische Flüssigkeiten können weiter unterteilt werden in Salze, die bei Raumtemperatur flüssig sind, sogenannte *Room Temperature Ionic Liquids* (RTIL) und Ionische Flüssigkeiten, die einen festen Aggregatzustand bei Raumtemperatur aufweisen.

1.2 Geschichte der Ionischen Flüssigkeiten

Die erste wissenschaftliche Publikation über Ionische Flüssigkeiten wurde 1914 von Walden unter folgendem Titel veröffentlicht: „Ueber die Molekulargröße und elektrische Leitfähigkeit einiger geschmolzenen Salze.“^[3] Anorganische Salze weisen in der Regel hohe Schmelzpunkte auf, wobei Walden sich für Salze mit einem niedrigen Schmelzpunkt interessierte. Dazu synthetisierte er organische Kationen mit anorganischen Anionen und charakterisierte deren Leitfähigkeit. Sein Interesse galt vor allem dem niedrigen Schmelzpunkt von Ethylammoniumnitrat (Smp. 12 °C);

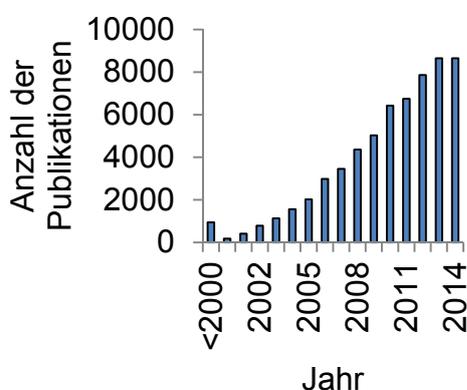


Abb. 1: Anzahl der Treffer für die Suchbegriffe „Ionic Liquid“ und „Ionic Liquids“ auf www.scifinder.cas.org

damit ist dieses Salz die erste in der Literatur erwähnte Ionische Flüssigkeit. Die Entwicklung von luft- und wasserstabilen Ionischen Flüssigkeiten in den 1990er Jahren durch Wilkes und Zaworotko^[4], basierend auf 1-Ethyl-3-methylimidazolium-Kationen (EMIM), führte zu einem verstärktem Interesse an der Entwicklung neuer Ionischer Flüssigkeiten. Ab diesem Zeitpunkt war ein sprunghafter Anstieg wissenschaftlicher Publikationen (Abb. 1) zu

beobachten. In den letzten Jahren wurde über das Auftreten von Ionischen Flüssigkeiten in der Natur berichtet. Beispielsweise überlappen die Lebensräume der Ameisenarten *Solenopsis invicta* (Feuerameise) und *Nylanderia fulva* („*tawny crazy ant*“) in Nord- und Südamerika. Dabei kommt es regelmäßig zu Kriegen zwischen den Ameisenvölkern. Obwohl das Alkaloid-basierte Ameisengift (2-Methyl-6-alkyl/alkenylpiperidin) der *S. invicta* eine effektive Verteidigung gegen andere Tierarten darstellt, detoxifiziert *N. fulva* das Gift unter Bildung einer Ionischen Flüssigkeit durch Sekretion von Ameisensäure.^[5]

Ionische Flüssigkeiten könnten allerdings auch eine wichtige Rolle als natürliche Lösungsmittel in Zellmetabolismus und Physiologie einnehmen. Beispielsweise beschrieben Choi *et al.* über 30 dieser natürlich vorkommenden Ionischen Flüssigkeiten und bezeichneten diese als „*natural deep eutectic solvents* = NADES“.^[6] Dabei erlaubt die große Auswahl an verschiedenen Kombinationen natürlich vorkommender Kationen (Bsp. Cholin) und Anionen (Bsp. Zitronensäure) die Steuerung vieler Eigenschaften dieser NADES. Gerade in der Synthese von nicht-wasserlöslichen Molekülen und Makromolekülen könnten Ionische Flüssigkeiten eine entscheidende Rolle im Zellmetabolismus einnehmen.^[6]

1.3 Chemische Strukturen Ionischer Flüssigkeiten

Ionische Flüssigkeiten bestehen meist aus sterisch anspruchsvollen organischen Kationen, wobei die Anionen sowohl anorganischer als auch organischer Natur sein können. In der Literatur häufig erwähnte Kationen sind Imidazolium, Ammonium und Phosphonium (Abb. 2). Bei den abgebildeten Kationen wird die positive Ladung durch voluminöse Alkylreste abgeschirmt und durch den +I-Effekt der Alkylreste stabilisiert, während bei den aromatischen Imidazolium- und Pyridinium-Kationen die Ladung durch Mesomerie zusätzlich stabilisiert wird. Diese stellen gegenüber Wasser und Luft stabile Verbindungen dar; Sulfonium-Kationen sind hingegen instabil. Aufgrund der Reaktivität und der starken Alkylierungseigenschaften eignen sich Sulfonium-Kationen nicht für die Synthese pharmazeutisch genutzter Ionischer Flüssigkeiten.^[7]

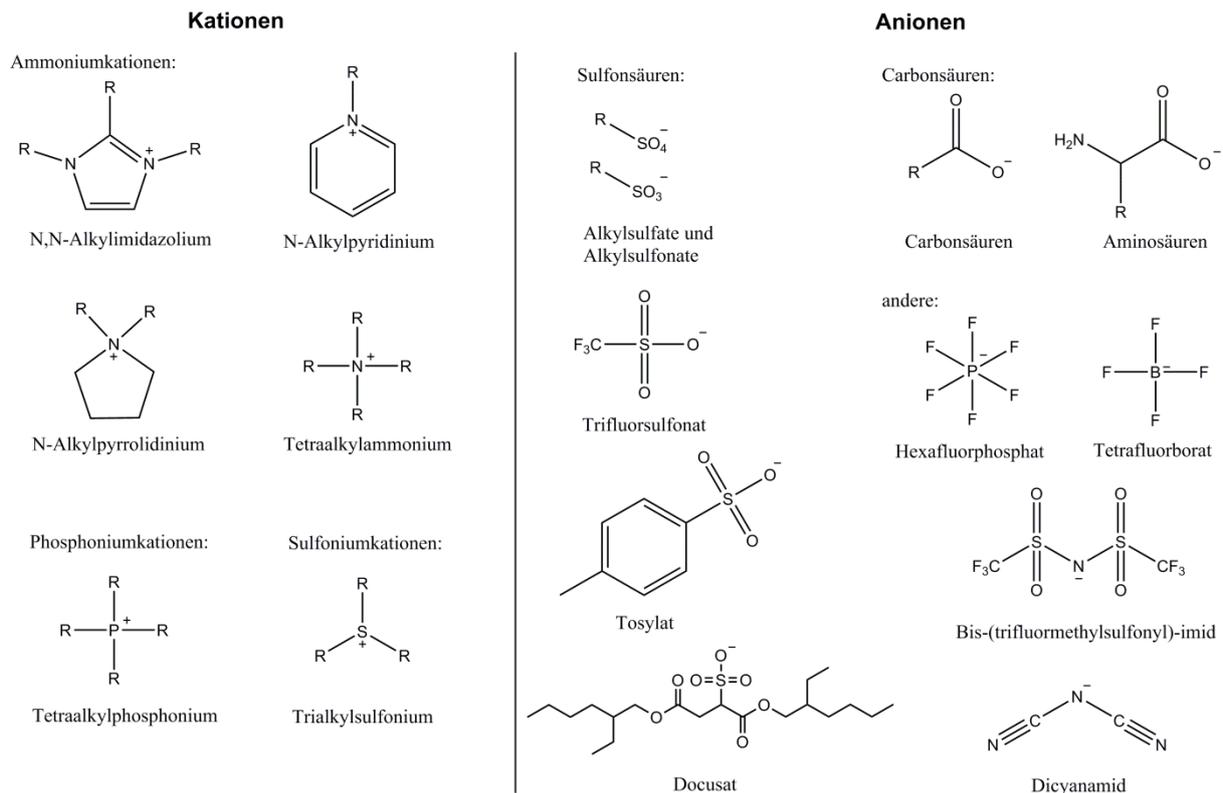


Abb. 2: Beispiele für Kationen und Anionen in Ionischen Flüssigkeiten

Die Strukturen einiger typischer Anionen in Ionischen Flüssigkeiten sind in Abb. 2 dargestellt. Sie lassen sich in Sulfonsäuren, Carbonsäuren, Imide, Phosphate und Borate unterteilen. Die Azidität von Bis-(trifluormethylsulfonyl)-imid und Dicyanamid wird durch die elektronenziehenden Gruppen stark erhöht. Hexafluorophosphat (oktaedrisch) und Tetrafluorborat (tetraedrisch) sind die Anionen der Hexafluorophosphorsäure und Tetrafluorborsäure. Obwohl Hexafluorophosphat und Tetrafluorborat in Lösung stabil sind, wird unter thermischer Zersetzung Fluorwasserstoff freigesetzt.^[8] Außerdem wurde aufgrund der Ähnlichkeit zu Perchlorat eine Hemmung der Aufnahme von Iodid in Schilddrüsenzellen *in vitro* beobachtet.^[9] Dieses Verhalten konnte für Hexafluorborat *in vivo* jedoch nicht bestätigt werden.^[10] Sulfonsäure-basierte Anionen wie Tosylat und Docusat sind bereits pharmazeutisch etablierte Anionen in der Salzbildung. Beispielweise wird Sorafenib (Nexavar[®]) aus der Gruppe der Multi-Kinase-Inhibitoren von dem Hersteller Bayer AG als Tosylat-Salz angewendet. Allerdings ist bekannt, dass Sulfonsäure-basierte Anionen mit Alkoholen (bspw. in der Synthese) zu reaktiven Sulfonsäureestern reagieren können. Damit bestehen potentielle Risiken aufgrund genotoxischer, alkylierender Eigenschaften dieser Verbindungen.^[11]

1.4 Anwendungsgebiete Ionischer Flüssigkeiten

1.4.1 Technische Anwendungen

Unter dem Stichwort „grüne Chemie“ (engl. *green chemistry*) gelten einige Ionische Flüssigkeiten als mögliche Alternativen zu herkömmlichen Lösungsmitteln in der Synthese^[12] und der Extraktion.^[13, 14] Ein großer Vorteil sind der äußerst niedrige Dampfdruck^[15], die thermische Stabilität^[16], die schlechte Entzündbarkeit und die elektrische Leitfähigkeit. Einige Beispiele in der Literatur für mögliche Anwendungsgebiete sind im Bereich der elektrochemischen Lösemittel^[17], der Absorption von Kohlenstoffdioxid^[18], der Extraktion von Cellulose^[19] und der Optimierung von Synthese zu finden (Bsp. *BASILTM process = Biphasic Acid Scavenging utilizing Ionic Liquids*).^[20]

1.4.2 Analytische Anwendungen

In der Gas-Flüssigkeits-Chromatographie (GLC) können Ionische Flüssigkeiten als stationäre Phase verwendet werden.^[21, 22] Ein wichtiger Vorteil dieser neuen Säulenmaterialien ist die große Variationsmöglichkeit durch Auswahl verschiedener Kationen und Anionen. Beispielsweise ist eine Vielzahl an polaren bis apolaren GC-Säulen kommerziell bei Supelco (Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Deutschland) erhältlich.

Ionische Flüssigkeiten können in der Kapillarelektrophorese als Elektrolyte zugesetzt werden. Durch den Zusatz von 1-Alkyl-3-methylimidazolium-basierten Ionischen Flüssigkeiten zur mobilen Phase konnten Polyphenole mittels CE aufgetrennt werden.^[23] Außerdem lassen sich chirale Verbindungen durch den Einsatz chiraler Ionischer Flüssigkeiten (Bsp. L-Alanin-*tert*-butylester-bis-trifluormethylsulfonyl)-imid)^[24] auftrennen.^[25]

In der HPLC-Analytik können Ionische Flüssigkeiten sowohl als Zusatz zur mobilen Phase als auch in der Synthese stationärer Phasen verwendet werden.^[26] Imidazolium-basierte stationäre Phasen wurden bspw. für die Trennung von Alkaloiden^[27] oder als neue Anionenaustauscher-Materialien^[28, 29] verwendet.

Außerdem finden Ionische Flüssigkeiten Anwendung in der Matrix-unterstützten Laser-Desorption/Ionisation als Matrix oder Additiv in der mobilen Phase in ESI-MS-Analysen.^[30]

Einige Ionische Flüssigkeiten wurden auch als Elektrolyte in elektroanalytischen Untersuchungen verwendet. Beispielsweise konnte der Gehalt an Furfural in Öl-Matrices mit der Ionischen Flüssigkeit 1-Ethyl-3-methylimidazolium-tetrafluorborat [EMIM][BF₄] als Elektrolyt quantitativ bestimmt werden.^[31]

1.4.3 Medizinische Anwendungen

Die Bildung von Biofilmen bei infizierten Wunden^[32] oder auf Dauerkathetern^[33] stellt in der Medizin ein großes Problem dar, weil viele Antibiotika diesen nicht durchdringen und somit nicht an den eigentlichen Wirkort gelangen können. Eine Reihe verschiedener Ionischer Flüssigkeiten wurden von Zakrewsky *et al.* auf den transdermalen Transport von Antibiotika und die Neutralisation von Pathogenen untersucht. Dabei zeigte Cholin-Geranat eine exzellente antimikrobielle Aktivität, minimale Toxizität auf Epithelzellen der Haut und eine effektive Verstärkung der Permeation von Antibiotika.^[34] Ein weiteres Beispiel für die Anwendung von Ionischen Flüssigkeiten ist der Einsatz von 1-Ethylpyridinium-Docusat und Tributyl-(2-hydroxyethyl)-phosphonium-Docusat als Weichmacher mit antimikrobiellen Eigenschaften in PVC-Kathetern.^[35]

1.4.4 Pharmazeutische Anwendungen

In der Entwicklung neuer Wirkstoffe scheitern vielversprechende Strukturen häufig an der schlechten Wasserlöslichkeit und der damit verbundenen verminderten oralen Bioverfügbarkeit.^[36] In Hochdurchsatz-Untersuchungen (engl. *High-Throughput-Screening*, HTS) der pharmazeutischen Industrie werden lipophile Moleküle mit höherem Molekulargewicht vermehrt als Treffer (*Hit*) identifiziert. Obwohl die Trefferliste durch die 5er-Regel von Lipinski sowie durch verschiedene Ausschlusskriterien (z.B. das Vorhandensein eines Michael-System) reduziert wird, führte HTS zu einer größeren Anzahl an schlecht wasserlöslichen Arzneistoffen in der Entwicklung.^[37] Allerdings lassen sich nicht immer polare Gruppen in das Molekül einfügen, da diese die Bindungsstärke des Ligand-Rezeptor-Komplexes reduzieren würden. Daher müssen für diese schwer wasserlöslichen Moleküle alternative Formulierungen entwickelt werden.

Um die Bioverfügbarkeit zu verbessern, spielen Prodrugs - die erst durch den Metabolismus zu den eigentlichen Wirkstoffen umgewandelt werden - eine wichtige

Rolle ^[38-40] (Bsp. Valaciclovir)^[41]. Allerdings kann die metabolische Aktivierung durch genetische Polymorphismen von Cytochrom-P450-Enzymen individuell abweichen.^[42] Außerdem stellt ein Prodrug einen neuen Wirkstoff in der Zulassung dar. Die Formulierung als Ionische Flüssigkeit kann eine Alternative darstellen, da hierbei keine strukturelle Änderung des Wirkstoffes notwendig ist. Dieser Ansatz wurde erstmals 1998 von Davis *et al.* mit der Ionischen Flüssigkeit Alkyl-Miconazolhexafluorphosphat verfolgt.^[43] Um die Problematik der möglichen Freisetzung von Fluorwasserstoff des Anions PF_6^- zu umgehen, verwendeten Davis und Hoffmann *et al.* 2004 die Süßstoffe Saccharin und Acesulfam als atoxische Anionen für Ionische Flüssigkeiten.^[44]

Die Kombination eines kationischen Wirkstoffes mit einem anionischen Wirkstoff wurde 2007 in der Arbeitsgruppe von Rogers *et al.* entwickelt.^[45] Ein Beispiel hierfür ist die Kombination von Lidocain, einem Lokalanästhetikum, mit Docusat. Lidocain-Docusat ist eine hydrophobe Ionische Flüssigkeit mit verbesserter Penetrationsfähigkeit der Haut sowie einer mittels Tierversuch bestätigter verbesserten schmerzstillenden Wirkung.^[45] Die möglichen Vorteile einer Formulierung von Wirkstoffen als Ionische Flüssigkeit sind die Vermeidung von Polymorphismen, die bessere Steuerung der Löslichkeit und des Transports sowie eine beschleunigte Auflösungsrate, eine bessere Handbarkeit und eine gesteigerte Effizienz - einzig durch die Wahl des Gegenions.^[46] Dies konnte u.a. für Ampicillin-basierte Ionische Flüssigkeiten gezeigt werden, wobei die Löslichkeit in Wasser, die thermale Stabilität und der Schmelzpunkt durch die Wahl des Gegenions gesteuert werden konnten.^[47]

Daher ist die Entwicklung neuer Gegenionen und Ionischer Flüssigkeiten aus schlecht wasserlöslichen Arzneistoffen ein vielversprechender Ansatz, um die orale Bioverfügbarkeit zu verbessern.

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Charakterisierung neuer Ionischer Flüssigkeiten aus dem Arzneistoff Selurampanel (BGG492). Entwickelt wurde das

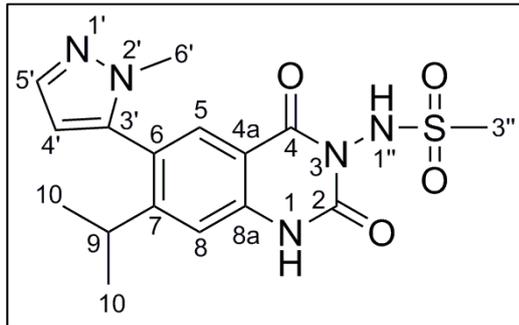


Abb. 3: BGG492 (*N*-(7-Isopropyl-6-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydrochinazolin-3-yl)-methansulfonamid

Molekül BGG492 (Abb. 3) von der Novartis Pharma AG als oral verfügbarer, aktiver α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptor-Antagonist (AMPA) in der Therapie der Rasmussen-Enzephalitis^[48] und der Migräne^[49]. Im Jahr 2011 wurde der Wirkstoff unter der International Publication Number WO 2011/048150 A1 patentiert.^[48] Das

Grundgerüst besteht aus 2,4-Dioxo-1,4-dihydrochinazolin, an das in Position N-3 eine Methansulfonamidgruppe über den Stickstoff N-1“ gebunden ist. An Position 6 befindet sich eine Pyrazolgruppe, die an Position N-2' methyliert wurde, zudem befindet sich an Position 7 eine Isopropylgruppe. BGG492 ist ein sehr schlecht wasserlöslicher Arzneistoff, der in die Klasse II des Biopharmazeutischen Klassifizierungssystems (BCS) eingeordnet werden kann. Somit wird die Bioverfügbarkeit vor allem durch die Löslichkeit und Geschwindigkeit der Auflösung bestimmt. Allerdings ist in der Therapie der Migräne ein schnelles Anfluten des Wirkstoffes am Wirkort von großer Bedeutung.

Um diese Problematik zu lösen, wurde von T. Widmer, Novartis AG, eine Ionische Flüssigkeit (IL) aus BGG492 und dem Gegenion Tetrabutylphosphonium im äquimolaren Verhältnis hergestellt. Mit Hilfe dieses Ansatzes sollten die Geschwindigkeit der Auflösung des Wirkstoffes erhöht und die Dauer der Übersättigung verlängert werden, um die orale Bioverfügbarkeit von BGG492 zu verbessern.

Im Rahmen einer Kooperation mit der der Universität Würzburg und der Novartis AG wurden in dieser Arbeit die Eigenschaften der IL, des Kaliumsalzes und der freien Säure von BGG492 sowohl im festen Zustand, als auch in gelöster Form untersucht.

Außerdem wurden neue Phosphonium- und Ammonium-basierte Ionische Flüssigkeiten aus dem Wirkstoff BGG492 entwickelt, um den Einfluss des Gegenions auf die Auflösungsrate und die Übersättigungsdauer zu untersuchen.

BGG492 wurde in dieser Arbeit mit BGG abgekürzt, die Abkürzung FS steht für die freie Säure, IL(s) für Ionische Flüssigkeit(en) und BGG-K⁺ für das Kaliumsalz von BGG. Die Ionische Flüssigkeit, bestehend aus dem Kation Tetrabutylphosphonium in äquimolarem Verhältnis zu einem anionischen BGG-Molekül, wird im Text nur als IL bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der freien Säure, des Kaliumsalzes und der Ionischen Flüssigkeit des Wirkstoffes BGG

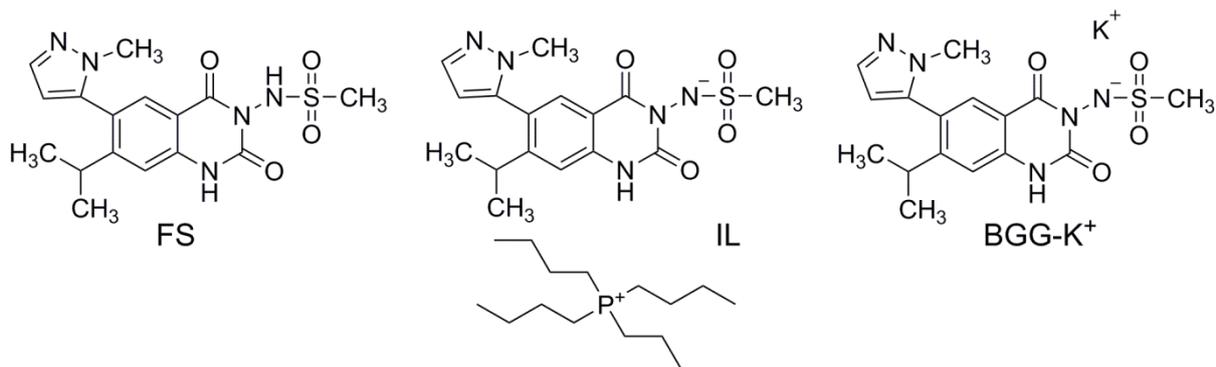


Abb. 4: Übersicht über die Struktur der freien Säure (FS, links), der Ionischen Flüssigkeit (IL, mittig) und des Kaliumsalz (BGG-K⁺, rechts)

Um das Lösungsverhalten der freien Säure, des Kaliumsalzes und der Ionischen Flüssigkeit (Abb. 4) zu verstehen, werden die ermittelten pK_s -Werte des BGG-Moleküls mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie den funktionellen Gruppen zugeordnet. Anhand dieser Untersuchungen wird das BGG-Molekül als schwache, zweiprotonige Säure bestätigt und eine zwitterionische Struktur ausgeschlossen (3.1.1). Die Charakterisierung dieser Feststoffe (3.1.2) erfolgt mittels Polarisationsmikroskopie (3.1.3), Einkristallstrukturanalyse (3.1.4), Bestimmung der Schmelzpunkte bzw. der Glasübergangstemperatur T_G (3.1.5), Infrarot-Spektroskopie (3.1.6) und Festkörper-NMR-Spektroskopie (3.1.7).

In wässrigen Lösungen werden durch Titration mit Hilfe eines Sirius-T3-Gerätes die Auflösungs geschwindigkeit (3.1.8), die kinetische und intrinsische Löslichkeit (3.1.9) und die Dauer der Übersättigung (3.1.10) der FS, der IL und des BGG-K⁺ bestimmt. Außerdem kann durch Charakterisierung der Präzipitate (3.1.11), durch die Messung von konzentrationsabhängigen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (3.1.12) und durch die Bestimmung von Diffusionskoeffizienten in Lösung (3.1.13) mit Hilfe von NMR-Spektroskopie der zugrunde liegende Mechanismus der Übersättigung aufgeklärt werden.

3.1.1 Zuordnung der pK_s -Werte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Durch Titration mit Hilfe eines Sirius-T3-Gerätes konnten drei Molekülspezies von BGG mittels Potentiometrie detektiert und daraus zwei pK_s -Werte ($pK_{s1} = 6.73$, $pK_{s2} = 10.78$) berechnet werden (Abb. 5). Die Zuordnung von pK_s -Werten mittels $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie ist ein etabliertes Verfahren.^[50, 51] Wird die chemische

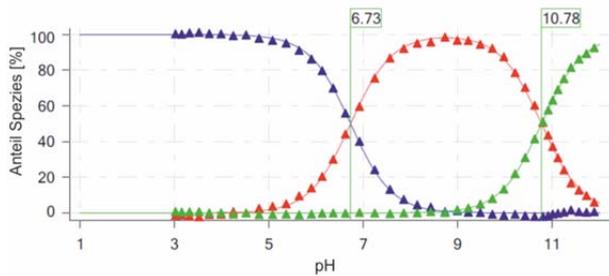


Abb. 5: Prozentualer Anteil einer Molekülspezies, aufgetragen gegen den pH-Wert in Lösung

Verschiebung gegen den pH-Wert aufgetragen, so erhält man einen sigmoidalen Anstieg der Kurve, aus dem sich der pK_s -Wert berechnen lässt.

Außerdem kann anhand der Änderung der chemischen Verschiebung ($\Delta\delta$) der Resonanzsignale der einzelnen Protonen auf den Ort der De- bzw. Protonierung in der Molekülstruktur geschlossen werden. Die Einstellung der pH-Werte erfolgte durch Salzsäure bzw. Natronlauge in wässrigen Lösungen der FS, die im Anschluss gefriergetrocknet wurden. Die lyophilisierten Rückstände wurden in $\text{DMSO-}d_6$ gelöst und ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgezeichnet (Abb. 6).

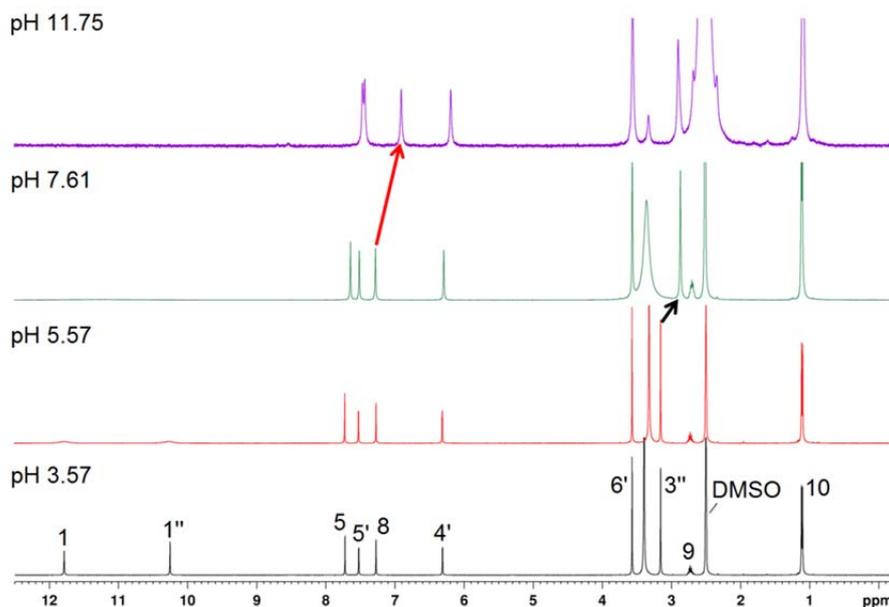


Abb. 6: pH-abhängige $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der FS gelöst in $\text{DMSO-}d_6$. Die Pfeile markieren die Signalverschiebungen von Signal 3'' und Signal 5

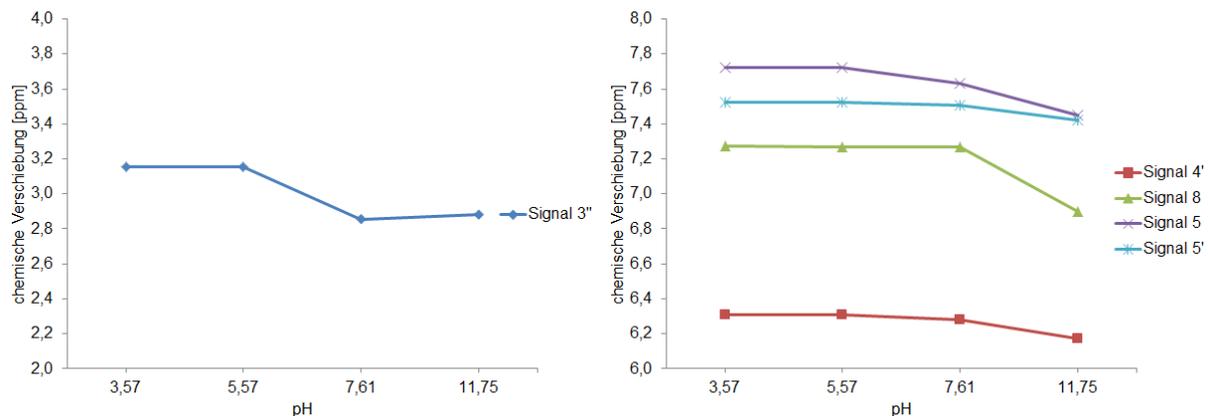


Abb. 7: Chemische Verschiebung der Protonensignale der FS in pH-abhängigen ^1H -NMR-Messungen

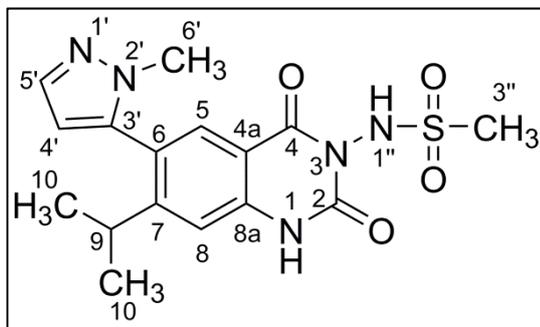


Abb. 8: Struktur von BGG

In Abb. 7 ist die Änderung der chemischen Verschiebung der pH-abhängigen ^1H -NMR-Spektren der FS (Abb. 8) abgebildet. Zwischen den pH-Werten 5.57 und 7.61 kommt es zu einer Hochfeldverschiebung des Signals 3'' der Methylgruppe der Methansulfonamidgruppe (schwarzer Pfeil in Abb. 6), somit kann der $\text{pK}_{\text{s}1}$ -Wert 6.73 der

Sulfonamidgruppe zugeordnet werden, da nach einer Deprotonierung die Elektronendichte und damit auch die Abschirmung der Protonen zunehmen. Zwischen den pH-Werten 7.61 und 11.75 werden vor allem das Signal des Protons 8 (roter Pfeil in Abb. 6) und deutlich schwächer das Signal des Protons 5 zu einem höheren Feld verschoben. Diese Verschiebungen der Protonensignale deuten darauf hin, dass das Proton an dem Stickstoff N-1 schwach acide Eigenschaften aufweist und der $\text{pK}_{\text{s}2}$ -Wert diesem zugeordnet werden kann. Die Resonanzsignale der Protonen 4' und 5' der schwach basischen Pyrazol-Gruppe (pK_{b} -Wert 11.5 nach Lit.^[52]) zeigten nur eine schwache Änderung der chemischen Verschiebung in dem untersuchten pH-Bereich. In der Titration mittels des Sirius-T3-Gerätes konnte ebenfalls kein Hinweis auf eine Basizität der Pyrazol-Gruppe im untersuchten pH-Bereich ermittelt werden. Somit konnte das BGG-Molekül als schwach acide Struktur bestätigt werden und eine zwitterionische Form im untersuchten pH-Bereich ausgeschlossen werden.

3.1.2 Charakterisierung der Feststoffe

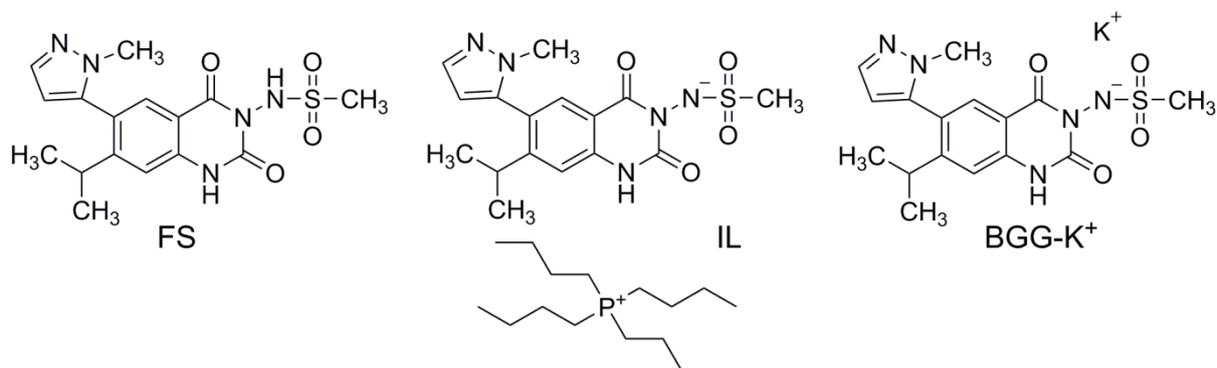


Abb. 9: Übersicht über die Strukturen der freien Säure (FS, links), der Ionischen Flüssigkeit (IL, mittig) und des Kaliumsalz (BGG-K⁺, rechts)

Die FS ist ein weißes, kristallines Pulver mit einer intrinsischen Löslichkeit von 0.263 mM (ca. 0.1 mg/ml) in Wasser. Damit zählt dieser Arzneistoff zu einer in Wasser schwer löslichen Substanz. Aufgrund des guten Permeationsvermögens kann der Arzneistoff in die Klasse II des biopharmazeutischen Klassifizierungssystems (BCS) eingeordnet werden. Somit wird dessen Resorption hauptsächlich durch seine Löslichkeit und Auflösungsgeschwindigkeit kontrolliert.

Die IL ist eine hellgelbe, glasartige Substanz, bestehend aus einem deprotonierten BGG-Molekül in äquimolarem Verhältnis mit dem Gegenion Tetrabutylphosphonium.

Das Kaliumsalz der FS ist ein weißes, kristallines Pulver, bestehend aus einem deprotonierten BGG im äquimolaren Verhältnis mit einem Kaliumkation.

3.1.3 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen

Die optisch anisotropen (doppelbrechenden) Kristalle der FS und des BGG-K⁺ zeigten in polarisationsmikroskopischen Aufnahmen Interferenzmuster und eine typische, bunte Färbung.

Die IL zeigte keine Farbgebung und erschien unter dem Mikroskop als amorphe, glasartige Struktur. Die IL ist somit eine optisch isotrope Substanz und zeigt das typische Bild einer amorphen Struktur unter dem Polarisationsmikroskop.

Anhand der Beugung von Röntgenstrahlen am Kristallgitter mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie (XRPD) wurden für die FS und das BGG-K⁺ scharfe Reflexe im Diffraktogramm beobachtet. Diese scharfen Reflexe wurden nicht für die IL beobachtet und somit konnte diese als amorphe Struktur bestätigt werden.

Eine flüssigkristalline Phase (Mesophase) der IL wurde aufgrund des polarisationsmikroskopischen Erscheinungsbildes ausgeschlossen, da keine Doppelbrechung (Farbgebung) beobachtet werden konnte.

3.1.4 Einkristallstrukturanalyse der FS und des BGG-K⁺

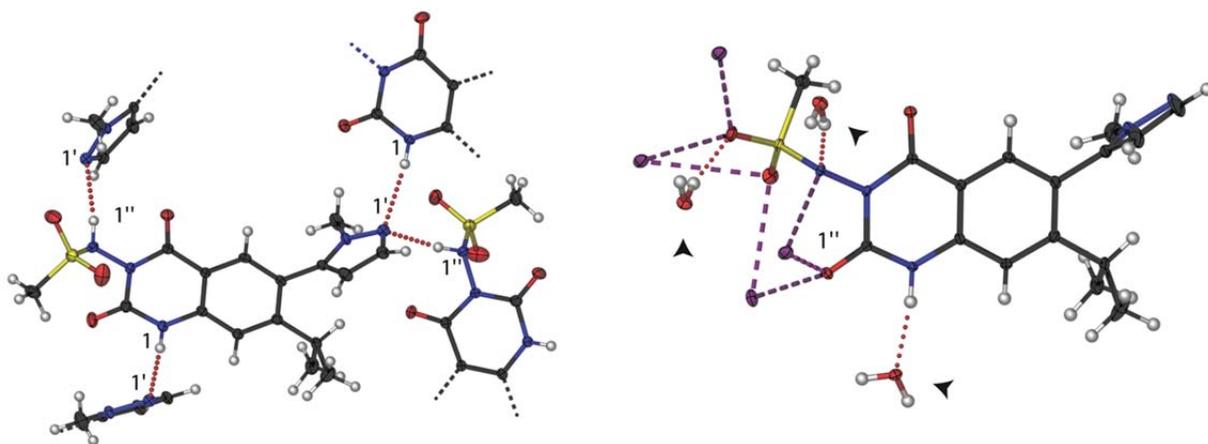


Abb. 10: Kristallstrukturen der FS (links) und des BGG-K⁺ (rechts)
(Reprinted with permission from Balk et al. ^[1] Copyright 2014 Springer Verlag)

Die FS kristallisierte in einer orthorhombischen Raumgruppe (*Pbca*) und die Moleküle ordneten sich in Schichten an, in denen jedes Molekül mit vier Nachbarmolekülen über Wasserstoffbrücken (rot gestrichelte Linie) verbunden war. Der unsubstituierte Stickstoff N-1' des Pyrazolrings bildete über die Wasserstoffatome H-1'' der Sulfonamidgruppe und über H-1 des unsubstituierten Stickstoffes des Chinazolin-2,4-dion-Rings eine Wasserstoffbrücke aus (Abb. 10).

Das BGG-K⁺ kristallisierte als Monohydrat in der monoklinen Raumgruppe (*P2₁/c*). In dieser Kristallstruktur bildeten die Kaliumkationen (lila) mit den BGG-Anionen ober- und unterhalb Schichten in der *bc*-Ebene. Der Abstand der Kaliumkationen (lila) zu dem Stickstoff N-1'' und den Sauerstoffatomen deutet auf eine ionische Bindung hin (lila gestrichelte Linie). Im Gegensatz zu der Kristallstruktur der FS waren keine Wasserstoffbrücken zwischen den Molekülen zu beobachten (Abb. 10).

3.1.5 Bestimmung des Schmelzpunktes bzw. der Glasübergangstemperatur T_G

FS: 290 °C

BGG-K⁺: 275 °C unter Zersetzung

IL: 57 °C Glasübergangstemperatur (T_G)

Der Schmelzpunkt (Smp.) ist definiert als die Temperatur, bei der ein Stoff vom festen in den flüssigen Aggregatzustand übergeht. Je höher der Schmelzpunkt, desto größer die intermolekularen Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Molekülen. Der Einfluss des Schmelzpunktes auf die Wasserlöslichkeit wurde von Jain und Yalkowsky mit folgender Gleichung (Gl. 1) beschrieben.^[53, 54]

$$\log S_W = - 0.01 (\text{Smp.} - 25 \text{ °C}) - \log P + 0.50 \quad (1)$$

S_W = Löslichkeit [mol/l]

$\log P$ = Octanol-Wasser-Koeffizient

Die Schmelzpunkte der FS und des BGG-K⁺ bzw. die Glasübergangstemperatur T_G der IL wurden mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) bestimmt. Der hohe Schmelzpunkt der FS von 290 °C ist durch ein geordnetes Kristallgitter bedingt. Die amorphe ionische Flüssigkeit besitzt hingegen nur eine Glasübergangstemperatur von 57 °C. Die Glasübergangstemperatur T_G ist der Temperaturbereich, in dem ein fester amorpher Stoff in eine zähe Schmelze übergeht.^[55] Das sterisch anspruchsvolle Gegenion Tetrabutylphosphonium verhindert demnach die Ausbildung eines geordneten Kristallgitters (3.1.4) und erniedrigt somit die Schmelzenthalpie der IL.

3.1.6 Infrarot-Spektroskopische Untersuchungen

Die Deprotonierung der Sulfonamidgruppe des Kaliumsalzes führte zu einer Verschiebung der Valenzschwingungen $\tilde{\nu}(\text{S}=\text{O})$ der Sulfonamidgruppe zu niedrigeren Frequenzen (vgl. mit der FS) und dem Verschwinden der N-H-Valenzschwingung (Abb. 11). Die ionische Natur der IL in festem Zustand zeigte sich im direkten Vergleich mit dem IR-Spektrum des Kaliumsalzes. Die identische Lage der Valenzschwingungen der Sulfonamidgruppe in Kombination mit dem Fehlen der N-H-Valenzschwingung bestätigte die ionische Natur der IL im festen Zustand.

In Kapitel 3.1.4 wurde gezeigt, dass das Kaliumsalz als Monohydrat kristallisierte. Dieses Kristallwasser zeigte im IR-Spektrum eine Bande bei 3466 cm^{-1} .

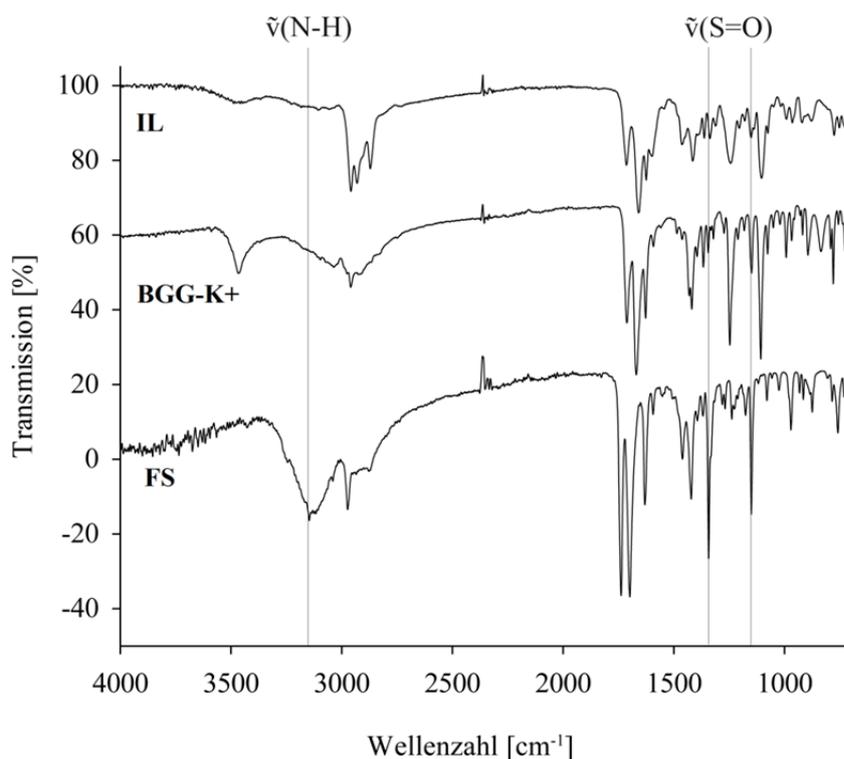


Abb. 11: IR-Spektren von der FS (unten), dem BGG-K⁺ (mittig) und der IL (oben)
(Reprinted with permission from Balk et al.^[1] Copyright 2014 Springer Verlag)

3.1.7 Festkörper- ^{15}N -NMR-Spektren

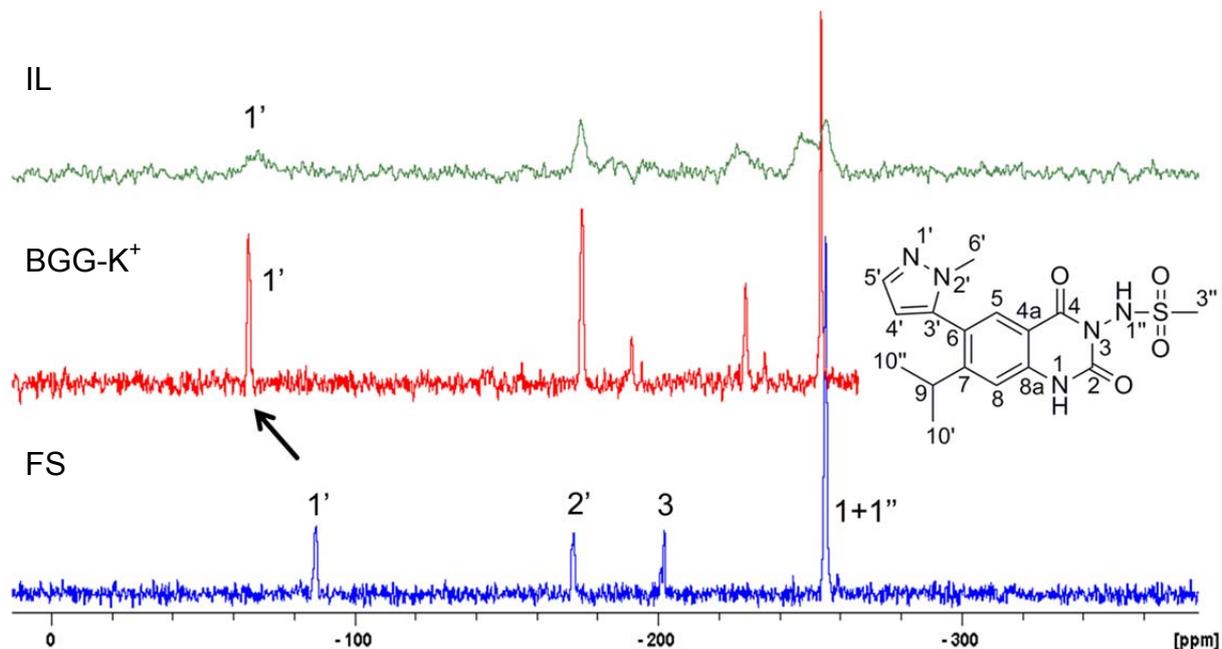


Abb. 12: Festkörper ^{15}N -NMR-Spektren von FS (blau), BGG- K^+ (rot) und IL (grün)

Die Festkörper- ^{15}N -NMR-Spektren des BGG- K^+ und der IL zeigten eine starke Tieffeldverschiebung des ^{15}N -Resonanzsignals des Stickstoffes N-1' im Vergleich zu der FS (Abb. 12). Die Kristallstruktur der FS (Kapitel 3.1.4) zeigte eine Ausbildung einer Wasserstoffbrücke des Protons H-1'' der Sulfonamidgruppe zum Stickstoff N-1' eines weiteren BGG-Moleküls. Da in der Kristallstruktur des BGG- K^+ keine Wasserstoffbrücke zu diesem Stickstoff vorhanden war, kann diese Tieffeldverschiebung des ^{15}N -Signals mit dem Fehlen der Wasserstoffbrücken begründet werden. Da diese Tieffeldverschiebung auch für die IL beobachtet wurde, kann auch eine Wasserstoffbrücke zu N-1' in der IL ausgeschlossen werden.

Um diese Signalzuordnung zu bestätigen, wurden ein ^1H - ^{15}N -HSQC-, ^1H - ^{15}N -HMBC- und ein ^{15}N -INPET-Experiment bei Raumtemperatur (RT) und bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ in Lösung (THF- d_8) durchgeführt. Bei RT zeigte sich im NOESY-Experiment ein Protonenaustausch der Stickstoffe N-1 und N-1'', der bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ nicht mehr beobachtet wurde (Abb. 13 und Abb. 14.).

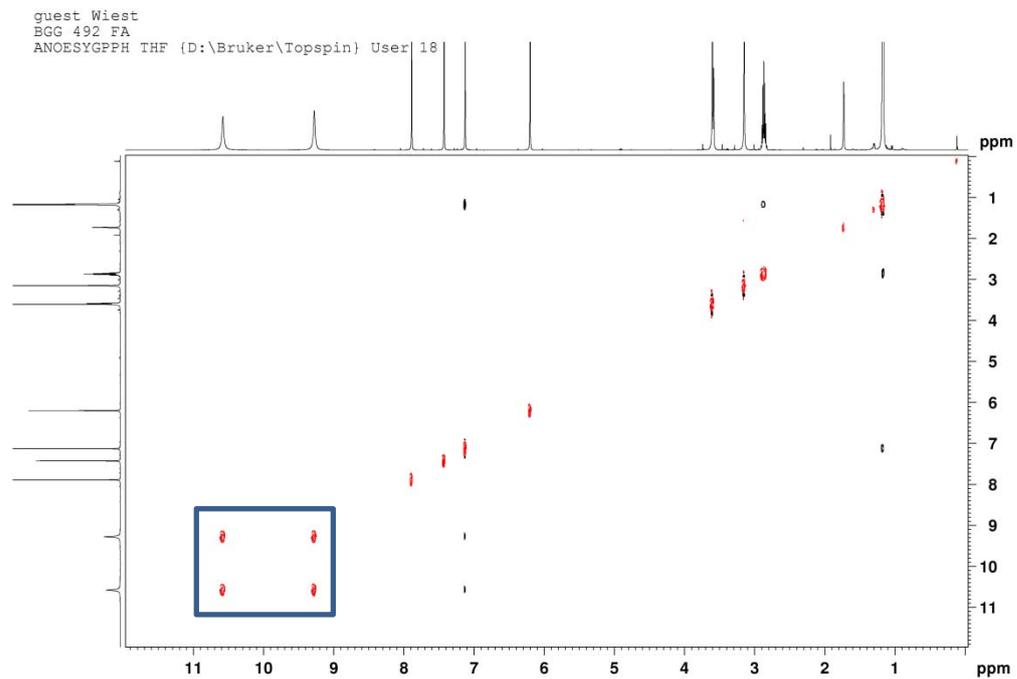


Abb. 13: NOESY-Diagramm der FS in THF- d_8 bei RT. Das Kreuzsignal der Protonen von N-H-1 und N-H-1'' (blau umrahmt) indiziert den schnellen Protonenaustausch untereinander

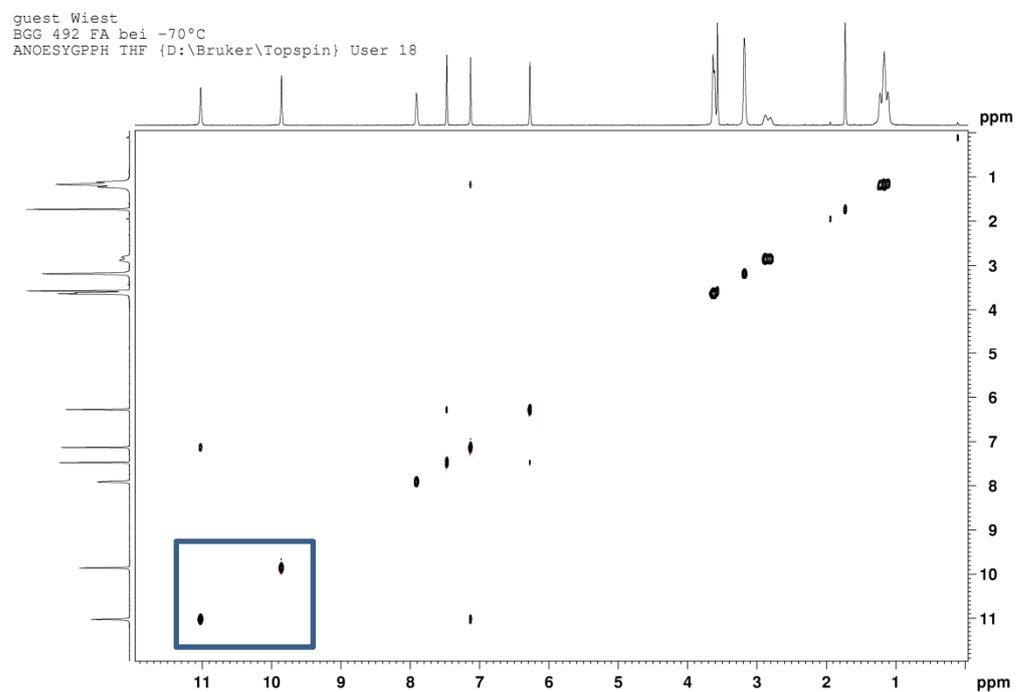


Abb. 14: NOESY-Diagramm der FS in THF- d_8 bei -70 °C. Bei tiefen Temperaturen fand kein Protonenaustausch statt, daher wird kein Kreuzsignal (blauer Rahmen) beobachtet

Da der schnelle Protonenaustausch bei RT und der Restwassergehalt der Probe die Zuordnung mittels ^1H - ^{15}N -HSQC und ^1H - ^{15}N -HMBC erschwerten, wurde die Probe intensiv getrocknet (24 h im Hochvakuum), wasserfreies Tetrahydrofuran- d_8 als Lösungsmittel verwendet und die Experimente erneut bei RT und bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Die Probe wurde in einem NMR-Röhrchen mit PTFE-Ventil unter einer ‚Glove-Box‘ abgefüllt. Die Zuordnung wurde mittels ^1H - ^{15}N -HSQC und ^1H - ^{15}N -HMBC bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt und ist in Abb. 15 abgebildet.

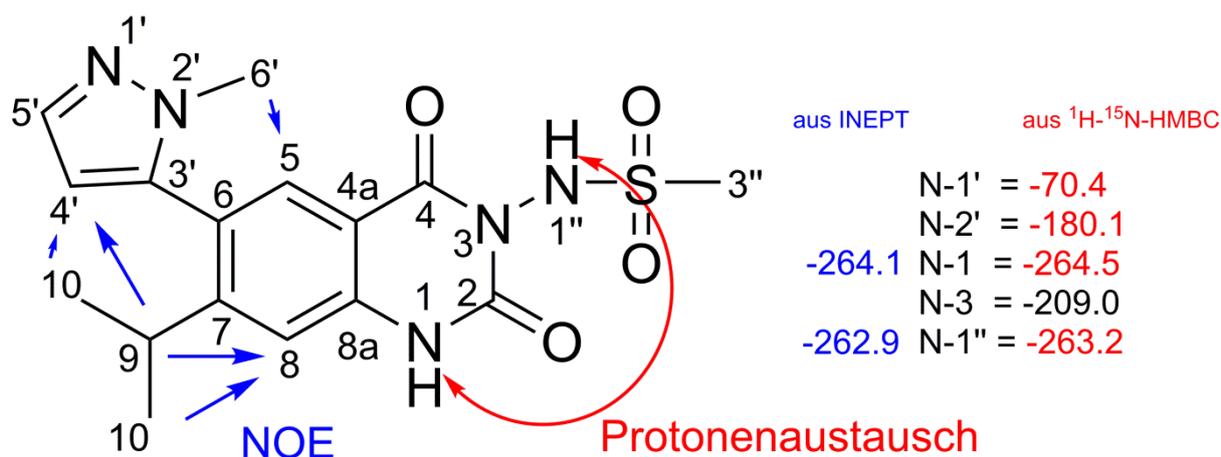


Abb. 15: Übersicht über die Zuordnung der ^{15}N -Resonanzsignale

Die chemische Verschiebung der ^{15}N -NMR-Signale der FS in Lösung unterscheiden sich allerdings um mehrere ppm im Vergleich zum Festkörper-NMR-Spektrum (Tab. 1).

Tab. 1: Vergleich der chemischen Verschiebung von ^{15}N der FS im Festkörper mit Flüssig-NMR.

^{15}N Signal	Festkörper [ppm]	in THF- d_8 gelöst bei RT [ppm]	Differenz [ppm]
N-1'	-87.2	-70.4	+16.8
N-2'	-172.1	-180.1	-8.0
N-3	-201.9	-209.0	-7.1
N-1	-255.0	-264.5	-9.5
N-1''	-255.0	-263.2	-8.2

Interessanterweise wurde eine Hochfeldverschiebung im Festkörper-NMR-Spektrum der FS von Signal N-1' um +16.8 ppm beobachtet, wobei die übrigen Signale eine Tieffeldverschiebung < -10 ppm zeigten. Diese Hochfeldverschiebung von N-1' wurde auch in den Festkörper-NMR-Spektren der FS im Vergleich zu Kaliumsalz und

der IL beobachtet (Tab. 2). Dies deutet darauf hin, dass in Lösung die intermolekulare Wasserstoffbrücke der Sulfonamidgruppe des Wasserstoffatoms von N-1“ zu dem Stickstoff N-1' der Pyrazolgruppe aufgehoben wird. Eine solche Hochfeldverschiebung des ^{15}N -Signals in der ^{15}N -Festkörper-NMR-Spektroskopie nach Ausbildung einer Wasserstoffbrücke wurde in der Literatur mehrfach beschrieben (Bsp. Ausbildung einer Wasserstoffbrücke von o-Toluylsäure mit Pyridin).^[56]

Tab. 2: Chemische Verschiebung der ^{15}N -NMR Signale von FS, BGG- K^+ und IL der Festkörper ^{15}N -NMR-Messungen

^{15}N Signal	FS [ppm]	BGG- K^+ [ppm]	IL [ppm]
N-1'	-87.2	-64.9	-68.1
N-2'	-172.1	-174.9	-174.3
N-3	-201.9	-191.2	-255.8
N-1	-255.0	-228.8	-247.1
N-1“	-255.0	-253.5	-255.1

Leider war eine Zuordnung mit Hilfe von ^1H - ^{15}N -HSQC- und ^1H - ^{15}N -HMBC-Experimenten für das BGG- K^+ gelöst in THF- d_8 nicht möglich, da die Löslichkeit des Salzes zu gering war. Für die IL konnten nur die Signale N-1' und N-2' mittels des ^1H - ^{15}N -HMBC bei -70 °C in THF- d_8 sicher zugeordnet werden.

Mit Hilfe der Festkörper- ^{15}N -NMR-Spektroskopie konnte somit die Ausbildung einer intermolekularen Wasserstoffbrücke der FS im festen Zustand bestätigt werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass diese Wasserstoffbrücke in Lösung nicht mehr vorhanden war.

3.1.8 Bestimmung der Auflösungsrate J von FS, BGG-K⁺ und IL

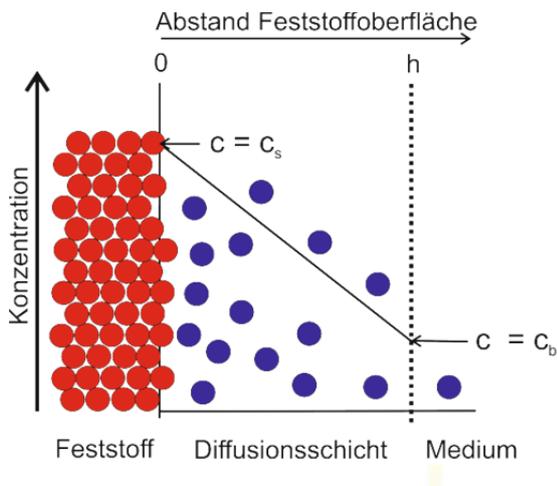


Abb. 16: Darstellung des Diffusionsschicht-Modells

Die Auflösungsrate J der FS, des BGG-K⁺ und der IL wurden von A. Balk nach der Methode von Gravestock *et al.*^[57] an einem Pressling mit definierter Oberfläche und konstanter Rührgeschwindigkeit in einer PBS-Puffer-Prüflösung (pH 6.8) mit Hilfe eines Sirius-T3-Gerätes und photometrischer Detektion bestimmt. Die Auflösungsrate beschreibt die Kinetik der Auflösung einer Substanz in der Einheit $\left[\frac{\text{mol}}{\text{min} \cdot \text{cm}^2}\right]$.

Das Diffusionsschicht-Modell (Abb. 16) basiert auf der Annahme, dass eine dünne Schicht einer gesättigten Lösung auf der Oberfläche des Feststoffes vorliegt, bei der die Konzentration mit zunehmendem Abstand allmählich abnimmt. Aus dieser Schicht diffundieren die Moleküle in das umgebende Medium.

Sehr leicht wasserlösliche Stoffe besitzen demnach eine hohe Sättigungskonzentration C_s . Durch den hohen Konzentrationsgradienten diffundieren die Moleküle schneller in das umgebende Medium mit der Konzentration C_b . Schwer wasserlösliche Stoffe haben nur eine niedrige Sättigungskonzentration C_s , die sich schnell an C_b annähert. Der Konzentrationsgradient ist dadurch nicht mehr gegeben und der Auflösungsprozess wird gestoppt.^[58]

Die Auflösungsgeschwindigkeit kann mit der Noyes-Whitney-Gleichung (Gl. (2)) beschrieben werden:^[59]

$$J = \frac{dm}{dt} = \frac{D \cdot S}{h} (C_s - C_b) \quad (2)$$

J	= Auflösungsrate	h	= Dicke der Diffusionsschicht
dm	= aufgelöste Masse	C _s	= Sättigungskonzentration
dt	= Zeit	C _b	= Konzentration im Medium
D	= Diffusionskoeffizient		
S	= Kontaktfläche des Feststoffes		

Unter „sink“-Bedingungen ($C_b < 10\%$ von C_s) reduziert sich Gl. (2) zu Gl. (3), da die Konzentration im Medium vernachlässigt werden kann:

$$J \sim \frac{D \cdot S}{h} \cdot C_s \quad (3)$$

Diese Gleichung gilt allerdings nur, wenn sich der Diffusionskoeffizient nicht signifikant ändert, keine Ionisationsänderung oder Komplexbildung vorliegen oder es zu einer Zersetzung kommt. Daher kann die Auflösung schwacher Säuren und Basen und deren Salze nur mit komplexeren Modellen beschrieben werden; hierzu wird auf die Literatur verwiesen.^[58]

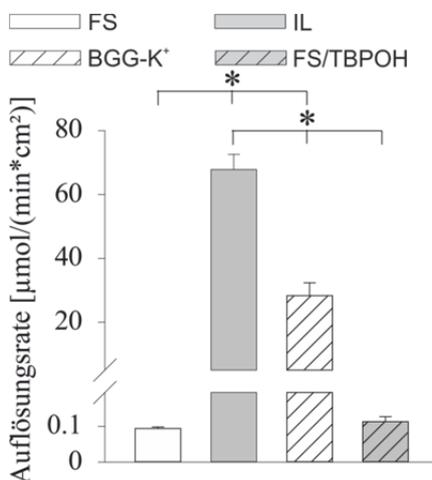


Abb. 17: Auflösungsrate J von der FS, IL, BGG-K⁺ und der Mischung FS/TBPOH in PBS-Puffer pH 6.8 (Reprinted with permission from Balk et al.^[1] Copyright 2014 Springer Verlag)

Die Auflösungsrate J der IL war über 700-mal höher als die der FS und zweimal größer als die des BGG-K⁺ in PBS-Puffer pH 6.8 (Abb. 17). Die Auflösungsrate der FS unterschied sich nicht von der äquimolaren Mischung aus FS und Tetrabutylphosphoniumhydroxid, das dem Medium zugesetzt wurde.

Die höhere Auflösungsrate des BGG-K⁺ und der IL im Vergleich zur FS kann durch den Ionisationsgrad erklärt werden. Durch den Dipolcharakter der Wassermoleküle können geladene Moleküle besser hydratisiert werden als deren Neutralform. Da jedoch im Auflösungsprozess die Gitterenergie des kristallinen BGG-K⁺ überwunden werden musste,

löste sich die amorphe IL doppelt so schnell verglichen mit dem BGG-K⁺.

3.1.9 Bestimmung der kinetischen und intrinsischen Löslichkeit

Die Löslichkeit eines Stoffes ist die Konzentration an gelöstem Stoff in einer gesättigten Lösung bei einer definierten Temperatur. In einer gesättigten Lösung liegt ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Auflösungsrate des Feststoffes und Präzipitationsrate des gelösten Stoffes vor. Dabei ergeben sich folgende Definitionen der Löslichkeit:

Die scheinbare Löslichkeit ist die Konzentration eines gelösten Stoffes in einer gesättigten Lösung, die im Gleichgewicht mit seiner metastabilen Feststoffform (amorph oder kristallin) vorliegt.

Die thermodynamische Löslichkeit ist die maximale Konzentration an gelöstem Stoff in Lösung im Gleichgewicht mit seiner thermodynamisch stabilsten Kristallform.^[60]

Für ionisierbare Substanzen müssen allerdings der pK_s - und der pH-Wert der Lösung berücksichtigt werden, da der Ladungszustand ein wichtiger Parameter für die Löslichkeit darstellt (pH-Löslichkeitsprofil). Die intrinsische Löslichkeit ist die Konzentration in Lösung bei dem pH-Wert, bei der die ionisierbare Substanz in ihrer Neutralform (freie Säure oder Base) vorliegt.^[61] In Abb. 18 ist das Modell eines pH-Löslichkeitsprofils einer schwachen Säure abgebildet. Unterhalb von pH_{max} nimmt der Anteil geladener Moleküle bis zur vollständigen Neutralform ab.

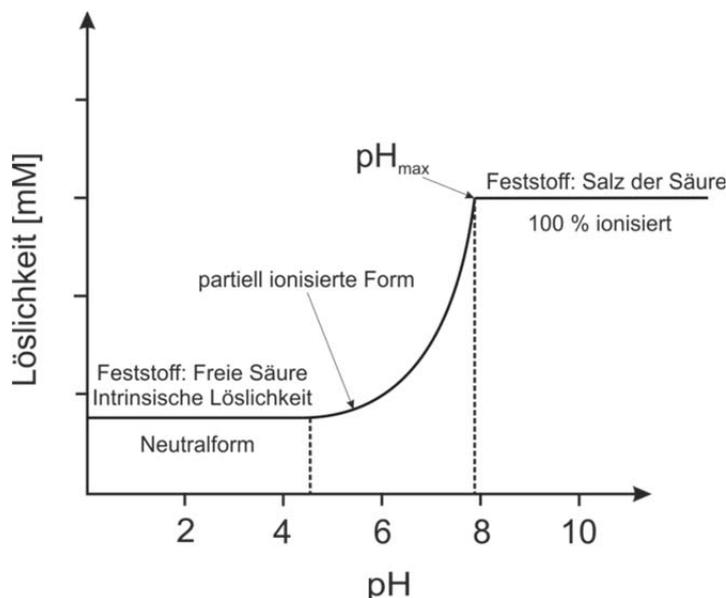


Abb. 18: Modell eines pH-Löslichkeitsprofils einer schwachen Säure

Dabei wird die Löslichkeit von verschiedenen intermolekularen Kräften bestimmt. Die Lösungsmittelmoleküle und die Moleküle im Kristallgitter üben untereinander intermolekulare Wechselwirkungen aus. Um ein Molekül aus einem Kristallgitter zu lösen, muss zuerst die Gitterenergie des Kristalles überwunden und die Lösemittelstruktur aufgebrochen werden (Kavitationsenergie). Dadurch steigt die Entropie des Systems leicht an, da die Ordnung abnimmt. Durch intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den Lösemittelmolekülen und dem Molekül kommt es zur Freisetzung der Solvationsenergie.^[62] Die Löslichkeit wird traditionell nach der Schüttelmethode (shake-flask) einer gesättigten Lösung in deionisiertem Wasser bei definierter Temperatur und pH-Wert bestimmt. Dazu wird die gesättigte Lösung 24 h bis 7 Tage geschüttelt, der Feststoff entfernt und die Konzentration an gelöster Substanz mittels UV-VIS-Spektroskopie, HPLC-UV oder -MS bestimmt.^[63]

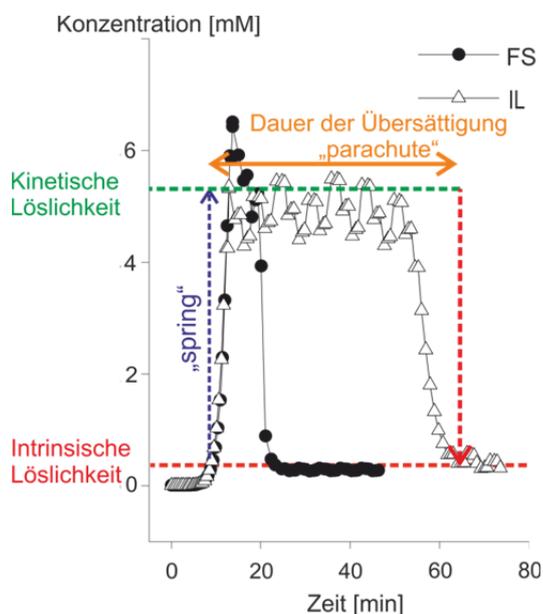


Abb. 19: Übersicht Löslichkeit und Dauer der Übersättigung

Eine zeitsparende Alternative zu dieser Methode stellt die potentiometrische bzw. photometrische Titration nach Stuart und Box dar, bei der durch inkrementelle Zugabe von Säure und Base die Präzipitations- und Auflösungsraten bestimmt werden und damit die intrinsische Löslichkeit berechnet werden kann.^[64] Diese Titrations wurden mit Hilfe eines Sirius-T3-Gerätes von A. Balk durchgeführt. Dieses Verfahren beschleunigte die Bestimmung der einzelnen Parameter deutlich, jedoch müssen diese (wie bspw. die Übersättigungsdauer) immer relativ betrachtet werden, da die Methode ein künstliches System

darstellt. Abb. 19 stellt die einzelnen Parameter anschaulich dar. Der sprunghafte Anstieg der Konzentration wird als „spring“ bezeichnet. Die kinetische Löslichkeit ist die Konzentration, bei der die erste Präzipitation beobachtet wird. Die intrinsische Löslichkeit ist die Konzentration im Gleichgewichtszustand. Die Dauer der Übersättigung („parachute“) ist die Zeitspanne zwischen Auftreten des ersten Präzipitates (kinetische Löslichkeit) und dem Abfallen der Konzentration auf die intrinsische Löslichkeit.

Folgende Ergebnisse wurden durch dieses Verfahren für die FS, BGG-K⁺, IL und eine 1:1-Mischung aus FS und TBPOH ermittelt: Die kinetische Löslichkeit des BGG-K⁺ war signifikant am höchsten, gefolgt von FS und der IL ($p < 0.05$). Die Mischung FS mit TBPOH zeigte eine gleiche kinetische Löslichkeit wie die der IL (Abb. 20). Die intrinsische Löslichkeit der IL war signifikant größer als die der FS und des BGG-K⁺, während die Mischung von FS und TBPOH keinen signifikanten Unterschied zu der IL zeigte (Abb. 20).

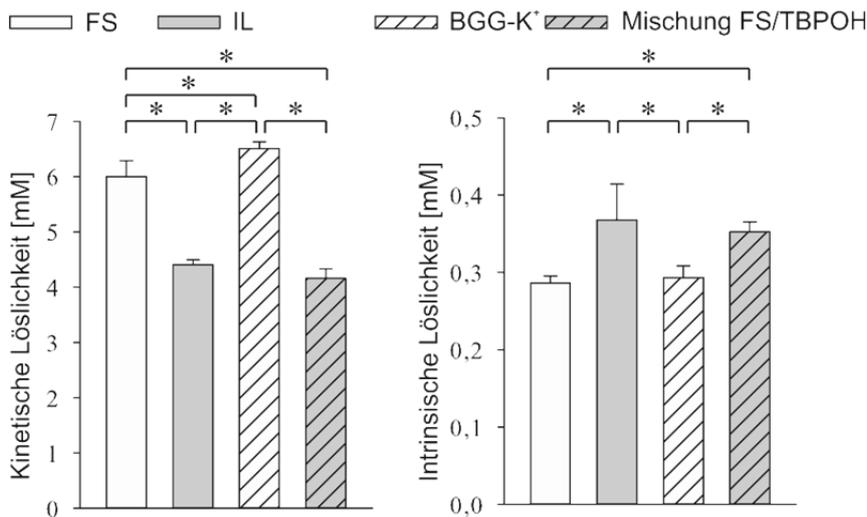
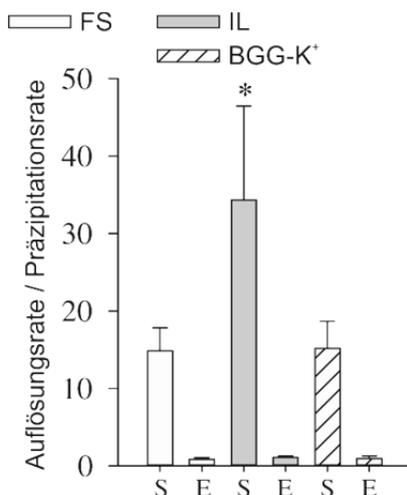


Abb. 20: Kinetische Löslichkeit (links) in [mM] und Intrinsische Löslichkeit (rechts) in [mM] der FS, IL, BGG-K⁺ und der Mischung aus FS/TBPOH (Reprinted with permission from Balk et al.^[1] Copyright 2014 Springer Verlag)



Das Verhältnis Auflösungsrate zu Präzipitationsrate war im Übersättigungszustand (S) signifikant größer für die IL im Vergleich zu der FS und dem BGG-K⁺. Im Gleichgewichtszustand (E) war jedoch kein signifikanter Unterschied erkennbar (Abb. 21).

Abb. 21: Verhältnis Auflösungsrate / Präzipitationsrate von FS, IL und BGG-K⁺

3.1.10 Bestimmung der Übersättigungsdauer

Unter dem Begriff der Übersättigung versteht man die Konzentration eines gelösten Stoffes in Lösung, die oberhalb der eigentlichen Sättigungskonzentration bei der gegebenen Temperatur liegt. Aus den Sirius-Titrationskurven der FS, der IL und dem BGG-K⁺ konnte die Dauer der Übersättigung bestimmt werden (Abb. 22). Die Dauer der Übersättigung („parachute“) ist die Zeitspanne zwischen dem Auftreten des ersten Präzipitats (kinetische Löslichkeit) und dem Abfallen der Konzentration auf die intrinsische Löslichkeit.

Die experimentellen Zeiten der Übersättigung in den Sirius-Titrationskurven der FS betragen 10 ± 2 min, 12 ± 1 min für das BGG-K⁺, 22 ± 6 min für die äquimolare Mischung der FS mit Tetrabutylphosphoniumhydroxid (TBPOH) und 35 ± 15 min für die IL (Abb. 22). Diese beschleunigte Methode in einem künstlichen System eignete sich hervorragend, um einzelne Messwerte zu vergleichen, jedoch zeigte sich in Echtzeit-Experimenten eine deutlich längere Dauer der Übersättigung.

In Echtzeit-Experimenten wurde für die IL ein Übersättigungszustand über 12 Stunden (Ende des Experiments) erzielt, während das BGG-K⁺ nach 12 ± 1 min erste Präzipitate zeigte (Daten nicht gezeigt).

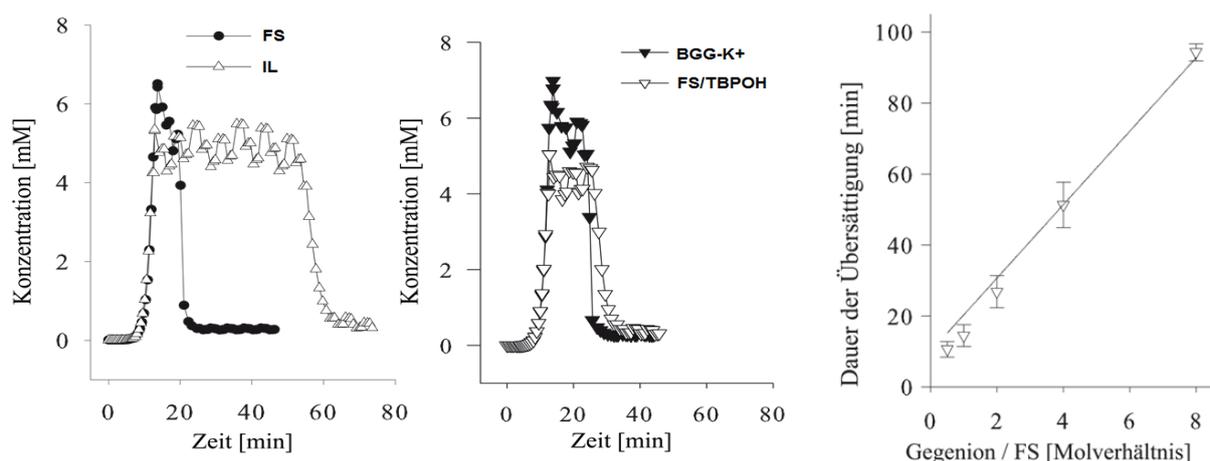


Abb. 22: Sirius-Titrationskurven von der FS und der IL (links) und dem BGG-K⁺ und der Mischung FS/TBPOH (mittig)
Die Dauer der Übersättigung (rechts) wurde aufgetragen gegen das Molverhältnis von TBP zu der FS
(Reprinted with permission from Balk et al.^[1] Copyright 2014 Springer Verlag)

Die Übersättigungsdauer einer Mischung aus der FS und dem TBP-Gegenion war linear abhängig von dem molaren Verhältnis von TBP zu FS. Je mehr TBP-

Gegenionen vorhanden waren, desto länger wurde das metastabile System stabilisiert (Abb. 22 rechts). Das Gegenion TBP spielte somit eine entscheidende Rolle im Mechanismus der Übersättigung.

3.1.11 Charakterisierung der Präzipitate im Übersättigungszustand und im Gleichgewichtszustand mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Die Präzipitate, die während der Übersättigungsdauer und im Gleichgewichtszustand in den Sirius-Experimenten auftraten, wurden gesammelt und getrocknet. Anschließend wurden diese in deuteriertem $\text{DMSO-}d_6$ gelöst und ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen. Durch Integration der Protonen-Resonanzsignale der äußeren Methylgruppe des Tetrabutylphosphonium-Gegenions und des Signals H-4' des BGG-Moleküls konnten folgende Aussagen getroffen werden:

Die Präzipitate, die während der Übersättigung gesammelt wurden, enthielten die deprotonierte Form der FS und das Gegenion Tetrabutylphosphonium (TBP) im Verhältnis von ca. 6 : 1. Die Deprotonierung wurde durch das Fehlen des zweiten N-H-Signals der Sulfonamidgruppe indiziert.

Im Gleichgewichtszustand enthielten die Präzipitate nur noch Spuren von TBP-Gegenionen und die BGG-Moleküle lagen als FS vor (Abb. 23). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass das Gegenion einen entscheidenden Beitrag daran hat, die Deprotonierung des BGG-Moleküls in Lösung aufrechtzuerhalten und die Protonierung zur FS zu verzögern.

Die XRPD-Diffraktogramme der Präzipitate der IL zeigten im Übersättigungszustand eine amorphe Struktur über 42 min (Ende der Messung) und im Gleichgewichtszustand die gleichen Reflexe wie für die FS (Daten nicht gezeigt). Das Gegenion TBP verhinderte also die Ausbildung eines stabilen Kristallgitters (siehe Kapitel 3.1.4) und verbesserte somit das Verhältnis aus Auflösungsrate zu Präzipitationsrate (siehe Kapitel 3.1.9).

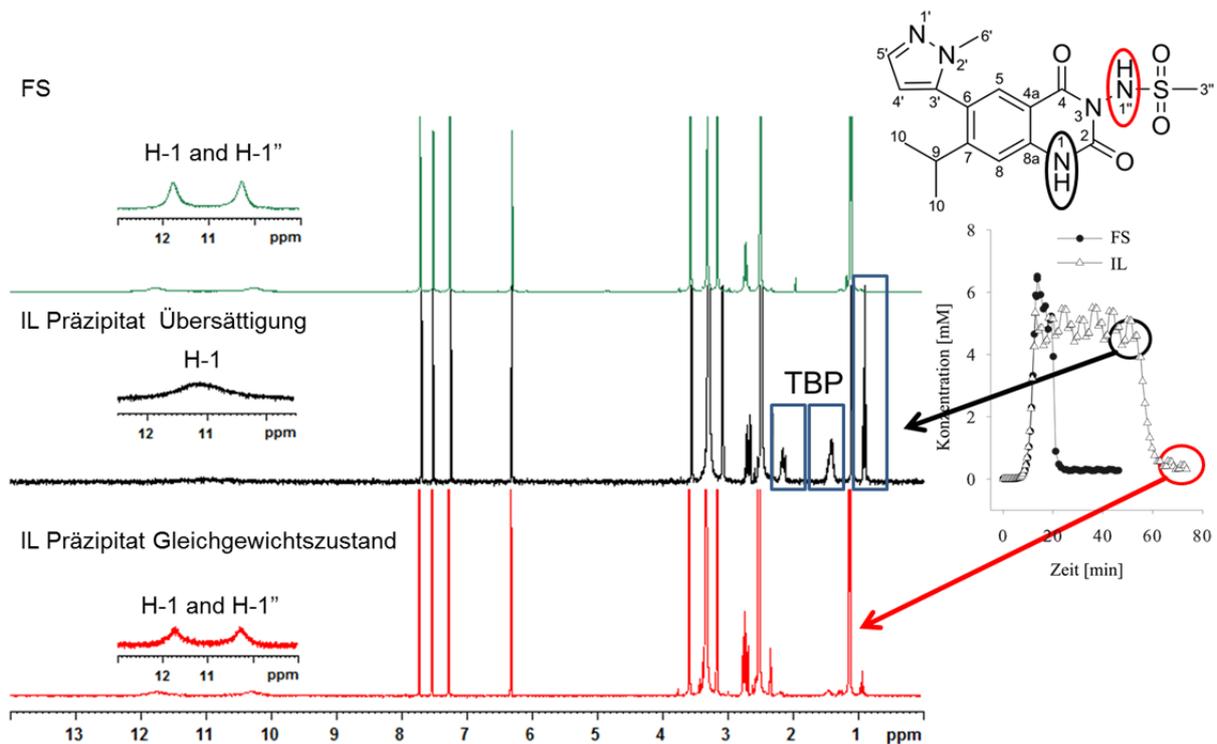


Abb. 23: ^1H -NMR-Spektren von den Präzipitaten im Gleichgewichtszustand (unten), in der Übersättigung (mittig) und der FS (oben).

3.1.12 Untersuchungen des Aggregationsverhaltens in Lösung mittels NMR-Spektroskopie

Das Aggregationsverhalten von FS, IL und BGG- K^+ wurde mittels konzentrationsabhängiger ^1H -NMR-Messungen untersucht. Dazu wurde der „aggregation assay“ von LaPlante^[65] so modifiziert, dass er die Untersuchungsbedingungen des Sirius-Experiments möglichst genau simulierte (Konzentration/pH).

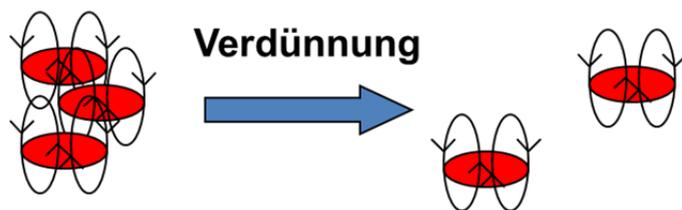


Abb. 24: Modell der konzentrationsabhängigen Aggregation

Ein Aggregationsverhalten ist gekennzeichnet durch eine konzentrationsabhängige Änderung der chemischen Verschiebung. Die FS, das BGG- K^+ und die IL zeigten im untersuchten Konzentrations-

bereich (0.125 mM – 8 mM) eine Hochfeldverschiebung aller ^1H -NMR-Signale in Folge von Wechselwirkungen zwischen den Molekülen durch Aggregatbildung (Abb. 24). Die chemische Verschiebung der aromatischen Signale erfuhren die stärksten

Änderungen der chemischen Verschiebung aufgrund von Ringstromeffekten (Abb. 25).

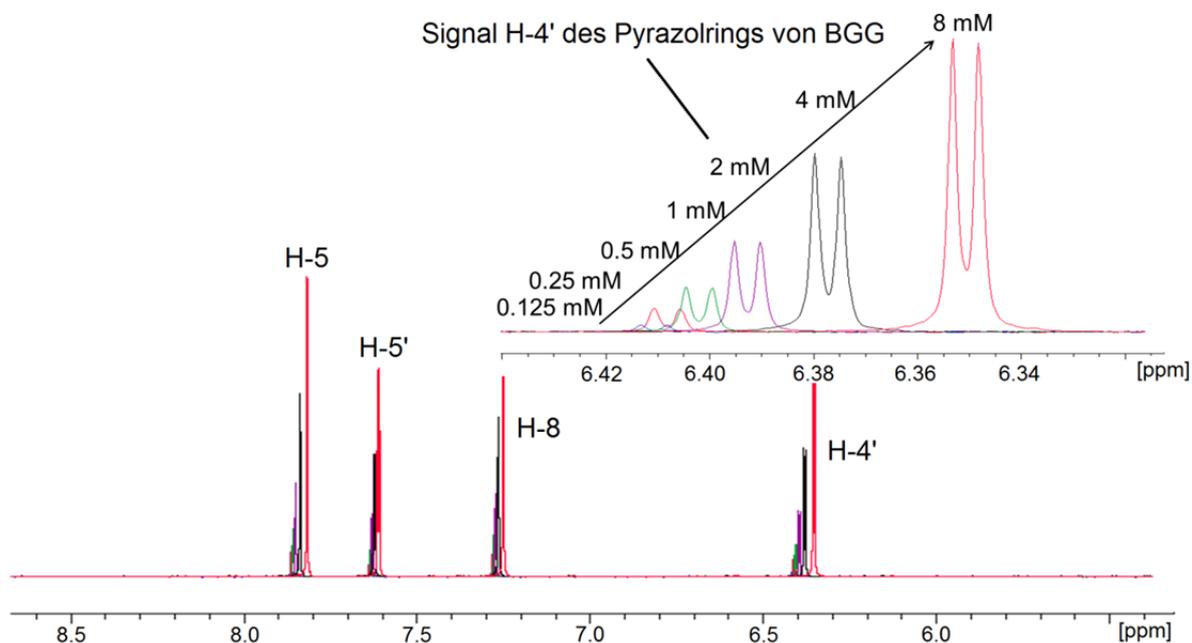


Abb. 25: Überlagerung des aromatischen Bereichs der konzentrationsabhängigen $^1\text{H-NMR}$ -Messungen der IL in gepuffertem D_2O (pH 7.4)

Auch für die äußeren Methylgruppen (Signal $\text{H-4}''''$) des TBP-Gegenions der IL zeigte sich eine leichte Hochfeldverschiebung in höheren Konzentrationen (Abb. 26). Die größte konzentrationsabhängige Änderung der chemischen Verschiebung zeigten die aromatischen Signale $\text{H-4}'$ und H-5 . Das Signal $\text{H-3}''$ der Methansulfonamidgruppe und das Signal $\text{H-4}''''$ der äußeren Methylgruppe von TBP wurden am schwächsten beeinflusst (Abb. 26).

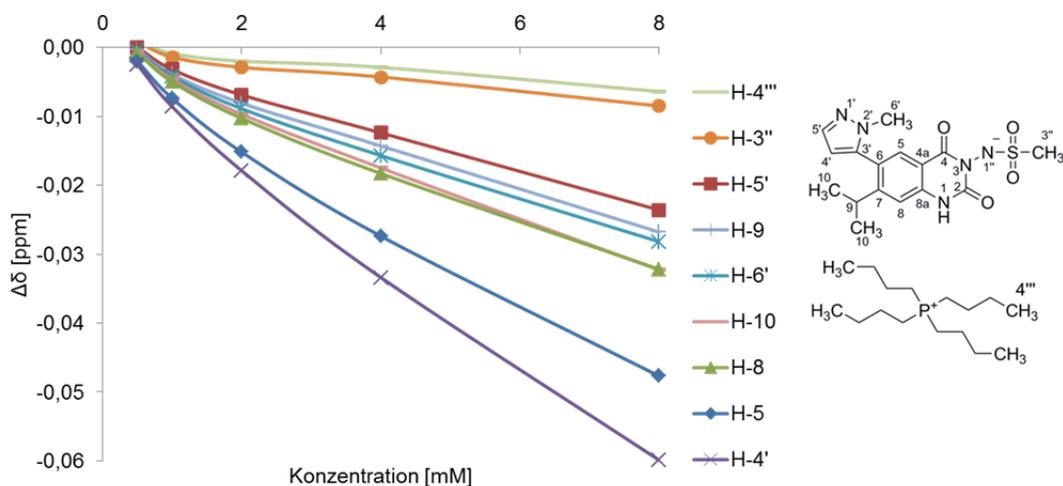


Abb. 26: $\Delta\delta$ [ppm] der $^1\text{H-NMR}$ -Signale der IL aufgetragen gegen die Konzentration an IL [mM]

Für die FS und das BGG-K⁺ konnte ebenfalls ein Aggregationsverhalten im untersuchten Konzentrationsbereich (0.125 – 2 mM) nachgewiesen werden (Daten nicht gezeigt). Die Interpretation dieser Daten erwies sich jedoch ohne theoretische Berechnungen als schwierig.

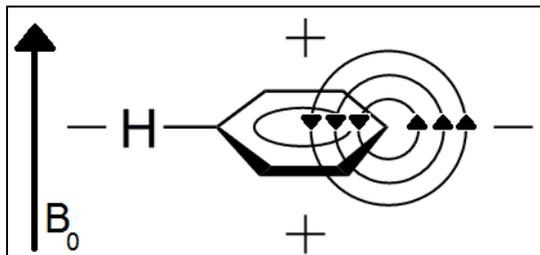


Abb. 27: Ringstromeffekt bei aromatischen Verbindungen mit Bereichen niedrigerer (-) und höherer (+) Abschirmung

Der Ringstromeffekt in Aromaten, induziert durch die π -Elektronen, beeinflusst die chemische Verschiebung stark. Der Ringstrom induziert ein zusätzliches Magnetfeld, das dem äußeren Magnetfeld entgegengesetzt ausgerichtet ist. Die Protonen, die direkt am Aromaten gebunden sind, befinden sich in einem Bereich, an dem

das äußere Magnetfeld durch das induzierte Magnetfeld verstärkt wird. Die Protonen werden daher schwächer abgeschirmt und deren Resonanzsignale werden zu tieferem Feld verschoben (Abb. 27).^[66] Ober- und unterhalb des Aromaten stehen die Kraftlinien des induzierten Magnetfeldes senkrecht zu dem äußeren Magnetfeld. In diesem Bereich werden Protonen daher stärker abgeschirmt und deren Resonanzsignale somit zu einem höheren Feld verschoben. Da sich die Moleküle in Lösung schnell bewegen, wird im Experiment nur ein Mittelwert gemessen. Da eine Hochfeldverschiebung beobachtet wurde, könnten die Protonen H-4' und H-5 durch Aggregation der Moleküle so angeordnet werden, dass diese durch diesen Effekt besonders beeinflusst werden.

Das ¹H-NMR-Spektrum der Probe mit einer Konzentration von 8 mM zeigte im Übersättigungszustand ein 1:1-Verhältnis von BGG zu dem TBP-Gegenion. Nach Erreichen des Gleichgewichtszustandes war ein Niederschlag der FS zu erkennen und das Verhältnis von BGG zu dem TBP-Gegenion betrug etwa 1:4 (siehe Abb. 28). Das Verhältnis wurde bestimmt durch Integration des Signals des Protons H-4' und der Protonen der äußeren Methylgruppe von TBP. Das TBP-Gegenion verblieb somit in Lösung, während ein Teil der BGG-Moleküle als FS ausfiel.

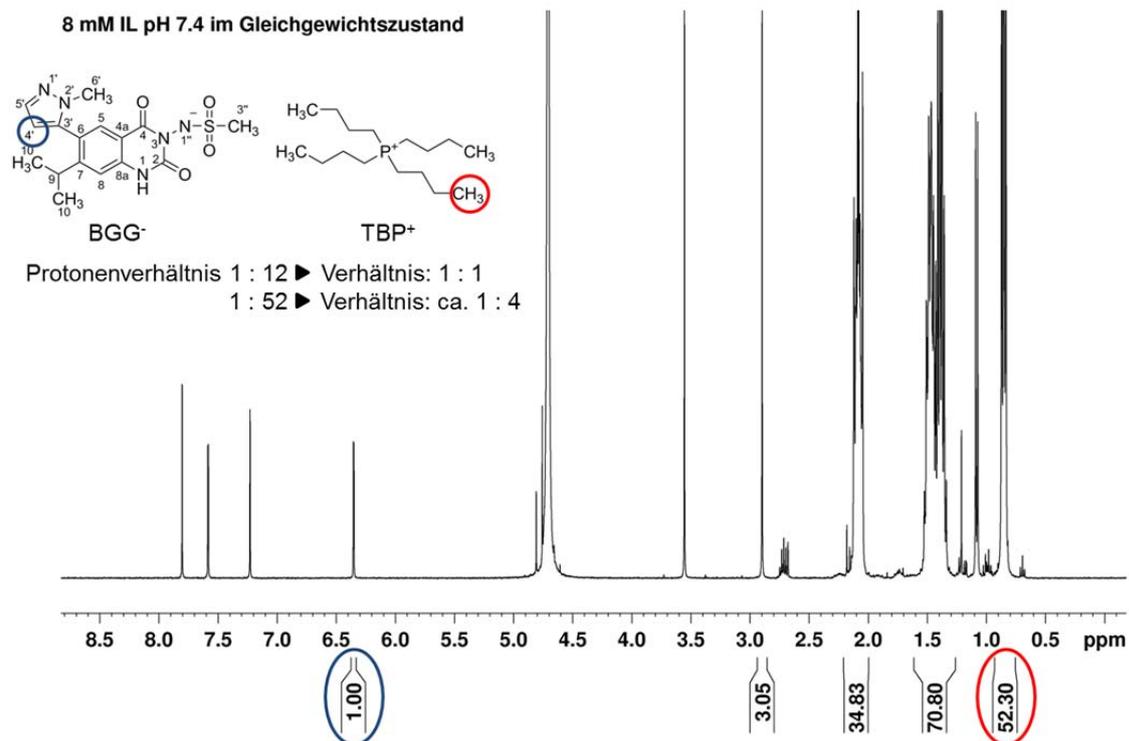


Abb. 28: ¹H-NMR-Spektrum einer 8 mM Probe der IL in gepuffertem D₂O pD 7.8 (pH 7.4) nach Erreichen des Gleichgewichtszustandes

In einem geschlossenen System änderte sich somit das Verhältnis an deprotonierten BGG-Molekülen zu den TBP-Gegenionen in Lösung. Dadurch wurde das metastabile System weiter stabilisiert, da ein höherer Anteil des TBP-Gegenions in Lösung eine längere Übersättigung bewirkte (siehe Kapitel 3.1.10). Das geschlossene System besaß damit einen sich selbst stabilisierenden Effekt, was zu einer Verlängerung der Übersättigungsdauer führte.

3.1.13 Bestimmung von Diffusionskoeffizienten in Lösung mittels PFG-NMR-Spektroskopie

Diffusion basiert auf der ungerichteten Zufallsbewegung von Teilchen aufgrund ihrer thermischen Energie (Brownsche Molekularbewegung). Der Diffusionskoeffizient beschreibt diese Beweglichkeit in der Maßeinheit m²/s. Der Diffusionskoeffizient in Flüssigkeiten kann durch die Stokes-Einstein-Gleichung (4) beschrieben werden

$$D = \frac{k_B \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot R_h} \quad (4)$$

D = Diffusionskoeffizient in [m²/s]

π = Pi

k_B = Boltzmann-Konstante [J/K]

η = dynamische Viskosität [Ns/m²]

T = Temperatur [K]

R_h = hydrodynamischer Radius [m]

Eine Erhöhung der Temperatur führt zu einem höheren Diffusionskoeffizienten, jedoch ist dieses Verhalten nicht linear, da die Viskosität des Lösungsmittels ebenfalls eine Funktion der Temperatur darstellt. Außerdem hat ein größerer hydrodynamischer Radius einen kleineren Diffusionskoeffizienten D zu Folge. Das hydrodynamische Volumen eines Teilchens in Lösung setzt sich aus der Größe seiner Atome, Elektronenwolken und Lösungsmittelmolekülen, die das gelöste Teilchen umgeben, zusammen.

Die Bestimmung des Diffusionskoeffizienten D des BGG-Moleküls einer 0.45 mM FS-, IL- und BGG-K⁺-Lösung in PBS-D₂O-Puffer bei pH 6.8 (pD 7.2) wurden mittels Feldgradienten-NMR-Spektroskopie bei 22 °C und 37 °C durchgeführt. Um Konzentrationsänderungen durch Präzipitation zu vermeiden, erfolgten die Messungen bei einer konstanten, niedrigen Konzentration (0.45 mM). Der mittlere Diffusionskoeffizient aus acht Einzelbestimmungen wurde durch eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) auf statistische Relevanz überprüft (p < 0.05). Bei beiden Temperaturen unterschieden sich die mittleren Diffusionskoeffizienten signifikant. In der Reihenfolge FS > BGG-K⁺ > IL nahmen die Diffusionskoeffizienten für beide Temperaturen ab (Tab. 3). Eine Steigerung der Temperatur von 22 °C auf 37 °C erhöhte erwartungsgemäß die Diffusionskoeffizienten und verringerte den Unterschied zwischen der FS, dem BGG-K⁺ und der IL.

Tab. 3: Mittlerer Diffusionskoeffizient der BGG-Moleküle einer 0.45 mM Lösung von FS, BGG-K⁺ und IL bei 22 °C und 37 °C

Temperatur	22 °C	37 °C
FS	$3,972 \cdot 10^{-10} \pm 0,090 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$	$5,672 \cdot 10^{-10} \pm 0,110 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$
BGG-K ⁺	$3,648 \cdot 10^{-10} \pm 0,013 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$	$5,551 \cdot 10^{-10} \pm 0,012 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$
IL	$3,558 \cdot 10^{-10} \pm 0,007 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$	$5,498 \cdot 10^{-10} \pm 0,019 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$

Unter der Annahme, dass die dynamische Viskosität des Lösungsmittels nicht durch das TBP-Gegenion beeinflusst wurde, deuteten die Messergebnisse auf einen höheren hydrodynamischen Radius des BGG-Moleküls des BGG-K⁺ und der IL hin. Aufgrund der geladenen Form könnten die Wassermoleküle das BGG-Molekül des BGG-K⁺ und der IL besser hydratisieren, was den Unterschied der Diffusionskoeffizienten des BGG-K⁺ zu der FS erklärt. Der niedrigere Diffusionskoeffizient der IL im Vergleich zu dem BGG-K⁺ dürfte durch die Anlagerung des größeren TBP-Gegenions bedingt sein. In Kapitel 3.1.12 konnte das konzentrationsabhängige Aggregationsverhalten des BGG-Moleküls und die Einlagerung von TBP-Gegenionen gezeigt werden. Aufgrund der langen Messdauer war jedoch die Bestimmung des Diffusionskoeffizienten nur in einer niedrigeren Konzentration möglich und somit war die Aggregationstendenz geringer.

Interessanterweise führt eine Temperaturerhöhung zu einer Reduzierung der relativen Unterschiede der Diffusionskoeffizienten zwischen FS, IL und BGG-K⁺ (Abb. 29). Dies könnte durch die Reduzierung intermolekularer Wasserstoffbrücken der Wassermoleküle und eine somit verbesserte Hydratation des ungeladenen BGG-Moleküls der FS erklärt werden. Außerdem kann durch die höhere Beweglichkeit der Moleküle, bedingt durch die höhere thermische Energie, eine verminderte Aggregationsneigung vermutet werden. Das Gleichgewicht in dem dynamischen Prozess der Bildung und Auflösung von Aggregaten könnte durch die höhere Beweglichkeit der Teilchen zu einer verminderten Aggregationsbildung verschoben werden.

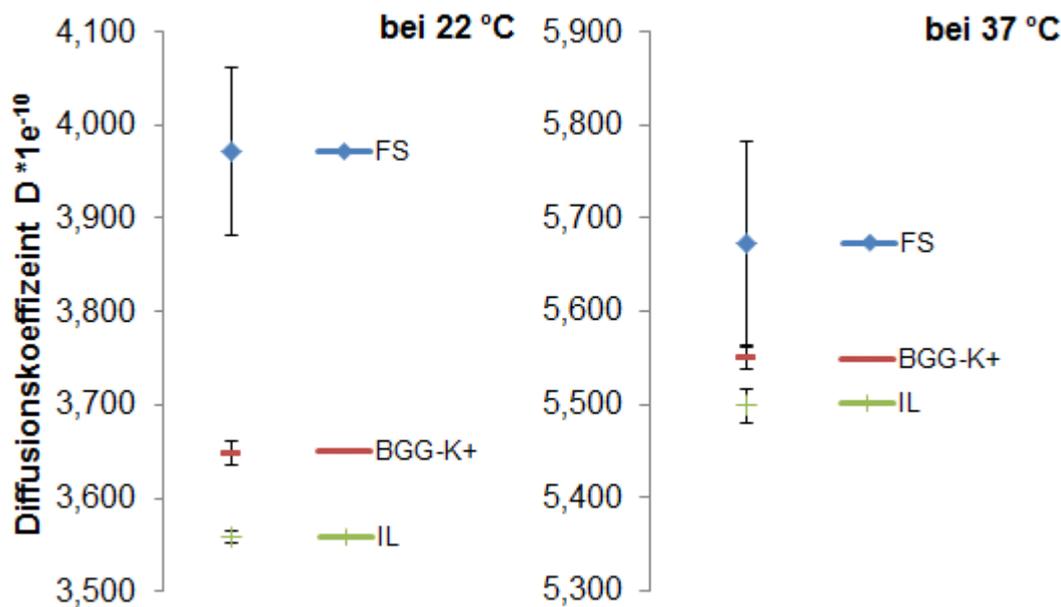


Abb. 29: Diffusionskoeffizienten einer 0.45 mM FS-, BGG-K+- und IL-Lösung in PBS-D₂O-Puffer pH 6.8

3.1.14 Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (NOESY)

Der Kern-Overhauser-Effekt (NOE) beruht auf Wechselwirkungen zwischen koppelnden Kerndipolen durch den Raum.^[67] Das 2D-H,H-NOESY-Experiment eignet sich dazu, die räumliche Anordnung von Protonen zu untersuchen, jedoch ist die Reichweite der Dipol-Dipol-Wechselwirkung deutlich begrenzt auf $< 5 \text{ \AA}$, sogar eher auf $< 3 \text{ \AA}$.^[66] Im 2D-NOESY-Diagramm sind die Diagonale und die Kopplungen über Bindungen (COSY-Signale) in positiver Phase (schwarz) und die Kopplungen durch den Raum in umgekehrter Phase (rot) abgebildet.

In dem Kapitel 3.1.12 wurde das Aggregationsverhalten der BGG-Moleküle unter dem Einschluss des TBP-Gegenions beobachtet. Um die Lokalisation von TBP in diesen Aggregaten zu untersuchen, wurden 2D-H,H-NOESY- und ROESY-Experimente in D₂O durchgeführt. In Vorversuchen zeigte sich in niedriger Konzentration (10 mM) kein Kreuzsignal zwischen den Protonen der äußeren Methylgruppe und den Protonen des BGG-Moleküls. In einer Konzentration von 80 mM wurden schwache Kreuzsignale beobachtet, jedoch konnten diese nicht zweifelsfrei von Artefakten unterschieden werden. Daher wurde das Signal-Rausch-Verhältnis durch Erhöhung der Scan-Anzahl verbessert (Messdauer 36 h), die Probe unter Ultraschall entgast und unter Berücksichtigung der Relaxationszeit die D1-Zeit

auf 7 s gesetzt. Sowohl im NOESY-Diagramm als auch im ROESY-Diagramm konnten keine Kreuzsignale (rot) der Protonen des TBP-Gegenions zu dem BGG-Molekül detektiert werden. Die Protonensignale der äußeren Methylgruppen von TBP zeigten nur Kreuzsignale zu den Protonen innerhalb des Moleküls TBP (Abb. 30). Das 2D-ROESY-Diagramm zeigte ebenfalls keine Kreuzsignale (Abb. 31). Mit Hilfe dieser Experimente konnte also keine räumliche Nähe des TBP-Gegenions zu BGG in Lösung bestätigt werden, es muss jedoch berücksichtigt werden, dass der NOE-Effekt stark mit dem Abstand ($1 / r^6$) abnimmt.

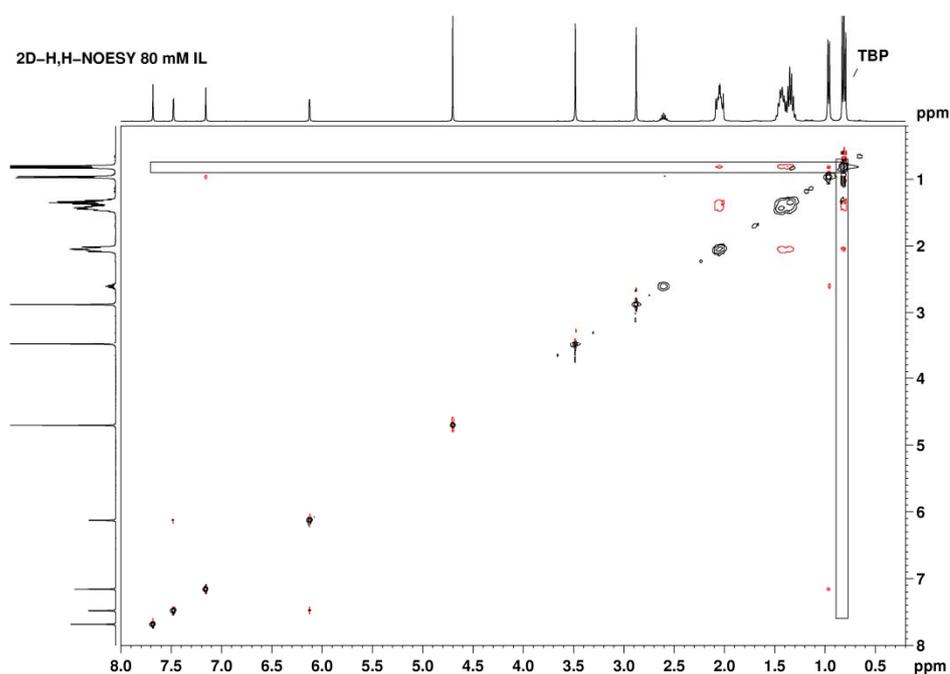


Abb. 30: NOESY-Diagramm einer 80 mM Lösung der IL in D_2O . Die äußeren Methylgruppen des TBP-Gegenions zeigten keine Kreuzsignale (rot) zu dem BGG-Molekül

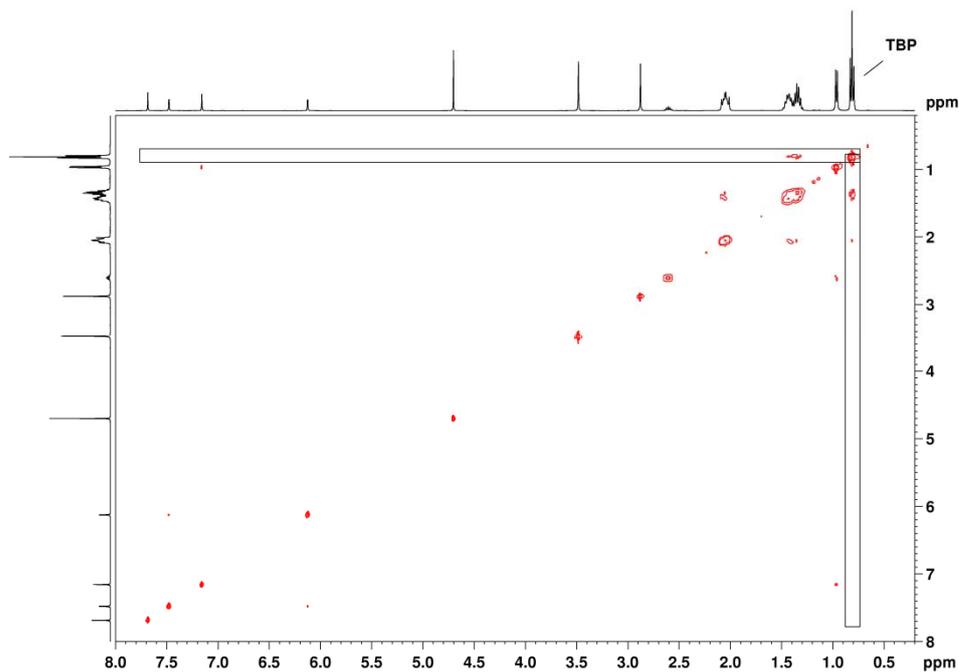


Abb. 31: 2D-ROESY-Diagramm einer 80 mM Lösung der IL in D_2O . Die äußeren Methylgruppen des TBP-Gegenions zeigten keine Kreuzsignale zu dem BGG-Molekül

3.2 Charakterisierung der Phosphonium- und Ammonium-basierten Ionischen Flüssigkeiten und der LLES

In Kapitel 3.1 wurden die Ergebnisse der Charakterisierung der Ionischen Flüssigkeit mit dem Gegenion Tetrabutylphosphonium beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass das TBP-Gegenion die Auflösungsrate und die Dauer der Übersättigung im Vergleich zu der FS und dem $BGG-K^+$ signifikant verbesserte. Um den Einfluss der Struktur des Gegenions näher zu untersuchen, wurde systematisch eine Bibliothek mit insgesamt 32 Phosphonium-basierten Kationen aufgebaut. Zusätzlich wurden acht Ammonium-basierte Kationen synthetisiert, um deren Eigenschaften mit den korrespondierenden Phosphonium-Kationen zu vergleichen. In dem nachfolgenden Kapitel 3.2.1 wird auf das Schema der Synthese, die verwendete Nomenklatur und die Besonderheiten der NMR-Spektren eingegangen. Im Anschluss wird in Kapitel 3.2.3 eine enantiotrope Umwandlung der Modifikation des Phosphonium-Salz P3332OH-Bromid beschrieben und in Kapitel 3.2.4 die Ergebnisse der *In-vitro*-Zytotoxizitäts-Untersuchungen dargestellt.

3.2.1 Schema der Synthese Phosphonium-basierter Kationen

Die Synthese der Phosphonium-Kationen folgt dem in Abb. 32 abgebildeten Schema. In einer nukleophilen Substitution (S_N2) reagieren tertiäre Alkylphosphine mit Alkylhalogeniden und -dihalogeniden zu Phosphonium-Salzen. Die Synthese der Ammonium-Kationen verläuft analog (Abb. 32).

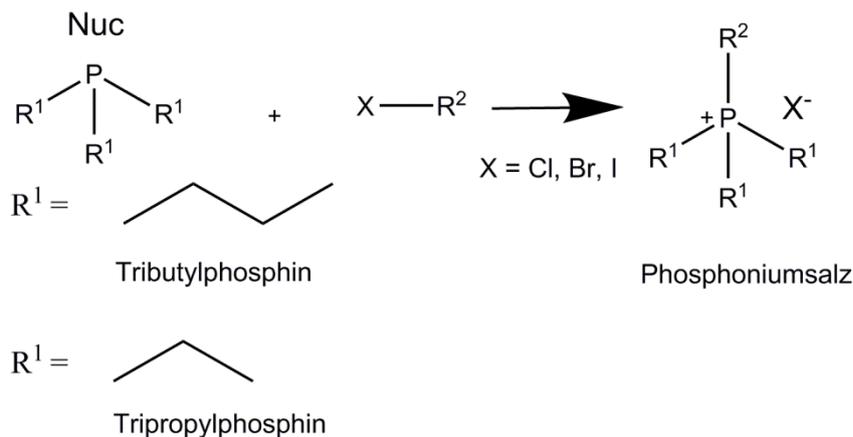


Abb. 32: Synthese-Schema der Phosphonium-Kationen

Die Synthesen werden aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit des tertiären Phosphors unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die bei RT flüssigen Edukte Tributyl- bzw. Tripropylphosphin können mit flüssigen Edukten (Bsp. 1-Bromhexan) vermischt und somit auf die Zugabe von Lösungsmittel verzichtet werden. In Reaktionen mit festen Edukten wie z.B. Tris-(brommethyl)-benzol wird als Lösungsmittel wasserfreies Acetonitril oder Hexan verwendet.

Das Reaktionsgemisch wird erhitzt und die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Kieselgel DC und einem Fließmittelgemisch aus einer wässrigen 0.2 M NH_4NO_3 -Lösung und MeOH im Verhältnis 2:3. Die Detektion der Substanzflecken erfolgt durch Absorption von Iod in der Iodkammer. Die Nutzung der Mikrowellen-unterstützten Synthese bietet sich aufgrund der Bildung eines polaren Salzes an, da die Absorption der Mikrowellen mit ansteigendem Produktanteil weiter verbessert wird.

Die Aufreinigung erfolgt mittels Extraktion der polaren Produkte durch demineralisiertes Wasser und der unpolaren Edukte durch Ethylacetat. Bei festen Produkten erfolgt die Umkristallisation in heißem Chloroform unter Rückfluss, Zugabe von Ethylacetat und nachfolgender langsamer Abkühlung.

Eine Übersicht der synthetisierten Phosphonium- und Ammonium-Kationen befindet sich in den Tab. 4 bis Tab. 11.

Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wird auf eine klassische Nummerierung verzichtet und folgende Bezeichnung verwendet: Dabei steht P für Phosphonium, N für Ammonium, die nachfolgenden Zahlen für die Alkylkettenlänge und das Symbol Θ für einen Benzylrest. Bei Dikationen gibt die mittlere Zahl die Kettenlänge zwischen zwei Phosphonium-Kationen an (siehe Bsp. in Abb. 33).

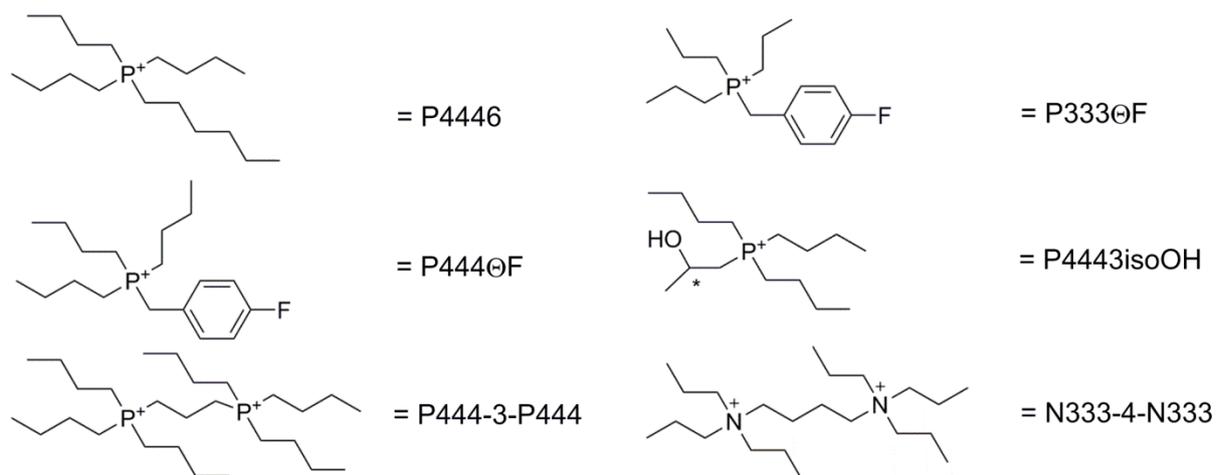


Abb. 33: Beispiele der Bezeichnung der synthetisierten Kationen

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Phosphonium-Kationen zeigten folgenden Charakteristika: Die Protonensignale der äußeren Methylgruppe der Butyl-Reste resonieren zwischen 0.80 und 1.10 ppm als Triplet durch eine 3J -Kopplung mit den benachbarten CH_2 -Gruppen mit der Kopplungskonstante $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz. Für die äußeren Methylgruppen der Propyl-Reste wurde ein Resonanzsignal mit der Aufspaltung Dublett vom Triplet mit den Kopplungskonstanten $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ und $^4J_{\text{P,H}} = 0.9$ Hz erhalten. Die Protonensignale der mittleren CH_2 -Gruppen zeigten aufgrund der Kopplung mit den benachbarten Protonen und dem ^{31}P -Atom bei 1.40 – 1.70 ppm ein Multiplett. Je näher die CH_2 -Gruppe am Phosphonium-Ion positioniert war, desto stärker wurde das Signal aufgrund der verminderten Elektronendichte durch die positiven Ladungen entschirmt. Die direkt an Phosphonium gebundenen CH_2 -Gruppen kamen bei 2.20 – 2.40 ppm als Multiplett zur Resonanz. Die Protonensignale der Verbindungsketten zwischen zwei Phosphonium-Kationen wurden umso stärker entschirmt, je kürzer die Kette war (Abb. 34).

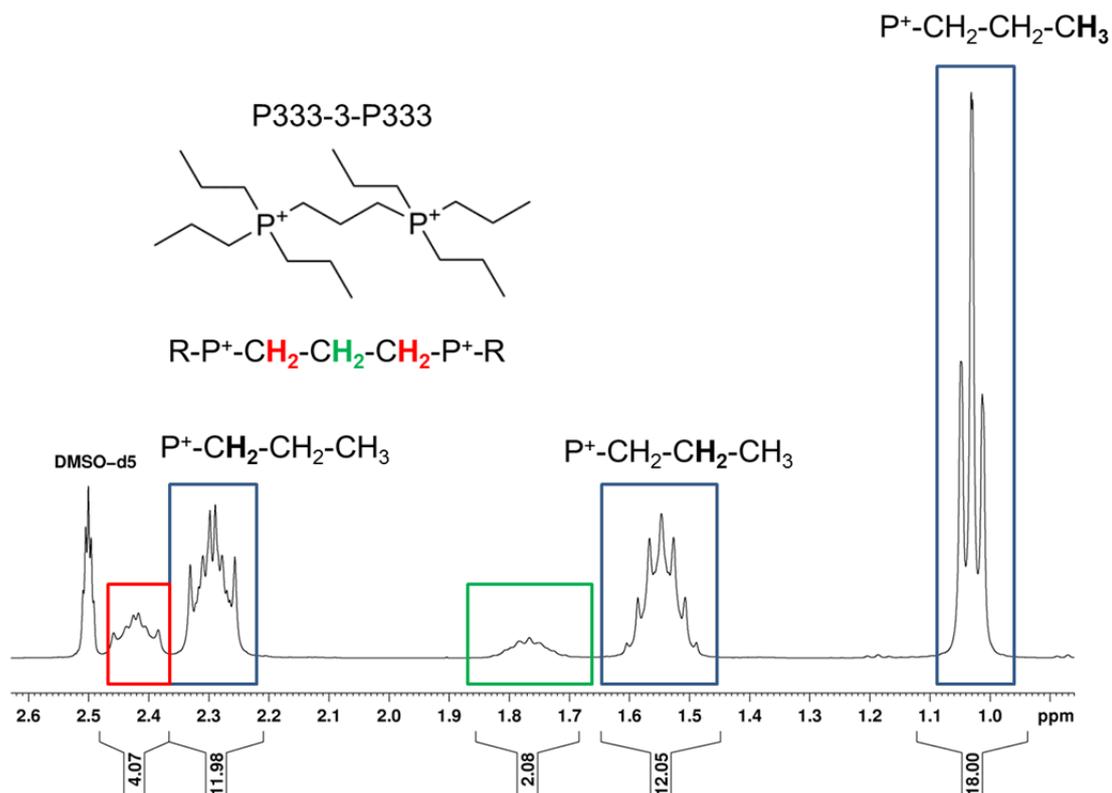


Abb. 34: 400 MHz ^1H -NMR-Spektrum von P333-3-P333-Dibromid in DMSO-d_6

Die ^{13}C -NMR-Signale der Phosphonium-Kationen ließen sich hervorragend anhand ihrer charakteristischen Kopplungskonstanten von ^{13}C mit ^{31}P zuordnen. Die $^1J_{\text{C,P}}$ -Kopplungskonstante lag zwischen 47 – 51 Hz, die von $^2J_{\text{C,P}}$ bei 4 - 5 Hz und die von $^3J_{\text{C,P}}$ bei 15 – 17 Hz. Die Kopplungskonstanten stimmten mit der Literatur überein^[68] und die Zuordnung konnte zusätzlich durch HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt werden. Eine $^4J_{\text{C,P}}$ -Kopplungskonstante wurde für die beweglichen Alkylketten nicht beobachtet, jedoch für starre, aromatische Systeme bis zu einer $^6J_{\text{C,P}}$ -Kopplungskonstante. Ein charakteristisches ^{13}C -NMR-Spektrum eines Phosphonium-Kations der Alkyl-Serie ist in Abb. 35 abgebildet.

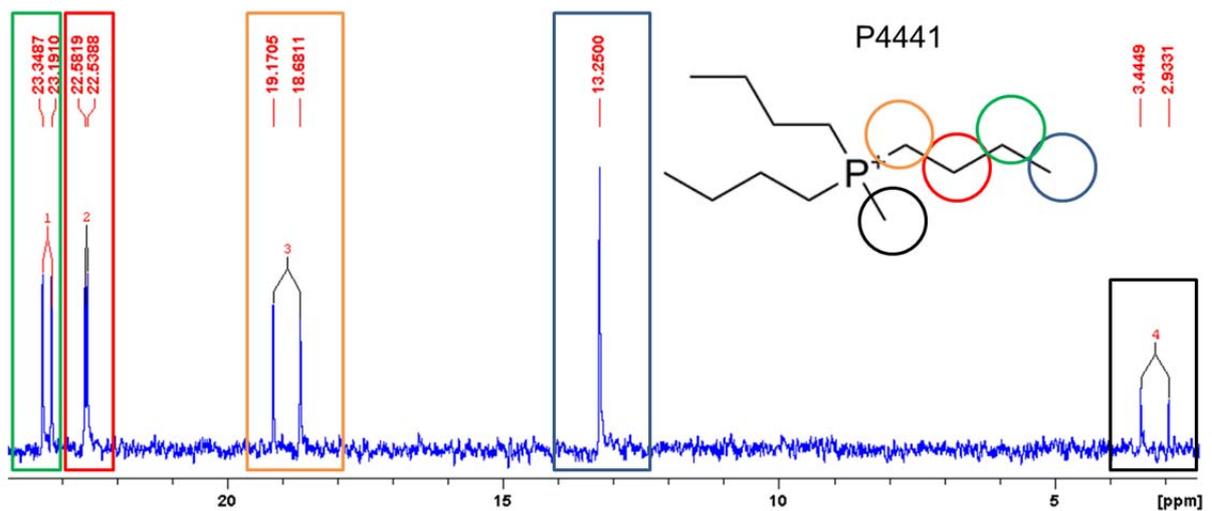


Abb. 35: 100 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum von P4441-Iodid in DMSO-d_6

Jedoch zeigte sich in den ^{13}C -NMR-Spektren der Dikationen mit einer kurzen Verbindungskette wie Ethyl- und Propyl-Kette ein Spinsystem höherer Ordnung (Abb. 36). Die Signalaufspaltungen lassen sich nicht mit den Regeln der ersten Ordnung beschreiben, es handelt sich um ein ABX-Spinsystem.

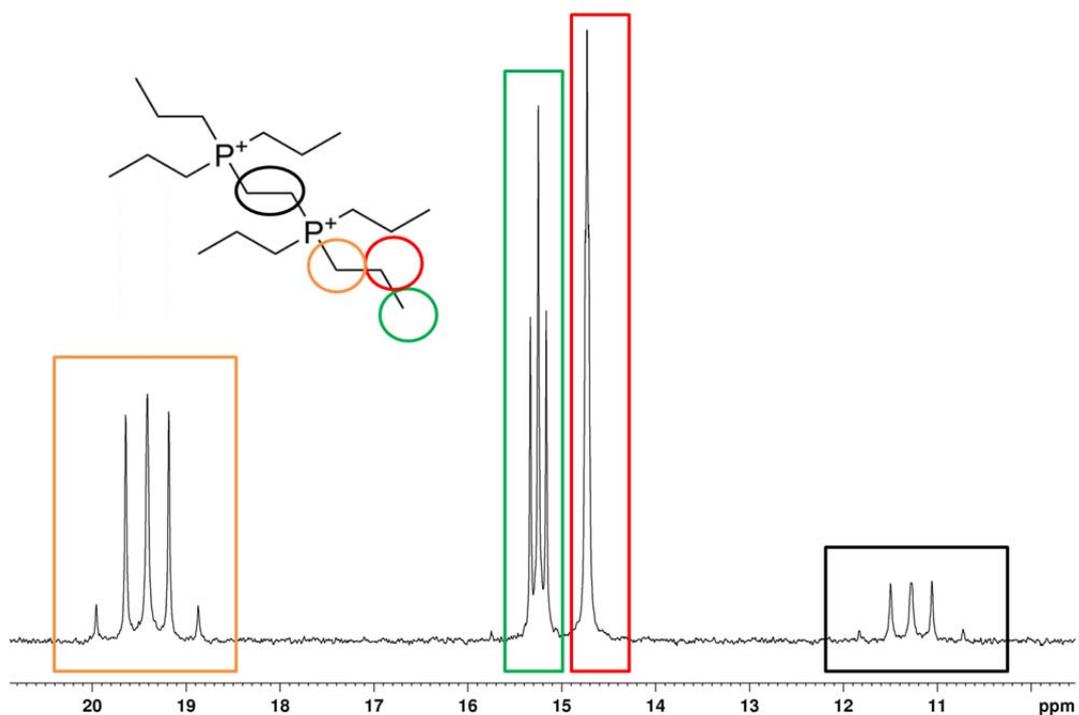


Abb. 36: 100 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum von P333-2-P333-Dibromid in DMSO-d_6

3.2.2 Übersicht über Aggregatzustand, Farbe, Schmelzpunkt und Reinheit der Phosphonium- und Ammonium-Salze

Im folgenden Kapitel werden die Eigenschaften Aggregatzustand, Farbe, Schmelzpunkt und Reinheit der synthetisierten Phosphonium- und Ammonium-Salzen diskutiert.

Die Schmelzpunkte (Smp.) der Substanzen wurden mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) und die Reinheit mittels einer HPLC-CAD-Methode (siehe Kapitel 3.2.6) bestimmt. Unter Berücksichtigung einer möglichen Schmelzpunktdepression durch Verunreinigungen ergaben sich folgende Ergebnisse:

In der Alkyl-Serie der Phosphonium-Kationen führte die Verlängerung einer Alkylkette zu einer Reduzierung des Schmelzpunktes und zu einer Änderung des Aggregatzustandes von fest nach flüssig bei Raumtemperatur (siehe Tab. 4). Die Reinheit der festen Phosphonium-Salze betrug ≥ 99 %, jedoch lag die der flüssigen Salze nur zwischen 94 – 97 %. In der Literatur wurden für die Salze die Smp. 24.2 °C für P4446-Chlorid, 53.3 °C für P4447-Chlorid und 19.4 °C für P4448-Chlorid angegeben^[69] und zeigten somit einen ähnlichen Verlauf der Smp. zu den hier untersuchten Phosphonium-Bromid-Salzen.

In der Benzyl-Serie führte die Einführung einer Benzyl-Gruppe zu höheren Schmelzpunkten verglichen mit der Alkyl-Serie. Alle Salze – mit der Ausnahme von P4441 \ominus -Bromid – lagen als Feststoffe mit einer Reinheit ≥ 98 % vor. Die Einführung einer zusätzlichen CH₂-Gruppe bei P4441 \ominus führte zu einer Verflüssigung bei RT (Tab. 5) bei einer Reinheit von 95 %.

Die Phosphonium-Salze der Butyl-Dikationen-Serie zeigten mit Verlängerung der Verbindungskette zwischen den Ladungen eine Änderung des Aggregatzustandes bei RT von fest nach flüssig (Tab. 6). Für die Feststoffe P444-2-P444-Dibromid und P444-3-P444-Dibromid konnte eine Reinheit von 97 % bzw. 99 % erzielt werden. Allerdings betrug die Reinheit der flüssigen Salze nur 89 – 97 %, daher kann in diesen Fällen eine Schmelzpunktdepression nicht ausgeschlossen werden.

Eine Verkürzung der Alkylkette zeigte bei den Phosphonium-Kationen der Propyl-Dikationen-Serie eine starke Erhöhung des Schmelzpunktes (99.0 – 314.6 °C) und

alle Salze lagen bei RT als weißer Feststoff vor (Tab. 7). Die starke Reduzierung des Schmelzpunktes von P333-4-P333-Dibromid auf 99 °C könnte durch die geringere Reinheit von 95 % bedingt sein.

Die Phosphonium-Salze der Trikationen-Serie zeigten eine Schmelzpunkterhöhung für das triP444-Tribromid von 95.2 °C auf 250.5 °C für das triP333-Tribromid bei einer Reinheit von 96 % bzw. 98 %. Die Schmelzpunkterhöhung könnte sowohl durch die Verkürzung der Alkylreste als auch durch die höhere Reinheit von triP333 bedingt sein (Tab. 8).

Alle Salze der Hydroxyl-Serie und der Amino-Serie lagen - bis auf P3332OH-Bromid - bei RT als Öle vor (Tab. 9 u. Tab. 10). Allerdings war die Reinheit der synthetisierten Substanzen teilweise sehr gering bspw. für P4444OH nur 66 %, daher konnte keine Aussage über den Einfluss der Strukturen auf die Schmelzpunkte getroffen werden.

Die Ammoniumbromid-Salze N444 \ominus , N444 \ominus F, N333 \ominus , N333 \ominus F, N444-4-N444, N333-4-N333 und triN444 zeigten im direkten Vergleich mit den analogen Phosphonium-Salzen deutlich höhere Schmelzpunkte bei einer Reinheit zwischen 94 % - >99 %. Eine Ausnahme bildete triN333, jedoch könnte der tiefere Schmelzpunkt auf die geringere Reinheit von >95 % zurückgeführt werden (Tab. 11). Interessanterweise schmolzen alle Ammonium-Salze unter Zersetzung.

Tabellarische Übersicht der Phosphonium-Kationen:

Tab. 4: Übersicht über die Alkyl-Serie der Phosphonium-Kationen

Kation	Aggregatzustand	Farbe	Smp. [°C]	Reinheit [%]
P4441-Iodid	fest	weiß	149.0	99
P4442-Iodid	fest	weiß	140.7	>99
P4443-Bromid	fest	weiß	80.3	>99
P4445-Bromid	flüssig	farblos	-	94
P4446-Bromid	flüssig	farblos	-	97
P4447-Bromid	fest	weiß	55.8	94
P4448-Bromid	flüssig	farblos	-	96

Ergebnisse

Tab. 5: Übersicht über die Benzyl-Serie der Phosphonium-Kationen

Kation	Aggregatzustand	Farbe	Smp. [°C]	Reinheit [%]
P444 Θ -Bromid	fest	weiß	153.7	98
P444 Θ F-Bromid	fest	weiß	151.6	99
P444 Θ NO ₂ -Bromid	fest	hellgelb	167.0	99
P444 Θ Cl-Bromid	fest	weiß	165.7	>99
P444 Θ I-Bromid	fest	weiß	203.1	99
P444 Θ CF ₃ -Bromid	fest	weiß	156.8	98
P333 Θ F-Bromid	fest	weiß	184.3	>99
P4441 Θ -Bromid	flüssig	farblos	-	95

Tab. 6: Übersicht über die Butyl-Dikationen-Serie der Phosphonium-Kationen

Kation	Aggregatzustand	Farbe	Smp. [°C]	Reinheit [%]
P444-2-P444-Dibromid	fest	weiß	76.6	97
P444-3-P444-Dibromid	fest	weiß	90.0	99
P444-4-P444-Dibromid	flüssig	farblos	-	89
P444-5-P444-Dibromid	flüssig	farblos	-	90
P444-6-P444-Dibromid	flüssig	farblos	-	97

Tab. 7: Übersicht über die Propyl-Dikationen-Serie der Phosphonium-Kationen

Kation	Aggregatzustand	Farbe	Smp. [°C]	Reinheit [%]
P333-2-P333-Dibromid	fest	weiß	125.9	99
P333-3-P333-Dibromid	fest	weiß	314.6	>99
P333-4-P333-Dibromid	fest	weiß	99	95
P333-5-P333-Dibromid	fest	weiß	168.9	>99

Tab. 8: Übersicht über die Trikationen-Serie der Phosphonium-Kationen

Kation	Aggregatzustand	Farbe	Smp. [°C]	Reinheit [%]
triP444-Tribromid	fest	braun	95.2	96
triP333-Tribromid	fest	braun	250.5	98

Tab. 9: Übersicht über die Hydroxyl-Serie der Phosphonium-Kationen

Kation	Aggregatzustand	Farbe	Smp. [°C]	Reinheit [%]
P4442OH-Bromid	flüssig	farblos	-	95
P4443OH-Chlorid	flüssig	farblos	-	94
P4443isoOH-Chlorid	flüssig	farblos	-	70
P4444OH-Bromid	flüssig	farblos	-	66
P3332OH-Bromid	fest	weiß	146.5	99

Tab. 10: Übersicht über die Amino-Serie der Phosphonium-Kationen

Kation	Aggregatzustand	Farbe	Smp. [°C]	Reinheit [%]
P4442NH ₂ -Bromid	flüssig	farblos	-	>99
P4442NH ₂ -Bromid	flüssig	farblos	-	99

Tabellarische Übersicht der Ammonium-Kationen:

Tab. 11: Übersicht über die Salze der Ammonium-Kationen

Kation	Aggregatzustand	Farbe	Smp. [°C]	Reinheit [%]
N444O-Bromid	fest	weiß	183.8	>99
N444OF-Bromid	fest	braun	179.3	>99
N333O-Bromid	fest	weiß	192.4	>99
N333OF-Bromid	fest	weiß	203.0	>99
N444-4-N444-Dibromid	fest	weiß	159.2	99
N333-4-N333-Dibromid	fest	weiß	229.2	94
triN444-Tribromid	fest	braun	218.4	97
triN333-Tribromid	fest	braun	230.5	>95

3.2.3 Detektion enantiotroper Umwandlungen mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC)

Die Phosphonium-Salze P4441-Iodid, P444 Θ F-Bromid, P444 Θ CF₃-Bromid, P333 Θ F-Bromid und P3332OH-Bromid zeigten komplexe DSC-Diagramme mit zwei endothermen Peaks (siehe Anhang 7.3).

Dieses Verhalten wurde für P3332OH-Bromid näher untersucht. In allen drei Heizzyklen finden sich jeweils zwei endotherme Peaks, der erste mit einem *Onset* von 96.5 °C und einer Fläche von ca. 175 mJ, der zweite mit einem *Onset* von 146.5

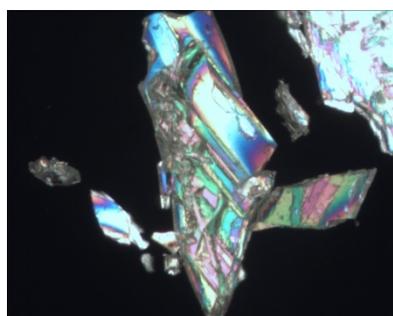


Abb. 37: Polarisationsmikroskopische Aufnahme von P3332OH-Bromid.

°C und einer Fläche von 164 mJ. In den drei Kühlzyklen wurden jeweils zwei exotherme Peaks beobachtet, einer bei ca. 40 - 50 °C und der zweite bei ca. 110 °C (Abb. 38). Um eine flüssigkristalline Phase auszuschließen, wurde der Versuch in einer visuellen Prüfung mit einer digitalen Smp-Apparatur wiederholt. Zwischen 96.5 °C und 146.5 °C war visuell keine Schmelze zu beobachten, sodass eine Mesophase ausgeschlossen werden konnte. Unter dem Polarisationsmikroskop

zeigte das Salz eine starke Farbgebung der Kristalle (Abb. 37).

In Abb. 39 sind die XRPD-Diffraktogramme von P3332OH-Bromid bei 25 °C (schwarz), 85 °C (rot), 150 °C (blau) und nach Abkühlen auf 25 °C (grün) abgebildet. Die Diffraktogramme bei 25 °C und 85 °C zeigen die vollständige Umwandlung der Kristallmodifikationen I in II. Bei 150 °C war die Probe vollständig geschmolzen, es konnten keine Reflexe mehr beobachtet werden. Unter Abkühlung entstand zuerst die Kristallmodifikation II, die sich bei 25 °C teilweise wieder in I umgewandelt hatte (grün). Dieser reversible Vorgang wird als enantiotrope Umwandlung bezeichnet. Eine vollständige Umwandlung kann angenommen werden, da im DSC-Diagramm (Abb. 38) zwischen 0 °C und 50 °C im Abkühlzyklus ein breites exothermes Signal zu beobachten war, was darauf hindeutet, dass der Prozess kinetisch gehemmt ist und die Flächen der Peaks sowohl bei 96.5 °C als auch bei 146.5 °C in den nachfolgenden Heizzyklen annähernd gleich groß waren. Aufgrund ähnlicher Beobachtungen in den DSC-Diagrammen der anderen Phosphonium-Salze wurde eine temperaturabhängige enantiotrope Umwandlung auch für diese postuliert.



Abb. 38: DSC-Diagramm von P3332OH-Bromid

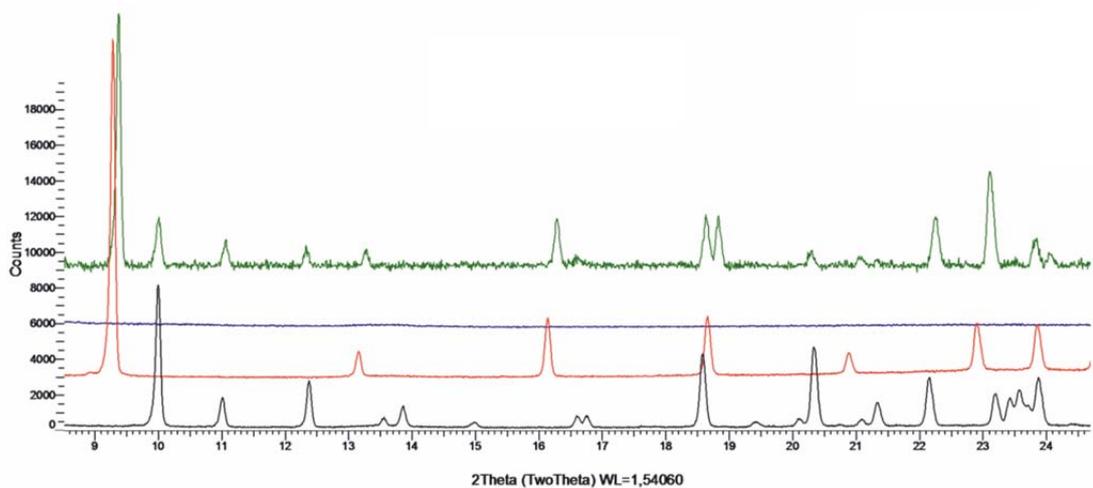


Abb. 39: Temperaturabhängige XRPD-Diffraktogramme von P3332OH-Bromid bei 25 °C (schwarz), bei 85 °C (rot), Schmelze bei 150 °C (blau) und bei 25 °C nach Abkühlung (grün).

3.2.4 *In-vitro*-Zytotoxizität der Phosphonium- und Ammoniumhalogenid-Salze

Die *In-vitro*-Zytotoxizität der Phosphonium- und Ammoniumhalogenid-Salze wurde von H. Bruhn mit dem AlmarBlue Assay an humanen Leberzellen (*HepG2*), humanen Nierenzellen (*HEK 293T*) und murinen Makrophagenzellen (*J774.1*) bestimmt. Die mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50}) ist die Konzentration in μM bei der eine halbmaximale Inhibition der Zellviabilität zu beobachten ist. Dabei werden IC_{50} -Werte über 100 μM als sehr gut eingestuft und in den hier dargestellten Graphiken grün dargestellt. Die nachfolgende Diskussion der Ergebnisse bezieht sich auf die IC_{50} -Werte für die humanen Nierenzelllinie HEK 293T, da diese in allen *In-vitro*-Testungen am empfindlichsten reagierten.

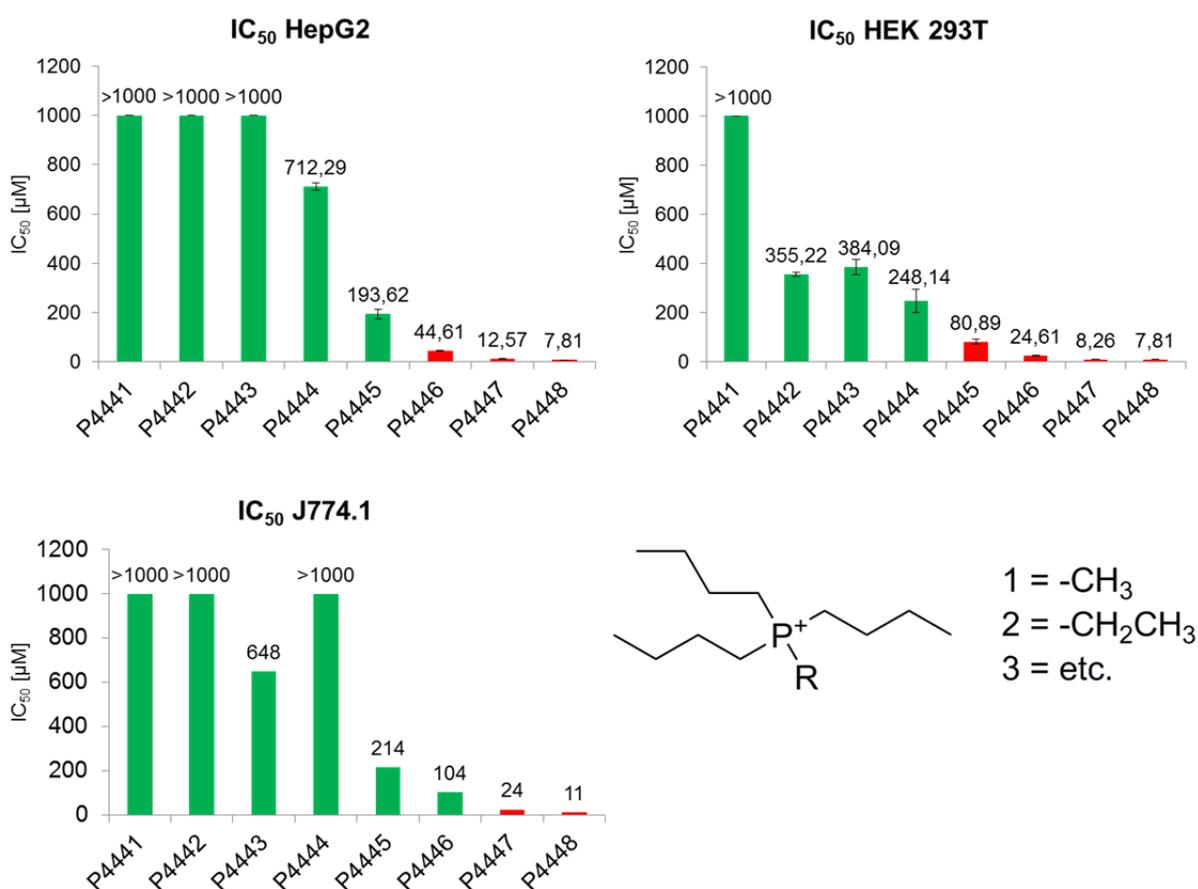


Abb. 40: IC_{50} -Werte der Phosphonium-Kationen der Alkyl-Serie

In der Alkyl-Serie (Abb. 40) war mit Verlängerung einer Alkylkette in allen drei Zelllinien eine Abnahme der IC_{50} -Werte zu beobachten, das heißt mit steigender Lipophilie der Phosphonium-Kationen nahm die Zytotoxizität in allen drei Zelllinien zu.

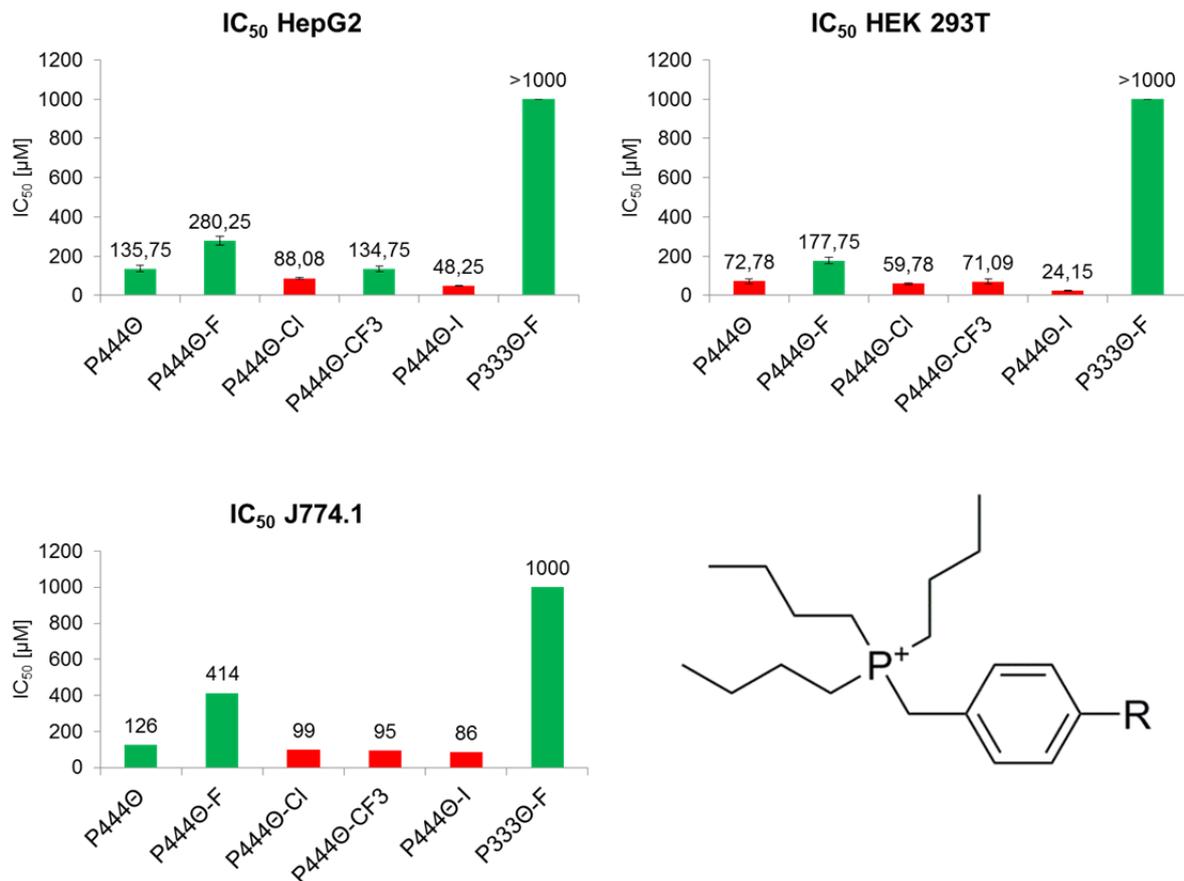


Abb. 41: IC_{50} -Werte der Phosphonium-Kationen aus der Benzyl-Serie

Die Phosphonium-Kationen der Benzyl-Serie (Abb. 41) zeigten einen ähnlichen Zusammenhang zwischen Lipophilie und Zytotoxizität. Eine Verkürzung der drei Butyl- auf Propyl-Reste wirkte sich auf die Zellviabilität am stärksten aus und führte zu einem Anstieg des IC_{50} -Wertes von 73 μ M auf >1000 μ M. Eine para-Substitution durch eine Fluorgruppe verbesserte die IC_{50} -Werte von 73 auf 178 μ M. Die Einführung einer zweiten bzw. dritten positiven Ladung (Dikationen-/Triationen-Serie) oder einer Hydroxylgruppe in der Hydroxyl-Serie führte in allen drei Zelllinien zu IC_{50} -Werten über 1000 μ M, was so gut wie keine *In-vitro*-Zytotoxizität bedeutet.

In Abb. 42 sind die IC_{50} -Werte für die Ammonium-Kationen abgebildet. Der Ausreißer für N333-4-N333 (Stern) in der murinen Zelllinie J774.1 mit 200 μ M wurde durch Löslichkeitsprobleme während des Versuchs in höheren Konzentrationen begründet. Di- und Triationen wiesen ebenfalls keine Zytotoxizität ($IC_{50} > 1000 \mu$ M) auf und eine Fluorgruppe in p-Position des Benzyl-Substituenten wirkte sich positiv auf die Zellviabilität aus. Die Ammonium-Kationen sind im direkten Vergleich zu

Phosphonium-Kationen weniger zelltoxisch. (Abb. 43). Bei den polaren Ammonium-Kationen der Dikationen- bzw. Trikationen-Serie war ebenfalls keine *In-vitro*-Zytotoxizität feststellbar.

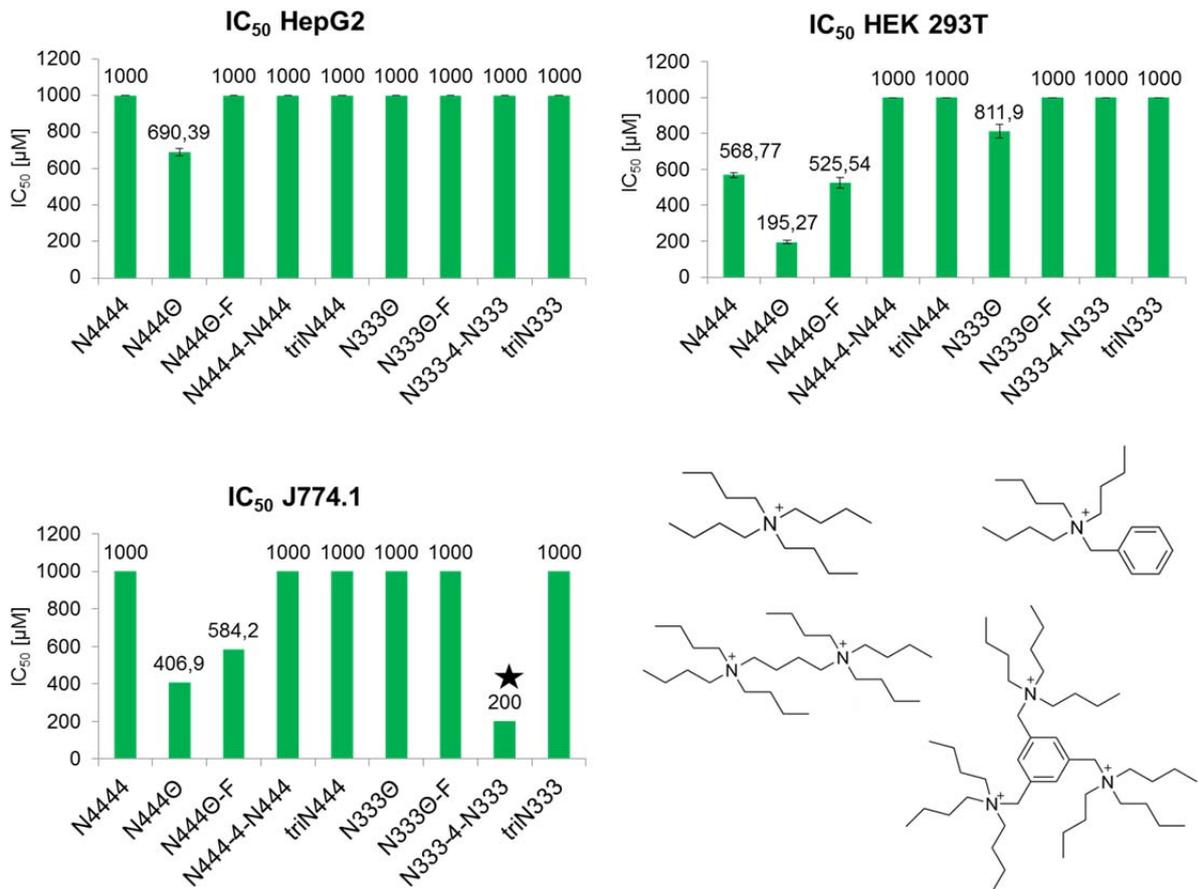


Abb. 42: IC₅₀-Werte der Ammonium-Kationen.

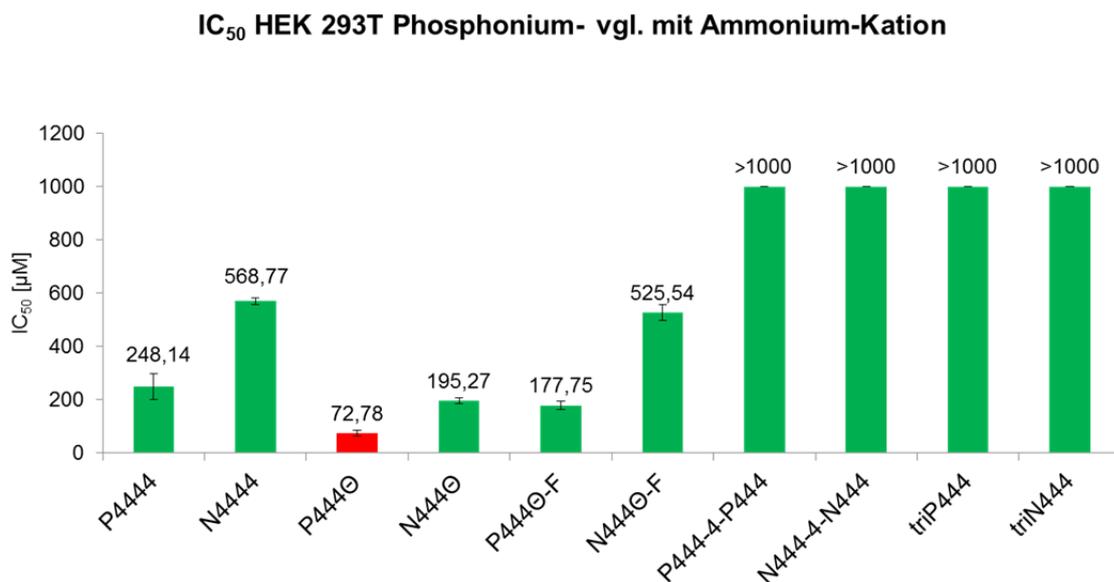


Abb. 43: Vergleich der IC₅₀-Werte der Phosphonium- mit Ammonium-Kationen

Insgesamt zeigten die Phosphonium- und Ammoniumhalogenid-Salze vielversprechende Ergebnisse in den Zytotoxizitäts-Untersuchungen. Polare Kationen mit IC_{50} -Werten über 1000 μ M ergaben keine Beeinträchtigung der Zellviabilität in dem untersuchten Bereich. Der Anstieg der zytotoxischen Effekte mit ansteigender Lipophilie wurde auch für die Imidazolium-Kationen in der Literatur beschrieben.^[70] Eine gute *In-vitro*- und *In-vivo*-Verträglichkeit des Phosphonium-Kations P666-10-P666 wurde am Auge getestet und als neue antibakterielle Wirkstoffklasse vorgeschlagen.^[71] Jedoch wurde für Tetrabutylphosphoniumchlorid und -bromid eine akute dermale Toxizität im Tierversuch bei Hasen berichtet.^[72] Daher sind nachfolgende *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien unerlässlich, um die vielversprechenden Eigenschaften dieser Gegenionen und deren ionischer Flüssigkeiten zu nutzen.

3.2.5 Herstellung der Ionischen Flüssigkeiten und LLES

Die synthetisierten Phosphonium- und Ammonium-Salze, die als Chloride-, Bromide- und Iodide vorlagen, wurden nun in Hydroxide überführt. Dazu wurde ein stark basisches Anionenaustauscher-Material (Dowex 1 x 8) verwendet. Der vollständige Anionenaustausch wurde durch die Prüfung auf Chlorid nach Zugabe einer Silbernitrat-Lösung nach Europäischem Arzneibuch durchgeführt.

Aus Kapitel 3.1.1 ist bekannt, dass das BGG-Molekül schwach acide Eigenschaften besitzt (pK_{s1} 6.73). Daher konnte in einer Säure-Base-Reaktion der Kationen-Hydroxid-Lösungen mit der FS eine ionische Flüssigkeit hergestellt werden. Jedoch musste vorher der Gehalt der Kationen-Hydroxid-Lösung mittels quantitativer NMR-Spektroskopie bestimmt und die benötigte Menge an FS berechnet werden. Nach Zugabe der Kationen-Hydroxid-Lösung zu der in Methanol bzw. Aceton suspendierten FS und anschließender Trocknung entstand eine glasartige Substanz. In den nachfolgenden Kapiteln wird auf die Reinheit und die Eigenschaften dieser Substanzen eingegangen. Da einige Substanzen nicht die Definition einer ionischen Flüssigkeit ($Smp. < 100$ °C) erfüllten, wurden diese Substanzen als Niedrig-Gitter-Enthalpie-Salze (*low lattice enthalpy salts* = LLES) bezeichnet.

3.2.6 Bestimmung der Reinheit mittels HPLC-CAD

Die Reinheit der Phosphonium- und Ammoniumhalogenid-Salze, der Ionischen Flüssigkeiten (ILs) und der LLES wurde mittels einer HPLC-CAD-Methode ermittelt. Die Auftrennung erfolgte auf einer Acclaim-Trinity-P1-Säule, bestehend aus einer Umkehrphase kombiniert mit Kationen- und Anionenaustauscher-Strukturen (NSH = Nanopolymer Silica Hybrid) und einem Gradienten aus den mobilen Phase aus A: 10 mM Ammoniumacetat-Puffer pH 5.0 in Millipore-Wasser und Acetonitril (80:20 / V:V) und B: 200 mM Ammoniumacetat-Puffer pH 5.0 in Millipore-Wasser und Acetonitril (50:50 / V:V). Da die meisten Gegenionen der ILs und LLES kein Chromophor in ihrer Struktur trugen, erfolgte die Detektion mittels CAD-Detektor.

Die quantitative Auswertung erfolgte durch die Bestimmung der Peakflächen als prozentualer Anteil der Gesamtfläche aller Peaks, ausgenommen von Lösungsmittelpeaks und Gradienten-bedingte Peaks (Normalisierung).

Die HPLC-CAD Reinheit betrug für alle Substanzen >95 % (siehe Tab. 12 - Tab. 18) mit der Ausnahme von BGG-P4444OH (78 %), BGG-P4443isoOH (91 %) und BGG-N444 Θ (91%).

3.2.7 Bestimmung der Glasübergangstemperatur T_G

Die Glasübergangstemperaturen T_G der Ionischen Flüssigkeiten (ILs) und LLES wurden von A. Balk mittels DSC in drei Heizzyklen mit einer Heizrate von 20 °C/min von -50 °C auf 200 °C bestimmt und die Massendifferenz (Δm in %) vor und nach der Messung notiert.

Ein Ausschlagen der Heizkurve nach oben zeigt einen endothermen Vorgang an, während ein negativer Peak einen exothermen Vorgang indiziert. Beispiele für endotherme Vorgänge sind Schmelzen, Verdampfen, Sublimieren oder aber auch die Umwandlung von Polymorphen in die energiereichere Kristallmodifikation. Ein exothermer Vorgang kann eine Kristallisation, eine Oxidation oder eine Umwandlung in eine energieärmere Modifikation darstellen.

Die Schmelzung einer kristallinen Substanz ist oft gekennzeichnet durch ein schmales, endothermes Signal in der Heizkurve. Amorphe Substanzen besitzen diese Fernordnung nicht und können daher auch als eine unterkühlte Schmelze betrachtet werden. Dadurch zeigen amorphe Substanzen keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern nur einen Glasübergang. Nach Überschreiten der Glasübergangstemperatur T_G wandelt sich eine amorphe Substanz in eine zähflüssige Schmelze um. Diese hat eine höhere Wärmekapazität, was zu einem leichten Anstieg der Heizkurve führt.^[73]

Ein zusätzlicher endothermer Peak im Bereich des Glasübergangs deutet auf eine Enthalpierrelexation hin. Eine Enthalpierrelexation bedeutet, dass sich die Moleküle unter Energiezufuhr allmählich in einen Gleichgewichtszustand anordnen. Dieser Prozess wird auch als Altern bezeichnet und kann einen Einfluss auf die Struktur und die Eigenschaften einer amorphen Substanz haben.^[74]

Eine Massendifferenz kann durch eine Schmelzung unter Zersetzung, Verflüchtigung von Lösungsmittelresten, Verunreinigungen und absorbiertem Wasser bedingt sein. Da die Substanzen als hygroskopisch bis sehr hygroskopisch einzustufen sind (siehe Kapitel 3.2.12), wurde eine Massendifferenz $\leq 1 \%$ in der Auswertung nicht berücksichtigt. Außerdem wurde in der Diskussion der Glasübergangstemperaturen eine mögliche Depression der Werte durch Verunreinigungen berücksichtigt. (Die Abbildungen aller DSC-Diagramme sind im Anhang 7.3 zu finden).

In der Analyse der BGG-Alkyl-Serie ließ sich keine Korrelation zwischen Verlängerung der Alkylketten und der T_G feststellen (Tab. 12). Interessanterweise führte die Substitution der Iodid bzw. Bromid-Anionen durch ein BGG-Anion zu einer Reduzierung der T_G im Vergleich zu den Schmelzpunkten von P4441-Iodid, P4442-Iodid und P4443-Bromid (siehe Kapitel 3.2.2). Dies dürfte auf den Wegfall der Gitterkräfte beruhen, da die ILs eine amorphe Struktur besitzen.

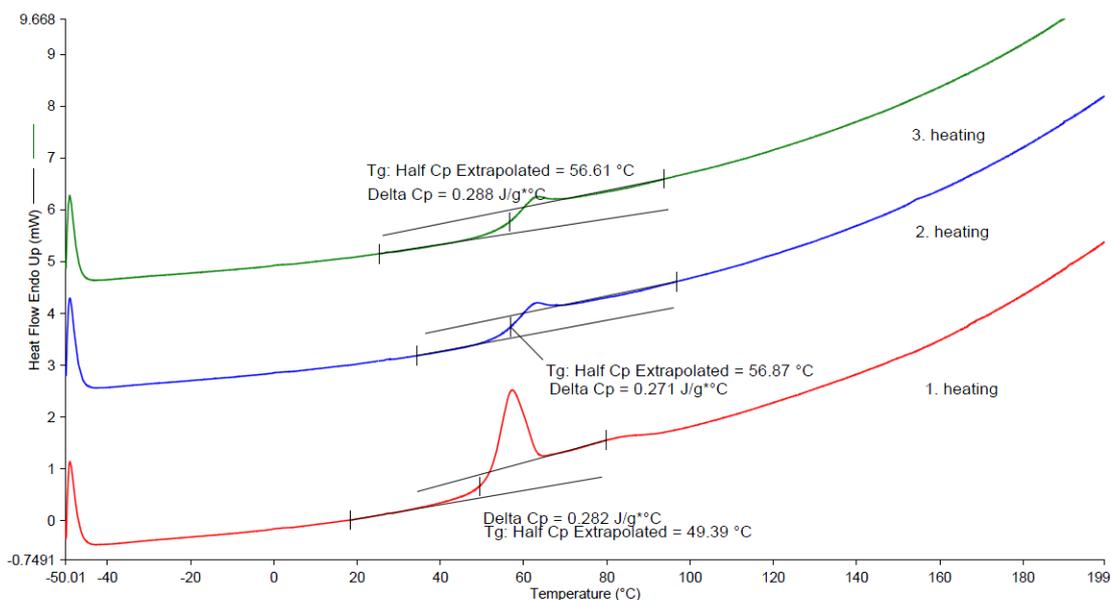
Die Massendifferenzen in der BGG-Alkyl-Serie betragen für alle Substanzen $\Delta m \leq 1 \%$, bis auf BGG-P4446 mit 3 %. Der Verlauf der Heizkurven zeigte einen weiteren endothermen Peak im Bereich der T_G und deutete auf einen Glasübergang mit Enthalpierrelexation hin. Im DSC-Diagramm für die IL BGG-P4444 mit einer Massendifferenz von $< 1 \%$ war nach Überschreiten der T_G von 56.7 °C kein weiteres Signal in der Heizkurve zu beobachten (Abb. 44). Bei BGG-P4446 war jedoch im

ersten Heizzyklus ein zusätzlicher endothermer Peak zu beobachten, der auf eine Verflüchtigung einer Verunreinigung hindeuten könnte, da die Reinheit auch nur 97 % betrug (Abb. 45).

Tab. 12: Übersicht über die ILs der BGG-Alkyl-Serie

Gegenion	Reinheit HPLC-CAD [%]	Smp. [°C]	Einteilung	Δm [%]	Zersetzung nach DSC
P4441	97	63.1	IL	1	ja
P4442	98	52.8	IL	1	nein
P4443	98	55.9	IL	<1	nein
P4444	98	56.7	IL	<1	nein
P4445	95	51.3	IL	1	nein
P4446	97	40.5	IL	3	nein

Filename: c:\program fi...il 8 bgg-tp analysed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: IL 8 (BGG - TBP)
 Sample Weight: 4.778 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content



1/30/2014 8:06:53 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 44: DSC-Diagramm der IL BGG-P4444 mit einer Massendifferenz Δm von <1 %

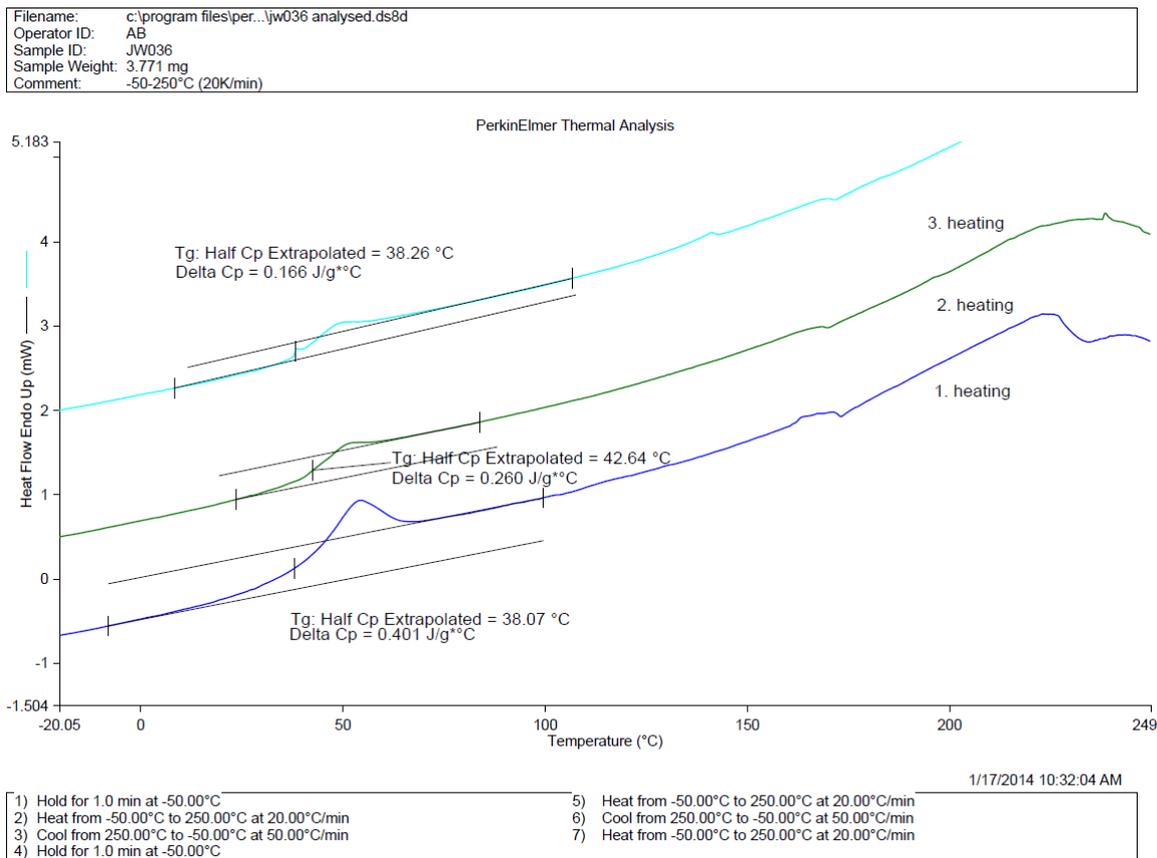


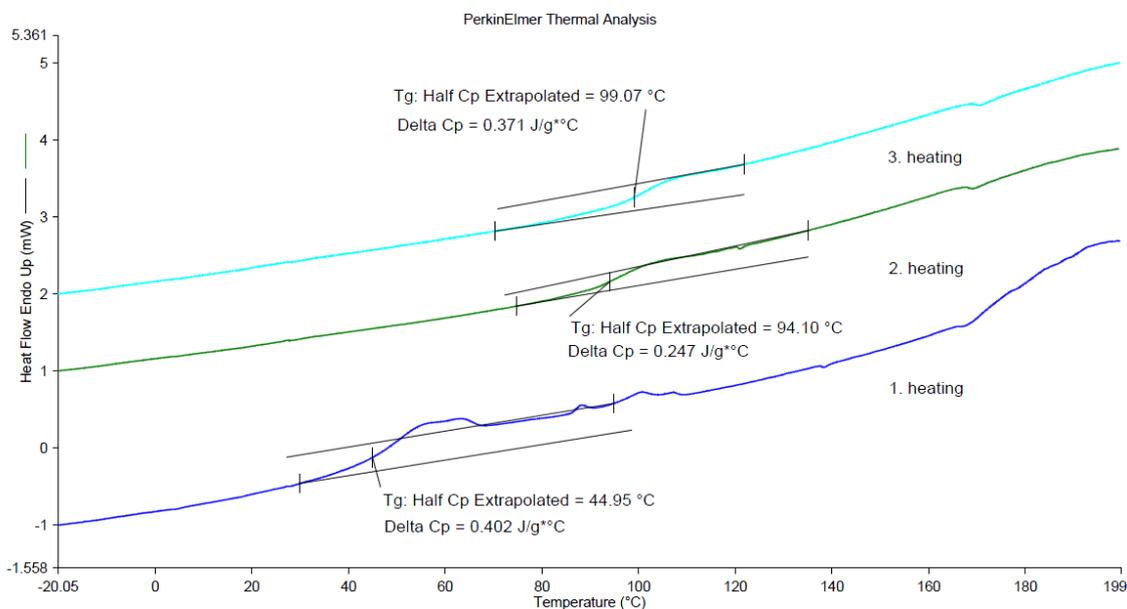
Abb. 45: DSC-Diagramm der IL BGG-P4446 mit einer Massendifferenz Δm von 3 %

Da die Reinheit in der BGG-Hydroxyl-Serie stark schwankte (Tab. 13), erwies sich eine Interpretation der DSC-Kurven als schwierig. Beispielsweise erzielten die IL BGG-P4442OH und BGG-P4443OH eine Reinheit von 97 %. Allerdings wurde für BGG-P4442OH eine Massendifferenz Δm von 9 % ermittelt und bei Betrachtung der ersten Heizkurve eine Schmelzung unter Zersetzung angenommen (Abb. 46). Die Verlängerung einer Alkylkette wie bei BGG-P4443OH (Abb. 47) zeigte bei gleicher Reinheit (97 %) keine Zersetzung, da die Heizkurven und die Massendifferenz unauffällig blieben ($\Delta m < 1$ %). Die IL BGG-P4443isoOH zeigte bei einer Reinheit von 91 % eine Δm von 7 %. Der breite endotherme Peak bei ca. 190 °C in der ersten Heizkurve könnte durch eine Zersetzung oder Verflüchtigung einer Verunreinigung hervorgerufen worden sein (Abb. 48). Obwohl die Reinheit der IL BGG-P4444OH nur 78 % betrug, wurde eine Massendifferenz von < 1 % ermittelt. Eine mögliche Erklärung des Verlaufes der Heizkurven des DSC-Diagramms könnte darin liegen, dass die Verunreinigungen bei gleicher Temperatur einen Glasübergang zeigten und es deshalb zu keiner Auffälligkeit in der Heizkurve kam.

Tab. 13: Übersicht über die ILs der BGG-Hydroxyl-Serie

Gegenion	Reinheit HPLC-CAD [%]	Smp. [°C]	Einteilung	Δm [%]	Zersetzung nach DSC
P4442OH	97	96.6	IL	9	ja
P4443OH	97	76.8	IL	<1	nein
P4443isoOH	91	57.6	IL	7	ja
P4444OH	78	57.6	IL	<1	nein

Filename: C:\Program Files\PerkinElmer\...\JW035.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW035
 Sample Weight: 2.781 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min

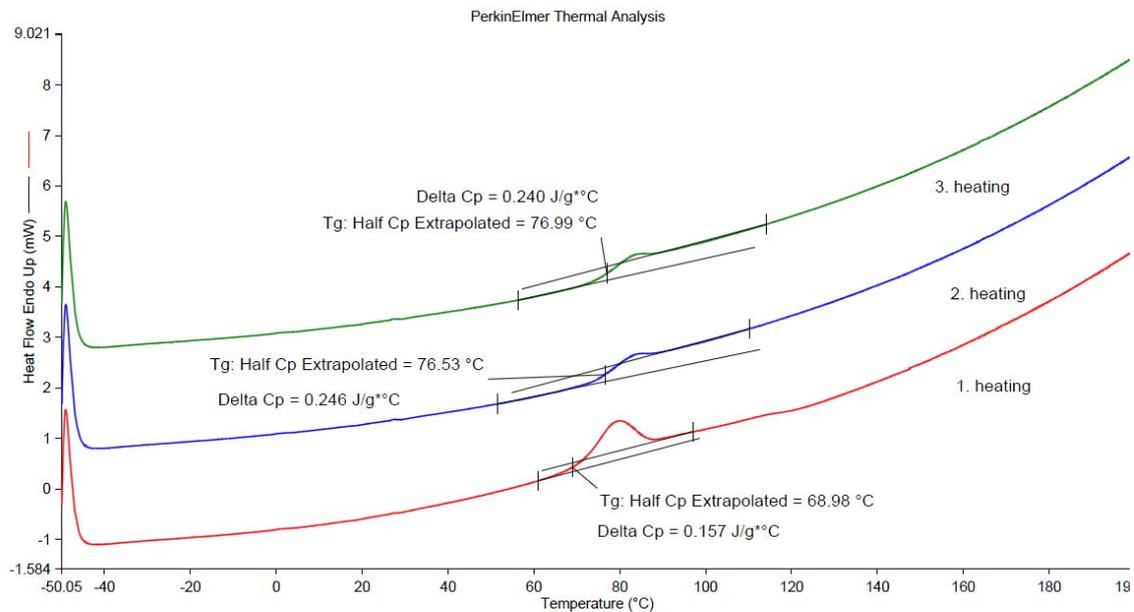


1/17/2014 8:40:39 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 46: DSC-Diagramm der IL BGG-P4442OH mit Δm 9 %

Filename: C:\Program Files\Per...jw007 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW007
 Sample Weight: 1.914 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

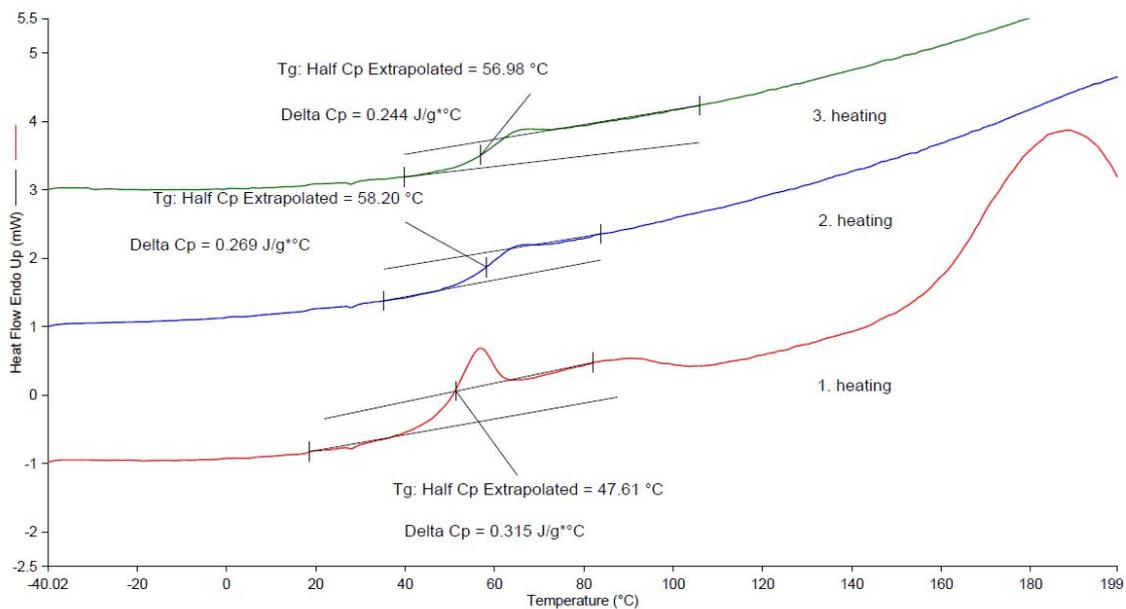


1/24/2014 5:34:02 PM

1) Hold for 1.0 min at -50.00°C	5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min
2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min	6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min
3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min	7) Hold for 1.0 min at -50.00°C
4) Hold for 1.0 min at -50.00°C	8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min

Abb. 47: DSC-Diagramm der IL BGG-P4443OH mit $\Delta m < 1 \%$

Filename: c:\program files\perkinelm...analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW113
 Sample Weight: 4.736 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

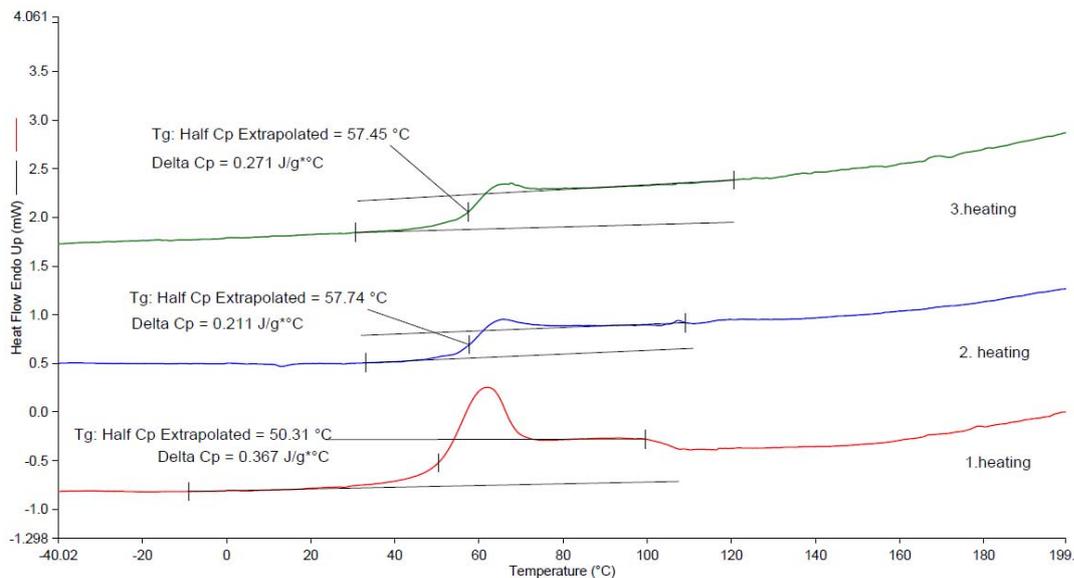


4/1/2014 10:42:46 AM

1) Hold for 1.0 min at -50.00°C	5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min
2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min	6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min
3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min	7) Hold for 1.0 min at -50.00°C
4) Hold for 1.0 min at -50.00°C	8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min

Abb. 48: DSC-Diagramm der IL BGG-P4443isoOH mit $\Delta m 7 \%$

Filename: c:\progr...jw090@140328130921analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW090
 Sample Weight: 3.948 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content



4/1/2014 10:02:03 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 49: DSC-Diagramm der IL BGG-P4444OH mit $\Delta m < 1 \%$

In der BGG-Benzyl-Serie betrug die Reinheit der ILs $\geq 98 \%$. Im untersuchten Temperaturbereich von $-50 \text{ }^\circ\text{C}$ bis $200 \text{ }^\circ\text{C}$ wurde außerdem keine Zersetzung detektiert (Tab. 14). Eine Verkürzung der Alkylketten von P444OF auf P333OF führte zu einer deutlichen Erhöhung der Glasübergangstemperatur. Jedoch ließ sich keine weitere Korrelation zwischen der Größe des Gegenions und der Glasübergangstemperatur bestimmen. Die DSC-Diagramme der BGG-Benzyl-Serie sind im Anhang 7.3 zu finden.

Tab. 14: Übersicht über die ILs der BGG-Benzyl-Serie

Gegenion	Reinheit HPLC-CAD [%]	Smp. [°C]	Einteilung	Δm [%]	Zersetzung nach DSC
P444Θ	99	64.4	IL	1	nein
P444OF	98	51.3	IL	<1	nein
P444ΘCl	98	76.8	IL	<1	nein
P444ΘI	98	72.8	IL	<1	nein
P444ΘCF ₃	99	81.6	IL	<1	nein
P333OF	99	81.3	IL	1	nein

In der BGG-Butyl-Dikationen-Serie zeigte sich eine Reduzierung der T_G mit ansteigender Länge der Verbindungskette zwischen den Phosphonium-Kationen bei einer Reinheit von 96 - >99 %. (Tab. 15). Das LLES BGG-P444-2-P444 zeigte im DSC-Diagramm einen typischen Verlauf der Heizkurve entsprechend einer Zersetzung mit einem Massenverlust von 4 % (Abb. 50). Das LLES BGG-P444-3-P444 und die ILs BGG-P444-4-P444 und BGG-P444-5-P444 waren im untersuchten Temperaturbereich stabil und zeigten keinen ungewöhnlichen Verlauf der DSC-Kurven (siehe Anhang 7.3). Die IL BGG-P444-6-P444 zeigte in der ersten Heizkurve mehrere endotherme Peaks, jedoch waren diese in der zweiten und dritten Heizkurve nicht mehr zu beobachten (Abb. 51). Wahrscheinlich beruhte diese Beobachtung auf einer inhomogenen Partikelgröße des Pulvers.

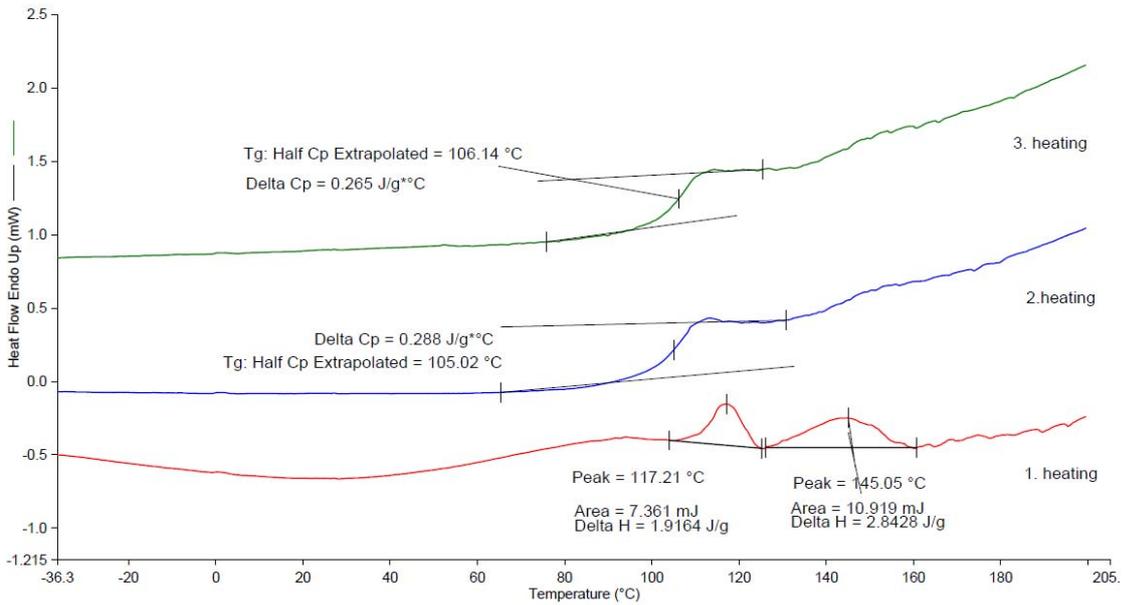
Interessanterweise führte die Substitution der zwei Bromid-Anionen durch zwei BGG-Anionen zu einer Erhöhung der Glasübergangstemperatur im Vergleich zu den Schmelzpunkten der Dibromid-Salze (Vgl. Tab. 6 mit Tab. 15), obwohl die LLES und die ILs amorph vorlagen. Dies wird unter der Berücksichtigung der Reinheit im direkten Vergleich deutlich (P444-3-P444-Dibromid-Salz Smp. 90.0 °C / 99 % vgl. mit LLES BGG-P444-3-P444 T_G 104.5 °C / > 99 %). Da in der BGG-Alkyl-Serie das Gegenteil beobachtet wurde, könnte die höhere Schmelzenthalpie durch eine stärkere intermolekulare Wechselwirkung zwischen den zwei BGG-Molekülen und dem Dikation bedingt sein.

Tab. 15: Übersicht über die LLES und ILs der BGG-Butyl-Dikationen-Serie

Gegenion	Reinheit HPLC-CAD [%]	Smp. [°C]	Einteilung	Δm [%]	Zersetzung nach DSC
P444-2-P444	99	105.5	LLES	4	ja
P444-3-P444	>99	104.5	LLES	2	nein
P444-4-P444	97	88.9	IL	<1	nein
P444-5-P444	96	90.2	IL	1	nein
P444-6-P444	>99	81.0	IL	1	nein

Ergebnisse

Filename: c:\progr...jw089@140328110732analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW089
 Sample Weight: 3.841 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

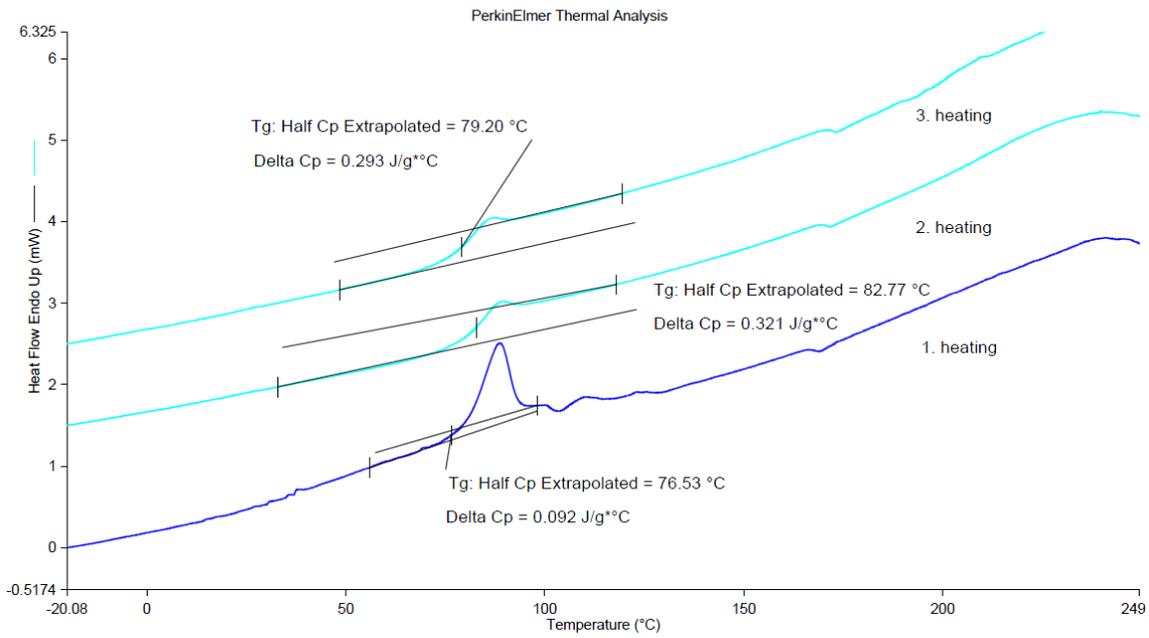


4/1/2014 10:09:44 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 50: DSC-Diagramm des LLES BGG-P444-2-P444 mit Δm 4 %

Filename: c:\program files\per...jw048 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW048
 Sample Weight: 3.814 mg
 Comment: -50-250°C (20K/min)



1/17/2014 3:40:52 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 250.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 250.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 250.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 250.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Heat from -50.00°C to 250.00°C at 20.00°C/min |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | |

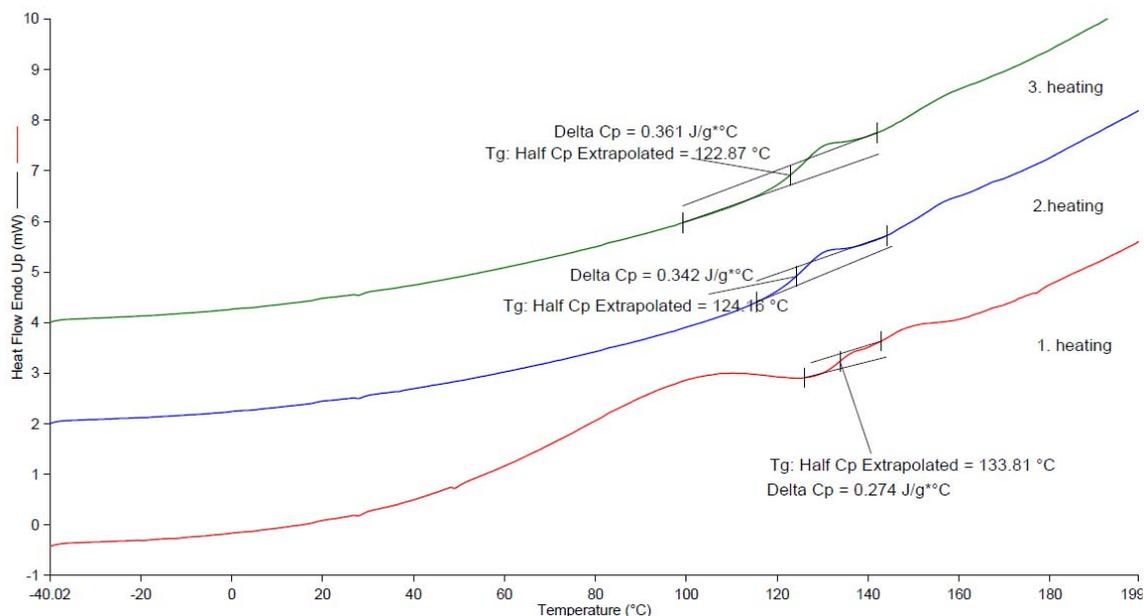
Abb. 51: DSC-Diagramm des LLES BGG-P444-6-P444 mit Δm 1 %

In der BGG-Propyl-Dikationen-Serie wurden bei einer Reinheit von 98 - >99 % Glasübergangstemperaturen von >100 °C beobachtet (Tab. 16). Damit konnten diese Substanzen als LLES eingestuft werden. Die Substanzen zeigten nur in der ersten Heizkurve ein breites endothermes Signal zwischen 80 - 120 °C und eine Massendifferenz von 2 %. Dies dürfte an der Verdampfung von absorbiertem Wasser liegen, da die Substanzen eine hohe Wasserdampfsorption zeigten (Kapitel 3.2.12). Exemplarisch wurde das DSC-Diagramm von BGG-P333-2-P333 in Abb. 52 abgebildet.

Tab. 16: Übersicht über die LLES der BGG-Propyl-Dikationen-Serie

Gegenion	Reinheit HPLC-CAD [%]	Smp. [°C]	Einteilung	Δm [%]	Zersetzung nach DSC
P333-2-P333	99	123.5	LLES	2	nein
P333-3-P333	>99	105.5	LLES	2	nein
P333-4-P333	98	105.6	LLES	2	nein.
P333-5-P333	>99	101.2	LLES	2	nein

Filename: C:\Progr...\jw152@140401102930analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW152
 Sample Weight: 6.732 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content



4/1/2014 3:22:21 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 52: DSC-Diagramm des LLES BGG-P333-2-P333 mit Δm 2 %

In der BGG-Trikationen-Serie stieg die T_G bei einer Verkürzung der äußeren Alkylketten von Butyl- zu Propyl-Substitution an. BGG-triP333 zeigte eine T_G von 140.1 °C bei einer Reinheit von 96 % und BGG-triP444 eine T_G von 124.0 °C bei einer Reinheit von 97 % (Tab. 17). Diese Substanzen wurden daher als LLES eingestuft. Die DSC-Diagramme der BGG-Trikationen-Serie zeigten in der ersten Heizkurve ebenfalls einen breiten endothermen Peak, was der Verflüchtigung von Wasser entspricht (siehe Anhang 7.3).

Tab. 17: Übersicht über die LLES der BGG-Trikationen-Serie

Gegenion	Reinheit HPLC-CAD [%]	Smp. [°C]	Einteilung	Δm [%]	Zersetzung nach DSC
triP333	96	140.1	LLES	2	nein
triP444	97	124.0	LLES	1	nein

Eine Übersicht über die Ammonium-basierten ILs und LLES ist in Tab. 18 abgebildet. Die Glasübergangstemperatur von BGG-N4444 lag mit 68.9 °C und einer Reinheit von 99 % über der T_G der Ionischen Flüssigkeit BGG-P4444 mit 56.7 °C.

Tab. 18: Übersicht über die Ammonium-basierten ILs und LLES

Gegenion	Reinheit HPLC-CAD [%]	Smp. [°C]	Einteilung	Δm [%]	Zersetzung nach DSC
N4444	99	68.9	IL	6	nein
N444 Θ	91	85.4	IL	19	ja
N444 Θ F	98	84.4	IL	23	ja
N333 Θ	97	86.2	IL	22	ja
N333 Θ F	97	77.7	IL	22	ja
N444-4-N444	99	96.0	IL	6	ja
N333-4-N333	97	114.3	LLES	6	ja
triN333	>95*	147.8	LLES	4	nein
triN444	95	146.2	LLES	3	nein

* Reinheit geschätzt anhand des 1H -NMR-Spektrums

Im weiteren direkten Vergleich zeigten die Ammonium-basierten ILs und LLES - bis auf BGG-N333 Θ F - höhere Glasübergangstemperaturen (Abb. 53). Die DSC-

Diagramme von BGG-N444 \ominus , BGG-N444 \ominus F, BGG-N333 \ominus , BGG-N333 \ominus F, BGG-N444-4-N444 und BGG-N333-4-N333 zeigten thermische Zersetzung bei Erhitzen auf 200 °C und wurden durch die hohen Massendifferenzen bestätigt.

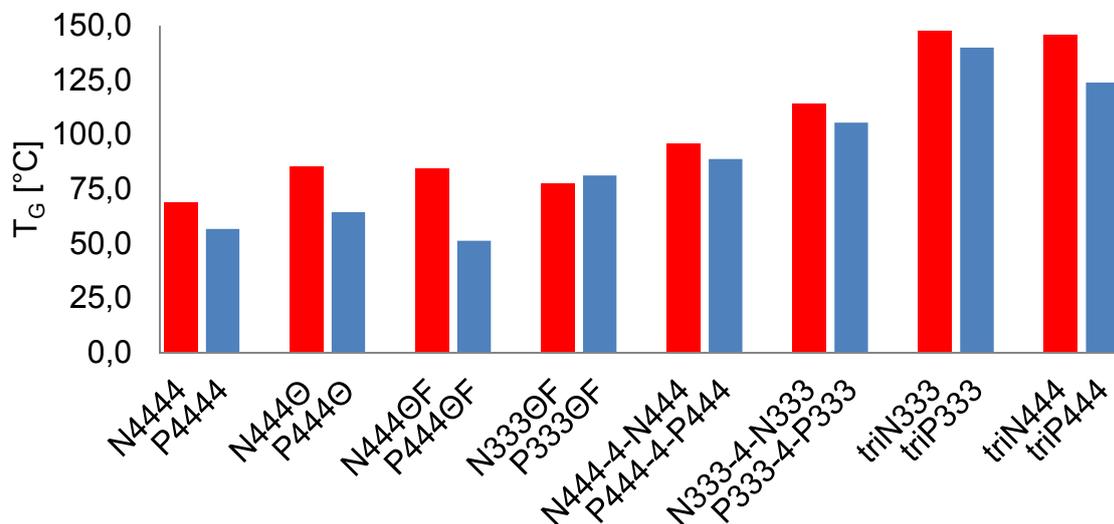


Abb. 53: Vergleich der Ammonium-basierten- (rot) mit den Phosphonium-basierten (blau) ILs und LLES

In der Zusammenfassung lagen alle Ionische Flüssigkeiten und LLES bei Raumtemperatur als feste, amorphe Stoffe mit Glasübergangstemperaturen zwischen 40.5 und 147.8 °C vor. Alle Salze mit einem Monokation hatten einen Schmelzpunkt unter 100 °C und fielen somit in die Definition Ionischer Flüssigkeiten. Di- und Tri-kationen-basierte Substanzen wiesen in der Regel höhere Glasübergangstemperaturen auf als Monokationen, da eine höhere Anzahl von Ladungen zu größeren Anziehungskräften zwischen den Ionen führt. Eine Korrelation zwischen der Größe des Gegenions und der Glasübergangstemperatur innerhalb der Alkyl- und Benzyl-Serie konnte jedoch nicht bestätigt werden.

3.2.8 Röntgen-Pulverdiffraktometrie-Ergebnisse

In den Röntgen-Pulverdiffraktogrammen der Ionischen Flüssigkeiten und LLES wurden keine Reflexe detektiert, die auf eine kristalline Struktur hinwiesen (Daten nicht gezeigt). Somit lagen alle untersuchten Substanzen als amorphe Feststoffe vor. Allerdings wurde für die IL BGG-P4441 als einzige Verbindung eine Rekristallisation während der Bestimmung der dynamischen Dampfsorption (DVS) (3.2.12) beobachtet. In Kapitel 3.2.14 wird näher auf die Struktur der kristallinen IL BGG-P4441 eingegangen.

3.2.9 Bestimmung der Auflösungsrate *J*

Ein wichtiger Parameter in der Applikation eines Wirkstoffes ist die Geschwindigkeit seiner Auflösung. In Kapitel 3.1.8 konnte gezeigt werden, dass die IL eine über 700-fach schnellere Auflösungsrate besaß als die der FS.

In diesem Kapitel wurde daher der Einfluss des Gegenions auf die Auflösungsraten *J* der Ionischen Flüssigkeiten und LLES untersucht (Abb. 54) und folgende Ergebnisse erhalten:

- Alle untersuchten Substanzen lösten sich im Vergleich zu der FS signifikant schneller.
- Die Ionischen Flüssigkeiten der BGG-Alkyl-Serie zeigten bis auf die Ausnahme P4446 keine signifikante Änderung der Auflösungsrate im Vergleich zu der in Kapitel 3.1.8 besprochenen IL mit Tetrabutylphosphonium als Kation.
- Die Ionischen Flüssigkeiten der BGG-Benzyl-Serie, der Butyl-Dikationen-Serie und das LLES BGG-triP444 zeigten signifikant niedrigere Auflösungsraten.
- Eine Verkürzung der äußeren Butyl- auf Propyl-Reste bei Di- und Triationen führte zu einem Anstieg der Auflösungsrate vergleichbar mit BGG-P4444.
- Die Ammonium-basierten Ionischen Flüssigkeiten und LLES zeigten für BGG-N444 Θ , BGG-N444 Θ F, BGG-N444-4-N444 und BGG-triN444 signifikant geringere Auflösungsraten und für BGG-N4444, BGG-N333 Θ , BGG-N333 Θ F,

BGG-N333-3-N333 und BGG-triN333 mit der IL vergleichbare Werte (Abb. 55).

Im Allgemeinen ließen sich aus den Ergebnissen folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Je polarer das Gegenion, desto größer ist die Auflösungsrate.
- Eine geringere Abschirmung der Ladung durch Verkürzung der Alkylkette bewirkte eine bessere Hydratation des Kations durch Wassermoleküle und erhöhte somit die Kinetik der Auflösung der Ionischen Flüssigkeit und des LLES.

Mit Hilfe von computergestützten Berechnungen konnte von A. Balk und B. Merget folgender Zusammenhang Gl. (5) aufgestellt werden:

$$J = 0.1134332 - 0.005387 a_{\text{hyd}} - 0.005417 \text{ diameter} + 0.066655 \text{ FCharge} \quad (5)$$

$$R^2 = 0.67$$

J = Auflösungsrate

a_{hyd} = Anzahl hydrophober Atome

diameter = graphentheoretischer Durchmesser

FCharge = Ladung der Gegenionen

An den Regressionskoeffizienten lässt sich ablesen, dass sich die „Anzahl hydrophober Atome“ (a_{hyd}) und die „Größe der Gegenionen“ (diameter) negativ und sich die „Anzahl der Ladungen“ (FCharge) des Gegenions positiv auf die Auflösungsrate *J* auswirken.

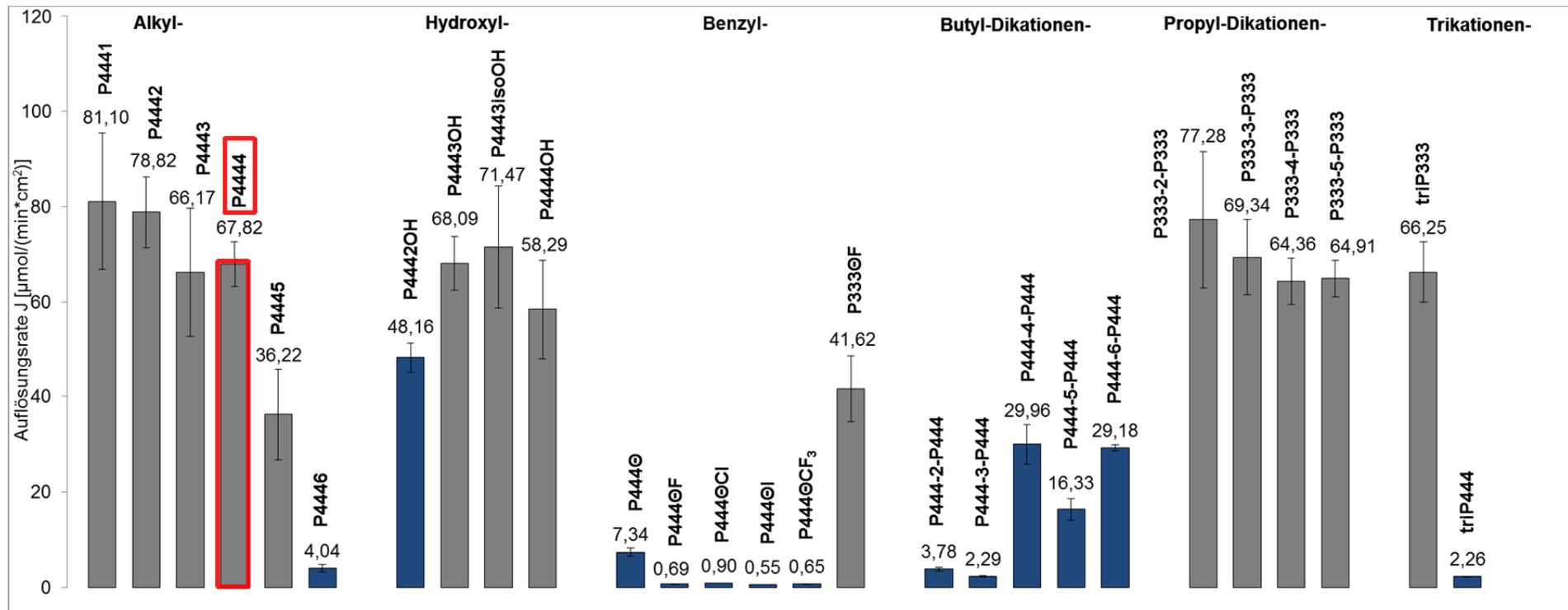


Abb. 54: Auflösungsrate J in $[\mu\text{mol}/(\text{min}\cdot\text{cm}^2)]$ der Phosphonium-basierten ILs- und LLES-Serien. Statistisch signifikante Unterschiede der Auflösungsrate J zu der IL BGG-P4444 sind blau unterlegt.

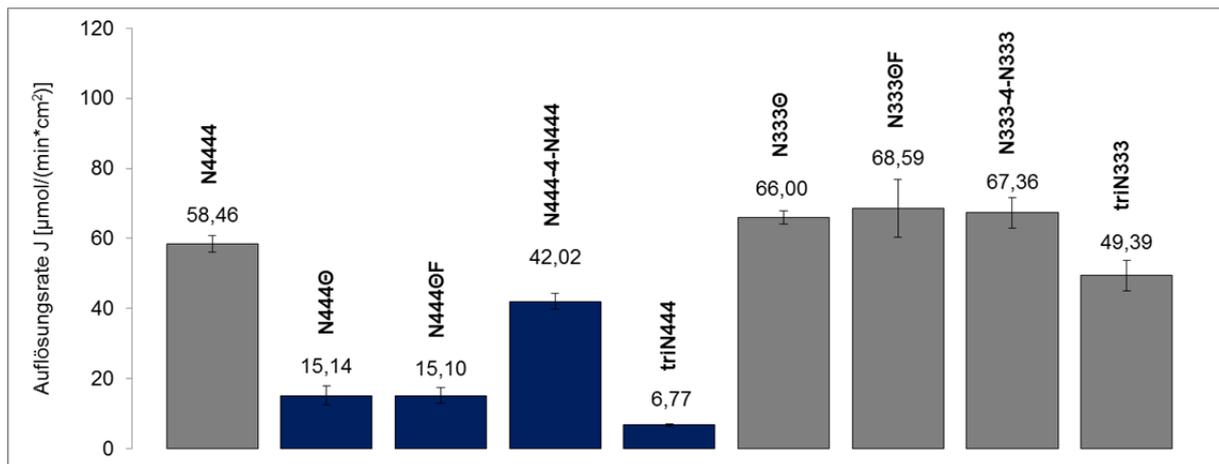


Abb. 55: Auflösungsrate J der Ammonium-basierten ILs und LLEs. Statistisch signifikante Unterschiede der Auflösungsrate J zu der IL BGG-P4444 sind blau unterlegt.

3.2.10 Bestimmung der Übersättigungszeit

Die Dauer der Übersättigung aller untersuchten ILs und LLEs reichte von wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden (Abb. 56). Es konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

- Die Ionischen Flüssigkeiten der BGG-Alkyl-Serie zeigten - bis auf die Ausnahme BGG-P4446 - keine signifikante Verlängerung der Übersättigungsdauer im Vergleich zu der in Kapitel 3.1.10 diskutierten IL mit Tetrabutylphosphonium als Kation.
- Alle ILs der BGG-Benzyl-Serie mit Butyl-Resten und BGG-triP444 zeigten hingegen signifikante Verlängerungen der Übersättigungsdauer.
- Eine Verkürzung der Alkylkette von Butyl- auf Propyl-Reste reduzierte hingegen die Dauer deutlich, sodass dann kein signifikanter Unterschied zu der IL BGG-P4444 beobachtet wurde.
- Die ILs der BGG-Butyl-Dikationen zeigten in der Reihenfolge der Phosphonium-Kationen P444-2-P444, P444-3-P444 und P444-4-P444 signifikante Verlängerungen der Übersättigungsdauer.
- Eine weitere Verlängerung der Verbindungskette auf P444-5-P444 und P444-6-P444 führte zu keiner weiteren Verlängerung der Übersättigungsdauer verglichen mit der IL BGG-P4444.
- Eine Verkürzung der äußeren Alkylketten von Butyl- zu Propyl-Substitution in der Dikationen-, der Trikationen- und der Benzyl-Serie führte - bis auf die

Ausnahme P333-4-P333 - zu einer deutlichen Reduzierung der Übersättigungszeit und somit zu keinem signifikantem Unterschied zu der IL BGG-P4444.

- Die Einführung einer endständigen Hydroxylgruppe steigerte die Dauer der Übersättigung deutlich, die Einführung einer verzweigten Kette (wie bei P4443isoOH) hatte keinen Effekt.

Für fünf der neun Ammonium-basierten ILs und LLES konnte die Dauer der Übersättigung bestimmt werden. Eine signifikante Verlängerung wurde für BGG-N444-4-N444, -triN444, -N333-4-N333 und -triN33 beobachtet, jedoch nicht für die IL BGG-N4444 (Abb. 57).

Aus den Ergebnissen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Je größer die Lipophilie des Gegenions ist, desto länger bleibt das übersättigte, metastabile System bestehen.
- Die Dauer der Übersättigung wird durch eine Abschirmung der Ladung durch sterisch anspruchsvolle, apolare Alkylreste positiv beeinflusst.

In Kapitel 3.1.10 wurde der Mechanismus der Übersättigung der IL BGG-P4444 beschrieben. Das sterisch anspruchsvolle TBP-Kation lagerte sich in die Molekülaggregate (Cluster) ein, verhinderte die Protonierung des BGG-Moleküls und somit die Präzipitation als FS. Das Gegenion blieb in Lösung, während die FS auskristallisierte.

Auffallend sind die geringere kinetischen Löslichkeit und die signifikant verlängerten Übersättigungszeiten bei Substanzen mit lipophilen Kationen (Bsp. BGG-P4440I).

Mit folgender Hypothese könnte man die Beobachtung erklären:

Die polaren Kationen können durch die Wassermoleküle besser hydratisiert werden. Daher zeigen ILs und LLEs basierend auf polaren Kationen größere Auflösraten und eine höhere kinetische Löslichkeit, denn ein kleineres, polares Kation kann sich größenbedingt besser an der negativen Ladung des deprotonierten BGG-Moleküls anlagern und somit die initiale Protonierung verhindern. Daher treten die ersten Präzipitate erst bei höheren Konzentrationen auf (höhere kinetische Löslichkeit). Sobald jedoch die Kationen vollständig von Wassermolekülen umhüllt sind, kommt es

zu einer Trennung der Ionenpaare und damit findet die Protonierung des BGG-Moleküls zur FS statt.

Dass Ionen strukturbildende (kosmotrope) und –brechende (chaotrope) Einflüsse auf die Hydrathülle von Makromolekülen (Bsp. Proteinen) haben, wird in der Literatur in der Hofmeister-Reihe beschrieben.^[75, 76] Hofmeister beschrieb 1888 die proteinfällende Wirkung von Salzen. Die chaotropen Eigenschaften von Kationen auf Proteine nahmen in folgender Reihenfolge zu:



Die Kationen auf der linken Seite besitzen kosmotrope Eigenschaften, das heißt sie erhöhen die hydrophoben Effekte und intermolekularen Wechselwirkungen der Proteine in wässrigen Lösungen. Die Proteinaggregation wird gesteigert und die Proteine präzipitieren („Aussalzen“). Die Kationen der rechten Seiten besitzen chaotrope Eigenschaften, das heißt sie erhöhen die Löslichkeit in Wasser durch Verminderung hydrophober Effekte („Einsalzen“). An dieser Reihe fällt auf, dass die chaotropen Eigenschaften mit zunehmender Größe des Kations steigen. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist die Anlagerung der lipophileren Ionen an hydrophobe Moleküloberflächen und die dadurch induzierte Polarität, die eine verbesserte Hydratation ermöglicht. Allerdings ist der Mechanismus noch nicht vollständig verstanden worden.^[76]

Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den hier erhaltenen Ergebnissen. Eine höhere Lipophilie des Kations behindert die Solvatisierung der Kationen durch die Wassermoleküle und verschlechtert somit die Trennung des Ionenpaars. Das größere, lipophilere Gegenion schirmt die Ladung zwar weniger gut ab und daher tritt die initiale Präzipitation früher auf (geringere kinetische Löslichkeit), allerdings ist die Ausbildung einer vollständig umhüllenden Solvathülle um das Gegenion erschwert. Das große Gegenion könnte sich somit an die Anionen-Moleküloberfläche anlagern, die Aggregation zwischen den BGG-Molekülen erschweren, eine gewisse Polarität induzieren und vor allem die Protonierung zu FS verzögern. Die Verdrängung des Gegenions ist ein kinetisch kontrollierter Prozess, der zur Stabilisierung des metastabilen Zustandes beiträgt.

Dies wird am Beispiel der Ionischen Flüssigkeit BGG-P444O1 deutlich, die über eine mittlere kinetische Löslichkeit von nur 0.615 mM und eine Übersättigungsdauer von

229 min verfügt, im Vergleich zu der IL BGG-P4444 mit einer mittleren kinetischen Löslichkeit von 5.66 mM und einer Übersättigungsdauer von nur 14 min.

Außerdem wirkte sich eine endständige Hydroxylgruppe positiv auf die Übersättigung aus. Dies könnte an einer verstärkten Wechselwirkung mit den H-Brücken-Akzeptoren des BGG-Moleküls liegen. Aus Kapitel 3.1.4 ist die besondere Bedeutung der Wasserstoffbrücke zu dem Pyrazol-Ring des BGG-Moleküls bekannt. Eine Verlängerung der Alkylkette mit der endständigen Hydroxylgruppe könnte eine Verbesserung der intermolekularen Wechselwirkung der Hydroxylgruppe mit der Pyrazolgruppe zur Folge haben und somit die drastische Verlängerung der Übersättigungszeit für die IL mit dem Kation P4444OH erklären.

Mit Hilfe von computergestützten Berechnungen konnte von A. Balk und B. Merget folgender Zusammenhang Gl. (6) zwischen der Übersättigungsdauer und der Auflösungsrate J aufgestellt werden:

$$\begin{aligned} \text{Übersättigungszeit} &= - 63.822 - 32.834 \log (J) \\ R^2 &= 0.66 \end{aligned} \tag{6}$$

Anhand der Regressionskoeffizienten wurde ersichtlich, dass die Dauer der Übersättigung in negativer Korrelation zu der Auflösungsrate J stand, d. h. Substanzen mit einer geringen Auflösungsrate zeigten eine längere Übersättigungsdauer. Diese Beobachtung konnte durch Echtzeit-Experimente bestätigt werden (siehe nächstes Kapitel), was die Gleichung, die einen niedrig prädikativen Charakter hat, stärkt.

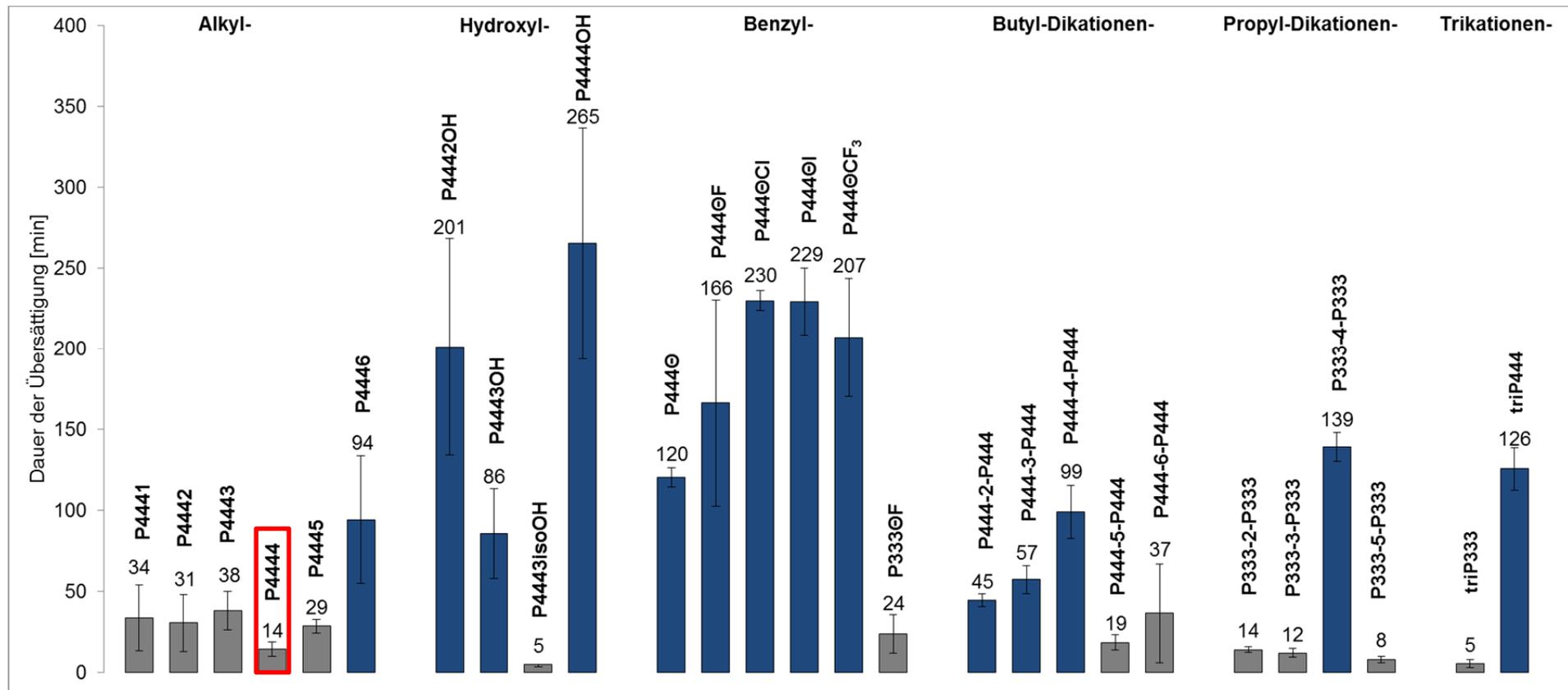


Abb. 56: Dauer der Übersättigung [min] der Phosphonium-basierten ILs und LLES. Statistisch signifikante Unterschiede der Übersättigungszeit zu der IL BGG-P4444 sind blau unterlegt.

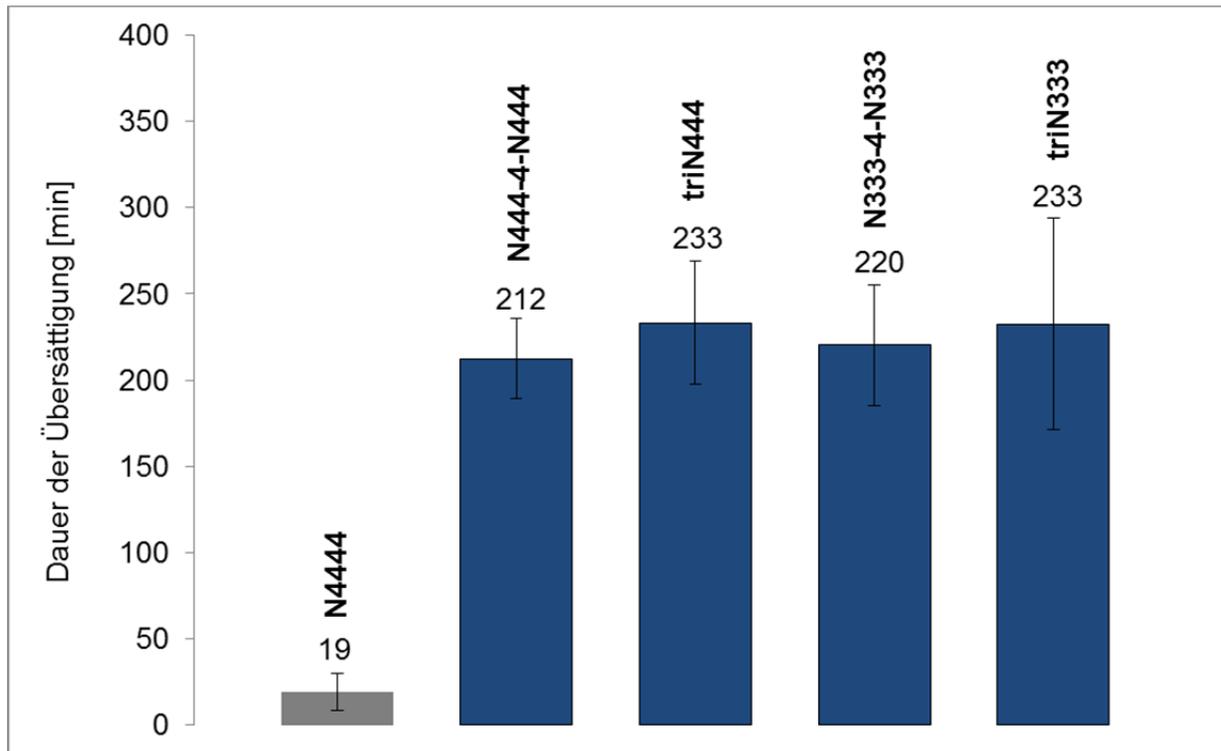


Abb. 57: Dauer der Übersättigung [min] der Ammonium-basierten ILs und LLES. Statistisch signifikante Unterschiede der Übersättigungszeit zu der IL BGG-P4444 sind blau unterlegt.

3.2.11 Bestimmung des 24 h-Wirkstoff-Freisetzungsp Profils mittels Schüttelmethode

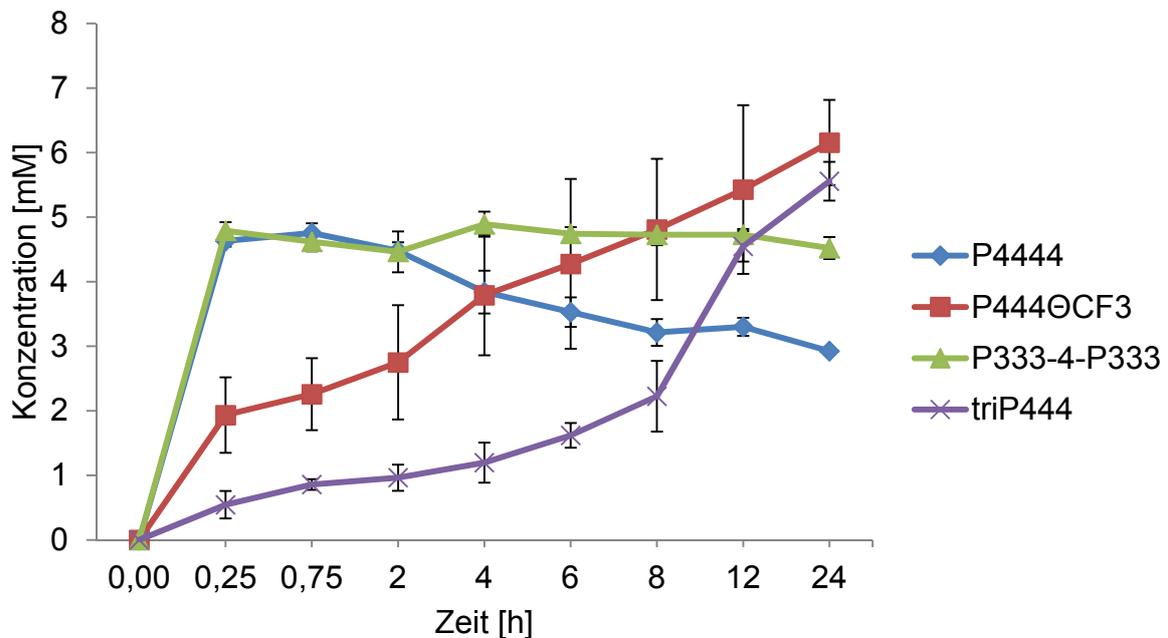


Abb. 58: 24 h-Freisetzungsp Profils von BGG aus ausgewählten ILs und LLES in Pulverform mittels Schüttelmethode (400 rpm) bei 37 °C in PBS-Puffer pH 6.8 bestimmt

Um die Messergebnisse der Sirius-Titrationen mit Echtzeit-Experimenten zu vergleichen, wurde von A. Balk das 24 h-Wirkstoff-Freisetzungsprofil von BGG mittels Schüttelmethode bestimmt. In der Schüttelmethode wird der Feststoff in Pulverform vorgelegt, mit PBS-Puffer pH 6.8 versetzt, geschüttelt und zu verschiedenen Zeitpunkten eine Probe entnommen. Die IL BGG-P4444 zeigte eine rasche Freisetzung nach 15 min (4.63 ± 0.09 mM), jedoch fiel die Konzentration im Laufe von 24 h auf 2.93 ± 0.05 mM ab. Das LLES BGG-P333-4-P333 zeigte eine ähnlich schnelle Freisetzung, allerdings blieb die Konzentration von BGG konstant ($4.46 - 4.89$ mM). Die IL BGG-P444 Θ CF₃ und das LLES BGG-triP444 zeigten eine retardierte Wirkstoff-Freisetzung mit einer Konzentration an BGG von 1.93 ± 0.58 mM bzw. 0.55 ± 0.21 mM nach 25 min und von 6.16 ± 0.66 mM bzw. 5.56 ± 0.30 mM nach 24 h (Abb. 58).

Dieser Versuch bestätigte in Echtzeit die Ergebnisse aus den Sirius-Titrationen, die ein künstliches System darstellen. Die unpolaren Gegenionen P444 Θ CF₃ und triP444 verlangsamten den Auflösungsprozess, aber stabilisierten gleichzeitig den Übersättigungszustand. Die IL BGG-P4444 zeigte eine rasche Auflösung, allerdings brach der metastabile Zustand der Übersättigung nach 1 – 2 h Echtzeit zusammen und BGG fiel als FS aus.

3.2.12 Bestimmung der Wasserdampfsorption

Die Hygroskopizität einer Substanz ist die Eigenschaft Feuchtigkeit aus der Umgebung aufzunehmen. Die oberflächliche Adsorption und die Absorption (Aufnahme) von Wassermolekülen spielen eine wichtige Rolle für die Stabilität, die Fließeigenschaft, die Feuchte, die Auflösung und die Kompressibilität von Wirk- und Hilfsstoffen.^[77] Kristalline Feststoffe absorbieren in der Regel selten Wasser. Eine Ausnahme stellt die Bildung von kristallinen Hydraten dar. Amorphe oder partiell amorphe Feststoffe können hingegen signifikante Mengen Wasser aufnehmen, da aufgrund der „molekularen Unordnung“ eine Penetration in den Feststoff, ein Quellen oder ein Lösen möglich ist.^[78]

Im Europäischen Arzneibuch 8.0 wird die Hygroskopizität durch 24 h Lagerung entweder in einem Exsikkator bei 25 °C, der eine gesättigte Lösung von Ammoniumchlorid oder Ammoniumsulfat enthält, oder in einem Klimaschrank bei

25 +/- 1 °C und 80 +/- 2 % relativer Feuchte (rF) bestimmt. Dazu wird die prozentuale Massenzunahme gravimetrisch ermittelt und nach dem Arzneibuch folgendermaßen bewertet (Tab. 19).

Tab. 19: Einstufung der Hygroskopizität nach Ph. Eur. 8.0.^[79]

Massenzunahme in [%]	Einstufung
mind. 15	sehr hygroskopisch
< 15 und ≥ 2	hygroskopisch
< 2 und ≥ 0.02	schwach hygroskopisch

Eine andere Möglichkeit zur gravimetrischen Bestimmung der Wasserdampfsorption ist die Verwendung eines DVS-Gerätes (*dynamic vapor sorption*). Hier wird die Massenzunahme durch inkrementelle Erhöhung der relativen Feuchtigkeit (rF) von 10 % auf 90 % in 10 %- Schritten bestimmt. Diese Messungen wurden von T. Widmer bei der Novartis AG durchgeführt.

Die prozentuale Massenzunahme der Phosphonium-basierten Ionischen Flüssigkeiten und LLES bei 80 % rF sind in Abb. 59 abgebildet. Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Alkyl-Serie:

- In der BGG-Alkyl-Serie wurde für die IL BGG-P4441 eine Rekristallisation ab 50 % rF beobachtet, bei 80 % rF betrug die Massenzunahme nur 5 % und wurde aufgrund der Kristallinität aus Abb. 59 ausgeschlossen.
- Mit Verlängerung einer Alkylkette sank die prozentuale Wasserversorption von 16 % bei BGG-P4442 auf unter 6 % bei BGG-P4446.

Hydroxyl-Serie:

- Die Werte für die BGG-Hydroxyl-Serie lagen zwischen 9 % und 13 % und somit in einem ähnlichen Bereich wie die der IL BGG-P4444.

Benzyl-Serie:

- Die Substitution einer Alkylkette durch eine Benzyl-Gruppe reduzierte die Hygroskopizität der BGG-Benzyl-Serie deutlich auf Werte unter 10 % mit Ausnahme von BGG-P3330F.

Dikationen- und Trikationen-Serie:

- In der BGG-Butyl-Dikationen-Serie betrug die Massenzunahme zwischen 8 – 11 %.
- Eine Verkürzung der Alkylkette von Butyl- auf Propyl-Reste erhöhte stark die Hygroskopizität auf Werte zwischen 13 % für BGG-P333-2-P333 und 17 % für BGG-P333-5-P333.
- Diese Beobachtungen wurden durch den direkten Vergleich der ILs BGG-P444ØF (6 %) mit BGG-P333ØF (11 %) und LLES BGG-triN444 (9 %) mit BGG-triN333 (13 %) bestätigt.

Ammonium-Serie:

- Die Ammonium-basierten ILs und LLES (Abb. 60) zeigten ähnliche Korrelationen zwischen Struktur und Hygroskopizität wie die Phosphonium-basierten ILs und LLES.

Mit Hilfe von computergestützten Berechnungen konnte von A. Balk und B. Merget folgender Zusammenhang Gl. (7) für die Wassersorption aufgestellt werden:

$$90 \% \text{ Wassersorption} = 22.8540 - 1.2762 a_{\text{hyd}} + 15.10333 \text{ FCharge} \quad (7)$$

$$R^2 = 0.55$$

a_{hyd} = Anzahl hydrophober Atome

FCharge = Ladung der Gegenionen

Obwohl mit $R^2 = 0.55$ die Korrelation sehr schwach ist, verdeutlicht sie den Einfluss der Lipophilie und Ladung der Kationen auf die Hygroskopizität. Erwartungsgemäß senkten eine höhere Anzahl hydrophober Gruppen die Wassersorption, während eine höhere Anzahl an Ladungen diese erhöhte. Alle untersuchten Substanzen sind als hygroskopisch bzw. sehr hygroskopisch einzustufen, teilweise zerfließen diese auch.

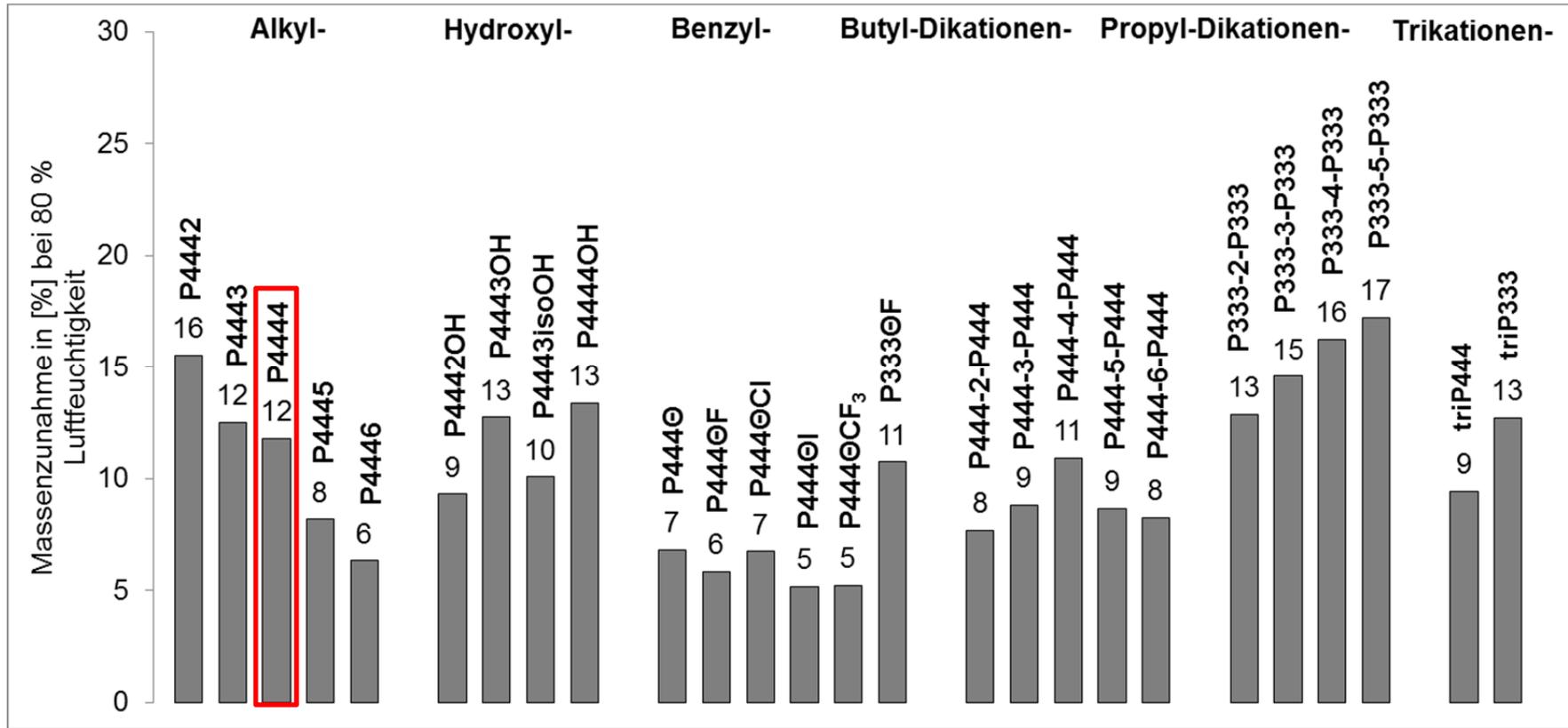


Abb. 59: Bestimmung der Wasserdampfsorption der Phosphonium-basierten ILs und LLES. Relative Massenzunahme der Substanzen bei Lagerung unter 80 % Luftfeuchtigkeit

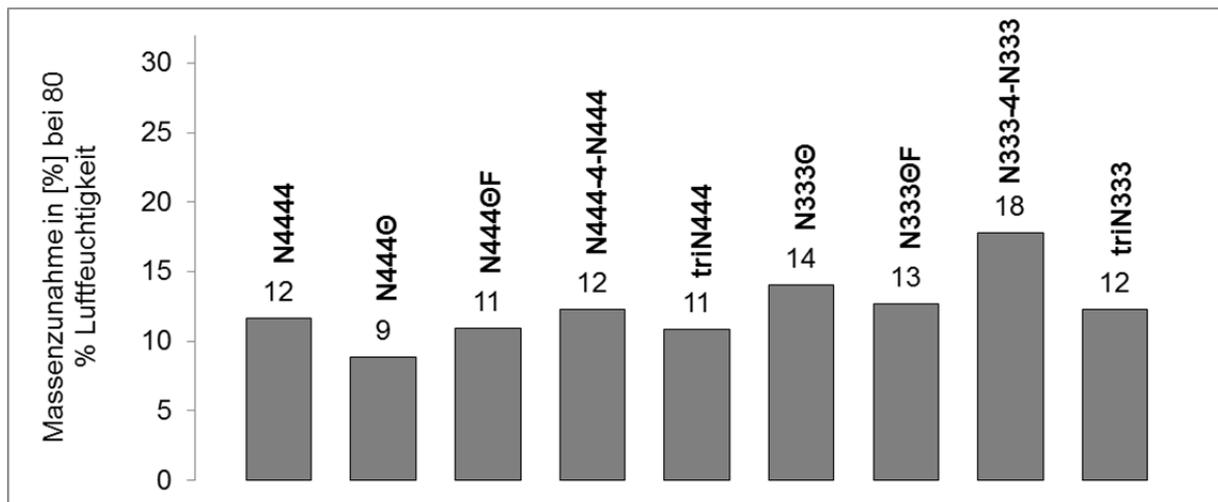


Abb. 60: Bestimmung der Wasserdampfsorption der Ammonium-basierten ILs und LLES. Relative Massenzunahme der Substanzen bei Lagerung unter 80 % Luftfeuchtigkeit

3.2.13 Untersuchungen des Aggregationsverhaltens in Lösung mittels NMR-Spektroskopie

Das Aggregationsverhalten der IL BGG-P4444 wurde im Kapitel 3.1.12 beschrieben. Um die signifikanten Unterschiede der ILs und LLES in der Übersättigungsdauer zu erklären, wurden für einige ausgewählte Substanzen konzentrationsabhängige ^1H -NMR-Spektren (*aggregation assay*) durchgeführt. In Abb. 61 ist die Differenz Δ der chemischen Verschiebung δ [ppm] der Protonensignale einer 0.125 mM und 8 mM Konzentration der ILs BGG-P4445, BGG-P4446, BGG-P444⊖F, BGG-P4442OH und BGG-P4443OH im Vergleich zu der IL BGG-P4444 abgebildet. Von den korrespondierenden Phosphonium-Kationen wurde nur das Protonensignal der endständigen Methylgruppe H-4^{'''} abgebildet, da dieses Signal am stärksten beeinflusst wurde.

Die Protonensignale zeigten für alle untersuchten Substanzen eine ähnliche Beeinflussung in ihrer Änderung der chemischen Verschiebung ($\Delta\delta$). Am stärksten werden die Protonensignale H-4' und H-5 (rot), gefolgt von H-8 und H-10 (orange), H-9 und H-6' (gelb), H-5' (hellgrün) und am schwächsten das Signal der Methansulfonamidgruppe H-3^{''} (grün) und die endständige Methylgruppe H-4^{'''} (grün) des Gegenions beeinflusst.

Bei Betrachtung der gesamten Daten konnte jedoch keine Korrelation zwischen Übersättigungsdauer und $\Delta\delta$ ermittelt werden. Jedoch sprechen die Daten für ein

ähnliches Aggregationsmuster der BGG-Moleküle wie bei der IL BGG-P4444 (Kapitel 3.1.12).

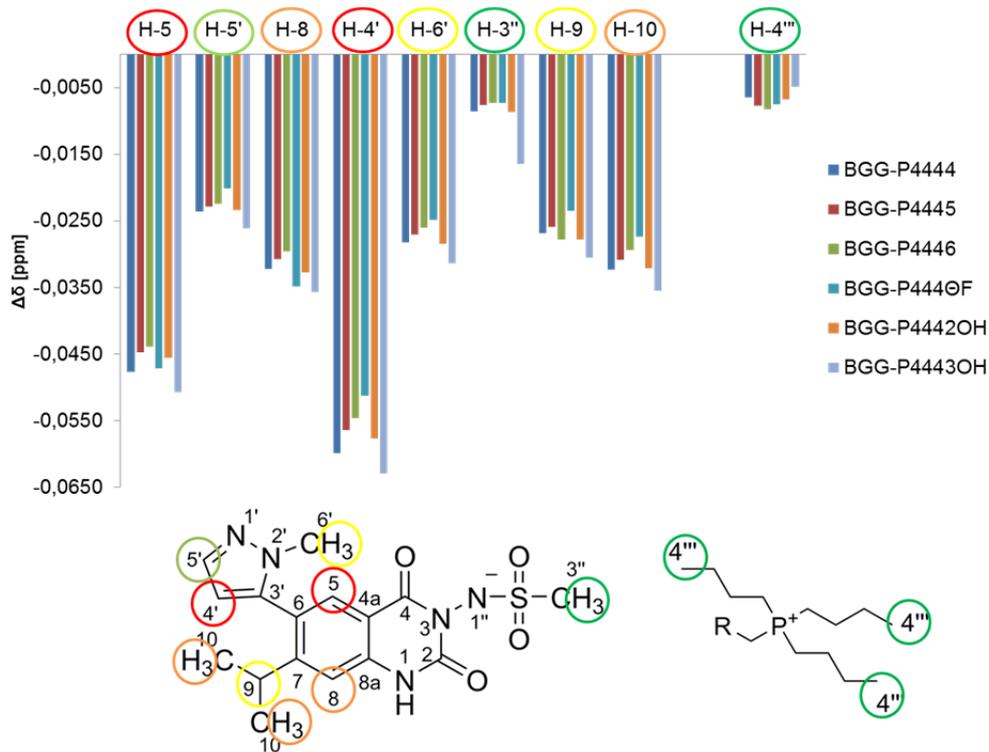


Abb. 61: $\Delta\delta$ der chemischen Verschiebung einer 0.125 mM Lösung im Vergleich zu einer 8 mM Lösung der ILs in gepuffertem D_2O (pH 7.4)

3.2.14 Einkristallstrukturanalyse der kristallinen Form von BGG-P4441

Im Rahmen der Bestimmung der Wassersorption mittels DVS wurde für die IL BGG-P4441 eine Rekristallisation beobachtet. Diese Kristalle eigneten sich jedoch nicht für eine Einkristallstrukturanalyse mittels Röntgendiffraktion, da die Präzipitate mikrokristallin vorlagen. Um größere Kristalle zu züchten, wurde eine wässrige Lösung (ca. 10 mM) der IL BGG-P4441 bei 4 °C gelagert und das Wasser durch langsame Verdunstung entfernt. Es bildeten sich dünne Nadeln, die in einer klebrigen, amorphen Substanz eingebettet waren.

Die Einkristallstrukturanalyse der dünnen, kristallinen Nadeln wurde von D. Schmidt mittels Röntgendiffraktion bestimmt. In Abb. 62 ist auf der linken Seite die kleinste asymmetrische Einheit abgebildet. Anhand der Daten konnte gezeigt werden, dass sich das P4441-Gegenion senkrecht zu dem aromatischen Grundgerüst des

deprotonierten BGG-Moleküls (B) anordnete und sich in der Kristallstruktur ein FS-Molekül (A) befand. Interessanterweise bildete das Wasserstoffatom H-1 des unsubstituierten Stickstoffes des Chinazolin-2,4-dion-Rings der FS (A) eine Wasserstoffbrücke zu der deprotonierten Sulfonamidgruppe des BGG-Moleküls (B). Unter Ausblendung des P4441-Gegenions wurde ersichtlich, dass die FS-Moleküle (A) insgesamt drei Wasserstoffbrücken ausbildeten (rechts in Abb. 62).

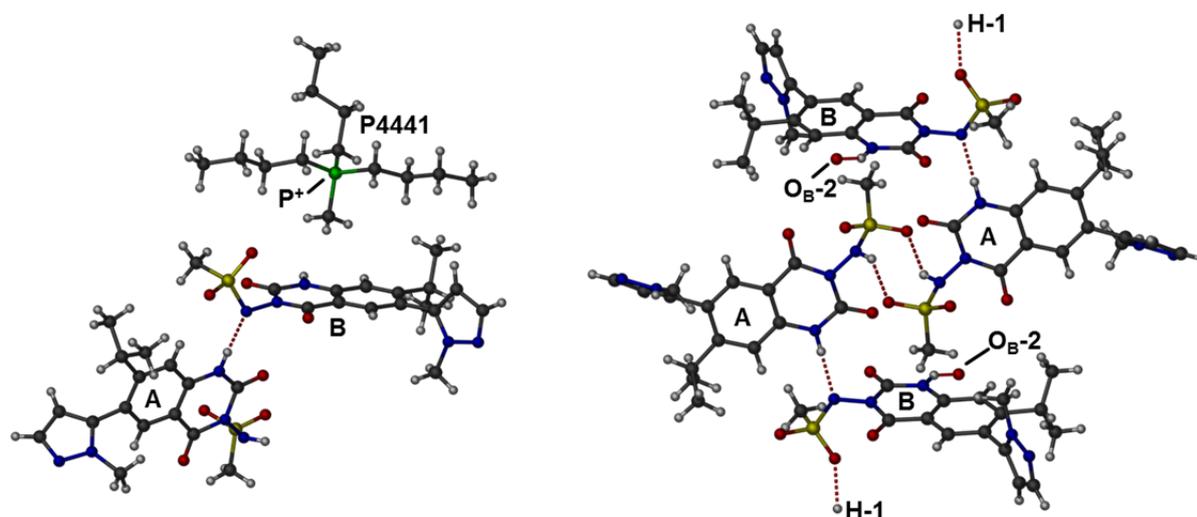


Abb. 62: Ausschnitt aus der Kristallstruktur von BGG-P4441. Links ist die kleinste asymmetrische Einheit abgebildet und rechts die Darstellung ohne P4441-Gegenionen. Die Wasserstoffbrücken sind rot gestrichelt dargestellt

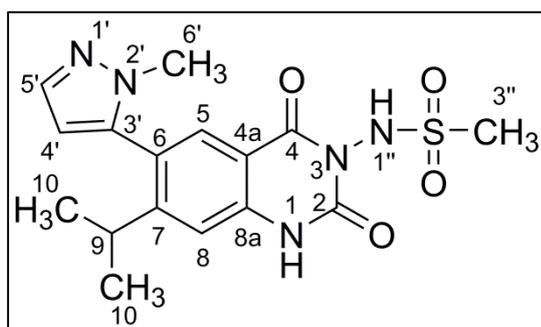


Abb. 63: Struktur der FS

Neben der Wasserstoffbrücke der FS von H-1 zu der deprotonierten Sulfonamid-Gruppe des Moleküls (B) bildeten sich durch Wasserstoffbrücken der protonierten Sulfonamidgruppen Dimere aus zwei FS-Molekülen (A), während sich die deprotonierten BGG-Moleküle (B) senkrecht oberhalb und unterhalb zu diesen Dimeren anordneten. Die deprotonierten BGG-Moleküle zeigten ebenfalls drei Wasserstoffbrücken. Das Wasserstoffatom H-1 des unsubstituierten Stickstoffes des Chinazolin-2,4-dion-Rings bildete jeweils eine Wasserstoffbrücke zu dem Sauerstoff der Sulfonamidgruppe eines weiteren deprotonierten BGG-Moleküls (B) und mit dem

Sauerstoff der Sulfonamidgruppe zu dem Wasserstoffatom H-1 eines anderen deprotonierten BGG-Moleküls (B).

In Abb. 64 ist die Struktur des Kristallgitters aus Gründen der Übersichtlichkeit stark vereinfacht dargestellt. Die BGG-Moleküle wurden auf das aromatische Grundgerüst reduziert, die Butyl-Reste des P4441-Gegenions ausgeblendet und die Elementarzelle umrahmt. Die P4441-Gegenionen ordneten sich mit dem kurzen Methylrest in senkrechter Richtung zu dem aromatischen Grundgerüst der deprotonierten BGG-Molekülen (B) an. Die Schicht aus der alternierenden Anordnung von deprotonierten BGG-Molekülen (B) und P4441-Gegenionen wurde durch eine Schicht aus FS-Molekülen (A) unterbrochen, die eine Dimer-Struktur ausbildeten.

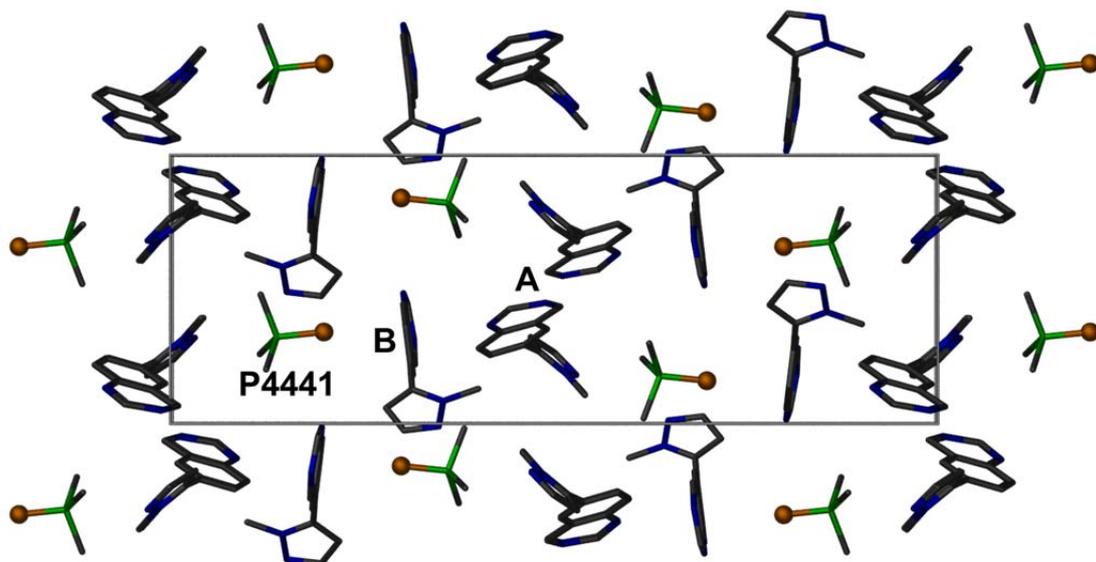


Abb. 64: Vereinfachte Darstellung des Kristallgitters von BGG-P4441 durch Reduzierung auf das aromatische Grundgerüst der BGG-Moleküle und Ausblendung der Butyl-Reste von P4441. Der umrahmte Bereich kennzeichnet die Elementarzelle

Die Kristallstruktur der kristallinen Form der IL BGG-P4441 verdeutlichte den starken Einfluss der Wasserstoffbrücken in der Ausbildung eines Kristallgitters.

Durch eine Vergrößerung des Gegenions von P4441 auf P4442 um eine Methylengruppe wurde innerhalb der DVS-Messungen keine Rekristallisation beobachtet. Eine Vergrößerung des Gegenions verhinderte somit die Ausbildung eines stabilen Kristallgitters. Damit kann folgende Schlussfolgerung gezogen werden:

Je kleiner das Gegenion, desto wahrscheinlicher ist die Ausbildung eines kristallinen Gitters und somit die Gefahr einer Rekristallisation.

Die Größe des Gegenions hat somit einen Einfluss auf die Stabilität des amorphen Status der Ionischen Flüssigkeiten und der LLES.

3.2.15 Beurteilung der Stabilität

Die ILs und LLES können als hygroskopische bis sehr hygroskopische Substanzen eingestuft werden. Die IL BGG-P4444 bildete an Luft innerhalb weniger Stunden eine zähe Flüssigkeit und zählt somit nach dem Europäischen Arzneibuch zur Klasse der zerfließlichen Substanzen. Die Lagerung erfolgte daher lichtgeschützt i. Vak. über Kieselgel. Unter diesen Lagerbedingungen wurde nach 1,5 Jahren weder Zersetzung noch Abbauprodukte der IL BGG-P4444 mittels NMR-Spektroskopie beobachtet (Abb. 65). Eine Übersicht der chemischen Stabilität von Ionischen Flüssigkeiten wurde 2009 von Sowmiah *et al.* publiziert.^[80]

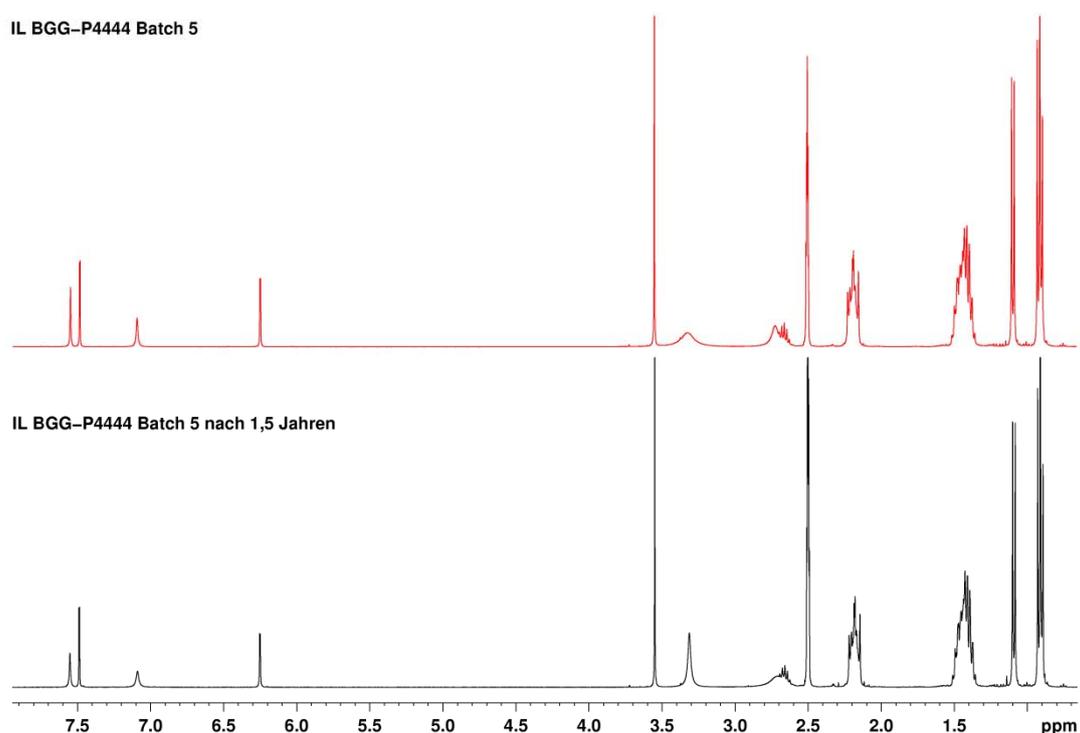


Abb. 65: ¹H-NMR-Spektrum der IL BGG-P4444 1.5 Jahre gelagert (unten) und frisch hergestellt (oben).

Die thermische Stabilität der Phosphonium-Kationen ist in der Regel höher als die der korrespondierenden Ammonium-Kationen.^[81] Die thermische Zersetzung von Ammonium-Kationen und Phosphonium-Kationen kann nach einer (a.) Retro-Menschutkin-Reaktion oder einer (b.) Hofmann-Elimination ablaufen (Abb. 66).^[82]

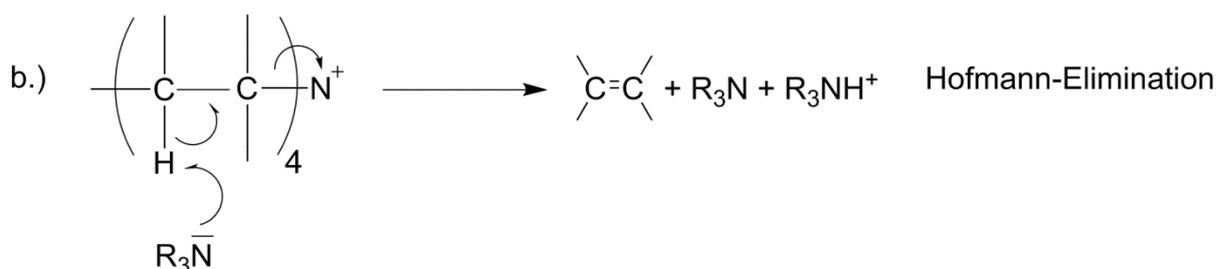
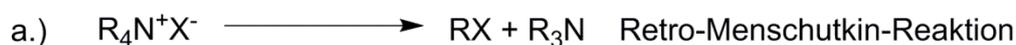


Abb. 66: Thermische Zersetzung quartärer Ammonium- und Phosphonium-Salze
(a.) Retro-Menschutkin-Reaktion und (b.) Hofmann-Elimination

Alle diese Zersetzungsprodukte stellen eine potentielle Gefährdung der Gesundheit dar, vor allem das reaktive tri-Alkyl-Phosphin R_3P . Unter Anwesenheit von O_2 kann es zur Bildung von Phosphinoxiden kommen.^[83]

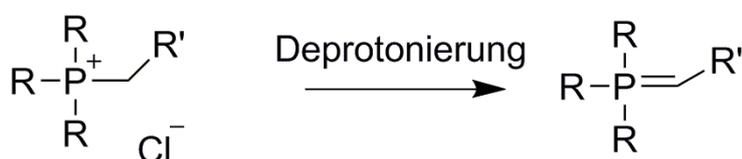


Abb. 67: Bildung eines Phosphorans durch Deprotonierung mittels einer starken Base

Die Bildung eines Phosphorans durch Deprotonierung in Gegenwart stark basischer Grignard-Reagenzien (siehe Abb. 67) konnte nicht bestätigt werden.^[80] Jedoch wurde ein Austausch von Protonen durch Deuterium zu 50 % von den vier P-Methylengruppen innerhalb von $t_{1/2} = 9$ h beobachtet.^[84] Erhöhte Temperaturen beschleunigten den Austausch. Es wird daher vermutet, dass kleine Basen die alpha- CH_2 -Gruppe deprotonieren können, während sterisch anspruchsvolle Basen dazu nicht in der Lage sind. Für das Phosphonium-Salz P444 ONO_2 -Bromid wurde die Kinetik der basischen Zersetzung mit einem Überschuss Natriumhydroxid untersucht.^[85] Die stark elektronenziehende Nitro-Gruppe erhöhte erwartungsgemäß die C-H-Acidität und ermöglichte eine Deprotonierung. Die entstehende

Doppelbindung kann außerdem durch die Nitro-Gruppe über den Benzolring mesomeriestabilisiert werden, daher wurde eine starke Rotfärbung beobachtet. Unter stark basischen Bedingungen bei Verwendung kleiner Basen und erhöhter Temperatur muss von einer Deprotonierung gefolgt von möglichen Zersetzungsprodukten ausgegangen werden.

Bei der Synthese der Ionischen Flüssigkeiten und LLES wurden die Phosphonium- bzw. Ammoniumhalogenid-Salze durch einen Anionenaustausch in ihre Hydroxid-Form umgewandelt. Dabei wurde beobachtet, dass die verdünnten Lösungen stabil waren, solange nicht zur Trockene eingedampft wurde, denn dann kann eine Hofmann-Eliminierung erfolgen. Im Handel sind stabile Tetrabutylphosphoniumhydroxid-Lösungen (40 % m/m) in Wasser erhältlich. Die Herstellung quartärer Phosphoniumhydroxid-Lösungen wurde von Umeno patentiert.^[86] Die Stabilität von wässrigen, verdünnten Mono-Phosphonium-Hydroxid-Lösungen im Basischen kann somit als gut beurteilt werden. Die Stabilität der Dikationen könnte jedoch vom Abstand der zwei Phosphonium-Kationen abhängen. Es ist zu vermuten, dass eine Verkürzung der Verbindungskette zu einer höheren C-H-Acidität der Methylengruppen führt und somit die Reaktivität im Basischen erhöht ist.

Ein weiterer Aspekt der Stabilität ist eine mögliche Rekristallisation der amorphen Substanzen. In den DVS-Messungen konnte nur für die IL BGG-P4441 eine Rekristallisation beobachtet werden, während die übrigen Substanzen nach den Messungen amorph vorlagen (Kapitel 3.2.14). Auch konnte für die IL BGG-P4444 nach 1.5 Jahren Lagerung i. Vak. keine Hinweise auf Rekristallisation mittels XRPD-Messungen gefunden werden. Die Rekristallisation ist somit abhängig von der Größe und der Abschirmung der Ladung des Gegenions.

3.3 Conclusio

In der abschließenden Beurteilung der Formulierung von schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen als Ionische Flüssigkeiten werden die Vor- und Nachteile allgemein und am Beispiel des Wirkstoffes BGG diskutiert.

Ionische Flüssigkeiten sind organische Salze mit einem Schmelzpunkt von unter 100 °C. Die Grundvoraussetzung für eine Salzbildung ist eine Ionisierbarkeit des Wirkstoffes durch eine acide bzw. basische funktionelle Gruppe. Die Gegenionen bestehen aus sterisch anspruchsvollen organischen Ionen, deren intermolekulare Wechselwirkungen durch Abschirmung und Delokalisation der Ladung abgeschwächt werden. Je größer das Gegenion, desto größer ist allerdings auch die molare Masse des Salzes. Bezogen auf den Wirkstoff muss eine größere Masse an Salz eingenommen werden, was einen Nachteil bei höheren Wirkstoffdosen darstellen kann. Aufgrund der Größe des Gegenions ist die Ausbildung eines stabilen Kristallgitters unmöglich, d. h. die Ionischen Flüssigkeiten liegen amorph vor. Amorphe Stoffe zeigen allerdings eine höhere Hygroskopizität als die kristalline Form, da die Wassermoleküle besser in der ungeordneten Struktur absorbiert werden können. Hygroskopische Wirkstoffe verlangen jedoch einen höheren Aufwand in der pharmazeutischen Formulierung und stellen somit einen höheren Kostenfaktor da. Außerdem gestaltet sich die Handhabung und Formulierung von bei Raumtemperatur flüssigen, viskosen Ionischen Flüssigkeiten (RTILs) als schwierig, ein möglicher Lösungsansatz ist die Formulierung in Weichgelatine-Kapseln.

Allerdings zeigen amorphe Stoffe eine deutlich schnellere Auflösungsrate, da im Auflösungsprozess nicht die Gitterenergie aufgewendet werden muss. Das kann einen sehr großen Vorteil darstellen, da eine höhere Auflösungsrate einen schnelleren Wirkungseintritt zu Folge hat. Beispielweise ist in der Therapie der Migräne die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts essentiell. Umgekehrt kann die Auflösungsrate durch die Wahl eines lipophileren Gegenions reduziert werden, so dass eine retardierte Wirkstofffreisetzung ermöglicht wird. Außerdem kann mit Hilfe von lipophilen Gegenionen eine verbesserte Penetrationsfähigkeit des Wirkstoffes durch die Haut erreicht werden (Bsp. Lidocain-Docusat).^[45]

Ein weiterer Vorteil amorpher Ionischer Flüssigkeiten ist das Fehlen von Polymorphie, d. h. es liegen keine unterschiedlichen Kristallmodifikationen eines Wirkstoffes vor. Das Auftreten von unbekanntem, stabileren Kristallmodifikationen kann einen großen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit haben und sogar dazu führen, dass eine Formulierung vom Markt genommen werden muss. Am Beispiel Ritonavir wurde deutlich, mit welchen hohen Kosten das Auftreten einer neuen, stabileren Kristallmodifikation verbunden sein kann.

Jedoch besteht bei amorphen Substanzen die Gefahr einer Rekristallisation und somit ein potentiell stabiles Problem. Ein weiterer Nachteil ist die potentielle Zersetzung der Gegenionen und der Ionischen Flüssigkeiten. Die Synthese der organischen Gegenionen und der Ionischen Flüssigkeiten stellt außerdem einen zusätzlichen Aufwand und Kostenfaktor im Vergleich zu den typischen Gegenionen Natrium oder Chlorid dar. So muss einerseits die Reinheit als auch die Stabilität der Ionischen Flüssigkeit gewährleistet werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Gewährleistung der Sicherheit der verwendeten Gegenionen durch umfangreiche *In-vitro*- und *In-vivo*-Toxizitätstests, in denen Toxizität, Metabolismus und die Toxizität möglicher Abbauprodukte oder Zersetzungsprodukte untersucht werden.

Die untersuchten Ionischen Flüssigkeiten aus dem Wirkstoff BGG lagen amorph vor und zeigten drastisch höhere Auflösungsraten, die jene der FS teilweise um den Faktor 800 übertrafen. Da BGG u.a. in der Therapie der Migräne eingesetzt werden soll, ist ein schnelles Anfluten des Wirkstoffes am Wirkort ein großer Vorteil. Es konnte gezeigt werden, dass die Auflösungsrate abhängig von der Polarität des Gegenions war. Dies kann durch die bessere Hydratisierung polarer Gegenionen durch die Wassermoleküle erklärt werden. Daher wirkten sich die Anzahl der Ladungen positiv auf die Auflösungsrate aus. Die Anzahl der hydrophoben Atome und die Größe der Gegenionen wirkten sich dagegen negativ aus, da die Lipophilie der Gegenionen zunahm. Diese Ergebnisse zeigen, dass in der Entwicklung neuer Ionischer Flüssigkeiten für eine erhöhte Auflösungsrate polare Gegenionen verwendet werden müssen, während eine verzögerte Freisetzung durch die Verwendung lipophiler Gegenionen gewährleistet werden kann.

In den Sirius-Titrations konnte eine signifikante Verlängerung der Übersättigungsdauer der Ionischen Flüssigkeiten bzw. LLES im Vergleich zu der freien Säure und des Kaliumsalzes beobachtet werden. Die Formulierungen als

Ionische Flüssigkeit bzw. als Salz mit einer erniedrigten Gitterenergie (LLES) erlaubten den metastabilen Zustand der Übersättigung über mehrere Stunden in den Sirius-Titrationsen bzw. in Echtzeit über 24 Stunden (Ende des Experiments) aufrechtzuerhalten. Im Allgemeinen wurde beobachtet, dass die Dauer der Übersättigung von der Lipophilie des Gegenions abhängig war. Je lipophiler das Gegenion, desto länger war die Übersättigungsdauer. Begründet wurde diese Beobachtung durch eine Aggregatbildung des Wirkstoffes und der Gegenionen, welche zu einer Verzögerung der Protonierung des deprotonierten BGG-Moleküls zu der unpolaren FS führte. Allerdings reduzierte sich durch Verwendung lipophiler Gegenionen die Auflösungsrate. Daher muss in der Entwicklung Ionischer Flüssigkeiten das zu erreichende Ziel genau definiert werden. Da die Dauer der Übersättigung in einem geschlossenen System bestimmt wurde, ist die Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit unklar. *In-vivo*-Studien müssen folglich zeigen, ob die Dauer der Übersättigung auch in einem dynamischen System wie dem Verdauungstrakt des Menschen verlängert werden kann und zu einer besseren Bioverfügbarkeit beitragen würde.

Die Verwendung von lipophilen Gegenionen zeigte einen weiteren Vorteil, eine reduzierte Wasserdampfsorption und somit eine geringere Hygroskopizität. Allerdings führte eine höhere Lipophilie des Gegenions zu einer geringeren *In-vitro*-Zellviabilität. Die Darstellung der Ergebnisse in einem Netzdiagramm (Abb. 68) visualisiert anschaulich die Zusammenhänge zwischen der Auflösungsrate J , der Wasserdampfsorption, der Zellviabilität und der Dauer der Übersättigung:

Je polarer das Gegenion der Ionischen Flüssigkeit bzw. LLES, desto höher die Auflösungsrate und geringer die Zelltoxizität, jedoch umso kürzer die Dauer der Übersättigung und größer die Hygroskopizität.

Leider lagen zum Zeitpunkt der Entstehung keine *In-vivo*-Ergebnisse an Ratten zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit der ausgewählten Substanzen BGG-P4444, BGG-P4442OH, BGG-P444-4-P444, BGG-P333-4-P333 und BGG-triP444 vor. Die physikochemischen Eigenschaften sind allerdings vielversprechend. Jedoch müssen vor einer möglichen Anwendung im pharmazeutischen Bereich umfangreiche *In-vivo*-Toxizitätsuntersuchungen durchgeführt werden, bevor diese Gegenionen als mögliche Alternativen zur Formulierung von sehr schlecht wasserlöslichen Säuren angewendet werden können.

In den ersten Stabilitätstests wurde für die Ionische Flüssigkeit BGG-P4444 nach eineinhalb Jahren Lagerung i. Vak. keine Rekristallisation oder Zersetzung beobachtet. Allerdings konnte am Beispiel der IL BGG-P4441 gezeigt werden, dass die Gefahr einer Rekristallisation abhängig von der Größe des Gegenions ist. Die IL BGG-P4441 kristallisierte als einzige Substanz während der Bestimmung der Wasserdampfsorption. Die Einkristallstrukturanalyse zeigte die Einbettung des Kations P4441 in die Kristallstruktur. Dieses Ergebnis verdeutlicht den Einfluss der Größe des Gegenions. Ein kleineres Gegenion erhöht die Wahrscheinlichkeit einer kristallinen Form und somit das Risiko einer Rekristallisation.

Auflösungsrate, Wasserdampfsorption, Zellviabilität und Übersättigungsdauer

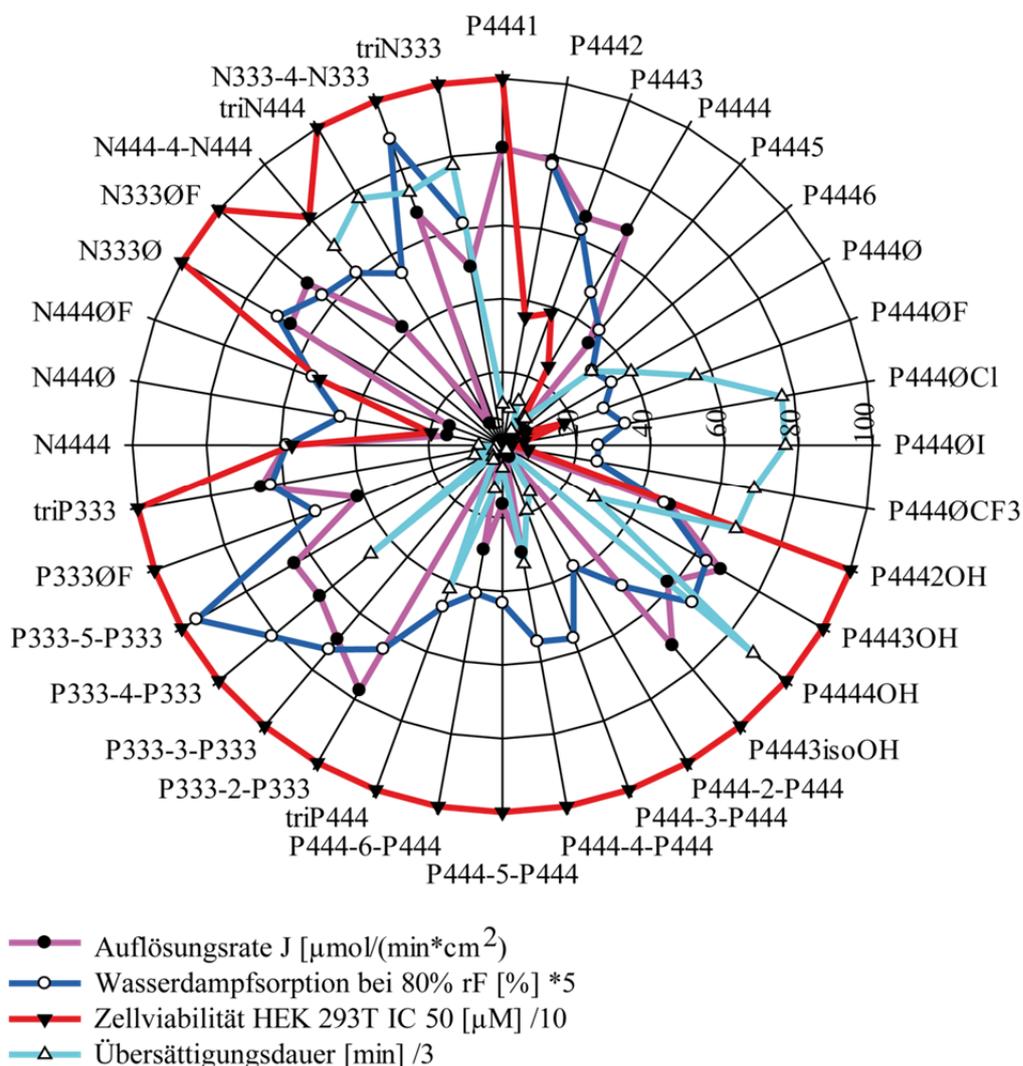


Abb. 68: Auflösungsrate J , Wasserdampfsorption bei 80 %, Zellviabilität und Dauer der Übersättigung aufgetragen in ein Netzdiagramm

In dieser Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass wichtige Parameter der Bioverfügbarkeit von dem Wirkstoff BGG einzig durch die Wahl eines geeigneten Gegenions und die Bildung einer ionischen Flüssigkeit bzw. LLES verbessert werden können. Die Aufstellung einer Bibliothek von neuen Gegenionen sowohl für saure als auch für basische Wirkstoffe wird Gegenstand weiterer Forschungsansätze sein. Mit Hilfe dieser Bibliothek könnte das klassische Salz-Screening-Programm in der pharmazeutischen Industrie erweitert werden und einen alternativen Lösungsansatz für schwer wasserlösliche Wirkstoffe darstellen.

4 Zusammenfassung

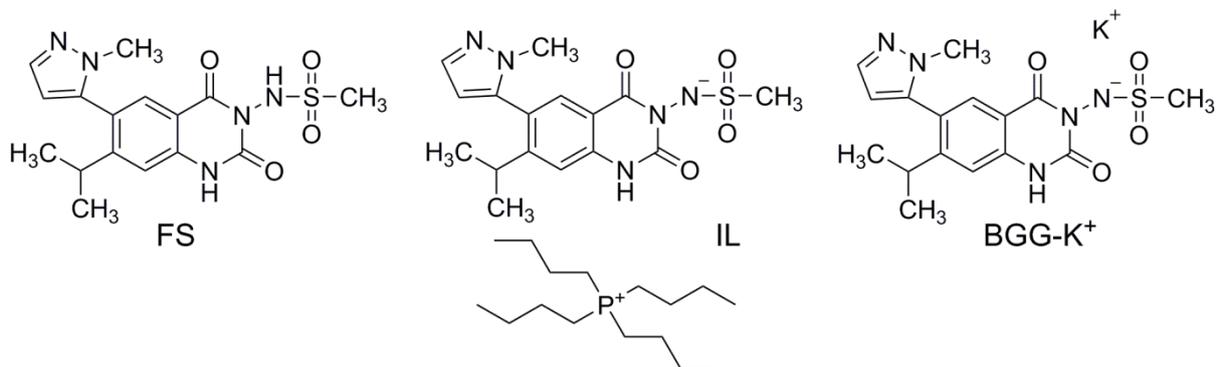


Abb. 69: Übersicht über die Struktur der FS (links), der IL (mittig) und des BGG-K⁺ (rechts) des Arzneistoffes BGG

Ionische Flüssigkeiten (engl. *Ionic Liquids* = IL) sind organische Salze mit einem Schmelzpunkt von unter 100 °C und bieten einen interessanten Ansatz um die orale Bioverfügbarkeit von schlecht wasserlöslichen Arzneistoffen zu verbessern.

Aufgrund seiner schlechten Wasserlöslichkeit wurde aus dem Wirkstoff BGG492 der Novartis AG eine Ionische Flüssigkeit (IL) mit dem sterisch anspruchsvollen Gegenion Tetrabutylphosphonium hergestellt. Die IL ist ein amorpher, glasartiger Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 57 °C. Die freie Säure (FS), das Kaliumsalz (BGG-K⁺) und die IL (siehe Abb. 69) wurden in festem Zustand mittels polarisationsmikroskopischen Aufnahmen, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Röntgenkristallstrukturanalysen, Infrarot-Spektroskopie und Festkörper-NMR-Spektroskopie untersucht.

Der ionische Charakter der IL in festem Zustand konnte mittels Bandenverschiebung der deprotonierten Sulfonamidgruppe im IR-Spektrum bestätigt werden. In der Röntgenkristallstrukturanalyse konnte gezeigt werden, dass sich die Moleküle der FS in Schichten anordneten, in denen jedes Molekül mit vier Nachbarmolekülen über Wasserstoffbrücken verbunden war. Das BGG-K⁺ kristallisierte als Monohydrat. In dieser Kristallstruktur bildeten die Kaliumkationen in der *bc*-Ebene mit den BGG-Anionen ober- und unterhalb Schichten. Im Gegensatz zu der FS waren keine intermolekularen Wasserstoffbrücken zu beobachten. Die ¹⁵N-Festkörper-NMR-Spektren des BGG-K⁺ und der IL zeigten die gleiche chemische Verschiebung für den unsubstituierten Stickstoff N-1' der Pyrazolgruppe und belegten somit

ebenfalls die ionische Struktur der IL im festen Zustand. Die amorphe Struktur der IL wurde mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie und Polarisationsmikroskop bestätigt und eine flüssigkristalline Phase konnte ausgeschlossen werden.

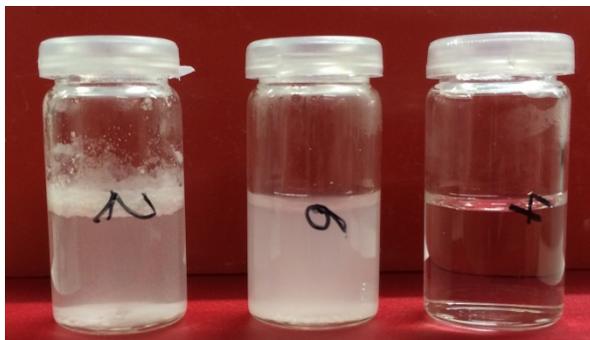


Abb. 70: 10 mM FS (links), BGG- K^+ (mittig) und IL (rechts) in PBS-Puffer pH 6.8 frisch hergestellt

Die IL zeigte im Vergleich zu der FS eine 700-fach schnellere Auflösungsrate J und eine signifikante Verlängerung der Dauer der Übersättigung in wässriger Lösung. Der sprunghafte Anstieg der Konzentration in Lösung („spring“) und die Dauer der Übersättigung („parachute“) wurden mittels photometrischen und potentiometrischen Titrations untersucht.

Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie konnte der Mechanismus der Übersättigung aufgeklärt werden. Das sterisch anspruchsvolle Gegenion Tetrabutylphosphonium verhinderte die Protonierung der deprotonierten Sulfonamidgruppe von BGG. In Lösung kam es zur Bildung von Aggregaten („Cluster“), in die sich das Gegenion teilweise einlagerte. Nach der Protonierung und der Bildung von Kristallisationskeimen präzipitierte die ungeladenen FS und der metastabile Zustand der Übersättigung („parachute“) brach zusammen.

Um den Einfluss der Struktur des Gegenions auf die Auflösungsrate und die Dauer der Übersättigung zu untersuchen, wurden ca. 40 Phosphonium- und Ammonium-Kationen synthetisiert. Die Schmelzpunkte der Phosphonium- und Ammonium-Salze wurden mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) ermittelt. Für das Phosphonium-Salz P3332OH-Bromid konnte eine enantiotrope Umwandlung der Modifikationen mittels temperaturabhängiger XRPD-Messungen bestätigt werden. Die Zelltoxizitäts-Untersuchungen der Phosphonium- und Ammonium-Salze an humanen Leberzellen (HepG2), Nierenzellen (HEK 293T) und murinen Makrophagenzellen (J774.1) zeigten, dass mit höherer Lipophilie die Zelltoxizität zunahm. Polare Kationen zeigten keine Zytotoxizität ($IC_{50} > 1000 \mu M$). Die Zelltoxizität der Ammonium-Salze war im direkten Vergleich mit den Phosphonium-Salzen etwas geringer.

Die synthetisierten Phosphonium- und Ammonium-Salze, die als Chloride-, Bromide- und Iodide vorlagen, wurden durch Anionenaustausch in Hydroxide umgewandelt.

Die Ionischen Flüssigkeiten wurden in einer Säure-Base-Reaktion mit der freien Säure des BGG-Moleküls und den Hydroxiden hergestellt. Der ionische Charakter konnte mittels Bandenverschiebung der deprotonierten Sulfonamidgruppe im IR-Spektrum bestätigt werden.

Die Substanzen waren amorph (XRPD) und die Glasübergangstemperaturen (DSC) bewegten sich für die Mono-Kationen im Bereich zwischen 40 °C – 97 °C, für Dikationen 81 °C - 124 °C und für Triationen 124 °C - 148 °C. Damit erfüllten einige Substanzen die Definition einer Ionischen Flüssigkeit nicht (Smp. < 100 °C) und wurden daher als Niedrig-Gitter-Enthalpie-Salze (*low lattice enthalpy salt* = LLES) bezeichnet. Die ILs und LLES zeigten signifikante Unterschiede in der Auflösungsrate J , der Übersättigungszeit und der Wasserdampfsorption.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass allein durch die Auswahl des Gegenions wichtige Parameter für die orale Bioverfügbarkeit gesteuert werden können. Durch diesen Ansatz war es möglich, aus dem sehr schlecht wasserlöslichen Arzneistoff BGG492 Ionische Flüssigkeiten bzw. LLES herzustellen, die sich drastisch schneller auflösten und teilweise über mehrere Stunden übersättigte Lösungen bildeten. Insgesamt zeigte sich, dass durch eine Zunahme der Polarität des Gegenions eine größere Auflösungsrate J und eine geringere Zelltoxizität erzielt werden konnten. Jedoch verringerte sich dadurch die Dauer der Übersättigung in Lösung und erhöhte die Hygroskopizität der ILs und LLES.

5 Summary

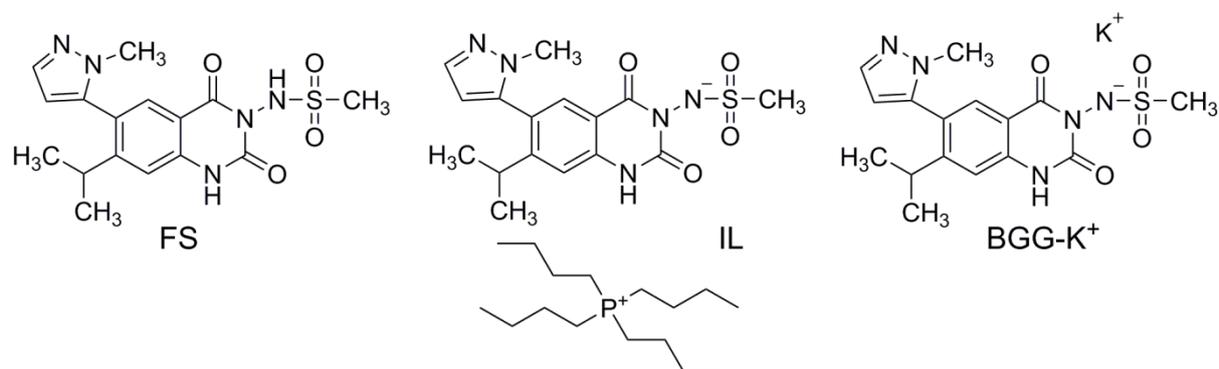


Abb. 71: Structure of free acid (FS), Ionic Liquid (IL) and potassium salt (BGG-K⁺)

Ionic Liquids (IL) are organic salts with a melting point below 100 °C and are a promising approach for improving oral bioavailability of poorly water soluble drugs.

The poor water soluble drug BGG492 of the Novartis AG was prepared as Ionic Liquid (IL) using the sterically demanding counterion tetrabutylphosphonium. The IL is an amorphous, glass-like solid with a melting point of 57 °C. The free acid (FS), potassium salt of BGG (BGG-K⁺) and IL were characterized in solid state by means of polarization light microscopy (PLM), X-ray powder diffraction (XRPD), single crystal x-ray diffraction, infrared spectroscopy (IR) and solid state NMR spectroscopy.

The ionic state of the IL in solid state could be confirmed by band shifts of the deprotonated sulfonamide group in the IR spectrum. The free acid crystallized in an orthorhombic space (*Pbca*) group and molecules were arranged in layers indicated by means of singly x-ray diffraction. Within each layer, one molecule was connected to four neighboring molecules via hydrogen bonds. The potassium salt crystallized as monohydrate. In this crystal structure, potassium ions formed layers in the crystallographic *bc*-plane with the anions placed atop and below the potassium ions. In contrast to the crystal structure of the free acid no hydrogen bonds between the molecules were detected. The ¹⁵N solid state NMR spectra of BGG-K⁺ and IL showed almost the same chemical shift of the unsubstituted nitrogen N-1' of the pyrazole group and confirmed therefore the ionic state in solid state too. The amorphous structure of IL was confirmed by XRPD and polarization light microscopy; therefore a mesophase could be excluded.

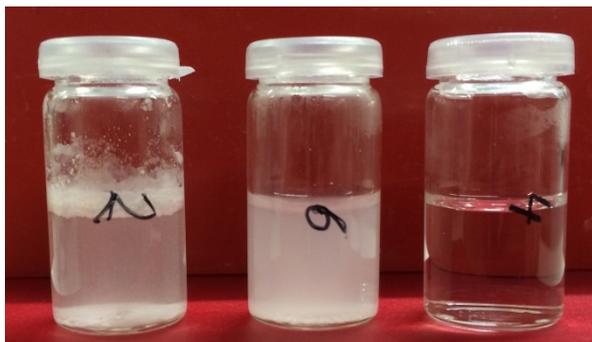


Abb. 72: 10 mM FS (left), BGG-K⁺ (middle) und IL (right) in PBS buffer pH 6.8 freshly prepared

The comparison of the IL to free acid revealed a 700-fold faster dissolution rate and a significant extension of supersaturation time (Abb. 72). The rapid increase of concentration (“spring”) and the supersaturation time (“parachute”) were measured by photometrically and potentiometric titration. The supersaturating mechanism was elucidated by

NMR spectroscopy. The sterically demanding counterion tetrabutylphosphonium hindered the protonation of the deprotonated sulfonamide group of BGG. In solution a formation of aggregates was observed (“Cluster”), in which the counterion was partially included. After protonation, the free acid crystallized and the metastable condition of supersaturation collapsed.

In order to study the structural impact of the counterions on dissolution rate and supersaturation time, approximately 40 phosphonium and ammonium based counterions were synthesized. The melting points were obtained by differential scanning calorimetry (DSC). For the phosphonium bromide salt (P3332OH) an enantiotropic conversion was confirmed by temperature dependent XRPD measurements. The cytotoxicity studies of these phosphonium- and ammonium salts indicated at human liver cells (HepG2) and kidney cells (HEK), and at murine macrophage cells (J774.1) a higher cytotoxicity with increasing lipophilicity of the counterions. Polar counterions of the di- and trication-, hydroxyl- and amino series showed no cytotoxicity (IC₅₀ > 1000 μM). The IC₅₀ values of ammonium based counterions were slightly higher than their corresponding phosphonium counterions.

The synthesized phosphonium and ammonium chloride, bromide or iodide salts were transformed into hydroxides via anion exchange in solution. The Ionic Liquids were prepared in an acid-base reaction with the free acid of BGG and the hydroxides.

The substances were amorphous (XRPD) and the glass transition temperatures (DSC) were for monocations 40 °C – 97 °C, dications 81 °C – 124 °C and trications 124 °C – 148 °C. Therefore some substances do not fulfill the definition of Ionic Liquids (mp < 100 °C) and were named as low lattice enthalpy salts (LLES). The ILs

and LLES showed significant differences in dissolution rate, supersaturation time and water sorption.

This work showed that the choice of counterion can tune important parameter for oral bioavailability. Using the Ionic Liquid approach it was possible to create substances with strongly improved dissolution rates and long supersaturation times from the poor water soluble drug BGG492. The results revealed the more polar the counterion of the Ionic Liquid or LLES, the higher the dissolution rate and lower the cytotoxicity, but the shorter the supersaturation time and the higher the hygroscopicity.

6 Experimentaltteil

6.1 Allgemeine Methoden

6.1.1 Instrumentelle Methoden

Infrarotspektroskopie (IR):

Die IR-Spektren wurden mittels eines Jasco FT-IR 6100 Spektrometers der Fa. Jasco (Gross-Umstadt, Deutschland) und einer Diamant-ATR-Einheit bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Wellenzahl $\tilde{\nu}$ wird in cm^{-1} angegeben und die Intensität der Absorptionsbanden mit s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit beschrieben.

Kernspinresonanzspektroskopie (NMR):

Die 400.132 MHz ^1H -NMR-Spektren und die ^1H -Breitband-entkoppelten 100.623 MHz ^{13}C -NMR-Spektren in Lösung wurden mittels eines Bruker Avance III 400 MHz Spektrometers (Bruker BioSpin, Karlsruhe, Deutschland) durchgeführt. Die Temperatur wurde mittels einer BCU-05 Kontrolleinheit reguliert und mit einem internen Standard kalibriert. Der Temperaturbereich 270 bis 300 K wurde mit einer 99.8 % Lösung von Methanol- d_4 ^[87] und von 300 bis 380 K mit einer 80 % Lösung von Glykol in DMSO- d_6 kalibriert.

Für die Zuordnung der pK_s -Werte mittels ^1H -NMR-Messungen wurden vier Proben mit je 9 mg FS in 10 ml Millipore-Wasser suspendiert, der pH-Wert auf 3.57, 5.57, 7.61 und 11.75 mittels Salzsäure bzw. Natronlauge eingestellt und die Lösungen gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde in 700 μl DMSO- d_6 gelöst und vermessen.

Die konzentrationsabhängigen ^1H -NMR-Messungen („*aggregation assay*“ nach LaPlante^[65]) wurden gegen den Standard 0.05 % Natriumtrimethylsilylpropionat (TSP- d_4) in D_2O referenziert. Die Standardlösung wurde in eine koaxiale Kapillare (*coaxial insert tube*) von Norell (Marion, USA) gefüllt. Die Proben wurden in einer Verdünnungsreihe mit einem 200 mM Dinatriumhydrogenphosphat-Puffer pD 7.8 (pH 7.4) in D_2O als Lösungsmittel hergestellt. Der pD-Wert wurde mittels deuterierter Salzsäure 35 % (DCI) bzw. deuterierter Natronlauge 40 % in D_2O (NaOD) und einem

pH-Meter PHM 220 mit Glaselektrode von Radiometer Analytical (Villeurbanne, Frankreich) eingestellt. Der pH-Wert wurde nach Lit. ^[88] mit der Näherungsformel $pD = pH^D + \delta_{glass}$ ($\delta_{glass} = 0.41$) berechnet. Die Konzentrationen der Verdünnungsreihe betragen für das IL 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 mM. Für FS und BGG-K⁺ wurde der Konzentrationsbereich 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 mM untersucht.

Die Proben der 2D-H,H-NOESY- und 2D-ROESY-Experimente wurden in einer Konzentration von 10 mM und 80 mM IL in D₂O hergestellt und unter Verwendung von Ultraschall für 15 min entgast.

Vor der Bestimmung der Diffusionskoeffizienten wurden die Temperatur und der Feldgradient kalibriert. Die exakte Bestimmung der Proben temperatur erfolgte durch einen Standard (99.8 % MeOD).^[87] Die Gradienten-Kalibrierung des Gradientensystems erfolgte mit einem ‚doped water‘-Standard (0.1 mg / ml GdCl₃ in D₂O mit 1 % H₂O und 0.1 % CH₃OH) bei einer Temperatur von 25 °C.^[89] Die korrigierte Gradienten-Kalibrierungskonstante (GCC) wurde aus Gl. (8) berechnet:

$$GCC_{\text{neu}} = \sqrt{\frac{D}{D_{\text{lit}}}} \cdot GCC_{\text{alt}} \quad (8)$$

$D_{\text{lit}} = 1.91 \times 10^{-9} \text{ [m}^2\text{s}^{-1}\text{]} \text{ bei } 25 \text{ °C.}^{\text{[89]}}$

Um Konvektionsströme zu vermeiden, wurden die Messungen ohne Rotation und mit einer maximalen Füllhöhe von 50 mm durchgeführt. Es wurde die Pulssequenz ledbpgp2s, bestehend aus einem bipolaren Gradienten und zwei Spoiler-Gradienten, verwendet. Die Proben wurden in der Konzentration 0.45 mM und 10 mM in einem PBS-Puffer pH 6.8 bzw. pD 7.2 in D₂O gelöst. Zur Herstellung des deuterierten PBS-Puffers wurden 200 mg NaCl, 5 mg KCl, 15.23 mg Na₂HPO₄ und 5 mg KH₂PO₄ eingewogen, in 5 ml D₂O gelöst und das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt. Der Rückstand wurde in 25 ml D₂O gelöst und der pH- bzw. pD-Wert analog den konzentrationsabhängigen ¹H-NMR-Messungen eingestellt. Dieser Puffer wurde zur Herstellung der Proben in der Konzentration 0.45 mM von FS, IL und BGG-K⁺ verwendet. Vor den eigentlichen Messungen wurden die optimalen Parameter in 1D-Experimenten nach dem Handbuch „DOSY and Diffusion by NMR“ ^[90] von Bruker bestimmt. Die Auswertung erfolgte durch das TopSpin T1/T2-Modul.

Die Feststoff 100.627 MHz ¹³C- und 40.554 MHz ¹⁵N-NMR-Messungen erfolgte mittels eines Bruker-DSX-400-NMR-Spektrometers (Bruker Biospin, Karlsruhe,

Deutschland) und einem „*bottom-layer*“-Rotor aus ZrO_2 (Durchmesser 7 mm) befüllt mit circa 200 mg Probe. Die Resonanzfrequenzen von ^{15}N und ^{13}C wurde gegen den externen Standard Glycin referenziert. Die Rotationsfrequenz betrug 6.8 – 7 kHz mit einer Kontaktzeit von 3 ms, einer 90° Transmitter-Pulslänge von 3.6 ms und einer Wiederholungszeit von 4 ms. Für die freie Säure und das Kaliumsalz von BGG wurden 2120 Scans und für das IL 20000 Scans aufgenommen.

Die Software TopSpin 3.0 wurde für die Prozessierung der Spektren verwendet. Die chemische Verschiebung wurde entweder gegen einen Standard oder dem Restlösungsmittelsignal referenziert (δ (DMSO- d_6) = 2.50 / 39.52 ppm).^[91] Die Signalmultiplizitäten werden abgekürzt mit Singulett = s, Dublett = d, Dublett vom Dublett = dd, Triplet = t, Dublett vom Triplet = dt, Quartett = q, Dublett vom Quartett = dq, Quintett = quint, Sextett = sext, Multiplett = m, breites Signal = br. Die chemische Verschiebung wird in ppm und die Kopplungskonstante nJ in Hz angegeben. Die Anzahl der Bindungen zwischen den koppelnden Kernen wird mit n gekennzeichnet. Die exakten Aufnahme- und Prozessierungs-Parameter der NMR-Messungen befinden sich im Anhang 7.2.

Massenspektroskopie:

Elektronensprayionisations-Massenspektren (ESI-MS) wurden mittels einer LC/MSD-Ionenfalle der Fa. Agilent (Waldbronn, Deutschland) gemessen. Die Analyten wurden in Millipore-Wasser gelöst und im positiven Modus vermessen.

Röntgen-Pulverdiffraktometrie (XRPD):

XRPD-Messungen wurden mittels eines Bruker Discover D8 Röntgen-Pulverdiffraktometers unter Einstrahlung eines Cu-K α Strahls (*unsplit* $K\alpha_1+K\alpha_2$ *doublet*, *mean wavelength* $\lambda = 154.19$ pm) bei 40 kV und 40 mA der Fa. Bruker AXS (Karlsruhe, Deutschland) und Fokussierung durch einen Goebel-Spiegel durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch einen LynxEye-1D-Detektor (Bruker) und die Prozessierung mit DIFFRAC.Suite und DIFFRAC.EVA (Bruker).

Bei den Standardmessungen wurde die Probe auf einer flachen Aluminiumfolie platziert. Bei der Aufnahme eines temperaturabhängigen XRPD-Spektrums wurde die Probe in eine Quarzkapillare gefüllt, in eine Temperaturkammer von Anton Paar GmbH (Graz, Österreich) eingespannt, justiert und unter Rotation vermessen.

Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC):

Die DSC-Messungen wurden mit einem DSC-8000-Instrument von PerkinElmer (Waltham, USA), einer Heizrate von 20 K/min und einer Kühlrate von 50 K/min durchgeführt. Es wurden ca. 5 mg der Probe in einen Aluminiumtiegel mit einem Loch im Deckel eingewogen, die Masse notiert und jeweils drei Heiz- und Kühlzyklen durchgeführt. Um einen möglichen Massenverlust zu bestimmen, wurde die Probe im Anschluss gewogen. Die Schmelzpunkte wurden aus den *Onset*-Temperaturen der endothermen Peaks aus den Heizkurven bestimmt. Eine Zersetzung wurde bei einer deutlichen Änderung der Masse (>30 µg) oder der typische Peakform für Zersetzung in einer Heizkurve nach Lit.^[73] indiziert. Eine reversible Umwandlung der Kristallmodifikation I in II konnte mittels DSC-Messungen beobachtet werden. Dabei tritt vor dem eigentlichen Schmelzpeak ein weiterer Peak in der Heizkurve (endotherm) und in der Kühlkurve (exotherm) auf, der in allen drei Zyklen die gleiche *Onset*-Temperatur und etwa die gleiche Fläche unter dem Signal aufweist. Diese Annahme konnte am Beispiel P3332OH-Bromid mittels visueller Begutachtung in einer Schmelzpunktapparatur und durch ein temperaturabhängiges Röntgen-Diffraktogramm bestätigt werden. Die Glasübergangstemperatur T_G der Ionischen Flüssigkeiten wurden aus den Heizkurven der DSC-Messungen bestimmt.^[74]

Physikochemische Charakterisierung:

Die Bestimmung der pK_s -Werte, der Sättigungskonzentrationen, der Auflösungsraten und der Dauer der Übersättigung erfolgten photometrisch oder potentiometrisch mittels eines Sirius-T3-Gerätes der Fa. Sirius-Analytical (Forest Row, Großbritannien).

Die Bestimmung der Auflösungsraten wurde an Tabletten mit einer Oberfläche von 0.07 cm^2 durchgeführt. Dazu wurden 5 – 10 mg der Substanz unter 0.18 Tonnen für 6 min in einer Matrize mit einer manuellen, hydraulischen Tablettenpresse der Fa. Paul Weber Maschinen- und Apparatebau (Stuttgart-Uhlbach, Deutschland) zu einer Tablette gepresst. Die Auflösungsraten wurden photometrisch in einem Phosphatpuffer pH 6.8 bei Raumtemperatur gemessen.

Die intrinsische und kinetische Löslichkeit sowie die Dauer der Übersättigung wurden in photometrischen Titrationen bestimmt. Dazu wurden 10 mg der Substanz in 1.5 ml einer wässrigen 0.15 M KCl-Lösung bei pH 12 gelöst (eingestellt mit 0.5 M KOH) und

mit 0.5 M HCl bis zum ersten Auftreten von Präzipitaten zurücktitriert. Dann wurde durch inkrementelle Zugabe von Säure und Base der pH-Wert der Lösung geändert und bei einer Wellenlänge von $\lambda = 500$ nm die verzögerte Auflösung bzw. Präzipitation beobachtet. Der durch die Verzögerung bedingte pH-Gradient wurde zur Berechnung des Gleichgewichtszustandes (Intrinsische Löslichkeit) verwendet. Im Gleichgewichtszustand beträgt der pH-Gradient null. Die Dauer der Übersättigung wurde berechnet aus der Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten eines Präzipitates (kinetische Löslichkeit) und dem Zeitpunkt, als die Konzentration unterhalb der kinetischen Löslichkeit fiel. Daten mit einem Säurefehler von über 1 mM wurden ausgeschlossen. Alle Messungen wurden für jede Substanz dreimal durchgeführt.

Die Bestimmung des 24 h-Freisetzungsprofils in Pulverform wurde mittels Schüttelmethode mit $4.74 \mu\text{mol} \pm 0.14 \mu\text{mol}$ trockener Substanz in 1 ml PBS-Puffer pH 6.8 bei 37 °C und 400 rpm durchgeführt. Es wurden Proben von 50 μl bei den Zeitintervallen 15 min, 45 min, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h entnommen und für 5 Minuten bei 13000 rpm zentrifugiert. 10 μl Überstand wurden mit 990 μl PBS-Puffer pH 6.8 verdünnt und der Gehalt bei 254 nm photometrisch bestimmt.

Dynamische Dampfsorption (DVS)

Die gravimetrische Bestimmung der Sorption von Wasser wurde mittels eines DVS-HT-Gerätes der Fa. Surface Measurement Systems Ltd. (London, Großbritannien) bei 25 °C bestimmt. Die Proben wurden bis zur Massenkonstanz (<0.02 mg/min) bei 10 % relativer Feuchtigkeit gelagert. Danach wurde die relative Feuchtigkeit schrittweise in 10 %-Schritten bis auf 90 % erhöht und die Zunahme der Masse gravimetrisch bestimmt.

Mikrowellen-System (MW):

In den Synthesen wurden das Mikrowellen-System MLS-Ethos 1600 der Fa. MLS-GmbH (Leutkirch, Deutschland) verwendet. Die Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre im Dreihalskolben durchgeführt.

Zentrifuge:

Die HPLC-Proben wurden mit einer EBA-12-Zentrifuge der Fa. Hettich (Tuttlingen, Deutschland) bei 13.000 rpm und 10 min von unlöslichen Rückständen befreit.

Waagen:

Folgende Waagen wurden für die Bestimmung der Masse genutzt:

- Sartorius CPA225D-0CE der Fa. Sartorius AG (Göttingen, Deutschland)
- Kern 770 der Fa. Kern & Sohn GmbH (Balingen, Deutschland)
- AT-21-Comparator-Feinwaage und Mettler Toledo AB104-S/PH der Fa. Mettler-Toledo GmbH (Gießen, Deutschland)

Die Einwaagen der Proben bei der Prüfung auf Reinheit erfolgten auf der AT-21-Comparator-Feinwaage.

6.1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC):

Dünnschichtchromatographische Trennungen wurden mittels DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G-25/UV₂₅₄ der Fa. Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch Bedampfung mit Iod in einer Iodkammer. Der Eluent bestand aus einer wässrigen 0.2 M NH₄NO₃-Lösung und Methanol im Verhältnis 2:3.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC):

Zur Bestimmung der Reinheit wurde ein Agilent HPLC-System der Serie 1200 der Fa. Agilent (Waldbronn, Deutschland) und einem *Corona Charged Aerosol* Detektor (CAD) der Fa. Dionex Corporation (Sunnyvale, USA) verwendet. Die Chromatogramme wurden mit der Software ChemStation von Agilent ausgewertet.

Die Auftrennung erfolgte mit einer Acclaim-Trinity-P1-Säule (3.0 x 50 mm, 3 µm) der Fa. Dionex und einem Gradienten der mobilen Phase aus A: 10 mM Ammoniumacetat-Puffer pH 5.0 in Millipore-Wasser und Acetonitril (80:20 / V:V) und B: 200 mM Ammoniumacetat-Puffer pH 5.0 in Millipore-Wasser und Acetonitril (50:50

/ V:V) mit einer Flussgeschwindigkeit von 0.5 ml/min und 25 °C. Die Einwaage der Probe betrug ca. 0.5 mg in 10.0 ml Millipore-Wasser. Die Proben wurden vor der Injektion 10 min mit 13.000 rpm zentrifugiert.

Zur Bestimmung der Reinheit wurden folgende Methoden entwickelt:

Methode I:		Methode II:	
0 – 15 min:	0 – 100 % B	0 – 15 min:	0 – 100 % B
15 – 20 min:	100 % B	15 – 35 min:	100 % B
20 – 25 min:	0 % B	35 – 40 min:	0 % B

Die quantitative Auswertung erfolgte durch die Bestimmung der Peakflächen als prozentualer Anteil der Gesamtfläche aller Peaks, ausgenommen von Lösungsmittelpeaks und Gradienten-bedingte Peaks (Normalisierung).

6.1.3 Verwendete Chemikalien

HPLC:

Millipore-Wasser wurde an einer Milli-Q-Synthesis-Anlage der Fa. Merck-Millipore GmbH (Schwalbach am Taunus, Deutschland) gewonnen. HPLC-grade Acetonitril wurde von der Fa. VWR (Darmstadt, Deutschland) erworben.

Getrocknete Lösemittel ^[92]:

Getrocknetes Acetonitril: Über Phosphor(V)-oxid zum Sieden erhitzt und destilliert.

Getrocknetes Hexan: Molekularsieb 4Å

Die getrockneten Lösungsmittel wurden über Molekularsieb und unter Argon-Atmosphäre gelagert.

Chemikalien:

Wässrige Tetrabutylphosphonium-Hydroxid-Lösung (40 % m/m), wässrige Tetrabutylammonium-Hydroxid-Lösung (40 % m/m), das Anionenaustauscherharz Dowex 1 x 8 (100 – 200 mesh) in der Chloridform, deuterierte Salzsäure (DCI) 35 %

in D₂O und deuterierte Natronlauge (NaOD) 40 % in D₂O wurden von Sigma Aldrich (Schnelldorf, Deutschland) erworben.

Sonstige Chemikalien:

Alle Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell von folgenden Firmen erworben:

- Sigma-Aldrich (Schnelldorf, Deutschland)
- VWR International (Darmstadt, Deutschland)
- Alfa-Aesar (Karlsruhe, Deutschland)
- Fluka (Buchs, Schweiz)
- Merck (Darmstadt, Deutschland)
- Fisher Scientific (Schwerte, Deutschland)

6.2 Synthese der Phosponium-Kationen

6.2.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Alkyl-Serie

1.5 Äquivalente Tributylphosphin werden mit 1 Äquivalent Halogenalkan unter Argonatmosphäre erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Kieselgel DC und einem Fließmittelgemisch aus einer wässrigen 0.2 M NH_4NO_3 -Lösung und MeOH im Verhältnis 2:3. Die Detektion erfolgt in der Iodkammer. Nach Abschluss der Reaktion wird der Reaktionsansatz mit 50 ml dem. Wasser versetzt und der Überschuss Tributylphosphin mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 ml). Das in der Wasserphase befindliche Produkt wird durch Entfernen der Wasserphase i. Vak. und durch 24 h Trocknen i. Vak. über Phosphor(V)-oxid erhalten.

Tributyl-(methyl)-phosponium-iodid (P4441)

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{IP}$

Molekülmasse: 344.3 g/mol

Ausbeute: 1.2 g weißer Feststoff

RT / 30 min (3.49 mmol / 58 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.84$

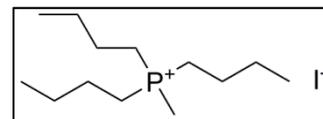
DSC: 1: 131.1 °C (I in II)

2: 149.0 °C (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2958 (s), 2873 (s), 1462 (m), 1385 (m), 1099 (w), 944 (m), 717 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. ^[93]



Tributyl-(ethyl)-phosphonium-iodid (P4442)

Summenformel: $C_{14}H_{32}IP$

Molekülmasse: 358.3 g/mol

Ausbeute: 0.4 g weißer Feststoff

60 °C / 30 min MW (1.17 mmol / 18%)

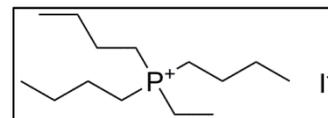
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.87$

DSC: 140.7 °C (Smp-Apparatur)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2959 (s), 2932 (s), 2873 (s), 1463 (m), 1099 (w), 742 (w).

HPLC-Reinheit: >99 %

Die 1H - und ^{13}C -NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. ^[69]



Tributyl-(propyl)-phosphonium-bromid (P4443)

Summenformel: $C_{15}H_{34}BrP$

Molekülmasse: 325.3 g/mol

Ausbeute: 1.3 g weißer Feststoff

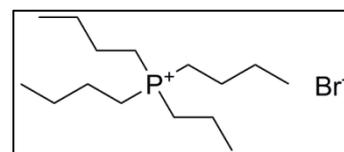
70 °C / 5 h (4.0 mmol / 63 %)

DSC: 80.3 °C (Smp-Apparatur)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2959 (s), 2932 (s), 2909 (s), 2872 (s), 1462 (m), 1377 (w), 1086 (m), 719 (w).

HPLC-Reinheit: >99 %

Die 1H - und ^{13}C -NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. ^[69]



Tributyl-(pentyl)-phosphonium-bromid (P4445)

 Summenformel: $C_{17}H_{38}BrP$

Molekülmasse: 353.4 g/mol

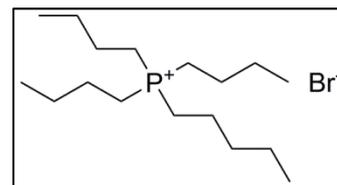
Ausbeute: 1.5 g farbloses Öl

120 °C / 30 min MW (4.24 mmol / 25 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.80$

 IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3292 (br, H₂O), 2957 (s), 2930 (s), 2872 (s), 1624 (m), 1463 (m), 1231 (m), 1097 (m), 718 (w).

HPLC-Reinheit: 94 %

 Die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. ^[69]

Synthese von Tributyl-(hexyl)-phosphonium-bromid (P4446)

 Summenformel: $C_{18}H_{40}BrP$

Molekülmasse: 367.4 g/mol

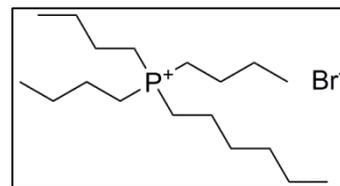
Ausbeute: 1.2 g farbloses Öl

120 °C / 30 min MW (3.27 mmol / 20 %)

 Reaktionskontrolle: $R_f = 0.82$

 IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2956 (s), 2928 (s), 2871 (s), 1464 (m), 1379 (w), 1097 (m), 719 (w).

HPLC-Reinheit: 97 %

 Die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. ^[69]


Tributyl-(heptyl)-phosphonium-bromid (P4447)

Summenformel: $C_{19}H_{42}BrP$

Molekülmasse: 381.4 g/mol

Ausbeute: 5.8 g farbloses Öl

120 °C / 30 min MW (15.20 mmol / 97 %)

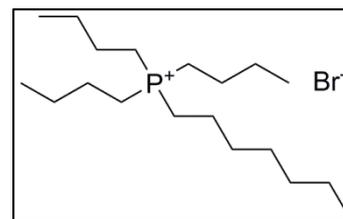
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.78$

DSC: 55.8 °C (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2955 (s), 2928 (s), 2868 (s), 1462 (m), 1378 (w), 1097 (m), 722 (w).

HPLC-Reinheit: 94 %

Die 1H - und ^{13}C -NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. ^[69]



Tributyl-(octyl)-phosphonium-bromid (P4448)

Summenformel: $C_{20}H_{44}BrP$

Molekülmasse: 395.5 g/mol

Ausbeute: 4.6 g farbloses Öl

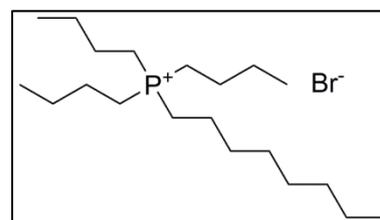
120 °C / 30 min MW (11.63 mmol / 77 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.77$

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2956 (s), 2927 (s), 2871 (s), 1464 (m), 1379 (w), 1097 (w), 720 (w).

HPLC-Reinheit: 96 %

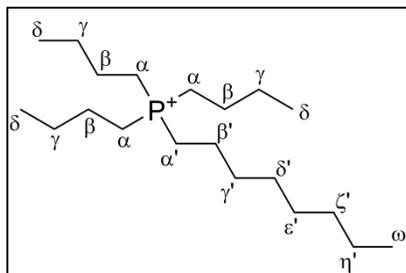
Die 1H - und ^{13}C -NMR-Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. ^[69]



Tab. 20: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Phosphonium-Kationen in der Alkyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

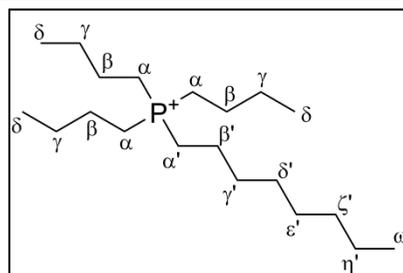
Alkyl-Serie	$\text{H}^{\alpha, \alpha'}$	$\text{H}^{\beta, \beta'}$	$\text{H}^{\gamma, \gamma'}$	$\text{H}^{\delta, \delta'}$	$\text{H}^{\epsilon'}$	$\text{H}^{\zeta'}$	$\text{H}^{\eta'}$	$\text{H}^{\omega'}$
P4441 ^[93] P^+-CH_3	2.29 – 2.10 (m) 1.79 (d, $^2J_{\text{H,P}}=14.0$)	1.53 – 1.34 (m)	1.53 – 1.34 (m)	0.92 (t, $^3J = 7.1$)				
P4442 ^[69] $\text{P}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	2.29 – 2.10 (m)	1.53 – 1.34 (m) 1.13 (dt, $^3J_{\text{H,P}} = 18.1$, $^3J = 7.9$)	1.53 – 1.34 (m)	0.92 (t, $^3J = 7.1$)				
P4443 ^[69] $\text{P}^+-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{CH}_3$	2.29 – 2.14 (m)	1.60 – 1.32 (m)	1.60 – 1.32 (m) 1.01 (dt, $^3J = 7.2$, $^4J_{\text{H,P}} = 1.4$)	0.91 (t, $^3J = 7.1$)				
P4445 ^[69] $\text{P}^+-\text{(CH}_2\text{)}_4-\text{CH}_3$	2.29 – 2.10 (m)	1.60 – 1.28 (m)	1.60 – 1.28 (m)	0.92 (t, $^3J = 7.1$) 1.60 – 1.28 (m)	0.89 (t, $^3J = 7.2$)			
P4446 ^[69] $\text{P}^+-\text{(CH}_2\text{)}_5-\text{CH}_3$	2.29 – 2.10 (m)	1.55 – 1.34 (m)	1.55 – 1.34 (m)	0.91 (t, $^3J = 7.1$) 1.34 – 1.20 (m)	1.34 – 1.20 (m)	0.88 (t, $^3J = 6.5$)		
P4447 ^[69] $\text{P}^+-\text{(CH}_2\text{)}_6-\text{CH}_3$	2.29 – 2.10 (m)	1.64 – 1.34 (m)	1.64 – 1.34 (m)	0.92 (t, $^3J = 7.1$) 1.34 – 1.20 (m)	1.34 – 1.20 (m)	1.34 – 1.20 (m)	0.87 (t, $^3J = 7.1$)	
P4448 ^[69] $\text{P}^+-\text{(CH}_2\text{)}_7-\text{CH}_3$	2.29 – 2.10 (m)	1.64 – 1.34 (m)	1.64 – 1.34 (m)	0.92 (t, $^3J = 7.1$) 1.34 – 1.19 (m)	1.34 – 1.19 (m)	1.34 – 1.19 (m)	1.34 – 1.19 (m)	0.87 (t, $^3J = 7.0$)

105



Tab. 21: ^{13}C -NMR-Daten der Phosphonium-Kationen in der Alkyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

Alkyl-Serie	$\text{C}^{\alpha,\alpha'}$ $^1J_{\text{C,P}}$	$\text{C}^{\beta,\beta'}$ $^2J_{\text{C,P}}$	$\text{C}^{\gamma,\gamma'}$ $^3J_{\text{C,P}}$	$\text{C}^{\delta,\delta'}$	$\text{C}^{\epsilon'}$	$\text{C}^{\zeta'}$	$\text{C}^{\eta'}$	$\text{C}^{\omega'}$
P4441 ^[93] P ⁺ -CH ₃	18.9 (d, $J = 49.3$) 3.2 (d, $J = 51.5$)	22.6 (d, $J = 4.3$)	23.3 (d, $J = 15.9$)	13.2				
P4442 ^[69] P ⁺ -CH ₂ -CH ₃	16.9 (d, $J = 47.6$) 11.3 (d, $J = 48.8$)	22.6 (d, $J = 4.4$) 5.3 (d, $J = 5.4$)	23.3 (d, $J = 15.6$)	13.2				
P4443 ^[69] P ⁺ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	17.4 (d, $J = 47.6$) 19.6 (d, $J = 47.2$)	22.6 (d, $J = 4.5$) 14.7 (d, $J = 4.3$)	23.3 (d, $J = 15.6$) 15.2 (d, $J = 16.4$)	13.2				
P4445 ^[69] P ⁺ -(CH ₂) ₄ -CH ₃	17.4 (d, $J = 47.6$) 17.5 (d, $J = 47.5$)	22.6 (d, $J = 4.4$) 20.2 (d, $J = 4.3$)	23.3 (d, $J = 15.6$) 32.2 (d, $J = 15.1$)	13.2 21.3	13.6			
P4446 ^[69] P ⁺ -(CH ₂) ₅ -CH ₃	17.4 (d, $J = 47.6$) 17.6 (d, $J = 47.4$)	22.6 (d, $J = 4.4$) 20.5 (d, $J = 4.2$)	23.3 (d, $J = 15.6$) 29.7 (d, $J = 15.2$)	13.2 21.8	30.4	13.8		
P4447 ^[69] P ⁺ -(CH ₂) ₆ -CH ₃	17.3 (d, $J = 47.6$) 17.5 (d, $J = 47.4$)	22.6 (d, $J = 4.4$) 20.5 (d, $J = 4.4$)	23.3 (d, $J = 15.6$) 30.0 (d, $J = 15.2$)	13.2 22.0	30.9	27.8	13.9	
P4448 ^[69] P ⁺ -(CH ₂) ₇ -CH ₃	17.3 (d, $J = 47.6$) 17.5 (d, $J = 47.3$)	22.6 (d, $J = 4.4$) 20.5 (d, $J = 4.3$)	23.3 (d, $J = 15.6$) 30.0 (d, $J = 15.1$)	13.2 22.0	31.2	28.3	13.5	13.9



6.2.2 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Benzyl-Serie

1 Äquivalent Benzylbromid bzw. para-substituiertes Benzylbromid, gelöst in 5 ml wasserfreiem Ethylacetat bzw. Hexan, wird unter Rühren langsam zu 1,5 Äquivalent Tributylphosphin bzw. Tripropylphosphin unter Argonatmosphäre gegeben. Es bildet sich bei den Produkten P444 Θ , P444 Θ F, P444 Θ NO₂ in einer exothermen Reaktion ein weißer bzw. hellgelber Niederschlag. Die Produkte P444 Θ I, P444 Θ CF₃, P333 Θ F werden 24 h und das Produkt P444 Θ Cl 120 h gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Kieselgel DC und einem Fließmittelgemisch aus einer wässrigen 0.2 M NH₄NO₃-Lösung und MeOH im Verhältnis 2:3. Die Detektion erfolgt in der Iodkammer. Nach Abschluss der Reaktion wird die entstandene Suspension abfiltriert und der Niederschlag mit viermal je 30 ml Ethylacetat bzw. Hexan gewaschen. Das Präzipitat wird 24 h über Phosphor(V)-oxid i. Vak. getrocknet.

Benzyltributylphosphonium-bromid (P444 Θ)

Summenformel: C₁₉H₃₄BrP

Molekülmasse: 373.4 g/mol

Ausbeute: 4.2 g weißer Feststoff

RT / 5 min (11.25 mmol / 70 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.74

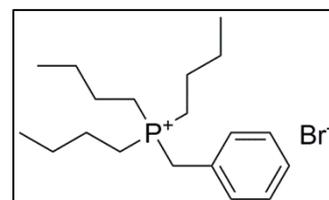
DSC: 153.7 °C (Smp)

vgl. 151 - 152 °C (Smp-Apparatur); Lit: 149 °C^[94]

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2957 (m), 2930 (m), 2870 (m), 2797 (w), 1600 (w), 1495 (m), 1456 (m), 1096 (m), 1001 (w), 700 (s).

HPLC-Reinheit: 98 %

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.^[94]



Tributyl-(4-fluorobenzyl)-phosphonium-bromid (P444 Θ F)

Summenformel: C₁₉H₃₃BrFP

Molekülmasse: 391.3 g/mol

Ausbeute: 1.3 g weißer Feststoff

RT / 5 min (3.32 mmol / 64 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.74

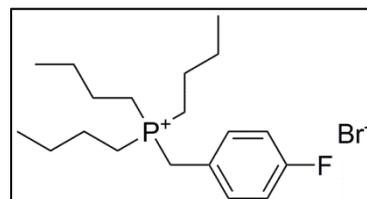
DSC: 1: 133.1 °C (I in II)

2: 151.6 °C (Smp)

vgl. 146 – 148 °C (Smp-Apparatur)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2961 (m), 2916 (m), 2872 (m), 1603 (w), 1508 (s), 1460 (m), 1222 (s), 1160 (s), 1093 (m), 845 (s), 725 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %



Tributyl-(4-nitrobenzyl)-phosphonium-bromid (P444 Θ NO₂)

Summenformel: C₁₉H₃₃BrNO₂P

Molekülmasse: 418.4 g/mol

Ausbeute: 1.2 g hellgelber Feststoff

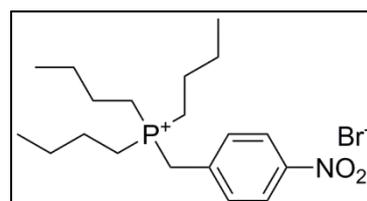
RT / 5 min (2.87 mmol / 61 %).

Reaktionskontrolle: R_f = 0.72

DSC: 166 - 168 °C (Smp-Apparatur)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2959 (m), 2917 (m), 2873 (m), 1599 (w), 1519 (s), 1463 (m), 1347 (s), 1001 (w), 859 (m), 700 (m).

HPLC-Reinheit: 99 %



Tributyl-(4-chlorbenzyl)-phosphonium-bromid (P444 Θ Cl)

Summenformel: C₁₉H₃₃Cl₂P

Molekülmasse: 363.4 g/mol

Ausbeute: 1.1 g weißer Feststoff

RT / 120 h (3.03 mmol / 55 %)

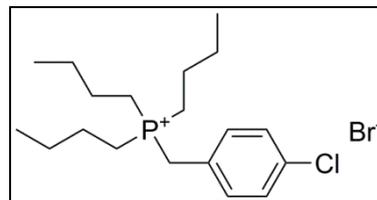
Reaktionskontrolle: R_f = 0.76

DSC: 165.7 °C (Smp)

162 - 164 °C (Smp-Apparatur)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2959 (s), 2919 (s), 2872 (s), 1493 (s), 1463 (s), 1092 (s), 1019 (s), 845 (s), 727 (m), 718 (m), 635 (m).

HPLC-Reinheit: >99 %



Tributyl-(4-iodobenzyl)-phosphonium-bromid (P444 Θ I)

Summenformel: C₁₉H₃₃BIP

Molekülmasse: 499.3 g/mol

Ausbeute: 0.6 g weißer Feststoff

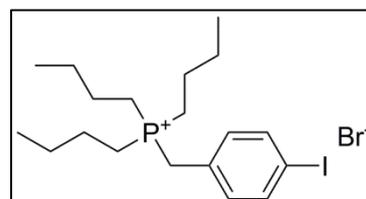
RT / 24 h (1.20 mmol / 31 %).

Reaktionskontrolle: R_f = 0.79

DSC: 203.1 °C (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2959 (s), 2929 (s), 2871 (s), 1486 (m), 1462 (m), 1094 (m), 1009 (m), 839 (s), 717 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %

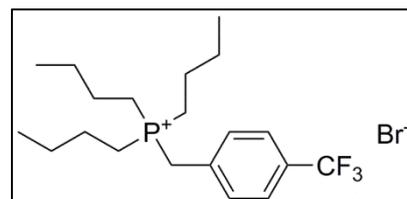


Tributyl-(4-(trifluormethyl)-benzyl)-phosphonium-bromid (P444 Θ CF₃)

Summenformel: C₂₀H₃₃BrF₃P

Molekülmasse: 441.4 g/mol

Ausbeute: 1.9 g weißer Feststoff



RT / 24 h (4.30 mmol / 93 %).

Reaktionskontrolle: R_f = 0.78

DSC: 1: 149.1 °C (I in II)

2: 156.8 °C (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2961 (s), 2935 (s), 2918 (s), 2875 (s), 1618 (w), 1463 (m), 1324 (s), 1157 (s), 1123 (s), 1068 (s), 1023 (s), 857 (s), 728 (w).

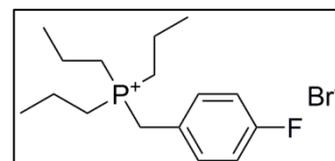
HPLC-Reinheit: 98 %

Tripropyl-(4-fluorobenzyl)-phosphonium-bromid (P333 Θ F)

Summenformel: C₁₆H₂₇BrFP

Molekülmasse: 349.3 g/mol

Ausbeute: 1.9 g weißer Feststoff



RT / 24 h (5.44 mmol / 95 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.72

DSC: 184.3 °C (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2963 (s), 2932 (m), 2902 (m), 2873 (s), 1508 (s), 1456 (m), 1222 (s), 1162 (s), 1086 (s), 858 (s), 723 (m).

HPLC-Reinheit: >99 %

Synthese von Tributyl-(phenethyl)-phosphonium-bromid (P4441Ø)

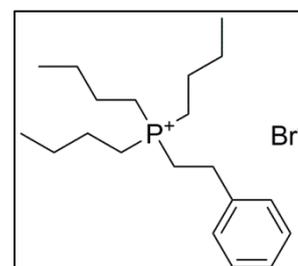
1 Äquivalent 2-Bromethylbenzol und 1,5 Äquivalente Tributylphosphin werden in 20 ml wasserfreiem Ethylacetat unter Argonatmosphäre gelöst und 8 h auf 105 °C erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Kieselgel DC und einem Fließmittelgemisch aus einer wässrigen 0.2 M NH_4NO_3 -Lösung und MeOH im Verhältnis 2:3. Die Detektion erfolgt in der Iodkammer. Nach Abschluss der Reaktion wird der Reaktionsansatz mit 20 ml dem. Wasser versetzt und der Überschuss Tributylphosphin mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 ml). Das in der Wasserphase befindliche Produkt wird durch Entfernen der Wasserphase i. Vak. und durch 24 h Trocknen i. Vak. über Phosphor(V)-oxid erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{BrP}$

Molekülmasse: 387.4 g/mol

Ausbeute: 0.7 g farbloses Öl

105 °C / 8 h (1.81 mmol / 35 %)



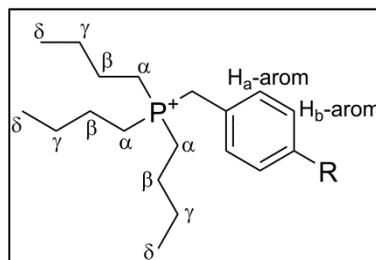
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.77$

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3398 (br), 2957 (s), 2930 (s), 2870 (s), 1604 (w), 1497 (w), 1455 (m), 1098 (w), 1004 (w), 747 (m), 701 (m).

HPLC-Reinheit: 95 %

Tab. 22: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Phosphonium-Kationen in der Benzyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

Benzyl-Serie	$\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-benzyl}$ bzw. $\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-benzyl}$	$\text{H}_a\text{-arom}$	$\text{H}_b\text{-arom}$	$\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-benzyl}$	H^α	H^β	H^γ	H^δ $^3J_{\text{H,H}}$
P444Θ^[94]	3.84 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 15.5$)	7.50 – 7.30 (m)	7.50 – 7.30 (m)		2.29 – 2.08 (m)	1.55 – 1.27 (m)	1.55 – 1.27 (m)	0.88 (t, $J = 7.0$)
P444ΘF	3.87 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 15.3$)	7.48 – 7.37 (m)	7.33 – 7.22 (m)		2.29 – 2.08 (m)	1.55 – 1.27 (m)	1.55 – 1.27 (m)	0.89 (t, $J = 7.0$)
P444ΘNO₂	4.05 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 16.2$)	7.72 – 7.57 (m)	8.38 – 8.23 (m)		2.29 – 2.08 (m)	1.55 – 1.27 (m)	1.55 – 1.27 (m)	0.89 (t, $J = 7.1$)
P444ΘCl	3.90 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 15.6$)	7.45 – 7.34 (m)	7.56 – 7.45 (m)		2.29 – 2.08 (m)	1.55 – 1.27 (m)	1.55 – 1.27 (m)	0.89 (t, $J = 6.9$)
P444ΘI	3.79 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 15.5$)	7.34 – 6.90 (m)	8.04 – 7.56 (m)		2.29 – 2.01 (m)	1.55 – 1.22 (m)	1.55 – 1.22 (m)	0.89 (t, $J = 6.9$)
P444ΘCF₃	3.96 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 15.9$)	7.72 – 7.54 (m)	7.91 – 7.72 (m)		2.29 – 2.08 (m)	1.55 – 1.27 (m)	1.55 – 1.27 (m)	0.89 (t, $J = 7.0$)
P4441Θ	2.62 - 2.53 (m)	7.40 - 7.22 (m)	7.40 - 7.22 (m)	2.93 - 2.83 (m)	2.29 – 2.10 (m)	1.58 – 1.30 (m)	1.58 – 1.30 (m)	0.92 (t, $J = 7.2$)
P333ΘF	3.83 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 15.3$)	7.44 – 7.36 (m)	7.32 – 7.23 (m)		2.25 – 2.05 (m)	1.58 – 1.40 (m)	0.99 (dt, $^3J = 7.3$, $^4J_{\text{H,P}} = 1.5$)	



Tab. 23: ^{13}C -NMR-Daten der Phosphonium-Kationen in der Benzyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

Benzyl-Serie	$\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-benzyl}$ bzw. $\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-benzyl}$ $^1J_{\text{C,P}}$	$\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-C-arom}$ $^2J_{\text{C,P}}$	$\text{C}_a\text{-arom}$ $^3J_{\text{C,P}}$	$\text{C}_b\text{-arom}$ $^4J_{\text{C,P}}$	C-arom-R $^5J_{\text{C,P}}$	R-CF_3 $^6J_{\text{C,P}}$	$\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-benzyl}$ & $\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-arom}$	C^α $^1J_{\text{C,P}}$	C^β $^2J_{\text{C,P}}$	C^γ $^3J_{\text{C,P}}$	C^δ
P444Θ ^[94]	25.4 (d, $J = 44.4$)	129.3 (d, $J = 8.6$)	129.9 (d, $J = 4.9$)	129.2 (d, $J = 2.9$)	128.0 (d, $J = 3.4$)			17.4 (d, $J = 47.0$)	22.5 (d, $J = 4.6$)	23.3 (d, $J = 15.7$)	13.2
P444ΘF	24.6 (d, $J = 44.9$)	125.5 (dd, $J = 8.5$, $^4J_{\text{C,F}} = 3.2$)	132.0 (dd, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$, $J = 4.9$)	116.1 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 21.6$, $J = 2.9$)	161.8 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 244.4$, $J = 3.7$)			17.3 (d, $J = 46.9$)	22.5 (d, $J = 4.6$)	23.3 (d, $J = 15.7$)	13.2
P444ΘNO₂	25.4 (d, $J = 43.8$)	137.6 (d, $J = 8.3$)	131.5 (d, $J = 4.8$)	124.2 (d, $J = 2.8$)	147.2 (d, $J = 3.7$)			17.4 (d, $J = 46.6$)	22.5 (d, $J = 4.6$)	23.3 (d, $J = 15.9$)	13.2
P444ΘCl	24.8 (d, $J = 44.9$)	128.5 (d, $J = 8.6$)	131.8 (d, $J = 4.9$)	129.1 (d, $J = 2.8$)	132.8 (d, $J = 4.2$)			17.3 (d, $J = 46.8$)	22.5 (d, $J = 4.6$)	23.3 (d, $J = 15.8$)	13.2
P444ΘI	24.8 (d, $J = 44.9$)	129.0 (d, $J = 8.5$)	132.2 (d, $J = 4.8$)	137.9 (d, $J = 2.9$)	94.4 (d, $J = 4.6$)			17.3 (d, $J = 46.9$)	22.5 (d, $J = 4.5$)	23.3 (d, $J = 15.8$)	13.2
P444ΘCF₃	25.4 (d, $J = 44.1$)	134.6 (d, $J = 7.4$)	130.9 (d, $J = 4.8$)	125.9 (m)	128.5 (dq, $^2J_{\text{C,F}} = 32.0$, $J = 3.5$)	124.1 (dq, $^1J_{\text{C,F}} = 273.2$, $J = 1.6$)		17.3 (d, $J = 46.9$)	22.5 (d, $J = 4.6$)	23.3 (d, $J = 15.9$)	13.2
P4441Θ	19.4 (d, $J = 45.7$)		128.6 (s)	128.2 (s)	126.7 (s)		26.4 (d, $^2J = 3.5$) 139.8 (d, $^3J = 13.6$)	17.4 (d, $J = 46.7$)	22.5 (d, $J = 4.6$)	23.3 (d, $J = 15.7$)	13.2
P333ΘF	24.7 (d, $J = 44.8$)	125.5 (dd, $J = 8.5$, $^4J_{\text{C,F}} = 3.2$)	132.0 (dd, $^3J_{\text{C,F}} = 8.2$, $J = 4.9$)	116.1 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 21.6$, $J = 2.9$)	161.7 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 244.6$, $J = 3.9$)			19.6 (d, $J = 46.4$)	14.6 (d, $J = 4.4$)	15.2 (d, $J = 16.5$)	

6.2.3 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Butyl-Dikationen-Serie

3 Äquivalente Tributylphosphin werden mit 1 Äquivalent Dibromalkan bspw. 1,4-Dibrombutan unter Argonatmosphäre 24 h bei 100 °C erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Kieselgel DC und einem Fließmittelgemisch aus einer wässrigen 0.2 M NH_4NO_3 -Lösung und MeOH im Verhältnis 2:3. Die Detektion erfolgt in der Iodkammer. Nach Abschluss der Reaktion wird der Reaktionsansatz mit 50 ml dem. Wasser versetzt und der Überschuss Tributylphosphin mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 ml). Das in der Wasserphase befindliche Produkt wird durch Entfernen der Wasserphase i. Vak. und durch 24 h Trocknen i. Vak. über Phosphor(V)-oxid erhalten.

Synthese von Ethan-1,3-diylbis-(tributylphosphonium)-dibromid (P444-2-P444)

Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{58}\text{Br}_2\text{P}_2$

Molekülmasse: 592.5 g/mol

Ausbeute: 2.0 g weißer Feststoff

100 °C / 24 h (3.38 mmol / 98 %)

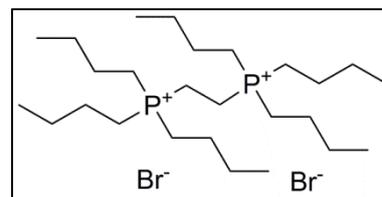
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.72$

DSC: 76.6 °C (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2957 (s), 2930 (s), 2872 (s), 1464 (m), 1414 (m), 1383 (m), 1097 (m), 715 (w).

HPLC-Reinheit: 97 %

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein.^[95]

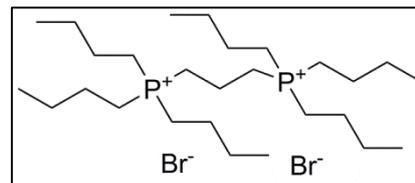


Propan-1,3-diylbis-(tributylphosphonium)-dibromid (P444-3-P444)Summenformel: $C_{27}H_{60}Br_2P_2$

Molekülmasse: 606.5 g/mol

Ausbeute: 1.4 g weißer Feststoff

100 °C / 24 h (2.31 mmol / 71 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.71$

DSC: 90.0 °C (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3433 (m), 3376 (m), 2957 (s), 2930 (s), 2871 (s), 1464 (m), 1434 (m), 1418 (m), 1093 (m), 746 (w).

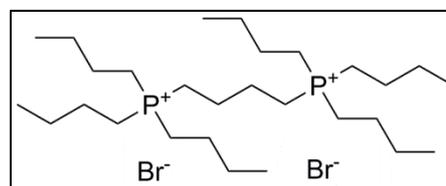
HPLC-Reinheit: 99 %

Butan-1,4-diylbis-(tributylphosphonium)-dibromid (P444-4-P444)Summenformel: $C_{28}H_{62}Br_2P_2$

Molekülmasse: 620.56 g/mol

Ausbeute: 1.9 g farbloses Öl

100 °C / 24 h (3.06 mmol / 94%)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.70$ IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3376 (br, H_2O), 2958 (s), 2930 (s), 2872 (s), 1625 (w), 1463 (m), 1231 (w), 719 (w).

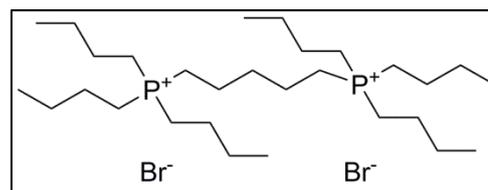
HPLC-Reinheit: 89 %

Pentan-1,5-diylbis-(tributylphosphonium)-dibromid (P444-5-P444)

Summenformel: $C_{29}H_{64}Br_2P_2$

Molekülmasse: 634.6 g/mol

Ausbeute: 1.7 g farbloses Öl



100 °C / 24 h (2.68 mmol / 83%)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.70$

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3408 (br, H_2O), 2956 (s), 2930 (s), 2871 (s), 1620 (w), 1463 (m), 1098 (m), 719 (w).

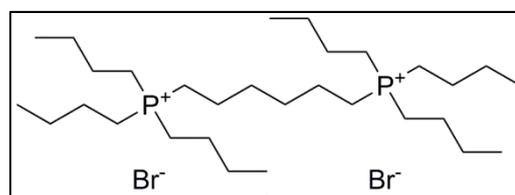
HPLC-Reinheit: 90 %

Hexan-1,6-diylbis-(tributylphosphonium)-dibromid (P444-6-P444)

Summenformel: $C_{30}H_{66}Br_2P_2$

Molekülmasse: 648.6 g/mol

Ausbeute: 1.8 g farbloses Öl



100 °C / 24 h (2.78 mmol / 88%)

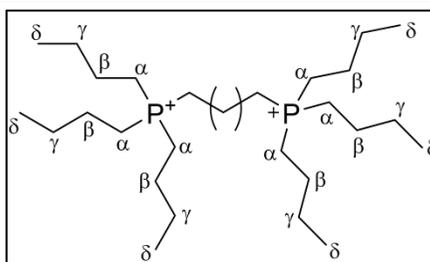
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.71$

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3403 (br, H_2O), 2956 (s), 2930 (s), 2871 (s), 1620 (w), 1462 (m), 1098 (m), 718 (w).

HPLC-Reinheit: 97 %

Tab. 24: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Phosphonium-Dikationen in der Dikationen-Butyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

Dikationen-Butyl-Serie	R-P ⁺ -CH ₂ - (-)-CH ₂ -P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ - P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ - CH ₂ -(-)-CH ₂ - CH ₂ -P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -(-)- CH ₂ -CH ₂ -P ⁺ - R	R-P ⁺ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -P ⁺ -R	H ^α	H ^β	H ^γ	H ^δ
P444-2-P444 ^[95]	2.82 – 2.67 (m)					2.45 – 2.28 (m)	1.60 – 1.31 (m)	1.60 – 1.31 (m)	0.93 (t, J = 7.2)
P444-3-P444	2.48 – 2.38 (m)	1.86 – 1.66 (m)				2.37 – 2.20 (m)	1.61 – 1.31 (m)	1.61 – 1.31 (m)	0.92 (t, J = 7.2)
P444-4-P444	2.40 – 2.28 (m)		1.72 – 1.56 (m)			2.28 – 2.10 (m)	1.55 – 1.33 (m)	1.55 – 1.33 (m)	0.92 (t, J = 7.1)
P444-5-P444	2.37 – 2.13 (m)		1.62 – 1.33 (m)	1.62 – 1.33 (m)		2.37 – 2.13 (m)	1.62 – 1.33 (m)	1.62 – 1.33 (m)	0.92 (t, J = 7.1)
P444-6-P444	2.33 – 2.12 (m)		1.58 – 1.32 (m)		1.58 – 1.32 (m)	2.33 – 2.12 (m)	1.58 – 1.32 (m)	1.58 – 1.32 (m)	0.92 (t, J = 7.1)



Tab. 25: ^{13}C -NMR-Daten der Phosphonium-Dikationen in der Dikationen-Butyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

Dikationen- Butyl-Serie	R-P ⁺ -CH ₂ (-)- CH ₂ -P ⁺ -R-	R-P ⁺ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ - P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ - CH ₂ (-)-CH ₂ - CH ₂ -P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -P ⁺ - R	R-P ⁺ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -P ⁺ -R	C^α $^1J_{\text{C,P}}$	C^β $^2J_{\text{C,P}}$	C^γ $^3J_{\text{C,P}}$	C^δ
P444-2-P444 ^[95]	11.8 – 10.5 (m)					17.9 – 16.6 (m)	22.8 – 22.4 (m)	23.5 - 23.1 (m)	13.3
P444-3-P444	18.6 (dd, $^1J_{\text{C,P}} =$ 48.5, $^3J_{\text{C,P}} =$ 16.6)	23.3 (t, $^2J_{\text{C,P}} =$ 10.2)				17.4 (d, $J = 48.1$)	22.8 – 22.5 (m)	23.3 (d, $J = 15.8$)	13.3
P444-4-P444	17.2 (d, $^1J_{\text{C,P}} =$ 47.6)		21.9 (dd, $^2J_{\text{C,P}} =$ 3.9, $^3J_{\text{C,P}} =$ 16.7)			17.5 (d, $J = 47.6$)	22.7 (d, $J = 4.5$)	23.4 (d, $J = 15.8$)	13.3
P444-5-P444	17.5 (d, $^1J_{\text{C,P}} =$ 47.5)		20.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.8$)	31.1 (t, $^3J_{\text{C,P}} =$ 15.4)		17.4 (d, $J = 47.5$)	22.7 (d, $J = 4.5$)	23.3 (d, $J = 15.7$)	13.2
P444-6-P444	17.6 (d, $^1J_{\text{C,P}} =$ 47.7)		20.5 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.2$)		29.3 (d, $^3J_{\text{C,P}} =$ 15.6)	17.4 (d, $J = 47.5$)	22.7 (d, $J = 4.4$)	23.3 (d, $J = 15.6$)	13.3

6.2.4 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Propyl-Dikationen Serie

3 Äquivalente Tripropylphosphin werden mit 1 Äquivalent Dihalogenalkan unter Argonatmosphäre 48 h auf 100 °C erhitzt analog Lit.^[96] Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Kieselgel DC und einem Fließmittelgemisch aus einer wässrigen 0.2 M NH₄NO₃-Lösung und MeOH im Verhältnis 2:3. Die Detektion erfolgt in der Iodkammer. Nach Abschluss der Reaktion wird der Reaktionsansatz mit 50 ml dem. Wasser versetzt und der Überschuss Tributylphosphin mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 ml). Das in der Wasserphase befindliche Produkt wird durch Entfernen der Wasserphase i. Vak. und durch 24 h Trocknen i. Vak. über Phosphor(V)-oxid erhalten. Das Produkt P333-2-P333 und P333-3-P333 wird weiter gereinigt durch Lösen in 30 ml Chloroform bei 65 °C, Zugabe von 10 ml Ethylacetat und langsamen Abkühlen auf RT, anschließender Aufbewahrung bei 4 °C und - 20 °C. Nach 24 h kristallisiert ein weißer Feststoff aus.

Ethan-1,2-diylbis-(tripropylphosphonium)-dibromid (P333-2-P333)

Summenformel: C₂₀H₄₆Br₂P₂

Molekülmasse: 508.3 g/mol

Ausbeute: 0.9 g weißer Feststoff

100 °C / 48 h (1.77 mmol / 64 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.52

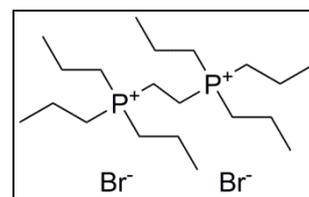
Masse m/z: 174.1

DSC: 1: 75.1 °C (I in II)

2: 125.9 °C Zers. (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3435 (s), 3376 (s), 2963 (s), 2930 (s), 2909 (s), 2873 (s), 1633 (w), 1459 (m), 1077 (m), 721 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %



Propan-1,3-diylbis-(tripropylphosphonium)-dibromid (P333-3-P333)

Summenformel: $C_{21}H_{48}Br_2P_2$

Molekülmasse: 522.4 g/mol

Ausbeute: 1.3 g weißer Feststoff

100 °C / 48 h (2.49 mmol / 95%)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.52$

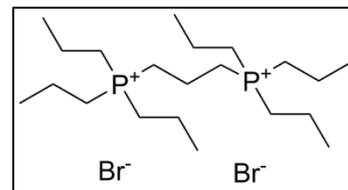
Masse m/z: 181.0

DSC: -12.0 °C (I in II)

314.6 °C (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2965 (s), 2935 (s), 2899 (s), 2874 (s), 1461 (m), 1076 (m), 728 (w).

HPLC-Reinheit: >99 %



Butan-1,4-diylbis-(tripropylphosphonium)-dibromid (P333-4-P333)

Summenformel: $C_{22}H_{50}Br_2P_2$

Molekülmasse: 536.4 g/mol

Ausbeute: 2.0 g weißer Feststoff

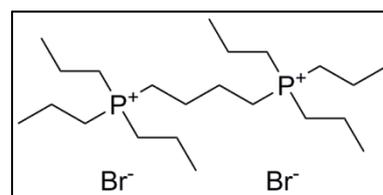
100 °C / 48 h (3.73 mmol / 95 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.54$

DSC: 99.0 °C (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3447 (m), 2961 (s), 2920 (s), 2873 (s), 1456 (m), 1407 (m), 1079 (m), 850 (m), 719 (w).

HPLC-Reinheit: 95 %

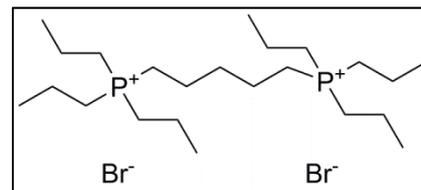


Pentan-1,5-diylbis-(tripropylphosphonium)-dibromid (P333-5-P333)Summenformel: $C_{23}H_{52}Br_2P_2$

Molekülmasse: 550.4 g/mol

Ausbeute: 1.2 g weißer Feststoff

100 °C / 48 h (2.25 mmol / 99%)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.52$

Masse m/z: 195.0

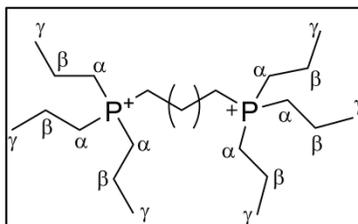
DSC: 168.9 °C (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2963 (s), 2933 (s), 2873 (s), 1457 (m), 1087 (m), 721 (w).

HPLC-Reinheit: >99 %

Tab. 26: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Phosphonium-Dikationen in der Propyl-Dikationen-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

Propyl-Dikationen-Serie	$\text{R-P}^+-\text{CH}_2(-)-\text{CH}_2-\text{P}^+-\text{R}$	$\text{R-P}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{P}^+-\text{R}$	$\text{R-P}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(-)\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{P}^+-\text{R}$	$\text{R-P}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{P}^+-\text{R}$	H^α	H^β	H^γ
P333-2-P333	2.62 - 2.54 (m)				2.43 – 2.25 (m)	1.68 – 1.44 (m)	1.03 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$, $^4J_{\text{P,H}} = 0.9$)
P333-3-P333	2.48 – 2.37 (m)	1.84 – 1.68 (m)			2.37 – 2.18 (m)	1.62 – 1.47 (m)	1.03 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, $^4J_{\text{P,H}} = 0.9$)
P333-4-P333	2.40 – 2.27 (m)		1.72 – 1.59 (m)		2.27 – 2.10 (m)	1.59 – 1.45 (m)	1.02 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$, $^4J_{\text{H,P}} = 1.4$)
P333-5-P333	2.37 – 2.12 (m)		1.65 – 1.42 (m)	1.65 – 1.42 (m)	2.37 – 2.12 (m)	1.65 – 1.42 (m)	1.02 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$, $^4J_{\text{P,H}} = 0.9$)



Tab. 27: ^{13}C -NMR-Daten der Phosphonium-Dikationen in der Propyl-Dikationen-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

Propyl-Dikationen-Serie	R-P ⁺ -CH ₂ -(-)-CH ₂ -P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -(-)-CH ₂ -CH ₂ -P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -P ⁺ -R	C ^α	C ^β	C ^γ
P333-2-P333	12.0 – 10.5 (m)				20.1 – 18.7 (m)	14.9 – 14.5 (m)	15.5 – 15.0 (m)
P333-3-P333	18.8 (dd, $^1J_{\text{C,P}} = 48.8$, $^3J_{\text{C,P}} = 16.4$)	15.2 (t, $^2J_{\text{C,P}} = 10.6$)			19.6 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 47.6$)	14.7 (m)	15.2 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 16.4$)
P333-4-P333	17.3 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 47.9$)		21.8 (dd, $^2J_{\text{C,P}} = 4.0$, $^3J_{\text{C,P}} = 17.1$)		19.7 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 47.1$)	14.7 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.4$)	15.3 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 16.6$)
P333-5-P333	17.6 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 47.4$)		20.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.8$)	31.1 (t, $^3J_{\text{C,P}} = 15.7$)	19.7 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 47.1$)	14.7 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.3$)	15.3 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 16.5$)

6.2.5 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Trikationen-Serie

6 Äquivalente Tributylphosphin bzw. Tripropylphosphin werden mit 1 Äquivalent 1,2,3-Tris(brommethyl)-benzol, gelöst in 5 ml wasserfreiem Acetonitril, unter Argonatmosphäre bei 100 °C für 48 h erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Kieselgel DC und einem Fließmittelgemisch aus einer wässrigen 0.2 M NH_4NO_3 -Lösung und MeOH im Verhältnis 2:3. Die Detektion erfolgt in der Iodkammer. Nach Abschluss der Reaktion wird der Reaktionsansatz mit 50 ml dem. Wasser versetzt und der Überschuss Tributylphosphin bzw. Tripropylphosphin mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 ml). Das in der Wasserphase befindliche Produkt wird durch Entfernen der Wasserphase i. Vak. und durch 24 h Trocknen i. Vak. über Phosphor(V)-oxid erhalten.

Synthese von (Benzen-1,3,5-triyltris(methylen))tris(tributylphosphonium)-tribromid (triP444)

Summenformel: $\text{C}_{45}\text{H}_{90}\text{Br}_3\text{P}_3$

Molekülmasse: 963.9 g/mol

Ausbeute: 1.4 g brauner Feststoff

100 °C / 48 h

(1.45 mmol / 69 %)

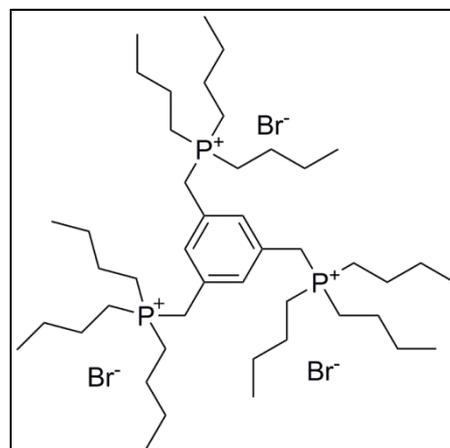
Reaktionskontrolle: $R_f = 0.69$

DSC: 95.2 °C (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3435 (m), 2956 (s), 2930 (s), 2871 (s), 1601 (w), 1459 (m), 1098 (w), 720 (w).

HPLC-Reinheit: 96 % (Methode II)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ [ppm], J [Hz]): 7.44 (m, 3H, **H**-arom), 3.98 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 15.9$ Hz, 6H, **CH**₂-benzyl), 2.44 – 2.15 (m, 18H, $\text{P}^+(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 1.58 – 1.29 (m, 36H, $\text{P}^+(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.90 (t, 27H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $\text{P}^+(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$).



$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 132.0 (m, 3C, **C**-arom), 131.6 (m, 3C, **C**-arom), 25.7 (d, 3C, $^1J_{\text{C,P}} = 44.7$ Hz, **CH**₂-benzyl), 23.9 (d, 9C, $^3J_{\text{C,P}} = 16.0$ Hz, **P**⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 23.2 (m, 9C, **P**⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 18.0 (d, 9C, $^1J_{\text{C,P}} = 46.8$ Hz, **P**⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 13.9 (s, 9C, **P**⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

Synthese von (Benzen-1,3,5-triyltris(methylen))-tris-(tripropylphosphonium)-tribromid (triP333)

Summenformel: $\text{C}_{36}\text{H}_{72}\text{Br}_3\text{P}_3$

Molekülmasse: 837.6 g/mol

Ausbeute: 1.0 g brauner Feststoff

100 °C / 48 h (1.19 mmol / 98%)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.50$

Masse m/z : 199.0

DSC: 1: 121.5 °C (I in II)

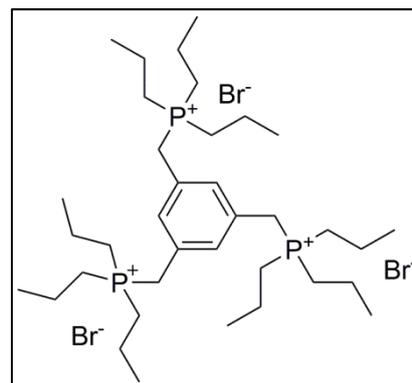
2: 250.5 °C Zers. (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3454 (s), 3397 (s), 2963 (s), 2914 (s), 2873 (s), 1600 (w), 1457 (m), 1087 (m), 720 (m).

HPLC-Reinheit: 98 % (Methode II)

Die ^1H und ^{13}C NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[97]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 7.36 (m, 3H, **H**-arom), 3.95 (d, 6H, $^2J_{\text{H,P}} = 15.9$ Hz, **CH**₂-benzyl), 2.41 – 2.20 (m, 18H, **R-P**⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.70 – 1.40 (m, 18H, **R-P**⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.03 (dt, 27H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{P,H}} = 0.8$ Hz, **R-P**⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃).



$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 131.6 – 131.2 (m, 3C, **C**-arom), 131.2 – 130.9 (m, 3C, **C**-arom), 25.2 (d, 3C, $^1J_{\text{C,P}} = 44.7$ Hz, **CH**₂-benzyl), 19.6 (d, 9C, $^1J_{\text{C,P}} = 46.3$ Hz, R-P⁺-(**CH**₂-CH₂-CH₃)₃), 15.3 (d, 9C, $^3J_{\text{C,P}} = 16.9$ Hz, R-P⁺-(CH₂-CH₂-**CH**₃)₃), 14.9 – 14.6 (m, 9C, R-P⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃).

6.2.6 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Hydroxyl-Serie

1.5 Äquivalente Tributylphosphin werden mit 1 Äquivalent Halogenalkan mit Hydroxylgruppe, falls nötig gelöst in 5 ml wasserfreiem Acetonitril, unter Argonatmosphäre erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Kieselgel DC und einem Fließmittelgemisch aus einer wässrigen 0.2 M NH₄NO₃-Lösung und MeOH im Verhältnis 2:3. Die Detektion erfolgt in der Iodkammer. Nach Abschluss der Reaktion wird der Reaktionsansatz mit 50 ml dem. Wasser versetzt und der Überschuss Tributylphosphin mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 ml). Das in der Wasserphase befindliche Produkt wird durch Entfernen der Wasserphase i. Vak. und durch 24 h Trocknen i. Vak. über Phosphor(V)-oxid erhalten. Die Produkte P4442OH, P4443OH, P4443isoOH, P4444OH, P4442NH₂ und P4443NH₂ sind ein klares Öl. Das Produkt P3332OH wird weiter gereinigt durch Lösen in 30 ml Chloroform bei 65 °C, Zugabe von 10 ml Ethylacetat und langsamen Abkühlen auf RT, anschließender Lagerung bei 4 °C und - 20 °C. Nach 24 h kristallisiert ein weißer Feststoff aus.

Tributyl-(2-hydroxyethyl)-phosphonium-bromid (P4442OH)

Summenformel: C₁₄H₃₂BrOP

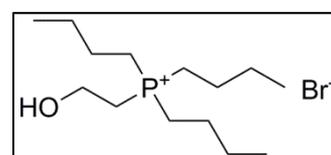
Molekülmasse: 327.3 g/mol

Ausbeute: 2.0 g farbloses Öl

70 °C / 18 h (6.11 mmol / 99 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.76

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3280 (br), 2958 (s), 2932 (s), 2873 (s), 1624 (H₂O), 1465 (m), 1050 (m), 722 (w).



HPLC-Reinheit: 95 %

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten stimmen mit der Literatur überein. [98]

Tributyl-(3-hydroxypropyl)-phosphonium-chlorid (P4443OH)

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{ClOP}$

Molekülmasse: 296.9 g/mol

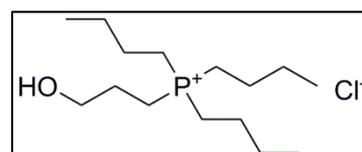
Ausbeute: 4.9 g farbloses Öl

90 °C / 3.5 h MW (16.5 mmol / 82 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.72$

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3355 (br), 2958 (s), 2932 (s), 2872 (s), 1629 (H_2O), 1464 (m), 1061 (m), 716 (w).

HPLC-Reinheit: 94 %



Tributyl-(2-hydroxypropyl)-phosphonium-chlorid (P4443isoOH)

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{ClOP}$

Molekülmasse: 296.9 g/mol

Ausbeute: 0.8 g farbloses Öl

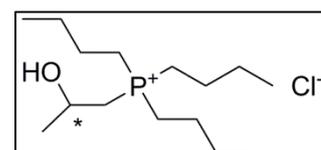
100 °C / 24 h (2.8 mmol / 42 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.76$ (Kieselgel, 0.2 M NH_4NO_3 / MeOH 2:3)

Masse m/z: 260.7

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3203 (s, br), 2958 (s), 2931 (s), 2873 (s), 1463 (m), 1123 (m), 1096 (m), 717 (w).

HPLC-Reinheit: 70 %

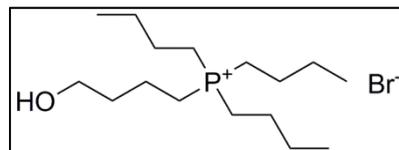


Tributyl-(4-hydroxybutyl)-phosphonium-bromid (P4444OH)

Summenformel: $C_{16}H_{36}BrOP$

Molekülmasse: 355.3 g/mol

Ausbeute: 1.5 g farbloses Öl



80 °C / 24 h (4.31 mmol / 77 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.50$

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3343 (m, br), 2957 (s), 2929 (s), 2872 (s), 1463 (m), 1082 (m), 720 (w).

HPLC-Reinheit: 66 %

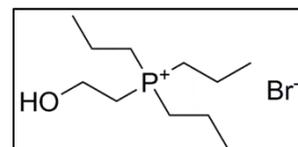
Aufgrund der Reaktivität des Eduktes 4-Brombutan-1-ol (Ringschluss zu THF) und der Konsistenz des Produktes (Öl) konnte das Produkt nur in einer unzulänglichen Reinheit hergestellt werden.

(2-hydroxyethyl)-tripropylphosphonium-bromid (P3332OH)

Summenformel: $C_{11}H_{26}BrOP$

Molekülmasse: 285.2 g/mol

Ausbeute: 0.6 g weißer Feststoff



80 °C / 24 h (2.10 mmol / 63 %)

DSC: 1: 96.5 °C (I in II)

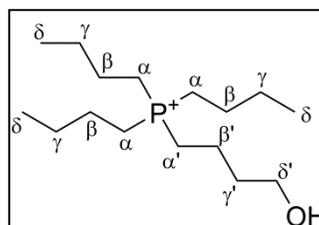
2: 146.5 °C (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3263 (s), 2970 (s), 2934 (s), 2915 (s), 2875 (s), 1456 (w), 1077 (m), 1044 (m), 717 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %

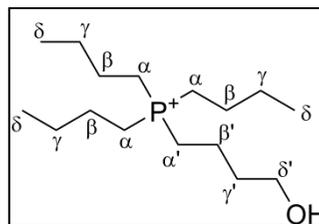
Tab. 28: ^1H -NMR-Daten der Phosphonium-Kationen in der Hydroxyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

Hydroxyl-Serie	$\text{H}^{\alpha, \alpha'}$	$\text{H}^{\beta, \beta'}$	$\text{H}^{\gamma, \gamma'}$	$\text{H}^{\delta, \delta'}$	R-OH
P4442OH ^[98]	2.29 – 2.10 (m) 2.44 (dt, $^2J_{\text{H,P}} = 12.6$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$)	1.58 – 1.30 (m) 3.77 (dt, $^3J_{\text{H,P}} = 18.6$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$)	1.58 – 1.30 (m)	0.91 (t, $J = 7.2$)	5.26
P4443OH	2.29 – 2.10 (m) 2.30 – 2.13 (m)	1.55 – 1.32 (m) 1.72 – 1.57 (m)	1.55 – 1.32 (m) 3.46 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$)	0.92 (t, $J = 7.1$)	4.86
P4444OH	2.40 – 2.11 (m)	1.70 – 1.30 (m)	1.70 – 1.30 (m)	0.91 (t, $J = 7.3$) 3.44 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$)	4.02
P4443isoOH	2.27 – 2.10 (m) 2.46 – 2.27 (m)	1.61 – 1.30 (m) 4.03 (m)	1.61 – 1.30 (m) 1.23 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$, $^4J_{\text{P,H}} = 2.5$)	0.92 (t, $J = 7.2$)	5.51 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 4.9$)
P3332OH	2.30 – 2.11 (m) 2.44 (dt, $^2J_{\text{H,P}} = 12.6$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$)	1.66 – 1.42 (m) 3.76 (dt, $^3J_{\text{H,P}} = 18.7$, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$)	1.01 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$, $^4J_{\text{H,P}} = 1.5$)		5.30



Tab. 29: ^{13}C -NMR-Daten der Phosphonium-Kationen in der Hydroxyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

Hydroxyl-Serie	$\text{C}^{\alpha,\alpha'}$ $^1J_{\text{C,P}}$	$\text{C}^{\beta,\beta'}$ $^2J_{\text{C,P}}$	$\text{C}^{\gamma,\gamma'}$ $^3J_{\text{C,P}}$	$\text{C}^{\delta,\delta'}$
P4442OH ^[98]	18.2 (d, $J = 47.5$) 21.6 (d, $J = 48.0$)	22.7 (d, $J = 4.5$) 54.3 (d, $J = 6.1$)	23.3 (d, $J = 15.9$)	13.2
P4443OH	17.1 (d, $J = 47.7$) 14.5 (d, $J = 49.1$)	22.4 (d, $J = 4.4$) 23.8 (d, $J = 4.3$)	23.1 (d, $J = 15.7$) 60.1 (d, $J = 15.7$)	13.0
P4444OH	17.3 (d, $J = 47.6$) 17.4 (d, $J = 47.3$)	22.6 (d, $J = 4.3$) 17.5 (d, $J = 4.2$)	23.1 (d, $J = 15.4$) 23.3 (d, $J = 15.6$)	13.3 59.5
P4443isoOH	18.4 (d, $J = 47.7$) 27.5 (d, $J = 48.9$)	22.7 (d, $J = 4.5$) 61.4 (d, $J = 6.2$)	23.4 (d, $J = 15.9$) 25.6 (d, $J = 14.3$)	13.2
P3332OH	20.5 (d, $J = 47.0$) 21.7 (d, $J = 47.9$)	14.7 (d, $J = 4.3$) 54.2 (d, $J = 6.1$)	15.3 (d, $J = 16.6$)	



6.2.7 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Amino-Serie

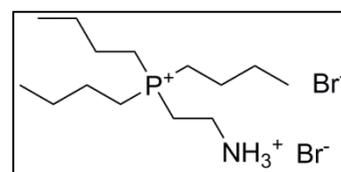
1.5 Äquivalente Tributylphosphin werden mit 1 Äquivalent Bromethylaminhydrobromid bzw. Brompropylaminhydrobromid gelöst in 10 ml wasserfreiem Acetonitril unter Argonatmosphäre bei 80 °C für 2 h unter Mikrowellenstrahlung erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Kieselgel DC und einem Fließmittelgemisch aus einer wässrigen 0.2 M NH_4NO_3 -Lösung und MeOH im Verhältnis 2:3. Die Detektion erfolgt in der Iodkammer. Nach Abschluss der Reaktion wird der Reaktionsansatz mit 50 ml dem. Wasser versetzt und der Überschuss Tributylphosphin mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 ml). Das in der Wasserphase befindliche Produkt wird durch Entfernen der Wasserphase i. Vak. und durch 24 h Trocknen i. Vak. über Phosphor(V)-oxid erhalten.

Synthese von (2-Ammonioethyl)-tributylphosphonium-bromid (P4442NH₂)

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{34}\text{Br}_2\text{NP}$

Molekülmasse: 407.2 g/mol

Ausbeute: 2.0 g farbloses Öl



80 °C / 2 h MW (4.91 mmol / 99%)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.50$

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3439 (br), 2987 (s), 2896 (s), 1629 (w), 1462 (w), 1094 (w), 726 (w).

HPLC-Reinheit: >99 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ [ppm], *J* [Hz]): 8.17 (s, 3H, NH_3^+), 3.20 – 3.05 (m, 2H, $\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_3^+$), 2.66 – 2.54 (m, 2H, $\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_3^+$), 2.43 – 2.21 (m, 6H, $\text{P}^+\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 1.60 – 1.32 (m, 12H, $\text{P}^+\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.92 (t, 9H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $\text{P}^+\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

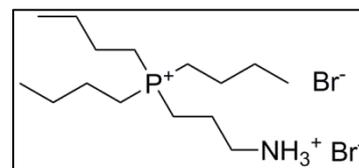
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, δ [ppm], *J* [Hz]): 32.4 (s, 1C, P⁺-CH₂-CH₂-NH₃⁺), 23.3 (d, 3C, ³*J*_{C,P} = 16.2 Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 22.5 (d, 3C, ²*J*_{C,P} = 4.5 Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 17.2 (d, 3C, ¹*J*_{C,P} = 47.1 Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 16.7 (d, 1C, ¹*J*_{C,P} = 48.5 Hz, P⁺-CH₂-CH₂-NH₃⁺), 13.2 (s, 3C, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

Synthese von (3-Ammoniopropyl)-tributylphosphonium-bromid (P4443NH₂)

Summenformel: C₁₅H₃₆Br₂NP

Molekülmasse: 421.2 g/mol

Ausbeute: 2.0 g farbloses Öl



80 °C / 2 h MW (4.84 mmol / 99%)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.51

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3411 (br), 2957 (s), 2929 (s), 2872 (s), 1604 (w), 1463 (m), 1098 (w), 719 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten stimmen mit der Lit. ^[99] überein.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ [ppm], *J* [Hz]): 7.96 (s, 3H, NH₃⁺), 3.01 – 2.86 (m, 2H, P⁺-CH₂-CH₂-NH₃⁺), 2.47 – 2.33 (m, 2H, P⁺-CH₂-CH₂-CH₂-NH₃⁺), 2.32 – 2.14 (m, 6H, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.91 – 1.76 (m, 2H, P⁺-CH₂-CH₂-CH₂-NH₃⁺), 1.59 – 1.32 (m, 12H, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 0.92 (t, 9H, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, δ [ppm], *J* [Hz]): 38.7 (d, 1C, ³*J*_{C,P} = 15.1 Hz, P⁺-CH₂-CH₂-CH₂-NH₃⁺), 23.4 (d, 3C, ³*J*_{C,P} = 15.9 Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 22.6 (d, 3C, ²*J*_{C,P} = 4.5 Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 19.2 (d, 1C, ²*J*_{C,P} = 3.3 Hz, P⁺-CH₂-CH₂-CH₂-NH₃⁺), 17.5 (d, 3C, ¹*J*_{C,P} = 47.5 Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 15.3 (d, 1C, ¹*J*_{C,P} = 49.2 Hz, P⁺-CH₂-CH₂-CH₂-NH₃), 13.2 (s, 3C, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

6.3 Synthese der Ammonium-Kationen

6.3.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ammonium-Benzyl-Serie

1 Äquivalent Benzylbromid bzw. 4-Fluorbenzylbromid, gelöst in 5 ml wasserfreiem Ethylacetat bzw. Hexan, wird unter Rühren langsam zu 1,5 Äquivalent Tributylamin bzw. Tripropylamin unter Argonatmosphäre gegeben. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Kieselgel DC und einem Fließmittelgemisch aus einer wässrigen 0.2 M NH_4NO_3 -Lösung und MeOH im Verhältnis 2:3. Die Detektion erfolgt in der Iodkammer. Nach Abschluss der Reaktion wird die entstandene Suspension abfiltriert und der Niederschlag viermal mit je 30 ml Ethylacetat bzw. Hexan gewaschen. Das Präzipitat wird 24 h über Phosphor(V)-oxid i. Vak. getrocknet.

Synthese von *N*-Benzyl-*N,N*-dibutylbutan-1-aminium-bromid (N444 Θ)

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{BrN}$

Molekülmasse: 356.4 g/mol

Ausbeute: 1.2 g weißer Feststoff

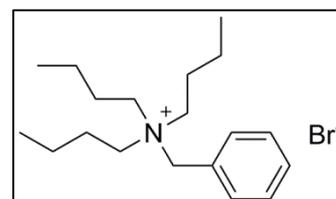
RT / 24 h (3.37 mmol / 60 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.76$

DSC: 183.8 °C Zers. (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2957 (s), 2872 (s), 1497 (w), 1476 (m), 1458 (m), 702 (m).

HPLC-Reinheit: >99 %



Synthese von *N,N*-Dibutyl-*N*-(4-fluorobenzyl)-butan-1-aminium-bromid (N444ΘF)

Summenformel: C₁₉H₃₃BrFN

Molekülmasse: 374.4 g/mol

Ausbeute: 0.7 g brauner Feststoff

RT / 5 d (1.79 mmol / 66 %)

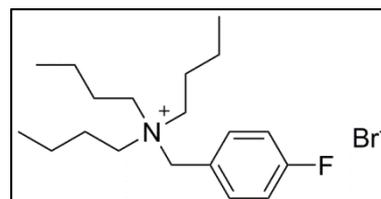
Reaktionskontrolle: R_f = 0.76

DSC: 1: 179.3 °C (Smp)

2: 217.0 °C Zers.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2961 (s), 2874 (s), 1604 (m), 1511 (s), 1472 (s), 1225 (s), 1166 (m), 703 (w).

HPLC-Reinheit: >99 %



Synthese von *N*-Benzyl-*N,N*-dipropylpropan-1-aminium-bromid (N333Θ)

Summenformel: C₁₆H₂₈BrN

Molekülmasse: 314.3 g/mol

Ausbeute: 1.9 g weißer Feststoff

RT / 24 h (6.05 mmol / 93 %)

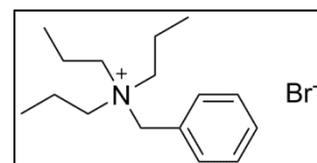
Reaktionskontrolle: R_f = 0.68

DSC: 192.4 °C Zers. (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2973 (s), 2876 (s), 1474 (m), 1456 (m), 1385 (w), 1209 (w), 731 (s), 707 (m).

HPLC-Reinheit: >99 %

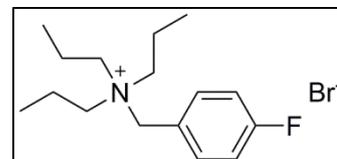
Die ¹³C-NMR-Daten stimmen mit Lit. ^[100] überein.



Synthese von *N*-(4-Fluorobenzyl)-*N,N*-dipropylpropan-1-aminium-bromid (N333ΘF)Summenformel: C₁₆H₂₇BrFN

Molekülmasse: 332.3 g/mol

Ausbeute: 2.1 g weißer Feststoff



RT / 24 h (6.32 mmol / 94 %)

Reaktionskontrolle: R_f = 0.70

DSC: 1: 134.0 °C

2: 165.2 °C

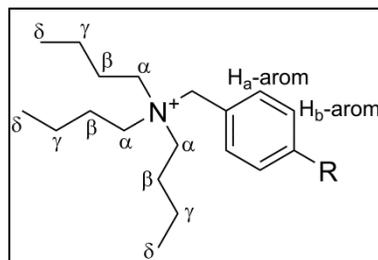
3: 203.0 °C Zers.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2967 (s), 2879 (m), 1601 (m), 1512 (s), 1476 (m), 1225 (s), 1167 (m), 826 (m), 757 (m).

HPLC-Reinheit: >99 %

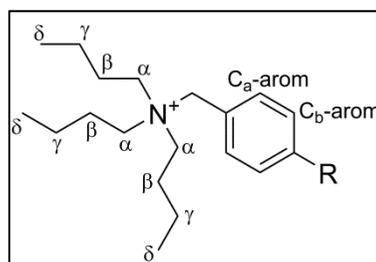
Tab. 30: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Ammonium-Kationen in der Ammonium-Benzyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

Ammonium-Benzyl-Serie	$\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-benzyl}$	$\text{H}_a\text{-arom}$	$\text{H}_b\text{-arom}$	H^α	H^β	H^γ	H^δ
N444Θ	4.57	7.60 – 7.45 (m)	7.60 – 7.45 (m)	3.20 – 3.00 (m),	1.85 -1.60 (m),	1.31 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$)	0.94 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$).
N444ΘF	4.57	7.67 – 7.47 (m)	7.47 – 7.30 (m)	3.20 – 3.00 (m),	1.85 -1.60 (m),	1.31 (sext, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$)	0.94 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$).
N333Θ	4.54	7.64 – 7.38 (m)	7.64 – 7.38 (m)	3.18 – 2.92 (m)	1.87 – 1.65 (m)	0.90 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$).	
N333ΘF	4.55	7.64 – 7.50 (m)	7.42 – 7.31 (m)	3.18 – 2.92 (m)	1.87 – 1.65 (m)	0.90 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$).	



Tab. 31: ^{13}C -NMR-Daten der Ammonium-Kationen in der Ammonium-Benzyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

Ammonium-Benzyl-Serie	$\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-benzyl}$	$\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-C}_{\text{arom}}$	$\text{C}_{\text{a- arom}}$	$\text{C}_{\text{b- arom}}$	C- arom-R	C^α	C^β	C^γ	C^δ
N444Θ	61.3	130.3	132.5	129.0	127.9	57.5	23.3	19.2	13.5
N444ΘF	60.4	124.3 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.2$)	135.0 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8.8$)	116.1 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.7$)	163.1 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 248.0$)	57.4	23.3	19.2	13.5
N333Θ^[100]	61.3	130.3	132.5	129.1	127.8	59.0	15.0	10.4	
N333ΘF	60.4	124.2 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.2$)	134.9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8.8$)	116.1 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.7$)	163.1 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 247.9$)	59.0	15.0	10.4	



6.3.2 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ammonium-Dikationen-Serie

3 Äquivalente Tributylamin bzw. Tripropylamin werden mit 1 Äquivalent 1,4-Dibrombutan unter Argonatmosphäre bei 100 °C für 24 h erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Kieselgel DC und einem Fließmittelgemisch aus einer wässrigen 0.2 M NH₄NO₃-Lösung und MeOH im Verhältnis 2:3. Die Detektion erfolgt in der Iodkammer. Nach Abschluss der Reaktion wird der Reaktionsansatz mit 50 ml dem. Wasser versetzt und der Überschuss Tributylamin bzw. Tripropylamin mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 ml). Das in der Wasserphase befindliche Produkt wird durch Entfernen der Wasserphase i. Vak. und durch 24 h Trocknen i. Vak. über Phosphor(V)-oxid erhalten. Das Produkt wird weiter gereinigt durch Lösen in 30 ml Chloroform bei 65 °C, Zugabe von 10 ml Ethylacetat und langsamen Abkühlen auf RT, anschließender Aufbewahrung bei 4 °C und - 20 °C. Nach 24 h kristallisiert ein weißer Feststoff aus, der abfiltriert und 24 h über Phosphor(V)-oxid getrocknet wird.

Synthese von *N1,N1,N1,N4,N4,N4*-Hexabutylbutan-1,4-diaminium-dibromid (N444-4-N444)

Summenformel: C₂₈H₆₂Br₂N₂

Molekülmasse: 586.6 g/mol

Ausbeute: 0.9 g weißer Feststoff

100 °C / 24 h (1.53 mmol / 44 %)

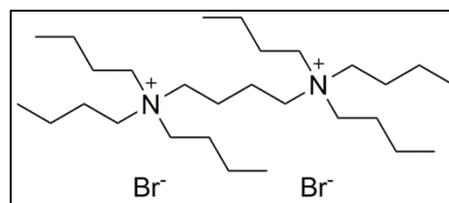
Reaktionskontrolle: R_f = 0.58

Masse m/z: 213.0

DSC: 159.2 °C Zers. (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3449 (m), 2959 (s), 2872 (s), 1471 (m), 738 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 3.29 – 3.22 (m, 4H, R-N⁺-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺-R), 3.22 – 3.11 (m, 12H, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.75 – 1.48 (m, 16H, (H₃C-CH₂-CH₂-CH₂)₃-N⁺-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.33 (sext, 12H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 0.95 (t, 18H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 57.8 (s, 6C, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 57.1 (s, 2C, R-N⁺-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺-R), 23.1 (s, 6C, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 19.2 (s, 6C, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 18.5 (s, 2C, R-N⁺-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺-R), 13.5 (s, 6C, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

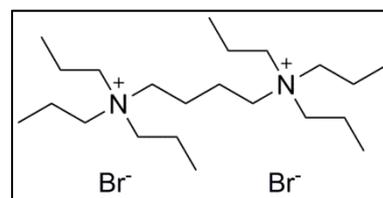
Synthese von ***N1,N1,N1,N4,N4,N4***-Hexapropylbutan-1,4-diaminium-dibromid (**N333-4-N333**)

Summenformel: C₂₂H₅₀Br₂N₂

Molekülmasse: 502.5 g/mol

Ausbeute: 0.5 g weißer Feststoff

100 °C / 24 h (1.0 mmol / 35 %)



Reaktionskontrolle: R_f = 0.49

DSC: 229.2 °C Zers. (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2964 (s), 2873 (s), 1474 (s), 1457 (m), 750 (m).

HPLC-Reinheit: 94 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 3.29 – 3.20 (m, 4H, R-N⁺-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺-R), 3.20 – 3.05 (m, 12H, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.82 – 1.44 (m, 16, (H₃C-CH₂-CH₂)₃-N⁺-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 0.91 (t, 18H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 59.5 (s, 6C, R-N $^+$ -(CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$) $_3$), 57.3 (s, 2C, R-N $^+$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -N $^+$ -R), 18.5 (s, 2C, R-N $^+$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -N $^+$ -R), 14.8 (s, 6C, R-N $^+$ -(CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$) $_3$), 10.6 (s, 6C, R-N $^+$ -(CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$) $_3$).

6.3.3 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ammonium-Trikationen-Serie

6 Äquivalente Tributylamin bzw. Tripropylamin werden mit 1 Äquivalent 1,2,3-Tris(brommethyl)-benzol unter Argonatmosphäre bei 100 °C für 48 h erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Kieselgel DC und einem Fließmittelgemisch aus einer wässrigen 0.2 M NH $_4$ NO $_3$ -Lösung und MeOH im Verhältnis 2:3. Die Detektion erfolgt in der Iodkammer. Nach Abschluss der Reaktion wird der Reaktionsansatz mit 50 ml dem. Wasser versetzt und der Überschuss Tributylphosphin bzw. Tripropylamin mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 ml). Das in der Wasserphase befindliche Produkt wird durch Entfernen der Wasserphase i. Vak. und durch 24 h Trocknen i. Vak. über Phosphor(V)-oxid erhalten.

Synthese von (Benzen-1,3,5-triyltris(methylen))tris-(tributylphosphonium)-tribromid (triN444)

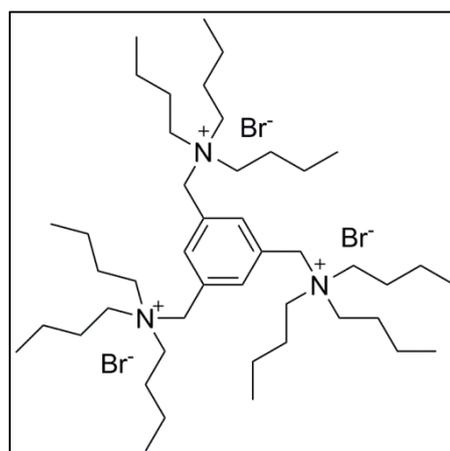
Summenformel: C $_{45}$ H $_{90}$ Br $_3$ N $_3$

Molekülmasse: 913.0 g/mol

Ausbeute: 1.3 g brauner Feststoff

100 °C / 48 h

(1.42 mmol / 65 %)



Reaktionskontrolle: R $_f$ = 0.61

DSC: 218.4 °C Zers. (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm $^{-1}$]: 3444 (w), 2958 (s), 2873 (s), 1457 (m), 1380 (m), 739 (m).

HPLC-Reinheit: 97 % (Methode II)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 7.78 (s, 3H, **H**-arom), 4.64 (s, 6H, **CH**₂-benzyl), 3.32 – 3.20 (m, 18H, N^+ -(**CH**₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.88 – 1.64 (m, 18H, N^+ -(**CH**₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.33 (sext, 18H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, N^+ -(**CH**₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 0.97 (t, 27H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, N^+ -(**CH**₂-CH₂-CH₂-**CH**₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 138.6 (s, 3C, **C**-arom), 129.7 (s, 3C, **C**-arom), 60.5 (s, 3C, **CH**₂-benzyl), 57.7 (s, 9C, N^+ -(**CH**₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 23.7 (s, 9C, N^+ -(**CH**₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 19.5 (s, 9C, N^+ -(**CH**₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 13.7 (s, 9C, N^+ -(**CH**₂-CH₂-CH₂-**CH**₃)₃).

Synthese von *N,N',N''*-(Benzen-1,3,5-triyltris(methylene))-tris-(*N,N*-dipropylpropan-1-aminium)-tribromid (triN333)

Summenformel: $\text{C}_{36}\text{H}_{72}\text{Br}_3\text{N}_3$

Molekülmasse: 786.7 g/mol

Ausbeute: 1.3 g brauner Feststoff

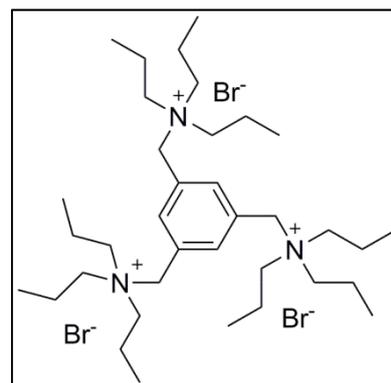
100 °C / 48 h (1.65 mmol / 60 %)

Reaktionskontrolle: $R_f = 0.46$

DSC: 230.5 °C Zers. (Smp)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3442 (w), 2968 (s), 2875 (w), 1459 (w), 1380 (w), 748 (w).

NMR-Reinheit: >95 %



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 7.81 (s, 3H, **H**-arom), 4.65 (s, 6H, **CH**₂-benzyl), 3.33 – 3.20 (m, 18H, N^+ -(**CH**₂-CH₂-CH₃)₃), 1.82 (m, 18H, N^+ -(**CH**₂-CH₂-CH₃)₃), 0.97 (t, 27H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, N^+ -(**CH**₂-CH₂-**CH**₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 138.6 (s, 3C, **C**-arom), 129.7 (s, 3C, **C**-arom), 60.4 (s, 3C, **CH**₂-benzyl), 59.1 (s, 9C, **N**⁺-(**CH**₂-**CH**₂-**CH**₃)₃), 15.3 (s, 9C, **N**⁺-(**CH**₂-**CH**₂-**CH**₃)₃), 10.8 (s, 9C, **N**⁺-(**CH**₂-**CH**₂-**CH**₃)₃).

6.4 Synthese der IL BGG-P4444 und des BGG-K⁺

Die FS von BGG wurde von der Novartis AG (Basel, Schweiz) zur Verfügung gestellt. Die Ionische Flüssigkeit (IL) mit Tetrabutylphosphonium als Kation und das Kaliumsalz der FS werden folgendermaßen hergestellt:

6.4.1 Ionische Flüssigkeit BGG-P4444 (IL)

1 g freie Säure wird in 40 ml Aceton suspendiert und die äquimolare Menge an Tetrabutylphosphonium-Hydroxid (wässrige Lösung 40 % m/m) wird unter Rühren hinzugegeben bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Bei 40 °C und 150 – 300 mbar wird das Lösungsmittel entfernt bis ungefähr 2 ml übrig geblieben sind. Diese 2 ml werden auf eine Kristallisationsschale pipettiert und 24 h bei 50 °C i. Vak. getrocknet.^[1] Man erhält einen weißen bis hellgelben, glasartigen Feststoff. Dabei ist auf die exakte Einhaltung der Herstellungsvorschrift zu achten, da unter anderem aus dem Lösungsmittel Aceton durch eine aldolartige Dimerisierung die Verunreinigung Diacetonalkohol (4-Hydroxy-4-methyl-2-penta-2-on) entstehen kann, die allerdings eindeutig in den NMR Spektren zu identifizieren ist. Ein Wechsel des Lösungsmittels Aceton auf Methanol ist möglich und liefert das gleiche Produkt ohne die Gefahr der Bildung von Diacetonalkohol.

6.4.2 Kaliumsalz (BGG-K⁺)

0.5 g der freien Säure werden in 5 ml Ethanol suspendiert und auf 40 °C erwärmt. Unter Rühren wird innerhalb von 3 min 0.5 ml einer wässrigen Lösung von Kaliumhydroxid (83 mg/0.5 ml) hinzu getropft. Die Lösung wird auf 20-25 °C unter Rühren abgekühlt und werden die entstandenen Kristalle nach 1 h abfiltriert. Die Kristalle werden zweimal mit je 1 ml Ethanol gewaschen und 2 h bei 50 °C i. Vak. getrocknet.^[1]

6.5 Synthese der Phosphonium- und Ammonium-basierten Ionischen Flüssigkeiten und LLES

6.5.1 Anionenaustausch

Die synthetisierten Phosphonium- und Ammonium-Kationen liegen entweder als Chlorid-, Bromid- oder Iodid-Salz vor. Um aus der FS das entsprechende IL herzustellen, werden zuerst über eine Säule, befüllt mit einem stark basischen Anionenaustauscherharz (Dowex 1 x 8), die Halogenide gegen Hydroxid-Anionen analog zu Lit. ^[86, 99] ausgetauscht.

Dazu werden etwa 400 mg – 600 mg der synthetisierten Kationen in 20 ml dem. Wasser gelöst. Diese Lösungen werden auf eine Anionenaustauschersäule, gefüllt mit 6 g Dowex 1x8, gegeben und mit langsamer Tropfgeschwindigkeit (12 Tr/min) bei RT eluiert. Das Eluat wird i. Vak. auf ca. 10 ml eingengt (auf keinen Fall bis zur Trockene einengen ^[99]). Die Lösung wird dicht verschlossen bei 4 °C gelagert.

Um einen quantitativen Anionenaustausch zu überprüfen wird eine Probe entnommen und mit konz. Salpetersäure angesäuert. Nach Zugabe von Silbernitrat darf sich kein weißer bzw. gelblicher Niederschlag aus Silberhalogenid bilden.

Das Säulenmaterial Dowex 1 x 8 wird als Chloridform geliefert; daher muss das Material vor Benutzung zuerst mit 1 M Natronlauge aktiviert werden, bis der Nachweis auf Chlorid negativ ist. Im Anschluss wird die Säule mit dem. Wasser solange gespült bis der pH-Wert des Eluenten neutral ist. Um die Säule zu spülen und zu reaktivieren, wird dieser Vorgang nach jedem Anionenaustausch wiederholt.

6.5.2 Bestimmung des Gehaltes der Kationen-Hydroxid-Lösung

Eine Gehaltsbestimmung der Phosphonium- bzw. Ammonium-Kationen-Hydroxid-Konzentration ist für die Synthese der Ionischen Flüssigkeiten notwendig. Daher wird eine quantitative ¹H-NMR-Messung durchgeführt. Als interner Standard werden 2 mg Maleinsäure in 550 µl DMSO-*d*₆ gelöst, 50 µl der Kationen-Hydroxid-Lösung hinzu pipettiert und 1 min geschüttelt. Die Aufnahme- und Prozessierungsparameter der quantitativen ¹H-NMR-Messungen sind im Anhang 7.2 abgebildet.

Das Integral des Protonensignals zwischen den ^{13}C -Satelliten von Maleinsäure ($\delta = \text{ca. } 6.1 - 6.4 \text{ ppm}$) und das der endständigen Methylgruppe des Kations ($\delta = \text{ca. } 0.8 - 1 \text{ ppm}$) wurden bestimmt und der Gehalt mittels Gl. (9) berechnet:

$$m_{\text{Probe}} = \frac{I_{\text{Probe}}}{I_{\text{Ref}}} \cdot \frac{N_{\text{Ref}}}{N_{\text{Probe}}} \cdot \frac{M_{\text{Probe}}}{M_{\text{Ref}}} \cdot m_{\text{Ref}} \cdot \frac{P_{\text{Ref}}}{P_{\text{Probe}}} \quad (9)$$

m = Masse in mg

P_{Ref} = Reinheit Referenz

I = Integral

P_{Probe} = Reinheit Probe

N = Anzahl Protonen unter dem Signal

M = molare Masse

6.5.3 Herstellung der Ionischen Flüssigkeiten und LLES

Aufgrund der Sulfonamid-Struktur (pK_s 7.6) ist BGG eine schwache Säure. Die berechnete Menge an freier Säure (FS) wird abgewogen und in Aceton oder Methanol suspendiert, die berechnete Menge an Kationen-Hydroxid-Lösung unter Rühren hinzu pipettiert und weiter gerührt bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Die Lösung wird i. Vak. 1 h bei RT und dann 48 h bei $55 \text{ }^\circ\text{C}$ getrocknet. Man erhält eine weiße bis hellgelbe ionische Flüssigkeit, die bei RT fest ist und eine amorphe, glasartige Struktur aufweist. Das Verhältnis BGG zu einfach geladenen Kationen beträgt 1:1, zu den Dikationen 2:1 und zu den Triationen 3:1.

Folgende Kationen eignen sich nicht für die Synthese der Ionischen Flüssigkeiten: Aus der Alkyl-Serie P4447, P4448 und aus der Benzyl-Serie P4441 Θ aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit. Aus der Benzyl-Serie P444 Θ NO₂ aufgrund Instabilität im basischem Milieu.^[85] P3332OH wurde nachträglich synthetisiert und nicht als Gegenion für BGG verwendet. Die Ionischen Flüssigkeiten aus der Amino-Serie P4442NH₂ und P4443NH₂ wurden nicht näher charakterisiert, da durch die basische Aminogruppe des Phosphonium-Kations eine Bestimmung der Übersättigungszeit mittels Sirius-Titration nicht möglich war.

Die Ionischen Flüssigkeiten BGG492-P4444 und BGG492-N4444 wurden aus den kommerziell erworbenen wässrigen Tetrabutylphosphonium- bzw. Tetrabutylammonium-Hydroxid-Lösungen hergestellt.

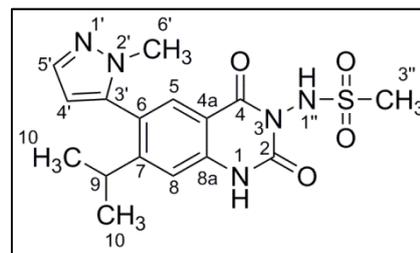
BGG492-FS

Summenformel: $C_{16}H_{19}N_5O_4S$

Molekülmasse: 377.4 g/mol

Smp: 290 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3146 (br), 2973 (m), 1738 (s), 1699 (s), 1631 (m), 1421 (m), 1343 (s), 1150 (s), 759 (w).



1H -NMR (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 11.76 (s, 1H, N-H-1), 10.27 (s, 1H, N-H-1'), 7.72 (s, 1H, H-5), 7.52 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 1.8$ Hz, H-5'), 7.27 (s, 1H, H-8), 6.31 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 1.8$ Hz, H-4'), 3.57 (s, 3H, H-6'), 3.16 (s, 3H, H-3''), 2.73 (sept, 1H, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, H-9), 1.11 (d, 6H, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, H-10).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 160.3 (C-4), 156.4 (C-7), 149.4 (C-2), 139.8 (C-3'), 139.6 (C-4a), 138.0 (C-5'), 129.7 (C-5), 124.4 (C-6), 112.5 (C-8), 111.6 (C-8a), 107.1 (C-4'), 43.1 (C-3''), 36.4 (C-6'), 30.2 (C-9), 23.2 (C-10).

6.5.4 Ionische Flüssigkeiten der BGG-Alkyl-Serie

BGG-P4441

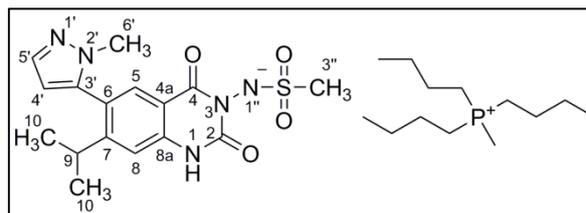
Summenformel: $C_{29}H_{48}N_5O_4PS$

Molekülmasse: 593.8 g/mol

T_G : 63.1 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2958 (s), 2930 (s), 2871 (s), 1713 (m), 1659 (s), 1625 (m), 1463 (w), 1415 (m), 1243 (s), 1103 (s), 776 (w).

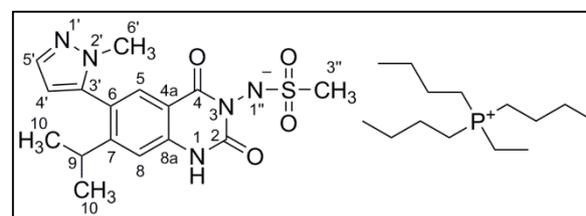
HPLC-Reinheit: 97 %



BGG-P4442

Summenformel: $C_{30}H_{50}N_5O_4PS$

Molekülmasse: 607.8 g/mol



BGG-P4446

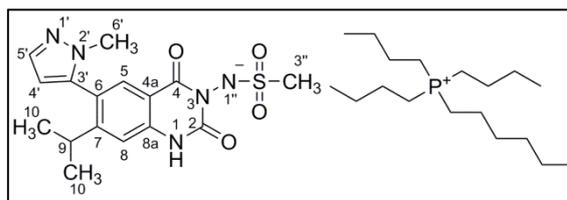
Summenformel: $C_{34}H_{58}N_5O_4PS$

Molekülmasse: 663.9 g/mol

T_G : 40.5 °C (DSC)

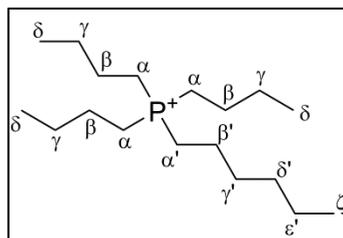
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2957 (m), 2928 (m), 2871 (m), 1714 (m), 1660 (s), 1625 (m), 1463 (w), 1416 (m), 1245 (m), 1106 (s), 776 (w).

HPLC-Reinheit: 97 %



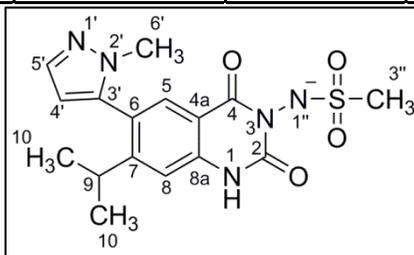
Tab. 32: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Phosphonium-Kationen in der IL-Alkyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL Kation	$\text{H}^{\alpha, \alpha'}$	$\text{H}^{\beta, \beta'}$	$\text{H}^{\gamma, \gamma'}$	$\text{H}^{\delta, \delta'}$	$\text{H}^{\epsilon'}$	$\text{H}^{\zeta'}$
P4441 P^+-CH_3	2.29 – 2.10 1.78 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 14.0$)	1.53 – 1.34	1.53– 1.34	0.91 (t, $J = 7.1$)		
P4442 $\text{P}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	2.29 – 2.10 (m)	1.53 – 1.34 1.12 (dt, $^3J_{\text{H,P}} = 18.2$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$)	1.53– 1.34	0.91 (t, $J = 7.1$)		
P4443 $\text{P}^+-\text{(CH}_2)_2-\text{CH}_3$	2.29 – 2.11 (m)	1.60 – 1.32 (m)	1.60 – 1.32 (m) 1.01 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$, $^4J_{\text{H,P}} = 1.6$)	0.91 (t, $J = 7.2$)		
P4444 $\text{P}^+-\text{(CH}_2)_3-\text{CH}_3$	2.27 – 2.10 (m)	1.54 – 1.32 (m)	1.54 – 1.32 (m)	0.91 (t, $J = 7.1$)		
P4445 $\text{P}^+-\text{(CH}_2)_4-\text{CH}_3$	2.27 – 2.10 (m)	1.55 – 1.26 (m)	1.55 – 1.26 (m)	0.91 (t, $J = 7.1$) 1.55 – 1.26 (m)	0.87 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$)	
P4446 $\text{P}^+-\text{(CH}_2)_5-\text{CH}_3$	2.27 – 2.10 (m)	1.64 – 1.34 (m)	1.64 – 1.34 (m)	0.90 (t, $J = 7.1$) 1.34 – 1.20 (m)	1.34 – 1.20 (m)	0.86 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$)



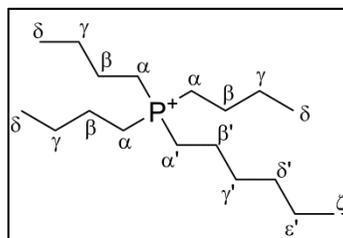
Tab. 33: $^1\text{H-NMR}$ -Daten von BGG in der IL-Alkyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL BGG	N-H-1	H-5	H-8	H-9 $^3J_{\text{H,H}}$	H-10 $^3J_{\text{H,H}}$	H-4' $^3J_{\text{H,H}}$	H-5' $^3J_{\text{H,H}}$	H-6'	H-3''
P4441 P ⁺ -CH ₃	10.85	7.55	7.08	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.70
P4442 P ⁺ -CH ₂ -CH ₃	10.94	7.55	7.08	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.70
P4443 P ⁺ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	10.89	7.54	7.08	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.70
P4444 P ⁺ -(CH ₂) ₃ -CH ₃	10.61	7.55	7.09	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.72
P4445 P ⁺ -(CH ₂) ₄ -CH ₃	10.61	7.56	7.11	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.75
P4446 P ⁺ -(CH ₂) ₅ -CH ₃	10.61	7.58	7.14	2.67 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.26 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.79



Tab. 34: ^{13}C -NMR-Daten der Phosphonium-Kationen aus der Alkyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL Kation	$\text{C}^{\alpha, \alpha'}$ $^1J_{\text{C,P}}$	$\text{C}^{\beta, \beta'}$ $^2J_{\text{C,P}}$	$\text{C}^{\gamma, \gamma'}$ $^3J_{\text{C,P}}$	$\text{C}^{\delta, \delta'}$	$\text{C}^{\epsilon'}$	$\text{C}^{\zeta'}$
P4441 P^+-CH_3	18.9 (d, $J = 49.2$) 3.1 (d, $J = 51.5$)	22.6 (d, $J = 4.4$)	23.3 (d, $J = 15.9$)	13.3		
P4442 $\text{P}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	16.9 (d, $J = 47.6$) 11.3 (d, $J = 48.8$)	22.6 (d, $J = 4.4$) 5.3 (d, $J = 5.3$)	23.3 (d, $J = 15.6$)	13.2		
P4443 $\text{P}^+-\text{(CH}_2)_2-\text{CH}_3$	17.3 (d, $J = 47.6$) 19.5 (d, $J = 47.3$)	22.6 (d, $J = 3.9$) 14.7 (d, $J = 4.1$)	23.3 (d, $J = 15.9$) 15.2 (d, $J = 16.4$)	13.3		
P4444 $\text{P}^+-\text{(CH}_2)_3-\text{CH}_3$	17.3 (d, $J = 7.6$)	22.6 (d, $J = 4.5$)	23.3 (d, $J = 15.6$)	13.2		
P4445 $\text{P}^+-\text{(CH}_2)_4-\text{CH}_3$	17.3 (d, $J = 47.6$) 17.5 (d, $J = 47.5$)	22.6 (d, $J = 4.5$) 20.2 (d, $J = 4.3$)	23.3 (d, $J = 15.5$) 32.2 (d, $J = 15.2$)	13.2 21.3	13.6	
P4446 $\text{P}^+-\text{(CH}_2)_5-\text{CH}_3$	17.3 (d, $J = 47.6$) 17.5 (d, $J = 47.4$)	22.6 (d, $J = 4.4$) 20.5 (d, $J = 4.4$)	23.3 (d, $J = 15.6$) 29.7 (d, $J = 15.1$)	13.2 21.8	30.4	13.8



6.5.5 Ionische Flüssigkeiten der BGG-Benzyl-Serie

BGG-P4440

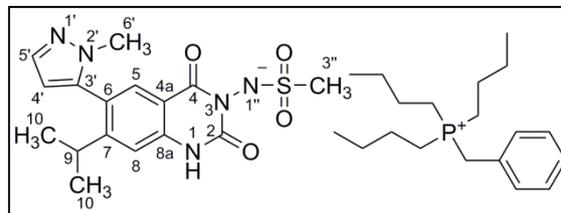
Summenformel: $C_{35}H_{52}N_5O_4PS$

Molekülmasse: 669.9 g/mol

T_G : 64.4 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2958 (m), 2929 (m), 2871 (m), 1714 (m), 1658 (s), 1625 (m), 1455 (w), 1415 (m), 1242 (m), 1104 (s), 775 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %



BGG-P4440F

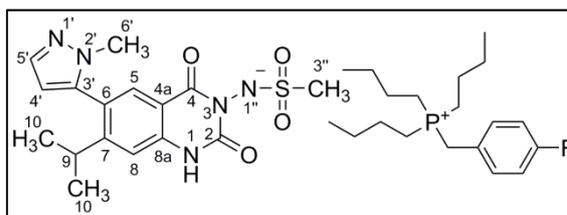
Summenformel: $C_{35}H_{51}FN_5O_4PS$

Molekülmasse: 687.9 g/mol

T_G : 51.3 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2959 (m), 2931 (m), 2872 (m), 1714 (m), 1660 (s), 1625 (m), 1509 (m), 1463 (w), 1416 (m), 1245 (m), 1104 (s), 776 (w).

HPLC-Reinheit: 98 %



BGG-P4440Cl

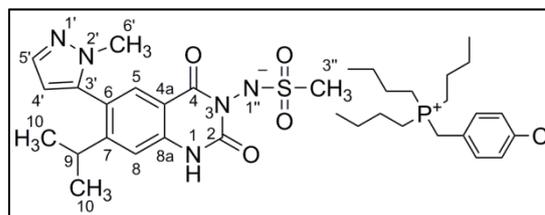
Summenformel: $C_{35}H_{51}ClN_5O_4PS$

Molekülmasse: 704.3 g/mol

T_G : 76.8 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2957 (m), 2930 (m), 2872 (m), 1713 (m), 1659 (s), 1625 (m), 1463 (w), 1413 (m), 1240 (m), 1101 (s), 775 (w).

HPLC-Reinheit: 98 %



BGG-P4440I

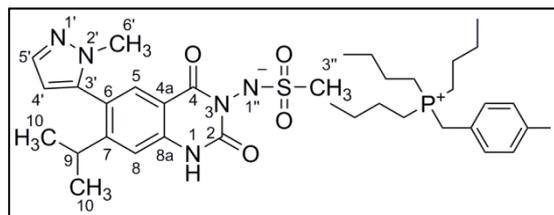
Summenformel: $C_{35}H_{51}IN_5O_4PS$

Molekülmasse: 795.8 g/mol

T_G : 72.8 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2958 (m), 2930 (m), 2871 (m), 1713 (m), 1659 (s), 1625 (m), 1462 (w), 1415 (m), 1240 (m), 1103 (s), 775 (w).

HPLC-Reinheit: 98 %



BGG-P4440CF₃

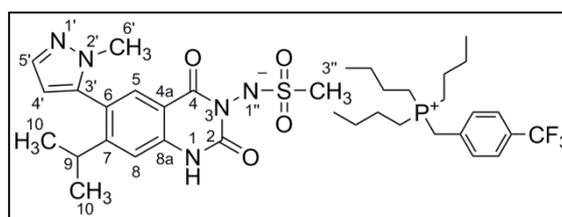
Summenformel: $C_{35}H_{51}F_3N_5O_4PS$

Molekülmasse: 737.9 g/mol

T_G : 81.6 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2959 (m), 2930 (m), 2873 (m), 1714 (m), 1660 (s), 1625 (m), 1464 (w), 1417 (m), 1323 (s), 1241 (m), 1106 (s), 1066 (m), 776 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %



BGG-P3330F

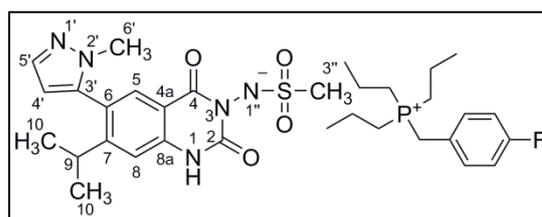
Summenformel: $C_{32}H_{45}FN_5O_4PS$

Molekülmasse: 645.78 g/mol

T_G : 81.3 °C

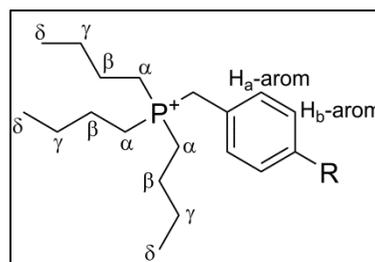
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2965 (m), 2931 (m), 2875 (m), 1714 (m), 1656 (s), 1625 (m), 1509 (m), 1459 (w), 1415 (m), 1226 (s), 1104 (s), 776 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %



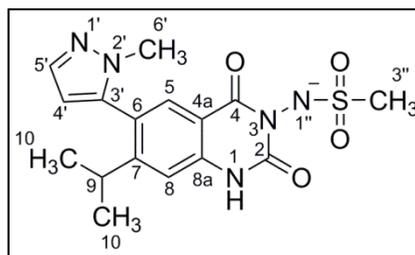
Tab. 36: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Phosphonium-Kationen in der Benzyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL Kation	$\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-benzyl}$ $^2J_{\text{H,P}}$	$\text{H}_a\text{-arom}$	$\text{H}_b\text{-arom}$	H^α	H^β	H^γ	H^δ $^3J_{\text{H,H}}$
P444Θ	3.82 (d, $J = 15.5$)	7.46 – 7.32 (m)	7.46 – 7.32 (m)	2.26 – 2.03 (m)	1.60 – 1.20 (m)	1.60 – 1.20 (m)	0.87 (t, $J = 7.0$)
P444ΘF	3.81 (d, $J = 15.2$)	7.44 – 7.34 (m)	7.32 – 7.22 (m)	2.26 – 2.03 (m)	1.60 – 1.20 (m)	1.60 – 1.20 (m)	0.89 (t, $J = 7.0$)
P444ΘCl	3.83 (d, $J = 15.5$)	7.39 – 7.36 (m)	7.49 – 7.47 (m)	2.26 – 2.03 (m)	1.60 – 1.20 (m)	1.60 – 1.20 (m)	0.88 (t, $J = 7.1$)
P444ΘI	3.79 (d, $J = 15.5$)	7.18 – 7.14 (m)	7.81 – 7.77 (m)	2.26 – 2.03 (m)	1.60 – 1.20 (m)	1.60 – 1.20 (m)	0.88 (t, $J = 6.9$)
P444ΘCF$_3$	3.96 (d, $J = 15.9$)	7.62 – 7.58 (m)	7.82 – 7.78 (m)	2.26 – 2.03 (m)	1.60 – 1.20 (m)	1.60 – 1.20 (m)	0.88 (t, $J = 6.9$)
P333ΘF	3.81 (d, $J = 15.3$)	7.42 – 7.36 (m)	7.30 – 7.23 (m)	2.22 – 2.08 (m)	1.54 – 1.41 (m)	0.98 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$, $^4J_{\text{H,P}} = 1.6$)	



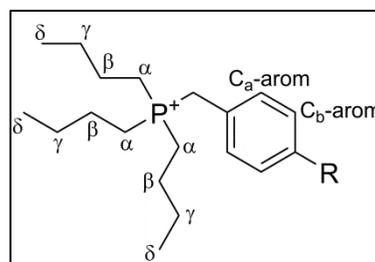
Tab. 37: $^1\text{H-NMR}$ -Daten von BGG in der Benzyl-IL-serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL BGG	N-H-1	H-5	H-8	H-9 $^3J_{\text{H,H}}$	H-10 $^3J_{\text{H,H}}$	H-4' $^3J_{\text{H,H}}$	H-5' $^3J_{\text{H,H}}$	H-6'	H-3''
P444Θ	10.56	7.56	7.11	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.75
P444ΘF	10.62	7.56	7.10	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.76
P444ΘCl	10.96	7.56	7.09	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.26 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.71
P444ΘI	10.75	7.57	7.11	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.26 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.70
P444ΘCF$_3$	10.72	7.56	7.10	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.26 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.75
P333ΘF	10.99	7.56	7.10	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.26 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.69



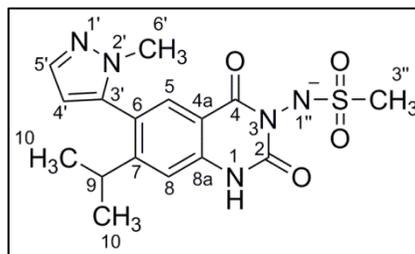
Tab. 38: ^{13}C -NMR-Daten der Phosphonium-Kationen in der Benzyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL Kation	P^+-CH_2 -benzyl $^1J_{\text{C,P}}$	P^+-CH_2 - C -arom $^2J_{\text{C,P}}$	C_a -arom $^3J_{\text{C,P}}$	C_b -arom $^4J_{\text{C,P}}$	C -arom-R $^5J_{\text{C,P}}$	$\text{R}-\text{CF}_3$	C^α $^1J_{\text{C,P}}$	C^β $^2J_{\text{C,P}}$	C^γ $^3J_{\text{C,P}}$	C^δ
P444Θ	25.4 (d, $J = 44.6$)	129.3 (d, $J = 8.6$)	130.0 (d, $J = 5.0$)	129.2 (d, $J = 2.9$)	128.0 (d, $J = 3.4$)		17.3 (d, $J = 47.0$)	22.5 (d, $J = 4.6$)	23.3 (d, $J = 15.8$)	13.2
P444ΘF	24.6 (d, $J = 44.9$)	125.5 (dd, $J = 8.5$, $^4J_{\text{C,F}} = 3.2$)	132.0 (dd, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$, $J = 4.9$)	116.1 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 21.6$, $J = 2.9$)	161.8 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 244.4$, $J = 3.7$)		17.3 (d, $J = 47.0$)	22.5 (d, $J = 4.6$)	23.3 (d, $J = 15.7$)	13.2
P444ΘCl	24.8 (d, $J = 44.5$)	128.4 (d, $J = 8.6$)	131.9 (d, $J = 4.8$)	129.2 (d, $J = 2.8$)	132.8 (d, $J = 4.1$)		17.3 (d, $J = 46.9$)	22.5 (d, $J = 4.5$)	23.3 (d, $J = 15.9$)	13.2
P444ΘI	25.0 (d, $J = 44.4$)	129.0 (d, $J = 8.5$)	132.2 (d, $J = 4.9$)	137.9 (d, $J = 3.0$)	94.4 (d, $J = 4.6$)		17.3 (d, $J = 46.8$)	22.5 (d, $J = 4.6$)	23.3 (d, $J = 15.8$)	13.2
P444ΘCF$_3$	25.4 (d, $J = 44.1$)	134.5 (dd, $J = 8.4$, $^5J_{\text{C,F}} = 1.3$)	131.0 (d, $J = 4.8$)	126.0 (m)	128.5 (dq, $^2J_{\text{C,F}} = 32.0$, $J = 3.5$)	124.1 (dq, $^1J_{\text{C,F}} = 272.1$, $^6J_{\text{C,P}} = 1.4$)	17.3 (d, $J = 46.7$)	22.5 (d, $J = 4.6$)	23.3 (d, $J = 16.0$)	13.2
P333ΘF	24.7 (d, $J = 44.8$)	125.4 (dd, $J = 8.5$, $^4J_{\text{C,F}} = 3.2$)	132.0 (dd, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$, $J = 4.9$)	116.1 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 21.6$, $J = 3.0$)	161.8 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 244.6$, $J = 3.8$)		19.5 (d, $J = 46.4$)	14.6 (d, $J = 4.4$)	15.3 (d, $J = 16.6$)	



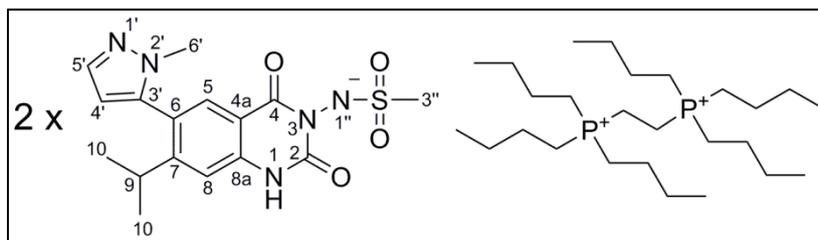
Tab. 39: ^{13}C -NMR-Daten von BGG in der IL-Benzyl-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL BGG	C-2	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9	C-10	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-3''
P444 Θ	142.8	162.0	153.6	129.0	121.7	152.3	113.2	113.2	30.0	23.4	140.7	106.8	137.9	36.3	43.6
P444 Θ F	142.8	162.0	153.5	129.0	122.6	151.9	113.2	113.2	30.0	23.4	139.4	106.8	137.9	36.3	43.6
P444 Θ Cl	142.8	162.1	153.5	129.0	121.8	152.2	113.3	113.3	30.0	23.4	140.7	106.8	137.9	36.3	43.7
P444 Θ I	142.8	161.9	153.8	129.1	121.9	152.0	113.1	113.1	30.0	23.4	140.6	106.8	137.9	36.3	43.6
P444 Θ CF ₃	142.8	162.0	153.7	129.1	121.8	152.2	113.2	113.2	30.0	23.4	140.7	106.8	137.9	36.3	43.7
P333 Θ F	142.5	162.1	153.5	129.0	122.4	152.2	113.3	111.1	30.0	23.4	140.8	106.8	137.9	36.3	43.7



6.5.6 Ionische Flüssigkeiten und LLES der BGG-Butyl-Dikationen-Serie

BGG-P444-2-P444



Summenformel: $2 \times C_{16}H_{18}N_5O_4S^- - 1 \times C_{26}H_{58}P_2^{2+}$

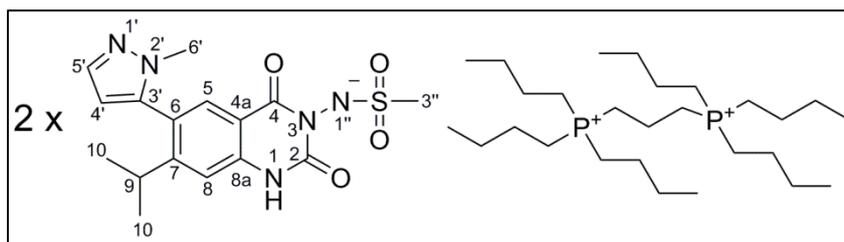
Molekülmasse: 1185.5 g/mol

T_G : 105.5 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2958 (s), 2930 (s), 2871 (s), 1714 (m), 1657 (s), 1625 (m), 1463 (w), 1414 (m), 1239 (m), 1104 (m), 776 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %

BGG-P444-3-P444



Summenformel: $2 \times C_{16}H_{18}N_5O_4S^- - 1 \times C_{27}H_{60}P_2^{2+}$

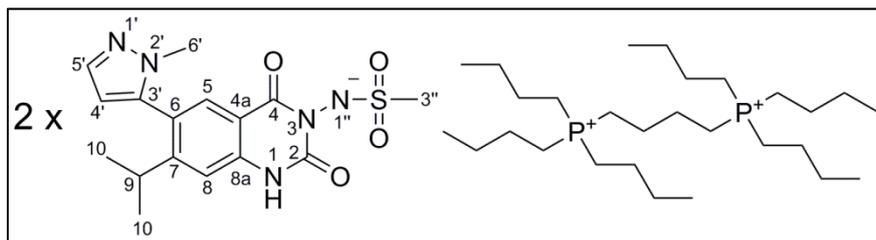
Molekülmasse: 1199.5 g/mol

T_G : 104.5 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2958 (m), 2930 (m), 2872 (m), 1714 (m), 1660 (s), 1625 (s), 1458 (w), 1416 (m), 1241 (m), 1104 (s), 776 (w).

HPLC-Reinheit: >99 %

BGG-P444-4-P444



Summenformel: $2 \times C_{16}H_{18}N_5O_4S^- - 1 \times C_{28}H_{62}P_2^{2+}$

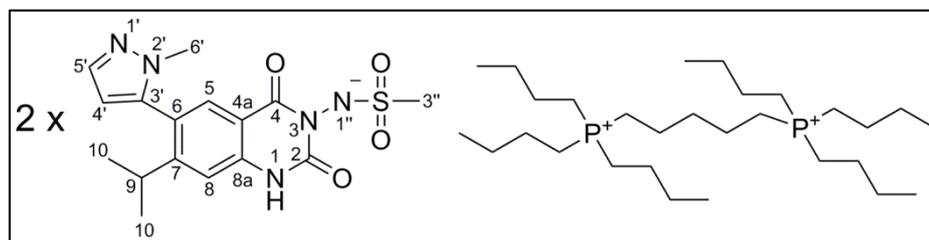
Molekülmasse: 1213.6 g/mol

T_G : 88.9 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2958 (s), 2930 (s), 2872 (s), 1713 (m), 1659 (s), 1625 (s), 1458 (w), 1413 (m), 1240 (m), 1103 (s), 776 (w).

HPLC-Reinheit: 97 %

BGG-P444-5-P444



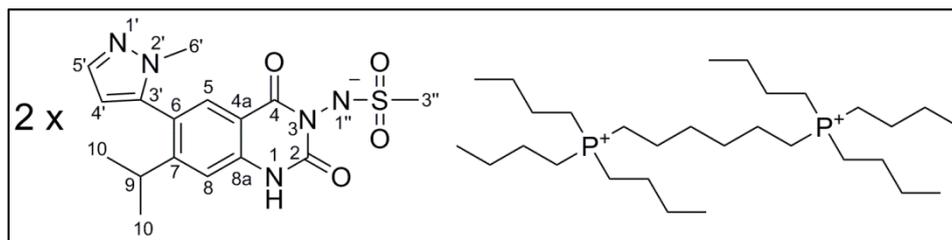
Summenformel: $2 \times C_{16}H_{18}N_5O_4S^- - 1 \times C_{29}H_{64}P_2^{2+}$

Molekülmasse: 1227.6 g/mol

T_G : 90.2 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2959 (s), 2931 (s), 2871 (s), 1715 (m), 1660 (s), 1626 (s), 1461 (w), 1416 (m), 1241 (m), 1105 (s), 775 (w).

HPLC-Reinheit: 96 %

BGG-P444-6-P444


Summenformel: $2 \times \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^- - 1 \times \text{C}_{30}\text{H}_{66}\text{P}_2^{2+}$

Molekülmasse: 1241.6 g/mol

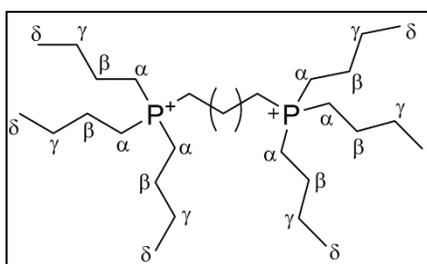
T_G : 90.0 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2958 (s), 2929 (s), 2871 (s), 1714 (m), 1660 (s), 1625 (s), 1462 (w), 1415 (m), 1241 (m), 1104 (s), 775 (w).

HPLC-Reinheit: >99 %

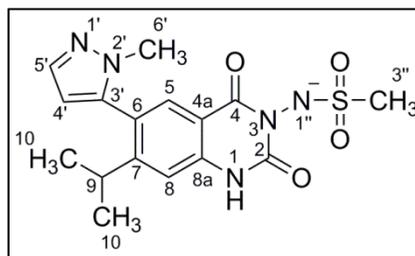
Tab. 40: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Phosphonium-Dikationen in der Dikationen-Butyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL Kation	$\text{R-P}^+\text{-CH}_2\text{-(-)CH}_2\text{-P}^+\text{-R}$	$\text{R-P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-P}^+\text{-R}$	$\text{R-P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(-)CH}_2\text{-CH}_2\text{-P}^+\text{-R}$	$\text{R-P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(-)CH}_2\text{-CH}_2\text{-P}^+\text{-R}$	$\text{R-P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-P}^+\text{-R}$	H^α	H^β	H^γ	H^δ
P444-2-P444	2.82 – 2.58 (m)					2.40 – 2.25 (m)	1.60 – 1.30 (m)	1.60 – 1.30 (m)	0.88 (t, $J = 7.2$)
P444-3-P444	2.58 – 2.38 (m)	1.89 – 1.70 (m)				2.33 – 2.18 (m)	1.60 – 1.30 (m)	1.60 – 1.30 (m)	0.87 (t, $J = 7.2$)
P444-4-P444	2.43 – 2.28 (m)		1.72 – 1.56 (m)			2.28 – 2.11 (m)	1.56 – 1.30 (m)	1.56 – 1.30 (m)	0.88 (t, $J = 7.2$)
P444-5-P444	2.31 – 2.10 (m)		1.62 – 1.30 (m)	1.62 – 1.33 (m)		2.31 – 2.10 (m)	1.62 – 1.30 (m)	1.62 – 1.30 (m)	0.89 (t, $J = 7.1$)
P444-6-P444	2.31 – 2.10 (m)		1.62 – 1.33 (m)		1.62 – 1.33 (m)	2.31 – 2.10 (m)	1.55 – 1.33 (m)	1.55 – 1.33 (m)	0.90 (t, $J = 7.1$)



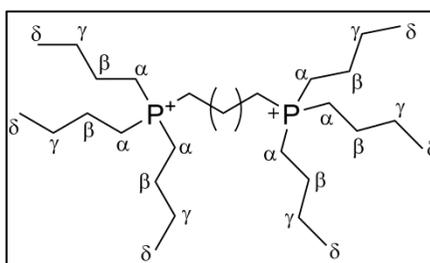
Tab. 41: $^1\text{H-NMR}$ -Daten von BGG in der Dikationen-Butyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL BGG	N-H-1	H-5	H-8	H-9 $^3J_{\text{H,H}}$	H-10 $^3J_{\text{H,H}}$	H-4' $^3J_{\text{H,H}}$	H-5' $^3J_{\text{H,H}}$	H-6'	H-3''
P444-2-P444	10.92	7.57	7.12	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.54	2.71
P444-3-P444	10.77	7.58	7.14	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.74
P444-4-P444	10.85	7.56	7.11	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.71
P444-5-P444	10.75	7.59	7.14	2.67 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.26 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.80
P444-6-P444	10.58	7.56	7.11	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.74



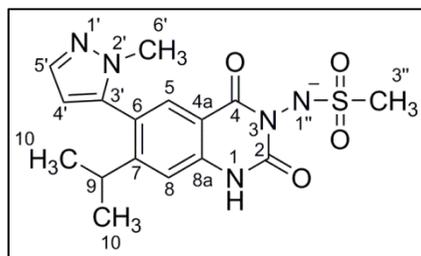
Tab. 42: ^{13}C -NMR-Daten der Phosphonium-Dikationen in der Dikationen-Butyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL Kation	$\text{R-P}^+\text{-CH}_2\text{-(-)CH}_2\text{-P}^+\text{-R}$	$\text{R-P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-P}^+\text{-R}$	$\text{R-P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(-)CH}_2\text{-CH}_2\text{-P}^+\text{-R}$	$\text{R-P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-P}^+\text{-R}$	$\text{R-P}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-P}^+\text{-R}$	C^α $^1J_{\text{C,P}}$	C^β $^2J_{\text{C,P}}$	C^γ $^3J_{\text{C,P}}$	C^δ
P444-2-P444	11.5 – 10.3 (m)					17.8 – 16.4 (m)	22.8 – 22.4 (m)	23.5 - 23.1 (m)	13.3
P444-3-P444	18.6 (dd, $^1J_{\text{C,P}} = 48.5$, $^3J_{\text{C,P}} = 16.6$)	23.3 (t, $^2J_{\text{C,P}} = 10.3$)				17.3 (d, $J = 47.9$)	22.8 – 22.5 (m)	23.3 (d, $J = 15.8$)	13.3
P444-4-P444	17.1 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 48.1$)		21.8 (dd, $^2J_{\text{C,P}} = 3.8$, $^3J_{\text{C,P}} = 16.8$)			17.4 (d, $J = 47.6$)	22.7 (d, $J = 4.6$)	23.4 (d, $J = 15.8$)	13.2
P444-5-P444	17.5 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 47.7$)		20.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.8$)	31.3 (t, $^3J_{\text{C,P}} = 15.6$)		17.3 (d, $J = 47.6$)	22.7 (d, $J = 4.4$)	23.3 (d, $J = 15.7$)	13.2
P444-6-P444	17.5 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 47.4$)		20.5 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.4$)		29.4 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 15.8$)	17.3 (d, $J = 47.3$)	22.6 (d, $J = 4.4$)	23.3 (d, $J = 15.6$)	13.2



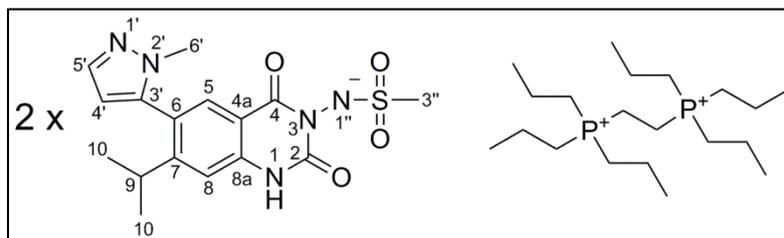
Tab. 43: ^{13}C -NMR-Daten von BGG in der Dikationen-Butyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL BGG	C-2	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9	C-10	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-3''
P444-2-P444	142.8	162.2	153.7	129.0	121.7	152.2	113.2	113.2	30.0	23.4	140.6	106.8	137.9	36.3	43.7
P444-3-P444	142.8	162.0	153.8	129.0	122.0	152.0	113.2	113.2	30.0	23.4	140.5	106.8	137.9	36.3	43.6
P444-4-P444	142.8	162.1	153.5	129.0	121.8	152.3	113.3	113.3	30.0	23.4	140.7	106.8	137.9	36.3	43.7
P444-5-P444	142.1	161.8	154.0	129.1	121.1	151.8	113.1	113.0	30.0	23.3	140.5	106.8	137.9	36.3	43.6
P444-6-P444	142.8	162.0	153.7	129.1	121.8	152.2	113.2	113.2	30.0	23.4	140.7	106.8	137.9	36.3	43.7



6.5.7 LLES der BGG-Propyl-Dikationen-Serie

BGG-P333-2-P333



Summenformel: $2 \times \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^- - 1 \times \text{C}_{20}\text{H}_{46}\text{P}_2^{2+}$

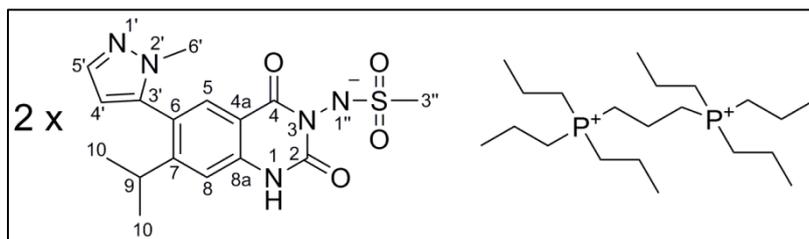
Molekülmasse: 1101.4 g/mol

T_G : 123.5 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2964 (s), 2931 (s), 2875 (s), 1713 (m), 1659 (s), 1625 (s), 1458 (w), 1414 (m), 1238 (m), 1104 (s), 775 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %

BGG-P333-3-P333



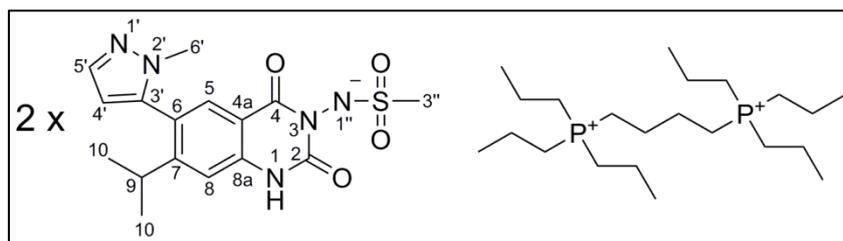
Summenformel: $2 \times \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^- - 1 \times \text{C}_{21}\text{H}_{48}\text{P}_2^{2+}$

Molekülmasse: 1115.4 g/mol

T_G : 105.5 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2964 (s), 2928 (s), 2875 (s), 1714 (m), 1656 (s), 1625 (s), 1457 (w), 1414 (m), 1239 (m), 1104 (s), 775 (w).

HPLC-Reinheit: >99 %

BGG-P333-4-P333


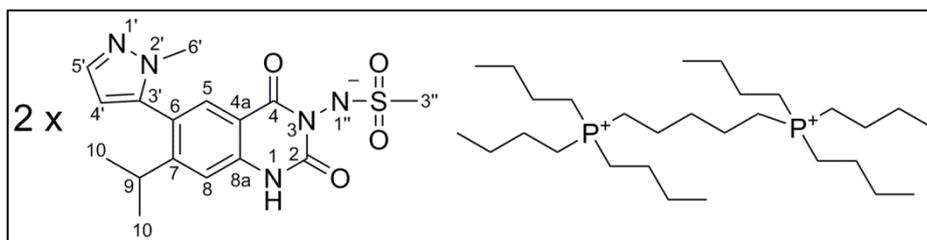
Summenformel: $2 \times \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^- - 1 \times \text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{P}_2^{2+}$

Molekülmasse: 1129.4 g/mol

T_G : 105.6 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2963 (s), 2930 (s), 2873 (s), 1714 (m), 1658 (s), 1625 (s), 1459 (w), 1413 (m), 1239 (m), 1104 (s), 775 (w).

HPLC-Reinheit: 98 %

BGG-P333-5-P333


Summenformel: $2 \times \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^- - 1 \times \text{C}_{23}\text{H}_{52}\text{P}_2^{2+}$

Molekülmasse: 1143.4 g/mol

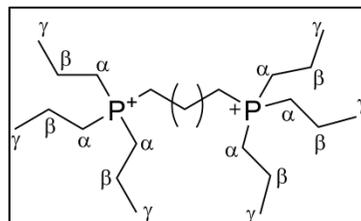
T_G : 101.2 °C (DSC)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2963 (s), 2930 (s), 2872 (s), 1714 (m), 1660 (s), 1625 (s), 1460 (w), 1413 (m), 1239 (m), 1104 (s), 775 (w).

HPLC-Reinheit: >99 %

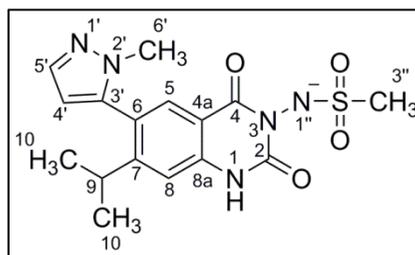
Tab. 44: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Phosphonium-Dikationen in der Propyl-Dikationen-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL Kation	R-P ⁺ -CH ₂ -(-) CH ₂ -P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ -CH ₂ - (-)-CH ₂ -CH ₂ -P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - P ⁺ -R	H ^α	H ^β	H ^γ
P333-2-P333	2.79 - 2.62 (m)				2.43 - 2.25 (m)	1.68 - 1.44 (m)	0.99 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$, $^4J_{\text{P,H}} = 0.9$)
P333-3-P333	2.48 - 2.37 (m)	1.84 - 1.71 (m)			2.31 - 2.16 (m)	1.61 - 1.43 (m)	0.99 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$, $^4J_{\text{P,H}} = 1.0$)
P333-4-P333	2.40 - 2.25 (m)		1.72 - 1.59 (m)		2.25 - 2.10 (m)	1.59 - 1.45 (m)	1.00 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, $^4J_{\text{H,P}} = 1.4$)
P333-5-P333	2.31 - 2.09 (m)		1.62 - 1.42 (m)	1.62 - 1.42 (m)	2.31 - 2.09 (m)	1.62 - 1.42 (m)	0.99 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$, $^4J_{\text{P,H}} = 1.4$)



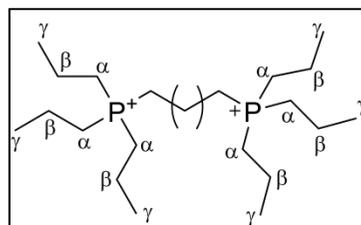
Tab. 45: $^1\text{H-NMR}$ -Daten von BGG in der Dikationen-Propyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL BGG	N-H-1	H-5	H-8	H-9 $^3J_{\text{H,H}}$	H-10 $^3J_{\text{H,H}}$	H-4' $^3J_{\text{H,H}}$	H-5' $^3J_{\text{H,H}}$	H-6'	H-3''
P333-2-P333	10.78	7.57	7.13	2.67 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.71
P333-3-P333	10.77	7.56	7.12	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.70
P333-4-P333	10.67	7.56	7.12	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.72
P333-5-P333	10.68	7.56	7.11	2.67 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.71



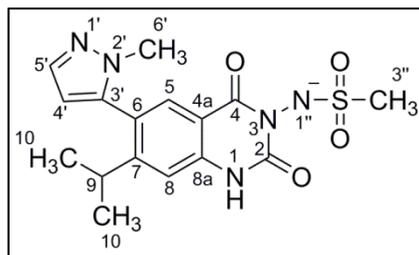
Tab. 46: ^{13}C -NMR-Daten der Phosphonium-Dikationen in der Dikationen-Propyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL Kation	R-P ⁺ -CH ₂ -(-)-CH ₂ -P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -(-)-CH ₂ -CH ₂ -P ⁺ -R	R-P ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -P ⁺ -R	C ^α $^1J_{\text{C,P}}$	C ^β $^2J_{\text{C,P}}$	C ^γ $^3J_{\text{C,P}}$
P333-2-P333	12.0 – 10.5 (m)				20.0 – 18.5 (m)	14.8 – 14.6 (m)	15.4 – 15.0 (m)
P333-3-P333	18.8 (dd, $^1J_{\text{C,P}} = 48.6$, $^3J_{\text{C,P}} = 16.9$)	15.2 (t, $^2J_{\text{C,P}} = 10.8$)			19.4 (d, $J = 47.7$)	14.7 (m)	15.2 (d, $J = 16.5$)
P333-4-P333	17.2 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 48.1$)		21.8 (dd, $^2J_{\text{C,P}} = 4.0$, $^3J_{\text{C,P}} = 17.1$)		19.6 (d, $J = 47.1$)	14.7 (d, $J = 4.3$)	15.3 (d, $J = 16.6$)
P333-5-P333	17.6 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 47.4$)		20.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.5$)	31.3 (t, $^3J_{\text{C,P}} = 15.7$)	19.6 (d, $J = 47.1$)	14.7 (d, $J = 4.3$)	15.2 (d, $J = 16.5$)



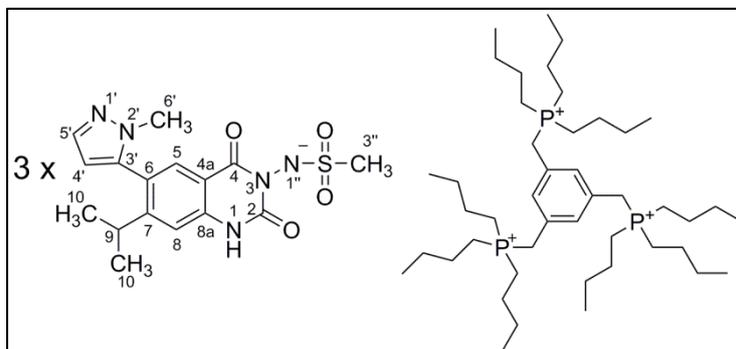
Tab. 47: ^{13}C -NMR-Daten von BGG in der Propyl-Dikationen-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL BGG	C-2	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9	C-10	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-3''
P333-2-P333	142.8	162.2	153.7	129.0	121.7	152.3	113.1	113.1	30.0	23.4	140.6	106.8	137.9	36.3	43.7
P333-3-P333	142.8	162.2	153.6	129.0	122.0	152.3	113.2	113.2	30.0	23.4	140.6	106.8	137.9	36.3	43.7
P333-4-P333	142.8	162.1	153.6	129.0	121.8	152.2	113.3	113.3	30.0	23.4	140.6	106.8	137.9	36.3	43.7
P333-5-P333	142.8	161.1	153.5	129.0	121.8	152.5	113.3	113.3	30.0	23.3	140.7	106.8	137.9	36.3	43.7



6.5.8 LLES der BGG-Trikationen-Serie

BGG-triP444



Summenformel: $3 \times \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^- - 1 \times \text{C}_{45}\text{H}_{90}\text{P}_3^{3+}$

Molekülmasse: 1853.4 g/mol

T_G : 124.0 °C

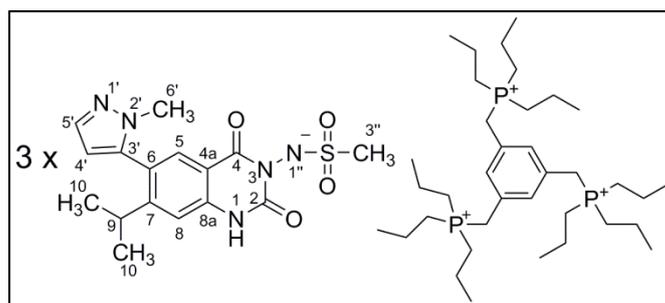
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2958 (s), 2927 (s), 2871 (s), 1714 (s), 1657 (s), 1625 (s), 1598 (s), 1462 (m), 1413 (m), 1240 (s), 1105 (s), 776 (w).

HPLC-Reinheit: 97 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 10.95 (s, 3H, N-H-1), 7.64 (d, 3H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, H-arom), 7.57 (s, 3H, H-5), 7.49 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, H-5'), 7.13 (s, 3H, H-8), 6.24 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, H-4'), 3.98 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 15.9$ Hz, 6H, CH₂-benzyl), 3.54 (s, 9H, H-6'), 2.71 (s, 9H, H-3''), 2.67 (sept, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, H-9), 2.31 – 2.13 (m, 18H, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.49 – 1.25 (m, 36H, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.09 (d, 18H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, H-10), 0.82 (t, 27H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 162.2 (C-4), 153.7 (C-4a), 152.2 (C-7), 142.8 (C-2), 140.5 (C-3'), 137.9 (C-5'), 131.5 (m, 3C, C-arom), 129.0 (C-5), 122.0 (C-6), 113.1 (C-8), 113.1 (C-8a), 106.8 (C-4'), 43.6 (C-3''), 36.3 (C-6'), 30.0 (C-9), 25.1 (d, 3C, $^1J_{\text{C,P}} = 45.3$ Hz, CH₂-benzyl), 23.3 (d, 9C, $^3J_{\text{C,P}} = 16.3$ Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 23.4 (C-10), 22.7 (m, 9C, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 17.5 (d, 9C, $^1J_{\text{C,P}} = 47.0$ Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 13.2 (s, 9C, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

BGG-triP333



Summenformel: $3 \times \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^- - 1 \times \text{C}_{36}\text{H}_{72}\text{P}_3^{3+}$

Molekülmasse: 1727.1 g/mol

T_G : 140.1 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2962 (s), 2927 (s), 2875 (s), 1713 (s), 1656 (s), 1625 (s), 1596 (s), 1458 (m), 1412 (m), 1238 (s), 1104 (s), 774 (w).

HPLC-Reinheit: 96 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 10.89 (s, 3H, N-H-1), 7.63 (d, 3H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, H-arom), 7.58 (s, 3H, H-5), 7.49 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, H-5'), 7.15 (s, 3H, H-8), 6.25 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, H-4'), 3.99 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 15.9$ Hz, 6H, CH₂-benzyl), 3.54 (s, 9H, H-6'), 2.71 (s, 9H, H-3''), 2.67 (sept, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, H-9), 2.33 – 2.13 (m, 18H, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.58 – 1.38 (m, 18H, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.09 (d, 18H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, H-10), 0.94 (dt, 27H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{H,P}} = 0.9$ Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 162.3 (C-4), 153.8 (C-4a), 152.2 (C-7), 142.8 (C-2), 140.5 (C-3'), 137.9 (C-5'), 131.4 (m, 3C, C-arom), 129.0 (C-5), 122.0 (C-6), 113.1 (C-8), 113.1 (C-8a), 106.8 (C-4'), 43.7 (C-3''), 36.3 (C-6'), 30.0 (C-9), 25.1 (d, 3C, $^1J_{\text{C,P}} = 44.0$ Hz, CH₂-benzyl), 23.4 (C-10), 19.7 (d, 9C, $^1J_{\text{C,P}} = 46.5$ Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 15.2 (d, 9C, $^3J_{\text{C,P}} = 17.0$ Hz, P⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 14.8 – 14.7 (m, 9C, R-P⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃).

6.5.9 Ionische Flüssigkeiten der BGG-Hydroxyl-Serie

BGG-P4442OH

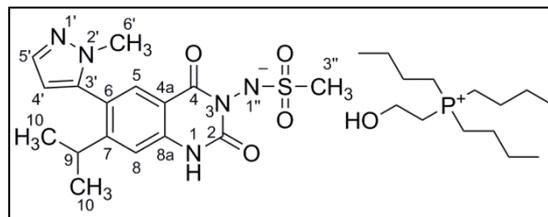
Summenformel: $C_{30}H_{50}N_5O_5PS$

Molekülmasse: 623.8 g/mol

T_G : 96.6 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3115 (br), 2957 (m), 2930 (m), 2871 (m), 1714 (m), 1660 (s), 1625 (m), 1463 (w), 1415 (m), 1251 (m), 1107 (m), 776 (w).

HPLC-Reinheit: 97 %



BGG-P4443OH

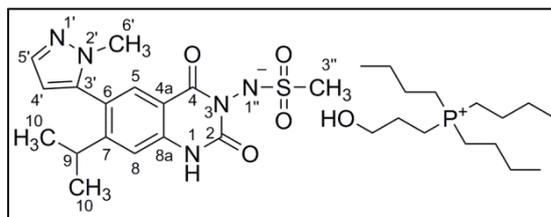
Summenformel: $C_{31}H_{52}N_5O_5PS$

Molekülmasse: 637.8 g/mol

T_G : 76.8 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3108 (br), 2957 (m), 2930 (m), 2872 (m), 1715 (m), 1660 (s), 1625 (m), 1463 (w), 1414 (m), 1241 (m), 1104 (m), 776 (w).

HPLC-Reinheit: 97 %



BGG-P4443isoOH

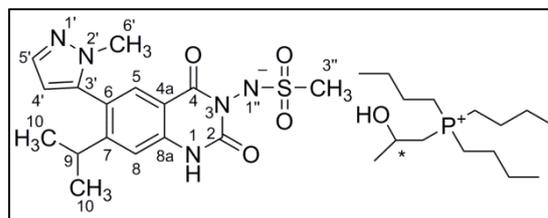
Summenformel: $C_{31}H_{52}N_5O_5PS$

Molekülmasse: 637.8 g/mol

T_G : 57.6 °C

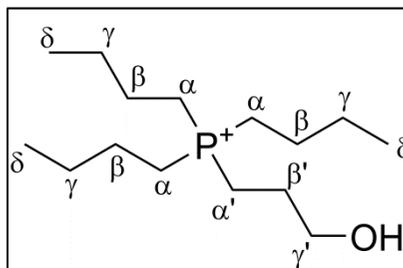
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3114 (br), 2959 (m), 2931 (m), 2872 (m), 1715 (m), 1660 (s), 1625 (m), 1462 (w), 1414 (m), 1244 (m), 1105 (m), 776 (w).

HPLC-Reinheit: 91 %



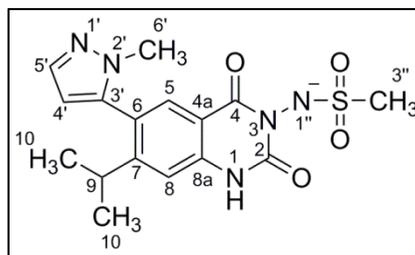
Tab. 48: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Phosphonium-Kationen in der Hydroxyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL Kationen	$\text{H}^{\alpha, \alpha'}$	$\text{H}^{\beta, \beta'}$	$\text{H}^{\gamma, \gamma'}$	$\text{H}^{\delta, \delta'}$	R-OH
P4442OH	2.29 – 2.10 (m) 2.44 (dt, $^2J_{\text{H,P}} = 12.5$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$)	1.58 – 1.30 (m) 3.78 (dt, $^3J_{\text{H,P}} = 18.8$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$)	1.58 – 1.30 (m)	0.89 (t, $J = 7.2$)	5.80 (br)
P4443OH	2.29 – 2.10 (m) 2.30 – 2.13 (m)	1.55 – 1.32 (m) 1.72 – 1.57 (m)	1.55 – 1.32 (m) 3.47 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$)	0.91 (t, $J = 7.1$)	4.89 (br)
P4443isoOH	2.26 – 2.10 (m) 2.46 – 2.27 (m)	1.61 – 1.30 (m) 4.04 (m)	1.61 – 1.30 (m) 1.23 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$, $^4J_{\text{P,H}} = 2.4$)	0.90 (t, $J = 7.2$)	5.57 (br)
P4444OH	2.43 – 2.11 (m)	1.70 – 1.30 (m)	1.70 – 1.30 (m)	0.91 (t, $J = 7.1$) 3.44 (t, $J = 5.6$)	4.52 (br)



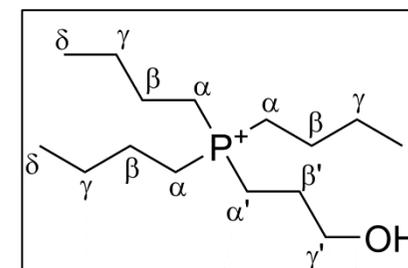
Tab. 49: $^1\text{H-NMR}$ -Daten von BGG in der Hydroxyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL BGG	N-H-1	H-5	H-8	H-9 $^3J_{\text{H,H}}$	H-10 $^3J_{\text{H,H}}$	H-4' $^3J_{\text{H,H}}$	H-5' $^3J_{\text{H,H}}$	H-6'	H-3''
P4442OH	10.53	7.57	7.13	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.75
P4443OH	10.80	7.56	7.10	2.66 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.73
P4443isoOH	10.67	7.57	7.11	2.66 (sept, $J = 6.6$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.75
P4444OH	10.62	7.56	7.10	2.67 (sept, $J = 6.8$)	1.09 (d, $J = 6.8$)	6.25 (d, $J = 1.8$)	7.49 (d, $J = 1.8$)	3.55	2.74



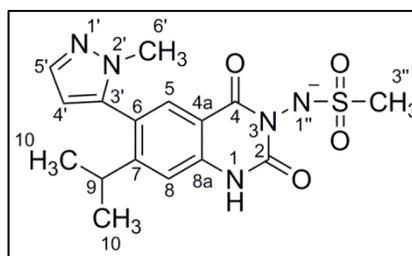
Tab. 50: ^{13}C -NMR-Daten der Phosphonium-Kationen aus der Hydroxyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

Kation IL	$\text{C}^{\alpha, \alpha'}$ $^1J_{\text{C,P}}$	$\text{C}^{\beta, \beta'}$ $^2J_{\text{C,P}}$	$\text{C}^{\gamma, \gamma'}$ $^3J_{\text{C,P}}$	$\text{C}^{\delta, \delta'}$
P4442OH	18.2 (d, $J = 47.5$) 21.7 (d, $J = 48.0$)	22.7 (d, $J = 4.5$) 54.3(d, $J = 6.1$)	23.3 (d, $J = 15.9$)	13.2
P4443OH	17.4 (d, $J = 47.8$) 14.7 (d, $J = 49.3$)	22.6 (d, $J = 4.5$) 24.1 (d, $J = 4.3$)	23.3 (d, $J = 15.6$) 60.4 (d, $J = 15.7$)	13.2
P4443isoOH	18.4 (d, $J = 47.8$) 27.5 (d, $J = 48.8$)	22.7 (d, $J = 4.5$) 61.5 (d, $J = 6.3$)	23.4 (d, $J = 15.9$) 25.6 (d, $J = 14.3$)	13.2
P4444OH	17.3 (d, $J = 47.6$) 17.4 (d, $J = 47.3$)	17.5 (d, $J = 4.2$)	23.3 (d, $J = 15.6$)	13.2 59.5



178 Tab. 51: ^{13}C -NMR-Daten von BGG in der Hydroxyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL BGG	C-2	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9	C-10	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-3''
P4442OH	142.8	162.1	153.7	129.0	121.9	152.2	113.1	113.2	30.0	23.4	140.6	106.8	137.9	36.3	43.6
P4443OH	142.8	162.0	153.5	129.0	121.7	152.3	113.2	113.2	30.0	23.4	140.7	106.8	137.9	36.3	43.6
P4443isoOH	142.1	162.0	153.5	129.0	121.7	152.3	113.2	113.2	30.0	23.4	140.7	106.8	137.9	36.3	43.6
P4444OH	142.8	162.0	153.7	129.0	121.8	152.1	113.1	113.1	30.0	23.4	140.6	106.8	137.9	36.3	43.6



6.6 Synthese der Ammonium-basierten Ionischen Flüssigkeiten und LLES

Analog der Herstellung der Phosphonium-basierten Ionischen Flüssigkeiten (Kapitel 6.5) wird ein Anionenaustausch von der Halogenidform in die Hydroxidform durchgeführt, der Gehalt bestimmt und der Arzneistoff BGG mit der berechneten Menge an Kation-Hydroxid-Lösung versetzt. Die Lösung wird i. Vak. 1 h bei RT und dann 48 h bei 55 °C getrocknet. Man erhält eine weiße bis hellgelbe Substanz, die bei RT fest ist und eine amorphe, glasartige Struktur aufweist. Wässrige Tetrabutylammonium-Hydroxid-Lösung (40 % m/m) wurde kommerziell erworben.

BGG-N4444

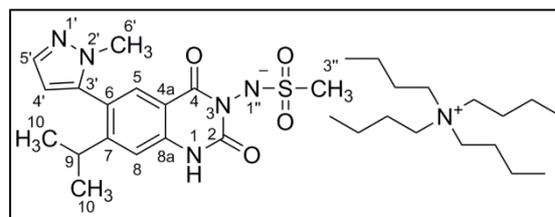
Summenformel: $C_{35}H_{52}N_6O_4S$

Molekülmasse: 618.9 g/mol

T_G : 68.9 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2959 (s), 2931 (m), 2873 (m), 1714 (m), 1660 (s), 1625 (m), 1599 (m), 1458 (m), 1416 (m), 1244 (m), 1104 (m), 775 (w).

HPLC-Reinheit: 99 %



1H -NMR (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 10.58 (s, 1H, N-H-1), 7.56 (s, 1H, H-5), 7.49 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 1.8$ Hz, H-5'), 7.10 (s, 1H, H-8), 6.25 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 1.8$ Hz, H-4'), 3.55 (s, 3H, H-6'), 3.23 – 3.08 (m, 8H, N^+ -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₄), 2.74 (s, 3H, H-3''), 2.66 (sept, 1H, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, H-9), 1.64 – 1.50 (m, 8H, N^+ -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₄), 1.31 (sext, 8H, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, N^+ -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₄), 1.09 (d, 6H, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, H-10), 0.93 (t, 12H, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, N^+ -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₄).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 162.0 (C-4), 153.5 (C-4a), 152.3 (C-7), 142.8 (C-2), 140.7 (C-3'), 137.8 (C-5'), 129.0 (C-5), 121.6 (C-6), 113.2 (C-8), 113.2 (C-8a), 106.8 (C-4'), 57.5 (N^+ -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₄), 43.6 (C-3''), 36.3 (C-6'), 30.0 (C-9), 23.4 (C-10), 23.0 (N^+ -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₄), 19.2 (N^+ -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₄), 13.5 (N^+ -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₄).

6.6.1 Ionische Flüssigkeiten der BGG-Ammonium-Benzyl-Serie

BGG-N444Θ

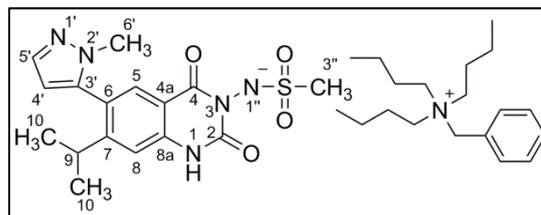
Summenformel: $C_{35}H_{52}N_6O_4S$

Molekülmasse: 652.9 g/mol

T_G : 85.4 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2960 (s), 2931 (m), 2873 (m), 1713 (m), 1660 (s), 1625 (s), 1600 (s), 1458 (m), 1417 (m), 1244 (m), 1106 (s), 726 (w).

HPLC-Reinheit: 91 %



BGG-N444ΘF

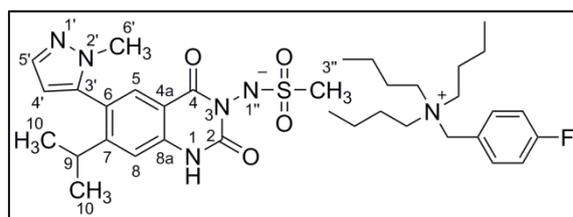
Summenformel: $C_{35}H_{51}FN_6O_4S$

Molekülmasse: 670.9 g/mol

T_G : 84.4 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2961 (s), 2931 (m), 2873 (m), 1714 (m), 1660 (s), 1625 (s), 1603 (s), 1513 (m), 1471 (m), 1417 (m), 1229 (s), 1104 (s), 726 (w).

HPLC-Reinheit: 98 %



BGG-N333Θ

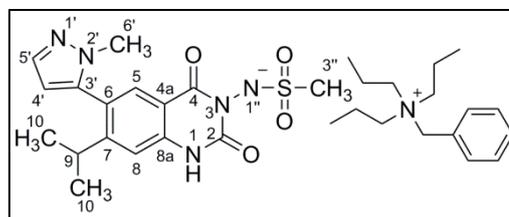
Summenformel: $C_{32}H_{46}N_6O_4S$

Molekülmasse: 610.8 g/mol

T_G : 86.2 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2967 (s), 2935 (m), 2875 (m), 1713 (m), 1659 (s), 1625 (s), 1596 (m), 1458 (m), 1416 (m), 1242 (s), 1103 (s), 727 (w).

HPLC-Reinheit: 97 %

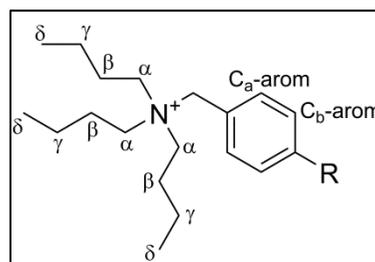


Tab. 52: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Ammonium-Kationen aus der Ammonium-Benzyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL Kation	$\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-benzyl}$	$\text{H}_a\text{-arom}$	$\text{H}_b\text{-arom}$	H^α	H^β	H^γ $^3J_{\text{H,H}}$	H^δ $^3J_{\text{H,H}}$
N444Θ	4.54	7.60 – 7.45 (m)		3.20 – 3.00 (m),	1.85 -1.60 (m),	1.30 (sext, $J = 7.3$)	0.94 (t, $J = 7.3$).
N444ΘF	4.54	7.60 – 7.52 (m)	7.40 – 7.31 (m)	3.20 – 3.00 (m),	1.85 -1.60 (m),	1.30 (sext, $J = 7.3$)	0.93 (t, $J = 7.3$).
N333Θ	4.54	7.64 – 7.38 (m)		3.18 – 2.92 (m)	1.87 – 1.65 (m)	0.89 (t, $J = 7.3$).	
N333ΘF	4.53	7.60 – 7.51 (m)	7.42 – 7.33 (m)	3.18 – 2.92 (m)	1.87 – 1.65 (m)	0.89 (t, $J = 7.3$).	

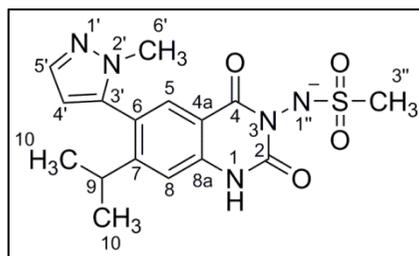
Tab. 54: ^{13}C -NMR-Daten der Ammonium-Kationen aus der Ammonium-Benzyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

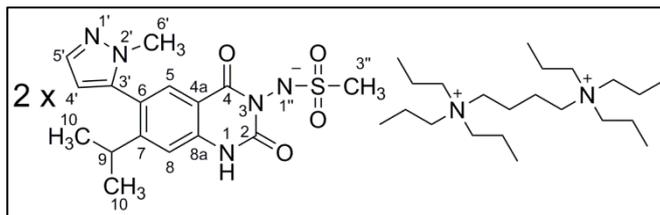
IL Kation	$\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-benzyl}$	$\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-C}_{\text{arom}}$	$\text{C}_{\text{a- arom}}$	$\text{C}_{\text{b- arom}}$	C- arom-R	C^α	C^β	C^γ	C^δ
N444Θ	61.3	130.3	132.5	129.1	127.9	57.5	23.3	19.2	13.5
N444ΘF	60.4	124.3 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.2$)	135.0 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8.7$)	116.1 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.7$)	163.1 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 248.0$)	57.4	23.3	19.2	13.5
N333Θ	61.3	130.3	132.5	129.1	127.9	59.0	15.0	10.4	
N333ΘF	60.4	124.2 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.2$)	134.9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8.8$)	116.1 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.7$)	163.1 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 248.0$)	58.9	15.0	10.4	



Tab. 55: ^{13}C -NMR-Daten von BGG in der Ammonium-Benzyl-IL-Serie (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz])

IL BGG	C-2	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9	C-10	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-3''
N444 Θ	142.8	162.1	153.5	129.0	121.7	152.3	113.2	113.2	30.0	23.4	140.7	106.8	137.9	36.3	43.6
N444 Θ F	142.8	162.0	153.5	129.0	121.7	152.3	113.2	113.2	29.9	23.4	140.7	106.8	137.9	36.3	43.6
N333 Θ	142.8	162.1	153.4	129.0	121.8	152.3	113.3	113.3	29.9	23.4	140.7	106.8	137.9	36.3	43.7
N333 Θ F	142.1	162.1	153.4	129.0	121.7	152.4	113.3	113.3	30.0	23.4	140.8	106.8	137.9	36.3	43.7



BGG-N333-4-N333


Summenformel: $2 \times \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^- - 1 \times \text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{N}_2^{2+}$

Molekülmasse: 1095.5 g/mol

T_G : 114 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2967 (s), 2935 (m), 2878 (m), 1713 (m), 1659 (s), 1624 (s), 1600 (s), 1463 (m), 1414 (m), 1240 (m), 1104 (m), 776 (w).

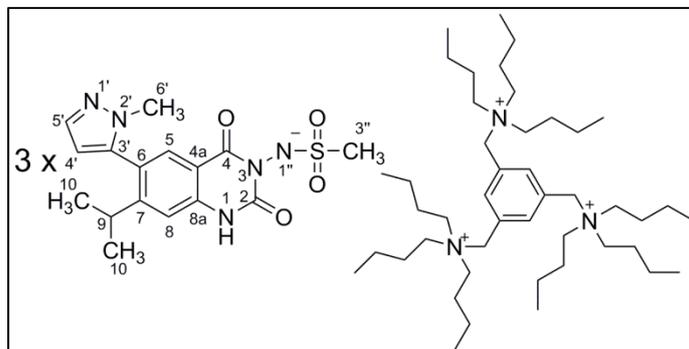
HPLC-Reinheit: 97 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 10.72 (s, 2H, N-H-1), 7.56 (s, 2 H, H-5), 7.49 (d, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, H-5'), 7.12 (s, 2H, H-8), 6.25 (d, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, H-4'), 3.55 (s, 6H, H-6'), 3.40 – 3.22 (m, 4H, R-N⁺-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺-R), 3.22 – 3.03 (m, 12H, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 2.73 (s, 6H, H-3''), 2.66 (sept, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, H-9), 1.79 – 1.52 (m, 16H, (H₃C-CH₂-CH₂)₃-N⁺-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.09 (d, 12H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, H-10), 0.88 (t, 18H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 162.1 (C-4), 153.6 (C-4a), 152.2 (C-7), 142.7 (C-2), 140.6 (C-3'), 137.9 (C-5'), 129.0 (C-5), 121.8 (C-6), 113.2 (C-8), 113.2 (C-8a), 106.8 (C-4'), 59.4 (s, 6C, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 57.4 (s, 2C, R-N⁺-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺-R), 43.7 (C-3''), 36.3 (C-6'), 30.0 (C-9), 23.4 (C-10), 18.5 (s, 2C, R-N⁺-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N⁺-R), 14.8 (s, 6C, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 10.5 (s, 6C, R-N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃).

6.6.3 LLES der BGG-Ammonium-Trikationen-Serie

BGG-triN444



Summenformel: $3 \times \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^- - 1 \times \text{C}_{45}\text{H}_{90}\text{N}_3^{3+}$

Molekülmasse: 1802.5 g/mol

T_G : 146.2 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2960 (s), 2931 (s), 2873 (s), 1714 (s), 1658 (s), 1625 (s), 1599 (s), 1463 (m), 1415 (m), 1239 (s), 1104 (s), 879 (w), 774 (w).

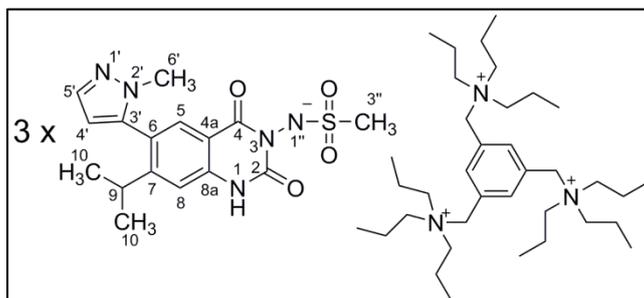
HPLC-Reinheit: 95 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 10.87 (s, 3H, N-H-1), 8.00 (s, 3H, H-arom), 7.57 (s, 3H, H-5), 7.49 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, H-5'), 7.16 (s, 3H, H-8), 6.24 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, H-4'), 4.77 (s, 6H, CH₂-benzyl), 3.54 (s, 9H, H-6'), 3.35 – 3.18 (m, 18H, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 2.71 (s, 9H, H-3''), 2.66 (sept, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, H-9), 1.82 – 1.56 (m, 18H, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.28 (sext, 18H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.09 (d, 18H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, H-10), 0.87 (t, 27H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]): 162.2 (C-4), 153.7 (C-4a), 152.2 (C-7), 142.8 (C-2), 140.6 (C-3'), 138.8 (s, 3C, C-arom), 137.9 (C-5'), 129.9 (s, 3C, C-arom), 129.0 (C-5), 122.0 (C-6), 113.1 (C-8), 112.9 (C-8a), 106.7 (C-4'), 60.8 (s, 3C, CH₂-benzyl), 58.0 (s, 9C, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 43.6 (C-3''), 36.3 (C-6'), 30.0 (C-9), 23.7 (s,

9C, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃, 23.4 (C-10), 19.4 (s, 9C, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 13.6 (s, 9C, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

BGG-triN333



Summenformel: 3 x C₁₆H₁₈N₅O₄S⁻ - 1 x C₃₆H₇₂N₃³⁺

Molekülmasse: 1676.2 g/mol

T_G: 147.8 °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2964 (s), 2878 (s), 1714 (s), 1659 (s), 1625 (s), 1599 (s), 1458 (m), 1415 (m), 1238 (s), 1104 (s), 751 (w).

HPLC-Reinheit: zu starke Retention auf Säule

NMR-Reinheit: >95 %

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ [ppm], *J* [Hz]): 10.83 (s, 3H, N-H-1), 7.91 (s, 3H, H-arom), 7.56 (s, 3H, H-5), 7.49 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 1.8 Hz, H-5'), 7.14 (s, 3H, H-8), 6.25 (d, 3H, ³*J*_{H,H} = 1.8 Hz, H-4'), 4.75 (s, 6H, CH₂-benzyl), 3.54 (s, 9H, H-6'), 3.27 – 3.12 (m, 18H, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 2.70 (s, 9H, H-3''), 2.66 (sept, 3H, ³*J*_{H,H} = 6.8 Hz, H-9), 1.89 – 1.62 (m, 18H, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 1.09 (d, 18H, ³*J*_{H,H} = 6.8 Hz, H-10), 0.89 (t, 27H, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, δ [ppm], *J* [Hz]): 162.2 (C-4), 153.6 (C-4a), 152.2 (C-7), 142.8 (C-2), 140.6 (C-3'), 138.6 (s, 3C, C-arom), 137.9 (C-5'), 129.9 (s, 3C, C-arom), 129.0 (C-5), 121.9 (C-6), 113.2 (C-8), 113.2 (C-8a), 106.8 (C-4'), 60.5 (s, 3C, CH₂-benzyl), 59.3 (s, 9C, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 43.6 (C-3''), 36.3 (C-6'), 30.0 (C-9), 23.4 (C-10), 15.3 (s, 9C, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃), 10.6 (s, 9C, N⁺-(CH₂-CH₂-CH₃)₃).

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AQ	acquisition time	MW	Mikrowelle
ATR	attenuated total reflection	i. Vak	im Vakuum
BGG-K ⁺	BGG-Kaliumsalz	LED	longitudinal eddy current delay
CAD	Charged Aerosol Detection	LLES	low lattice enthalpy salts
COSY	Correlation Spectroscopy	n.b.	nicht bestimmt
DC	Dünnschichtchromatographie	NOE	nuclear Overhauser effect
DMSO	Dimethylsulfoxid	NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
DSC	differential scanning calorimetry	qNMR	quantitative nuclear magnetic resonance
FID	free induction delay	ROESY	Rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy
FS	freie Säure von BGG492	rpm	revolutions per minute
HPLC	high performance liquid chromatography	RT	Raumtemperatur
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	Smp	Schmelzpunkt
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence	SW	spectral width
IL	Ionic Liquid BGG-P4444 (Ionische Flüssigkeit)	TBP	Tetrabutylphosphonium
IR	Infrarotspektroskopie	T _G	Glasübergangstemperatur

7.2 Aufnahme- und Prozessierungs-NMR-Parameter

Tab. 56: Parameter einer Standardmessung eines 400.132 MHz ^1H -NMR-Spektrums

Parameter	400.132 MHz ^1H -Spektrum
Aufnahme	
Probenkopf	BBO BB-1H/D/19F Z-GRD
Pulsprogramm	zg30
Datenpunkte	64k
Lösungsmittel	DMSO-d ₆
Temperatur	300 K
Rotation	20 Hz
Anzahl Scans	16
Spektrale Breite	20.55
Einstrahlfrequenz	6.175
Aufnahmezeit	3.984 s
Digitale Auflösung	0.251 Hz/Pkt.
Relaxation Verzögerung D1	1 s
Prozessierung	
Datenpunkte	64k
Fensterfunktion	exponentiell
LB-Faktor	0.30 Hz

Tab. 57: Parameter einer Standardmessung eines ^1H -Breitband-entkoppeltem 100.623 MHz ^{13}C -NMR Spektrums

Parameter	100.623 MHz ^{13}C -Spektrum
Aufnahme	
Probenkopf	BBO BB-1H/D/19F Z-GRD
Pulsprogramm	zpgg30
Datenpunkte	64k
Lösungsmittel	DMSO-d ₆
Temperatur	300 K
Rotation	20 Hz
Anzahl Scans	512
Spektrale Breite	238.90
Einstrahlfrequenz	99.991
Aufnahmezeit	1.361 s
Digitale Auflösung	0.733 Hz/Pkt.
Relaxation Verzögerung	2 s
Prozessierung	
Datenpunkte	64k
Fensterfunktion	exponentiell
LB-Faktor	1 Hz

Tab. 58: Parameter der Bestimmung von Diffusionskoeffizienten mittels Feldgradienten-NMR-Spektroskopie

Parameter	400.132 MHz ¹ H-Spektrum
Aufnahme	
Probenkopf	BBO BB-1H/D/19F Z-GRD
Pulsprogramm	ledbpgp2s
Datenpunkte F2	64k
Lösungsmittel	PBS-D ₂ O-Puffer pH 7.2
Temperatur	295.2 K / 310.2 K
Rotation	off
Anzahl Einzelmessung F1	16
Anzahl Scans pro Messung	256
Spektrale Breite	20.55
Einstrahlfrequenz	6.175
Aufnahmezeit	3.984 s
Digitale Auflösung	0.251 Hz/Pkt.
Relaxation Verzögerung D1	3 s
P19	600 µs
P30 (0.5*δ)	1500 µs
D20 (Δ)	0.05 s
D21	0.005 s
Rampe	2 – 95 % linear
Prozessierung	
Datenpunkte	64k
Fensterfunktion F2	exponentiell
LB-Faktor	2 Hz
Auswertung	T1/T2-Modul TopSpin 3.2

Tab. 59: NMR-Parameter des NOESY-Experimentes

Parameter	400.132 MHz ¹ H-Spektrum
Aufnahme	
Probenkopf	BBO BB-1H/D/19F Z-GRD
Pulsprogramm	noesygpphpp
Datenpunkte F2	2k
Datenpunkte F1	256
Lösungsmittel	D ₂ O
Temperatur	300 K
Rotation	off
Anzahl Scans	64
Spektrale Breite	8.167
Einstrahlfrequenz	4.264
Aufnahmezeit	0.313 s
Digitale Auflösung	3.191 Hz/Pkt.
Relaxation Verzögerung D1	6.976 s
Mixzeit D8	0.5 s
Prozessierung	
Datenpunkte	1k
Fensterfunktion F1	QSINE
SSB	2
LB-Faktor F1	0.3 Hz

Tab. 60: NMR-Parameter des ROESY-Experiments

Parameter	400.132 MHz ¹ H-Spektrum
Aufnahme	
Probenkopf	BBO BB-1H/D/19F Z-GRD
Pulsprogramm	roesyphpp.2
Datenpunkte F2	2k
Datenpunkte F1	256
Lösungsmittel	D ₂ O
Temperatur	300 K
Rotation	off
Anzahl Scans	16
Spektrale Breite	9.325
Einstrahlfrequenz	3.721
Aufnahmezeit	0.313 s
Digitale Auflösung	3.644 Hz/Pkt.
Relaxation Verzögerung D1	6.976 s
P15 spinlock	225000.0 µs
Prozessierung	
Datenpunkte	1k
Fensterfunktion F1	QSINE
SSB	2
LB-Faktor F1	0.3 Hz

Tab. 61: NMR-Parameter der quantitativen Bestimmung der Kationen-Hydroxid-Konzentration

Parameter	400.132 MHz ¹ H-Spektrum
Aufnahme	
Probenkopf	BBO BB-1H/D/19F Z-GRD
Pulsprogramm	zg30
Datenpunkte	64k
Lösungsmittel	DMSO-d ₆
Temperatur	300 K
Rotation	off
Anzahl Scans	16
Spektrale Breite	20.55
Einstrahlfrequenz	6.175
Aufnahmezeit	3.984 s
Digitale Auflösung	0.251 Hz/Pkt.
Relaxation Verzögerung D1	60 s
Prozessierung	
Datenpunkte	64k
Fensterfunktion	exponentiell
LB-Faktor	0.30 Hz

7.3 DSC-Diagramm der Phosphonium- und Ammonium-Salze

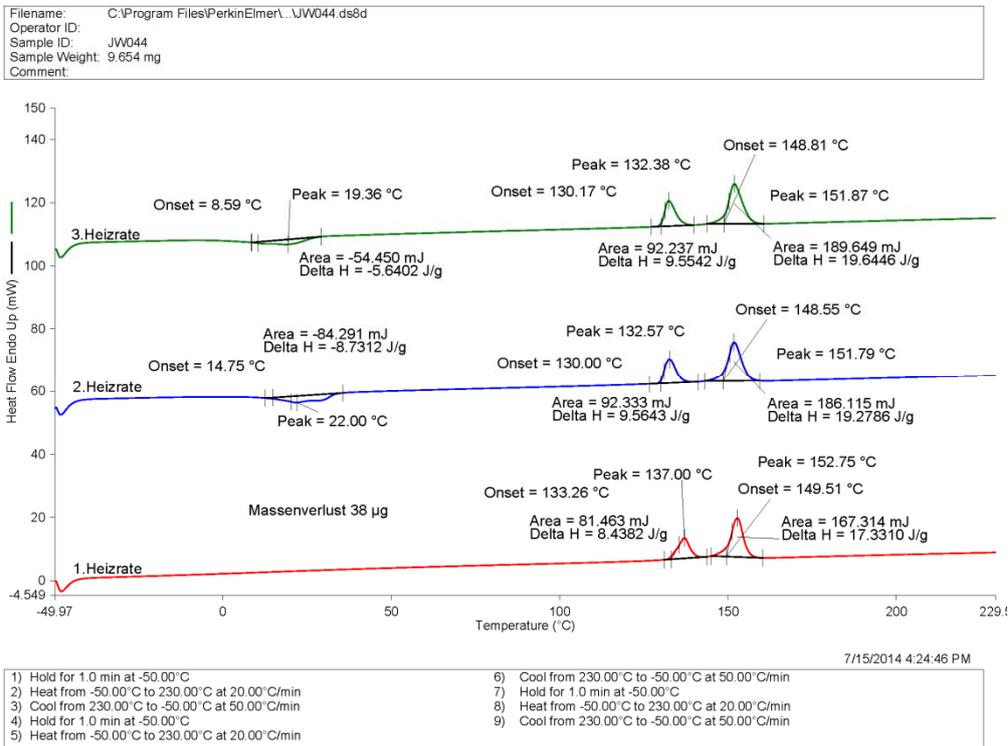


Abb. 73: DSC-Diagramm von P4441-Iodid

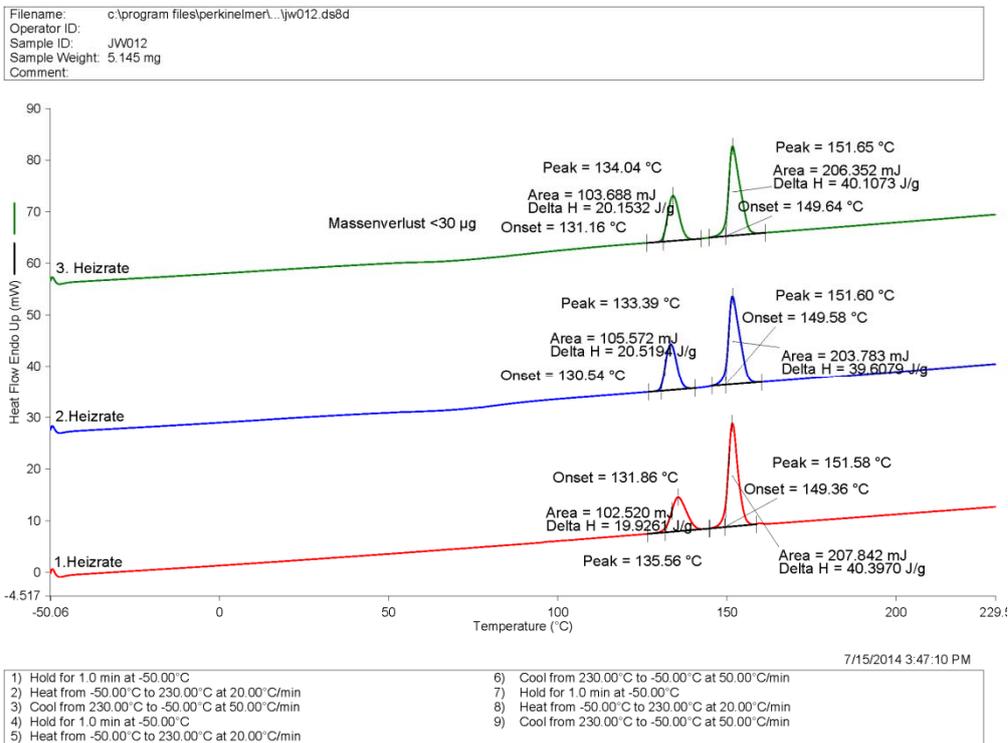


Abb. 74: DSC-Diagramm von P4440F-Bromid

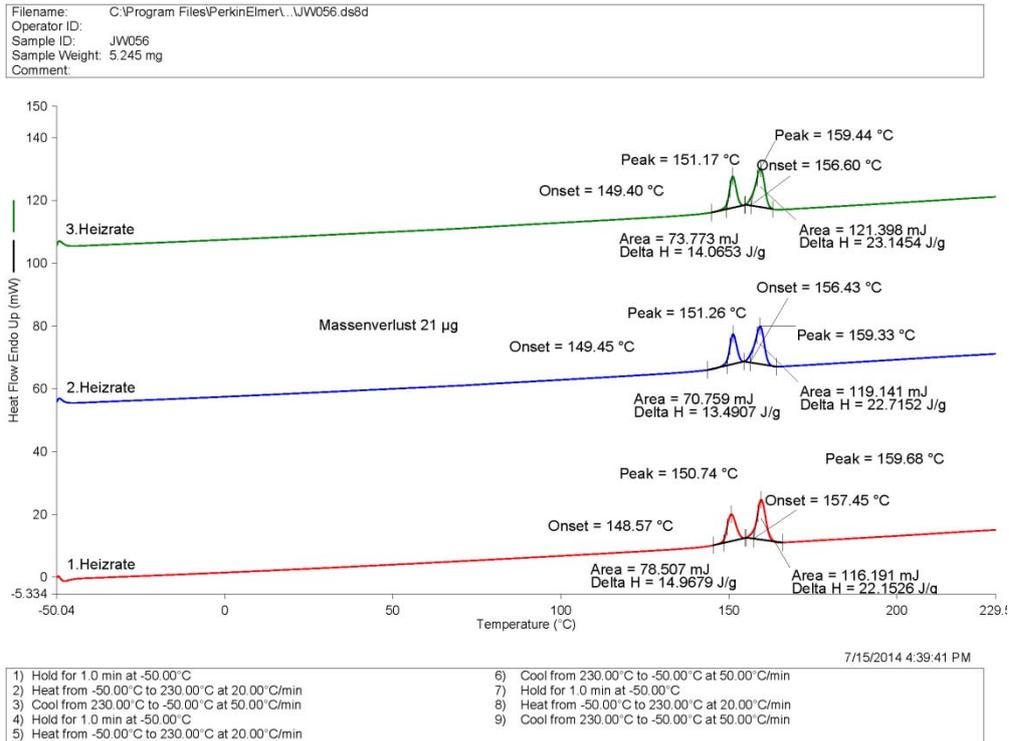
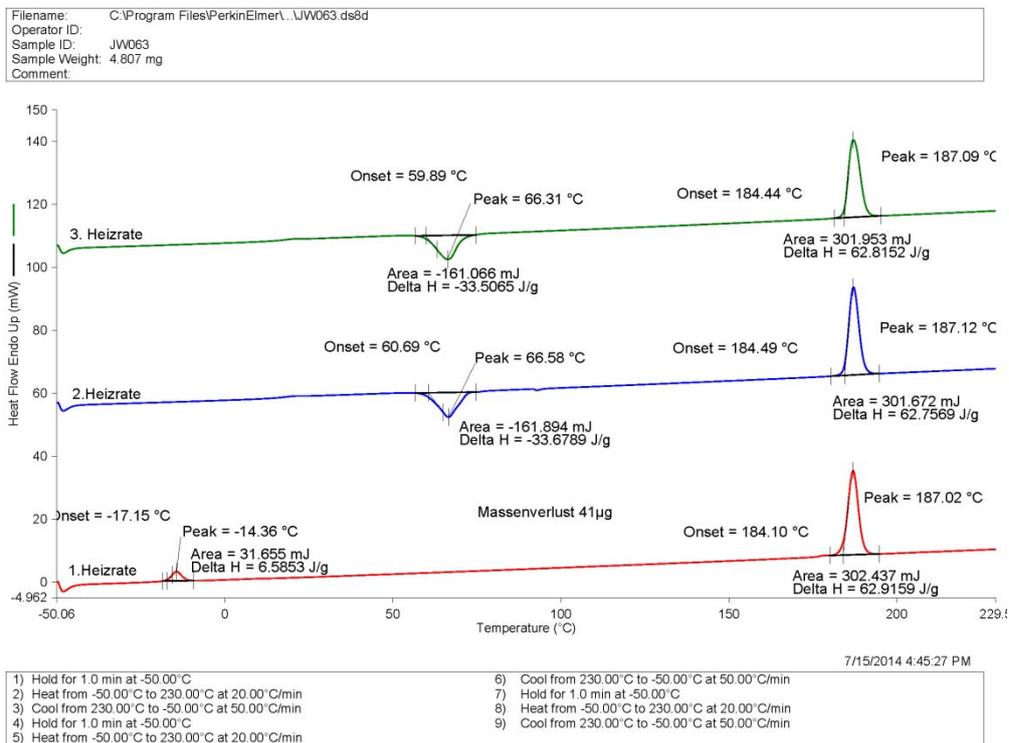
Abb. 75: DSC-Diagramm von P444OCF₃-Bromid

Abb. 76: DSC-Diagramm von P333OF-Bromid

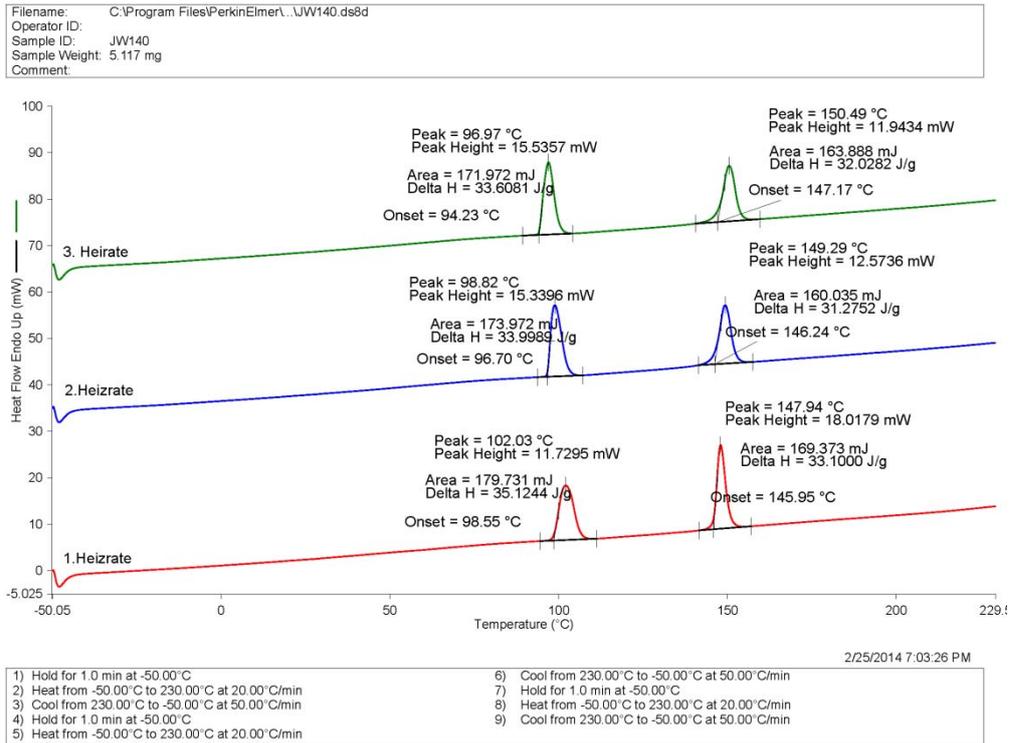


Abb. 77: DSC-Diagramm von P3332OH-Bromid

7.4 DSC-Diagramme der ILs und LLES

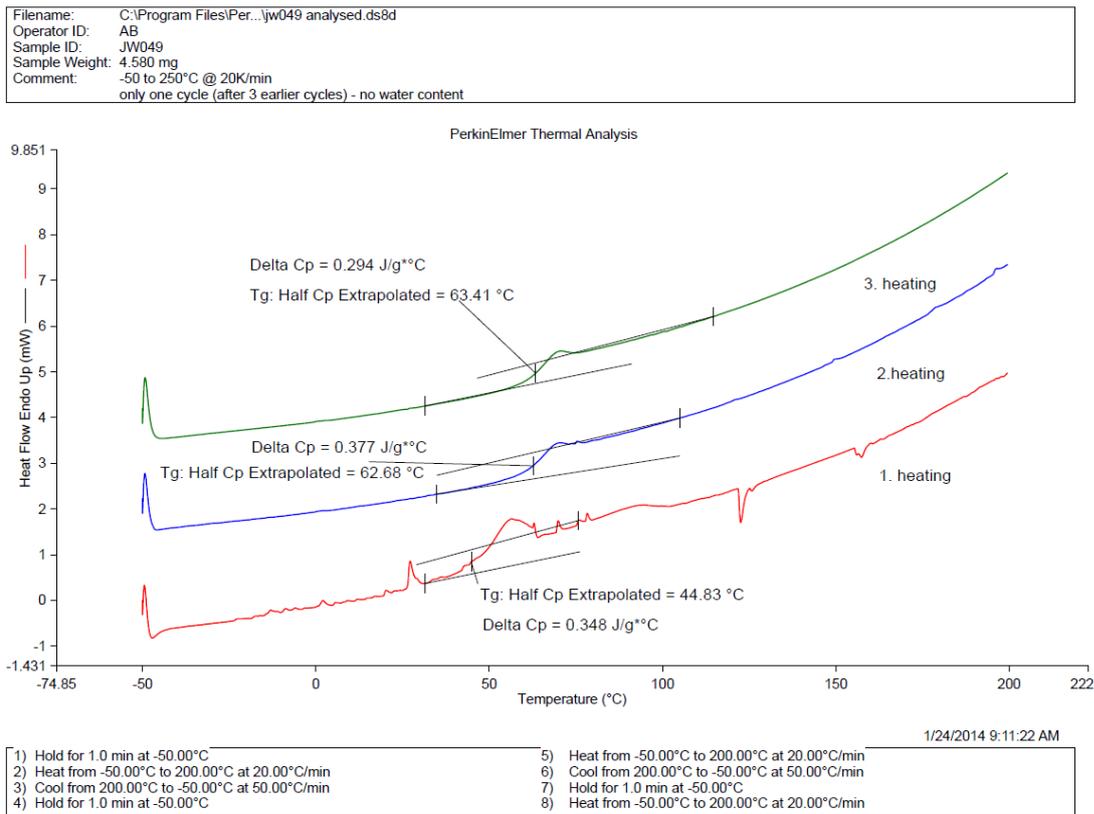


Abb. 78: DSC-Diagramm von BGG-P4441

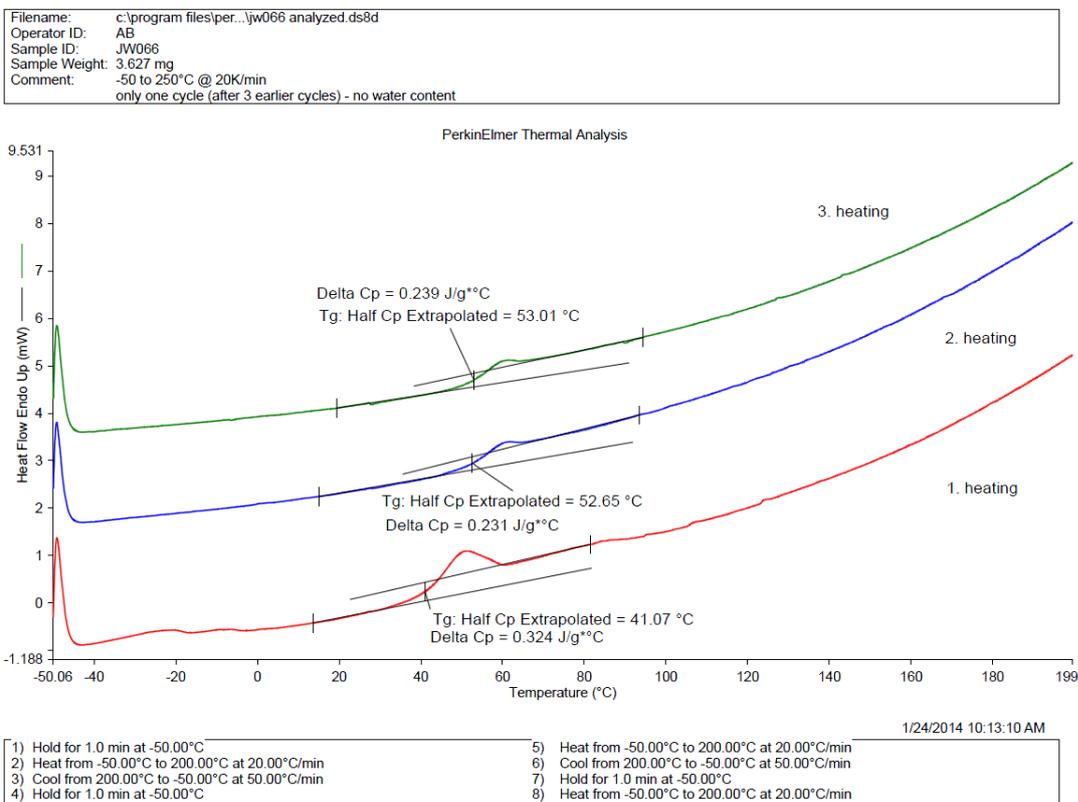
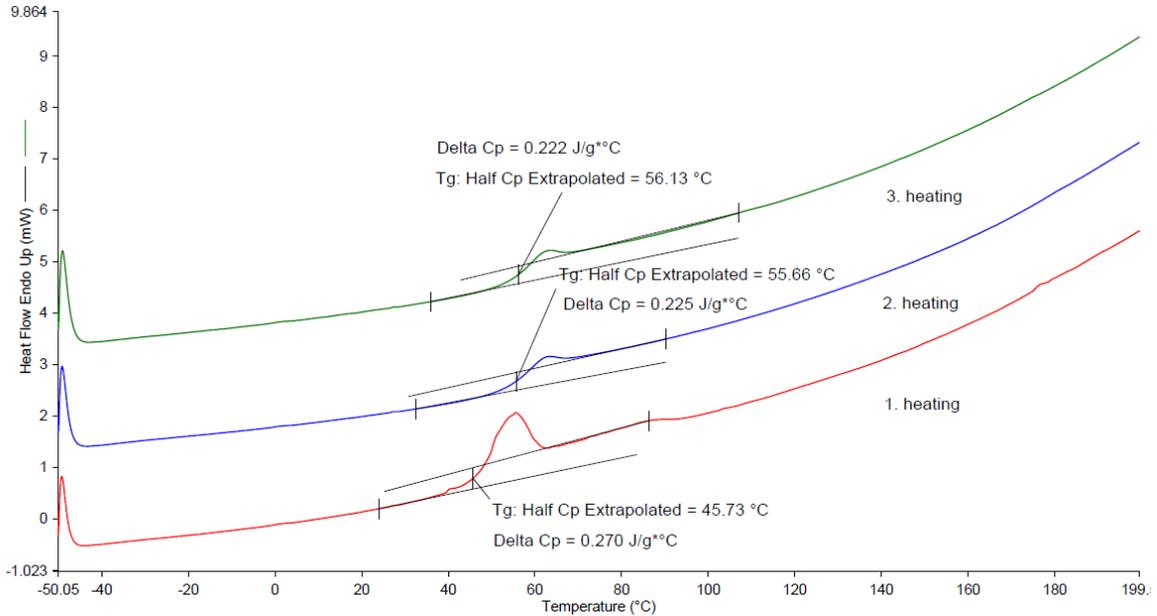


Abb. 79: DSC-Diagramm von BGG-P4442

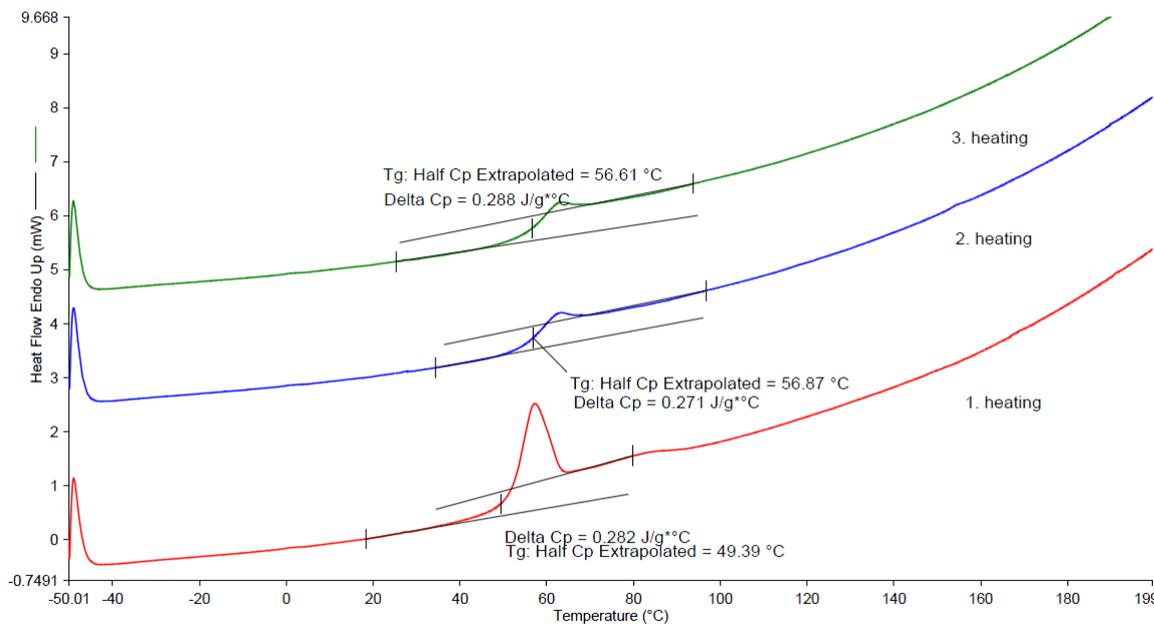
Filename: C:\Program Files\Per...jw067 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW067
 Sample Weight: 4.593 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content



1/30/2014 4:50:07 PM
 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C
 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min
 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min
 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C
 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min
 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min
 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C
 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min

Abb. 80: DSC-Diagramm von BGG-P4443

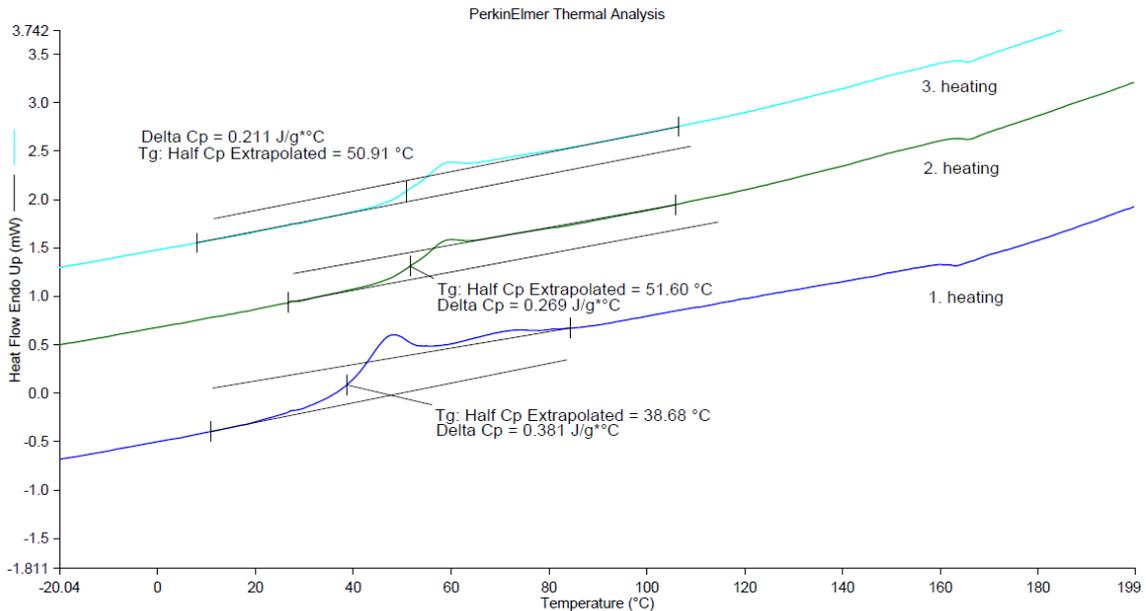
Filename: c:\program fi...il 8 bgg-tbp analysed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: IL 8 (BGG - TBP)
 Sample Weight: 4.778 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content



1/30/2014 8:06:53 PM
 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C
 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min
 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min
 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C
 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min
 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min
 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C
 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min

Abb. 81: DSC-Diagramm von BGG-P4444

Filename: C:\Program Files\PerkinElmer\...JW030.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW030
 Sample Weight: 3.128 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min

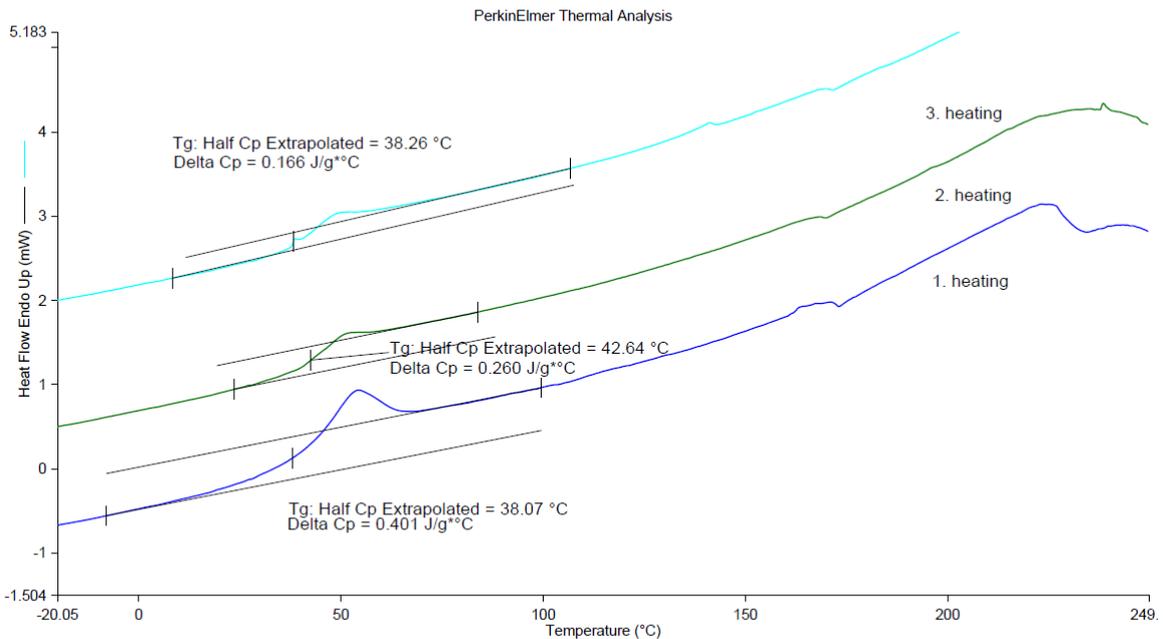


1/16/2014 8:38:40 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 82: DSC-Diagramm von BGG-P4445

Filename: c:\program files\per...jw036 analysed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW036
 Sample Weight: 3.771 mg
 Comment: -50-250°C (20K/min)

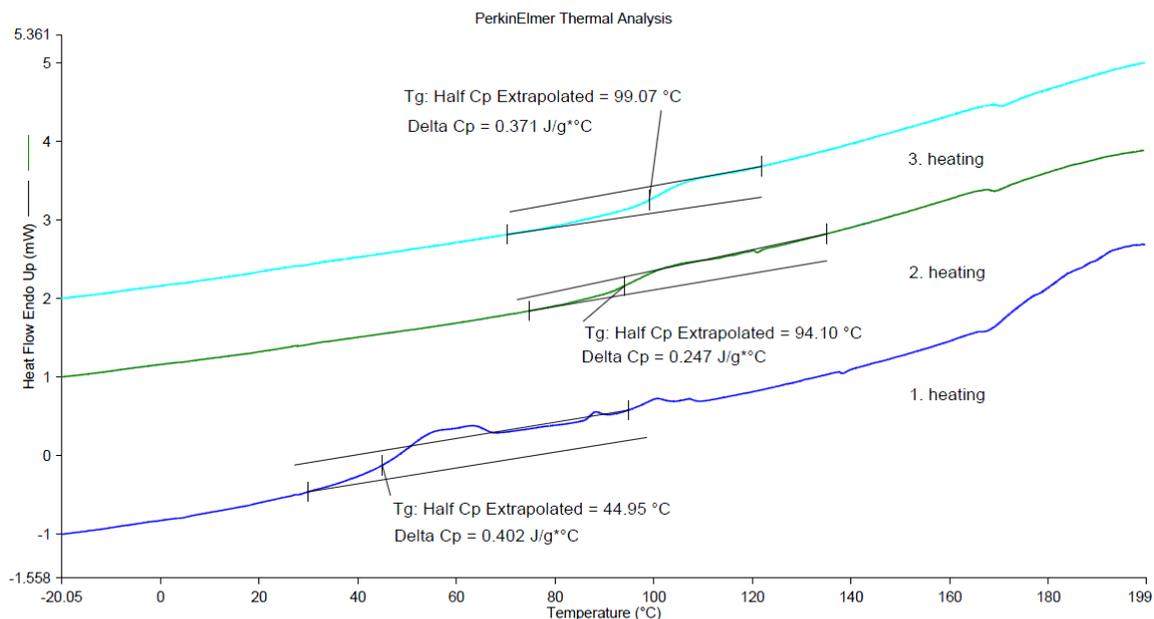


1/17/2014 10:32:04 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 250.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 250.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 250.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 250.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Heat from -50.00°C to 250.00°C at 20.00°C/min |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | |

Abb. 83: DSC-Diagramm von BGG-P4446

Filename: C:\Program Files\PerkinElmer...\JW035.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW035
 Sample Weight: 2.781 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min

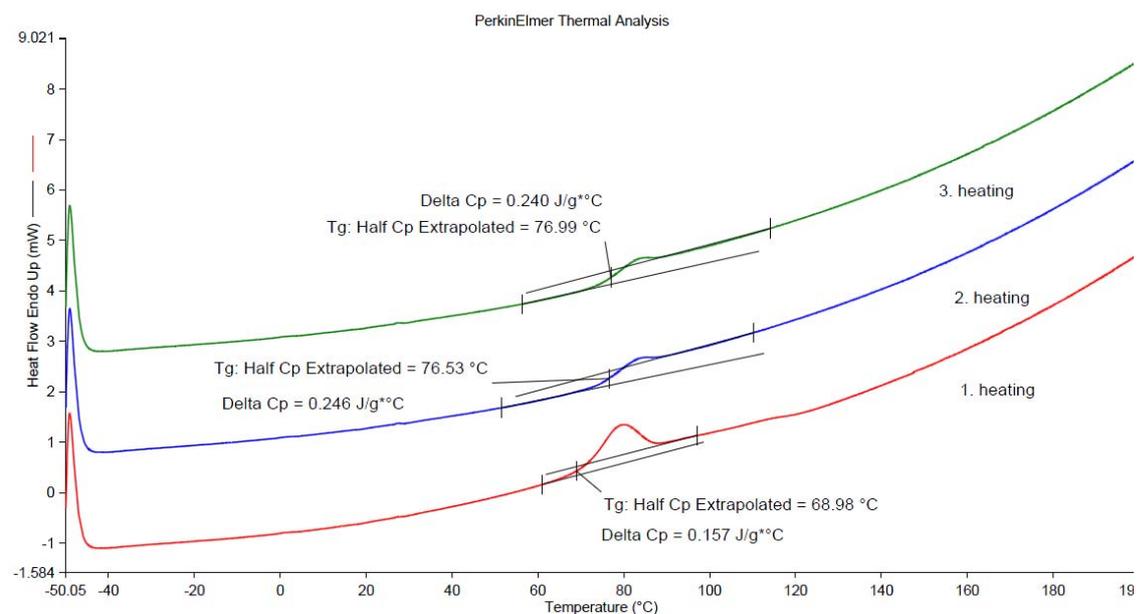


1/17/2014 8:40:39 AM

1) Hold for 1.0 min at -50.00°C	5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min
2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min	6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min
3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min	7) Hold for 1.0 min at -50.00°C
4) Hold for 1.0 min at -50.00°C	8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min

Abb. 84: DSC-Diagramm von BGG-P4442OH

Filename: C:\Program Files\Per...jw007 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW007
 Sample Weight: 1.914 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

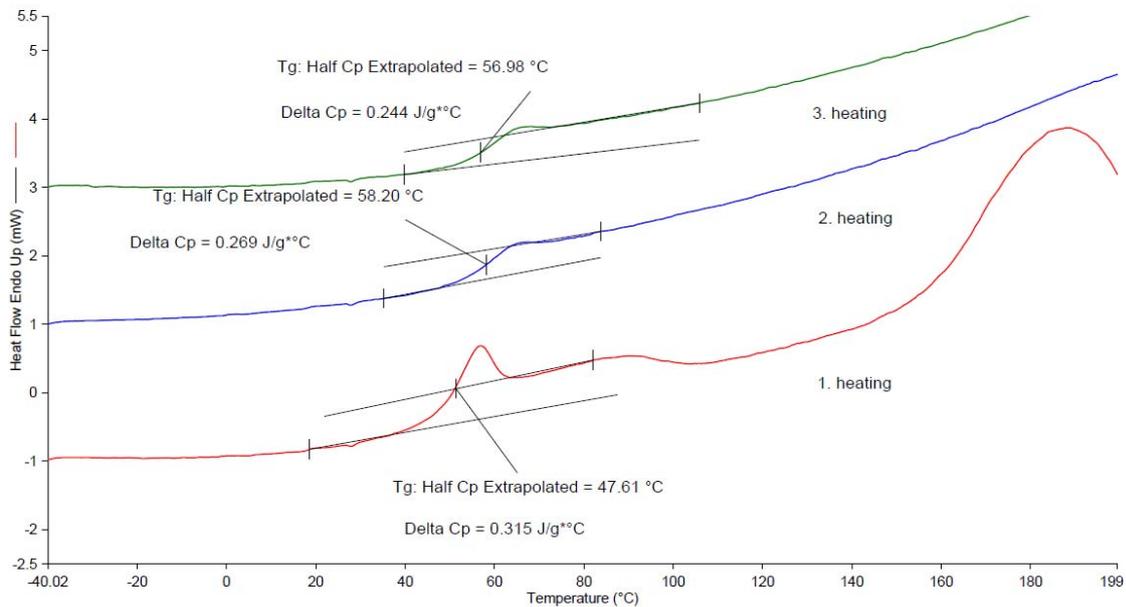


1/24/2014 5:34:02 PM

1) Hold for 1.0 min at -50.00°C	5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min
2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min	6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min
3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min	7) Hold for 1.0 min at -50.00°C
4) Hold for 1.0 min at -50.00°C	8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min

Abb. 85: DSC-Diagramm von BGG-P4443OH

Filename: c:\program files\perkinelm...analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW113
 Sample Weight: 4.736 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

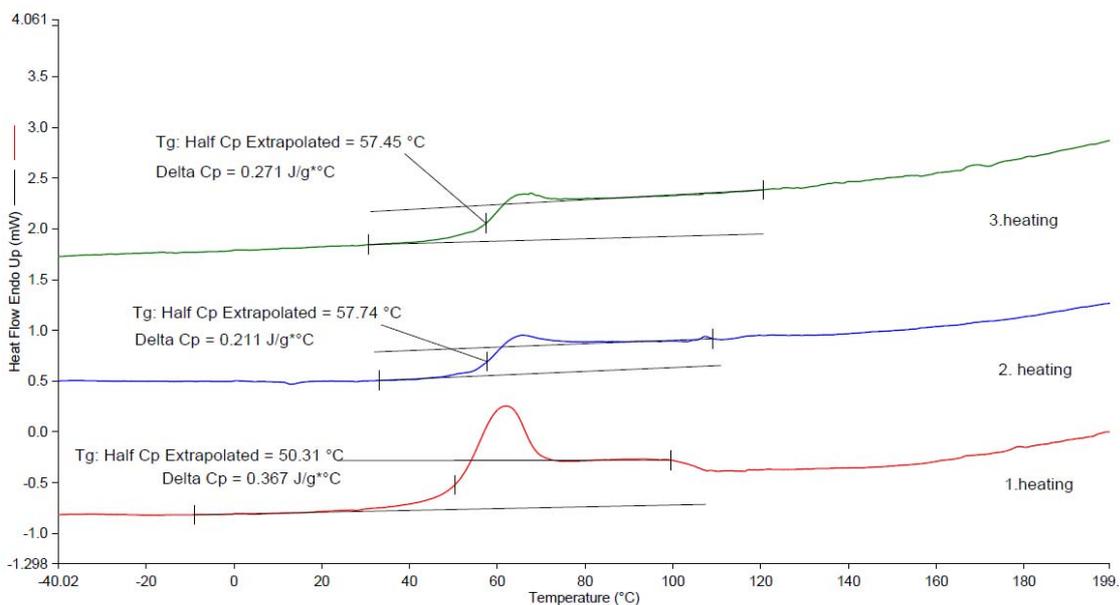


4/1/2014 10:42:46 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 86: DSC-Diagramm von BGG-P4443isoOH

Filename: c:\progr...jw090@140328130921analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW090
 Sample Weight: 3.948 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

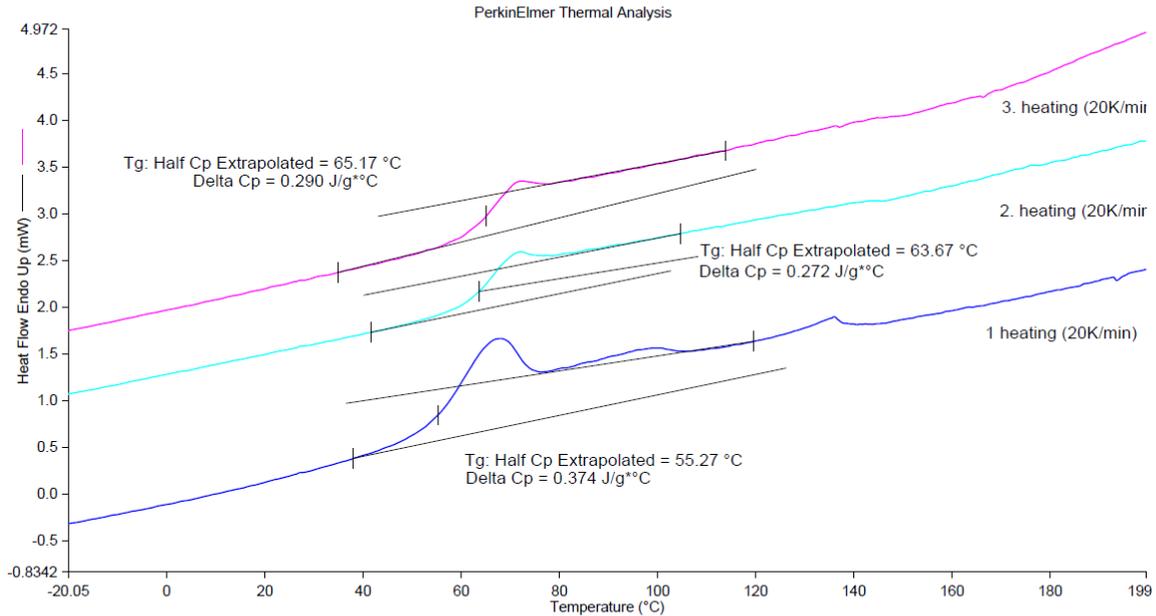


4/1/2014 10:02:03 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 87: DSC-Diagramm von BGG-P4444OH

Filename: c:\program files\per...\jw016 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW016
 Sample Weight: 4.412 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min

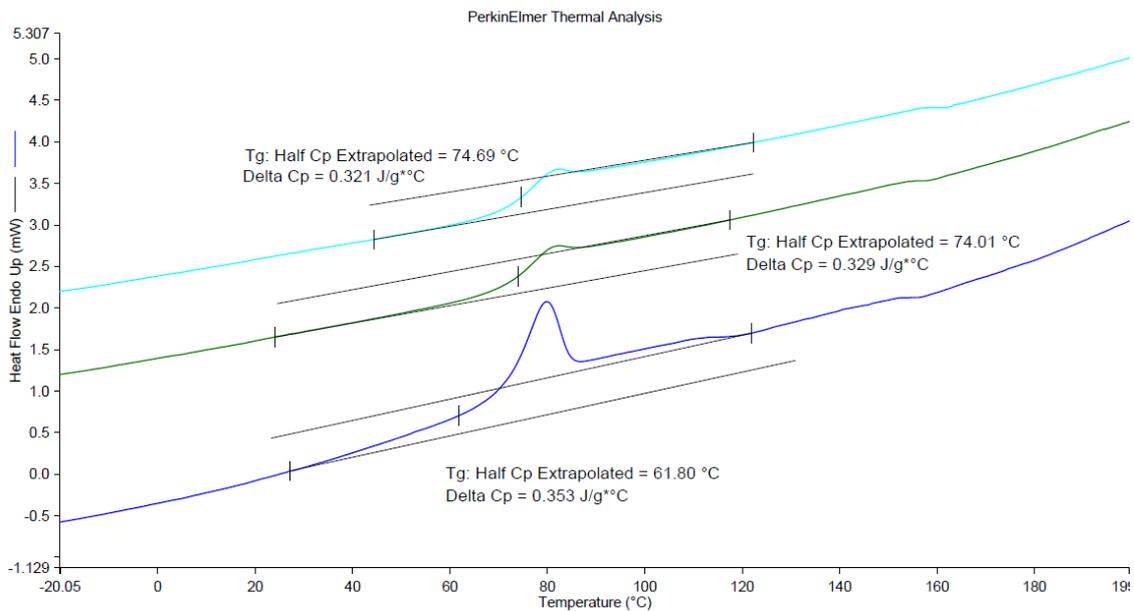


1/16/2014 5:57:19 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 88: DSC-Diagramm von BGG-P444Θ

Filename: c:\program files\per...\jw018 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW018
 Sample Weight: 3.767 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min

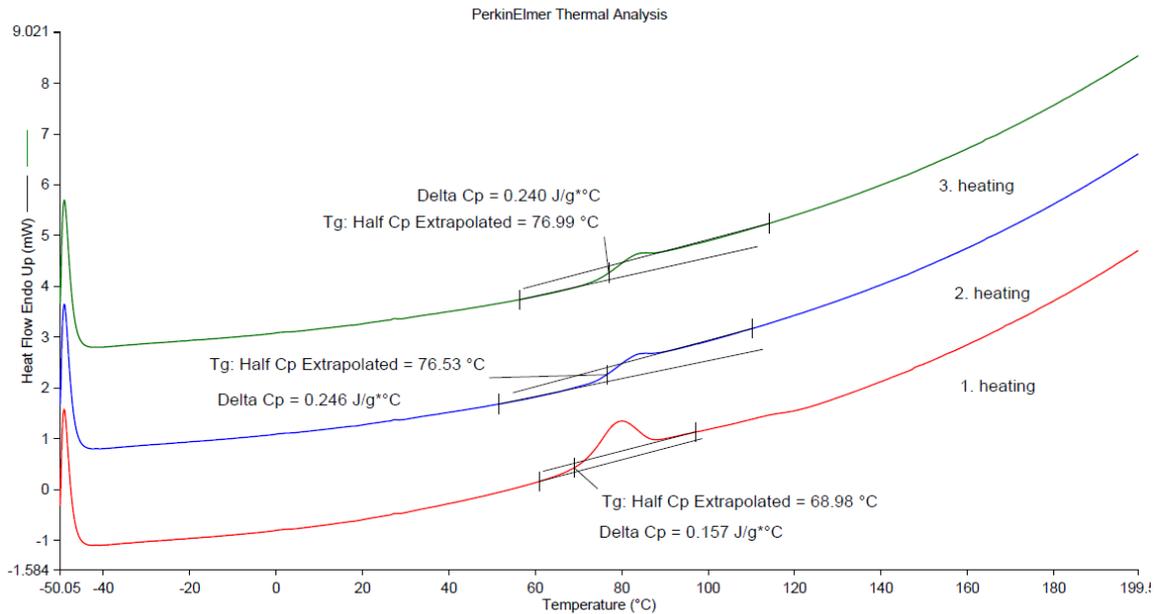


1/17/2014 10:38:37 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 89: DSC-Diagramm von BGG-P444ΘF

Filename: C:\Program Files\PerkinElmer\...JW070.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW070
 Sample Weight: 3.396 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

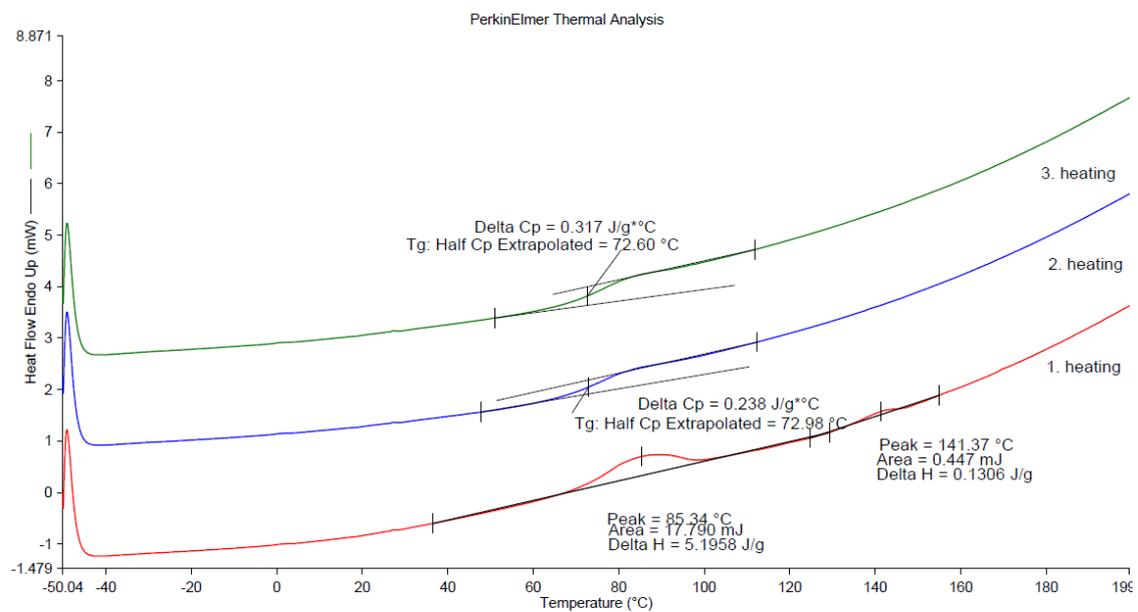


1/24/2014 5:01:01 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 90: DSC-Diagramm von BGG-P4440C1

Filename: c:\program files\per...jw062 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW062
 Sample Weight: 3.424 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

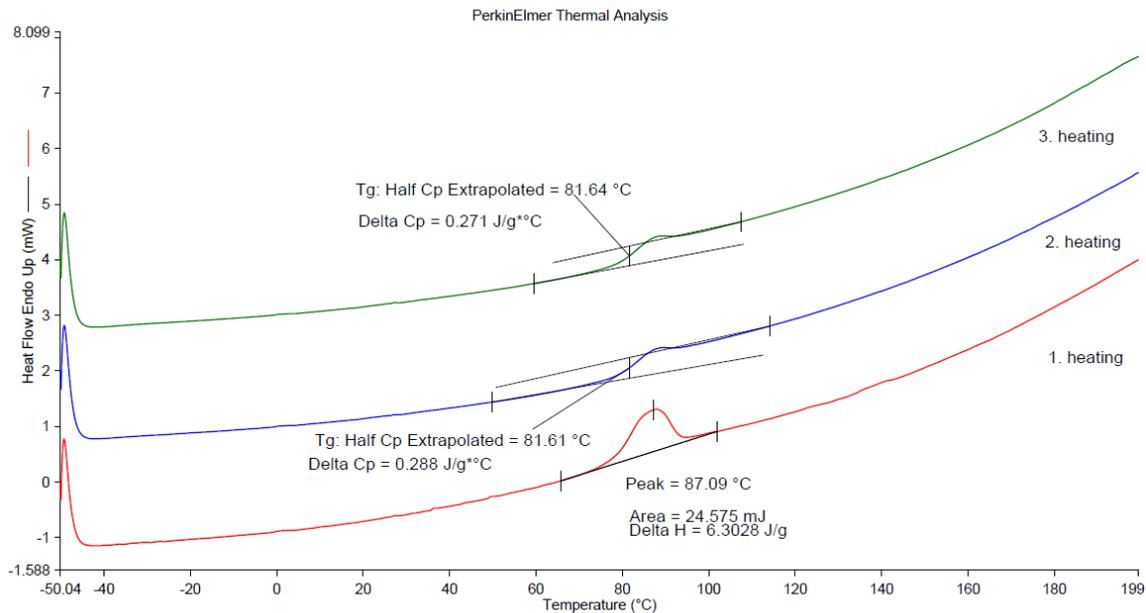


1/24/2014 8:58:32 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 91: DSC-Diagramm von BGG-P4440I

Filename: C:\Program Files\Per...jw061 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW061
 Sample Weight: 3.400 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

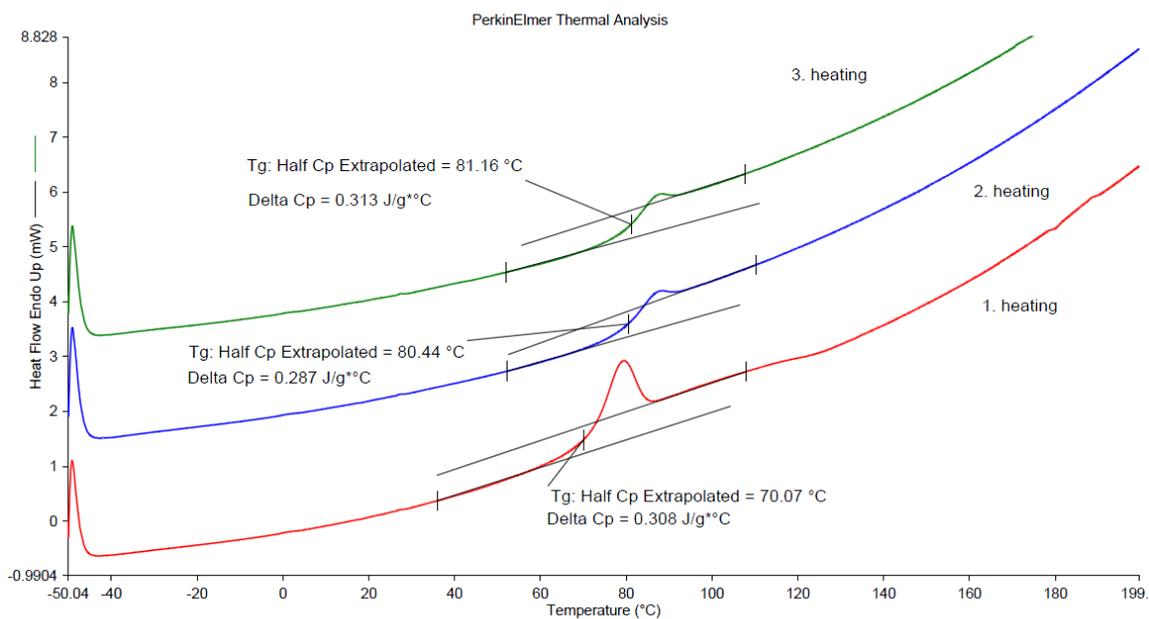


1/24/2014 9:05:57 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 92: DSC-Diagramm von BGG-P444OCF₃

Filename: C:\Program Files\PerkinElmer\...JW071.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW071
 Sample Weight: 4.882 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

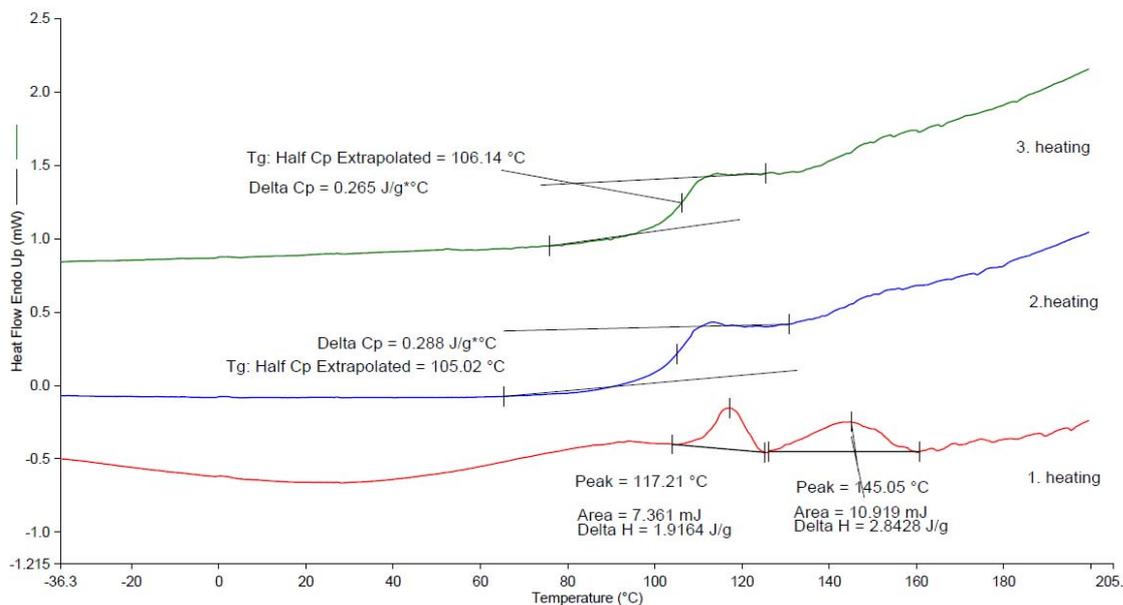


1/24/2014 3:57:36 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 93: DSC-Diagramm von BGG-P333OF

Filename: c:\progr...\jw089@140328110732analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW089
 Sample Weight: 3.841 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

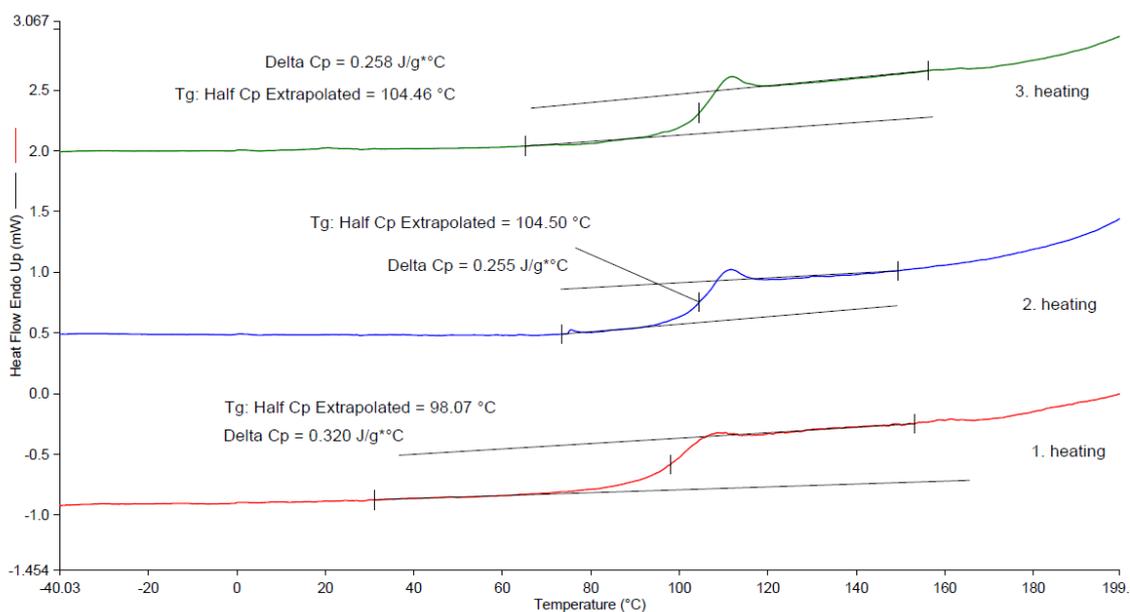


4/1/2014 10:09:44 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 94: DSC-Diagramm von BGG-P444-2-P444

Filename: c:\progr...\jw082@140328095824 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW082
 Sample Weight: 3.965 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

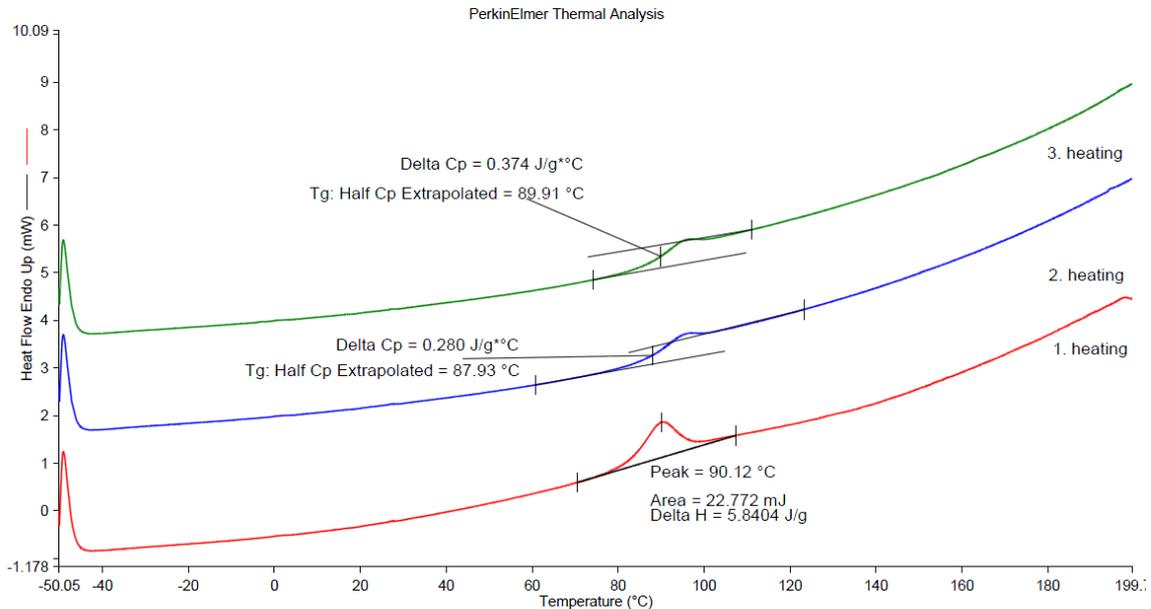


4/1/2014 9:41:38 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 95: DSC-Diagramm von BGG-P444-3-P444

Filename: C:\Program Files\Per...jw054 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW054
 Sample Weight: 3.899 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

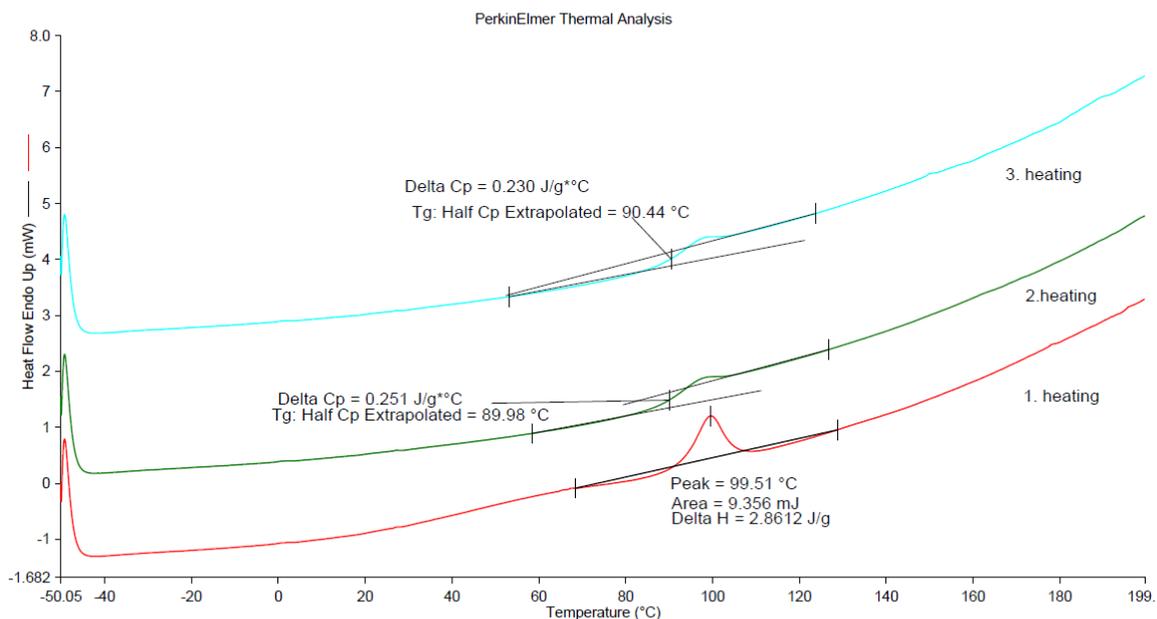


1/24/2014 9:07:31 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 96: DSC-Diagramm von BGG-P444-4-P444

Filename: C:\Program Files\Per...jw053 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW053
 Sample Weight: 3.270 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

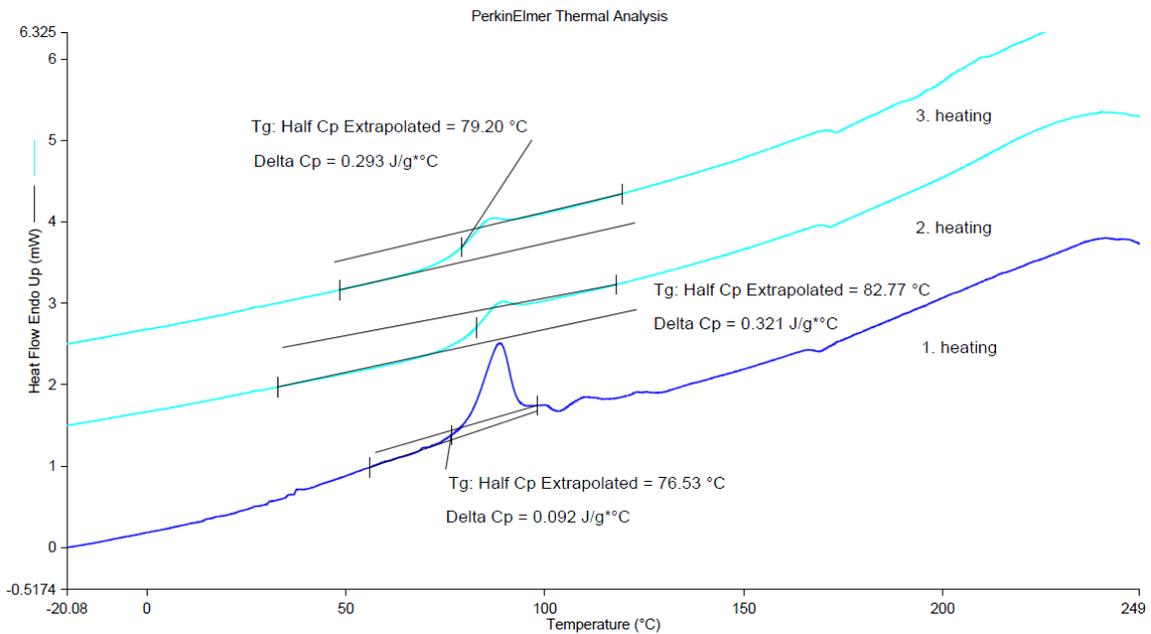


1/24/2014 9:09:32 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 97: DSC-Diagramm von BGG-P444-5-P444

Filename: c:\program files\per...jw048 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW048
 Sample Weight: 3.814 mg
 Comment: -50-250°C (20K/min)

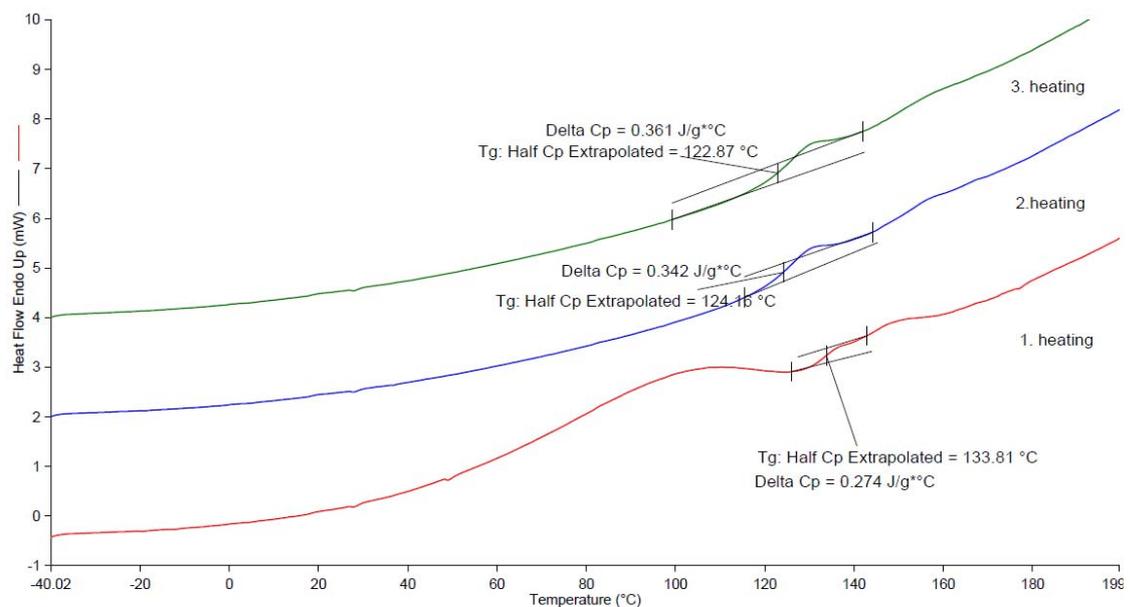


1/17/2014 3:40:52 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 250.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 250.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 250.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 250.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Heat from -50.00°C to 250.00°C at 20.00°C/min |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | |

Abb. 98: DSC-Diagramm von BGG-P444-6-P444

Filename: C:\Progr...jw152@140401102930analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW152
 Sample Weight: 6.732 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

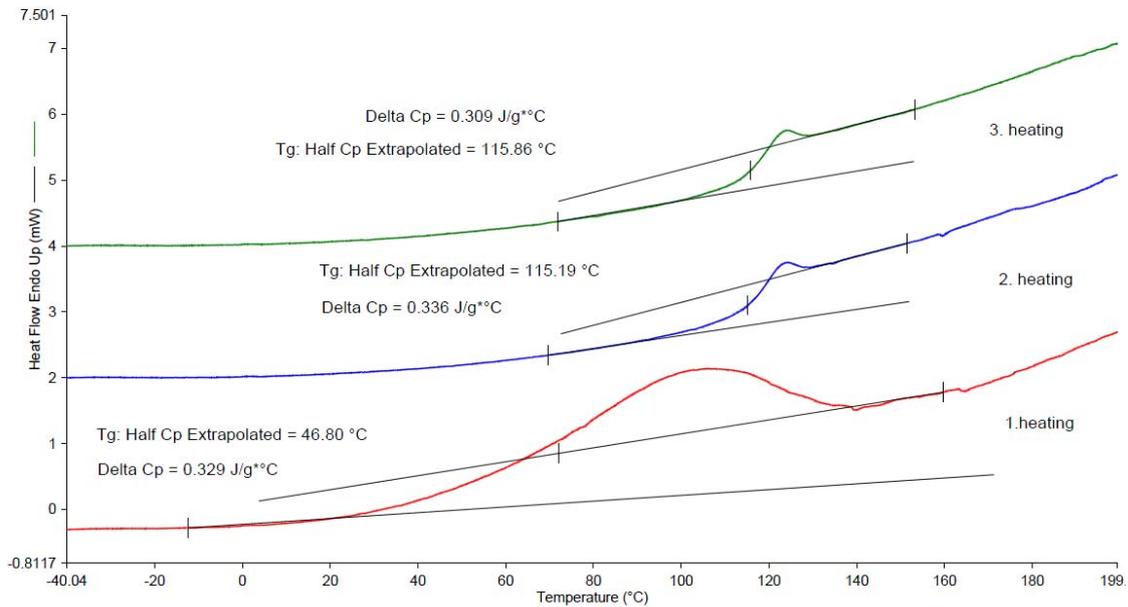


4/1/2014 3:22:21 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 99: DSC-Diagramm von BGG-P333-2-P333

Filename: c:\program files\per...jw148 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW148
 Sample Weight: 5.498 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

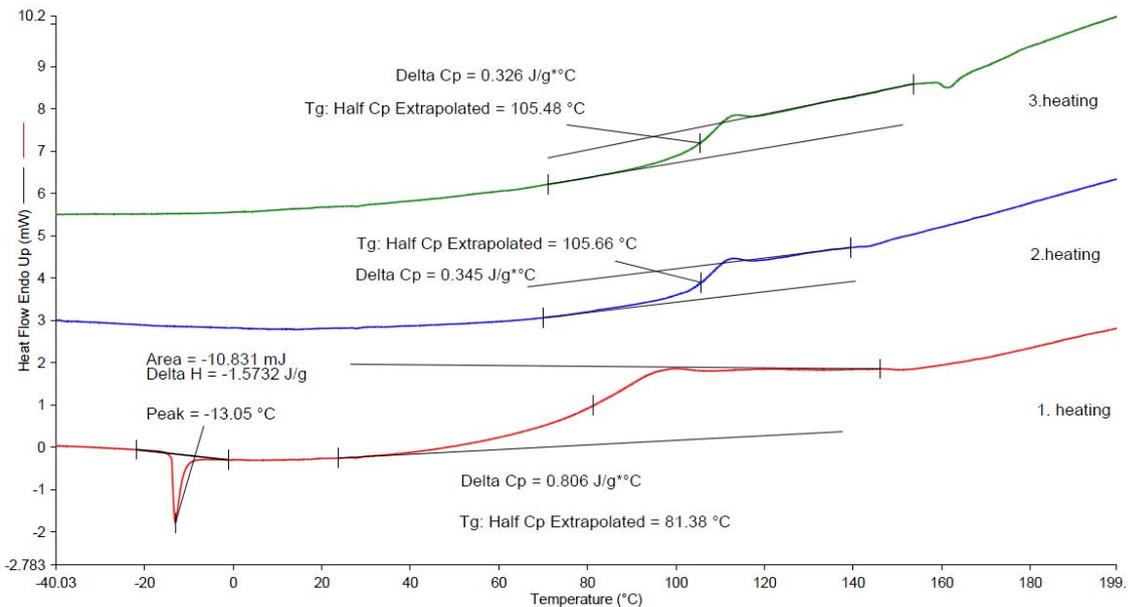


4/1/2014 1:22:03 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 100: DSC-Diagramm von BGG-P333-3-P333

Filename: c:\prog...jw091@140328142109 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW091
 Sample Weight: 6.885 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

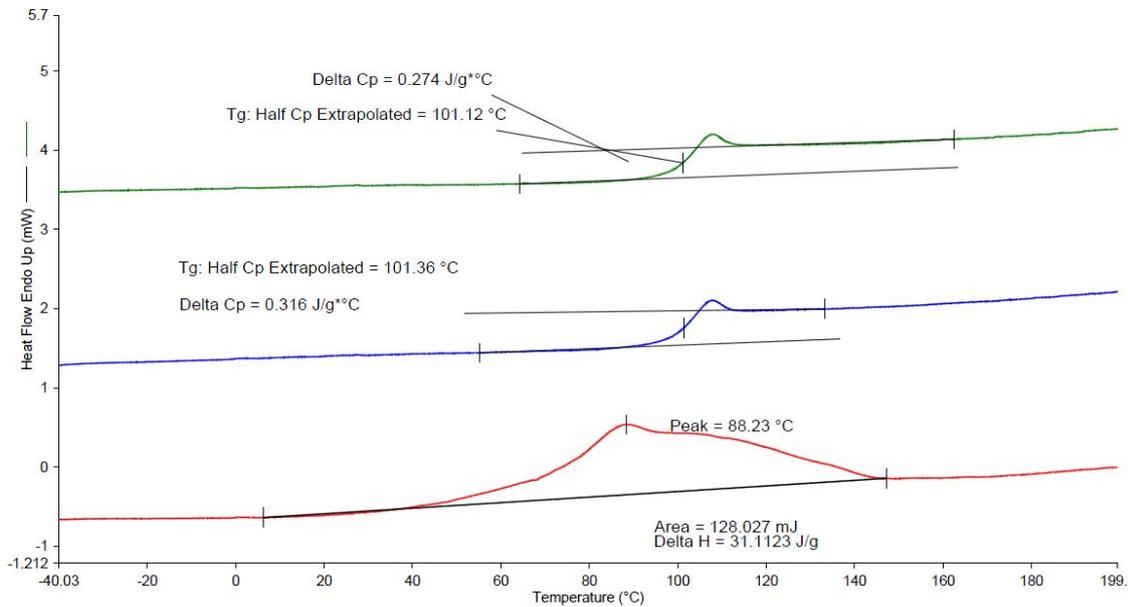


4/1/2014 10:16:40 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 101: DSC-Diagramm von BGG-P333-4-P333

Filename: c:\program files\per...jw153 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW153
 Sample Weight: 4.115 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

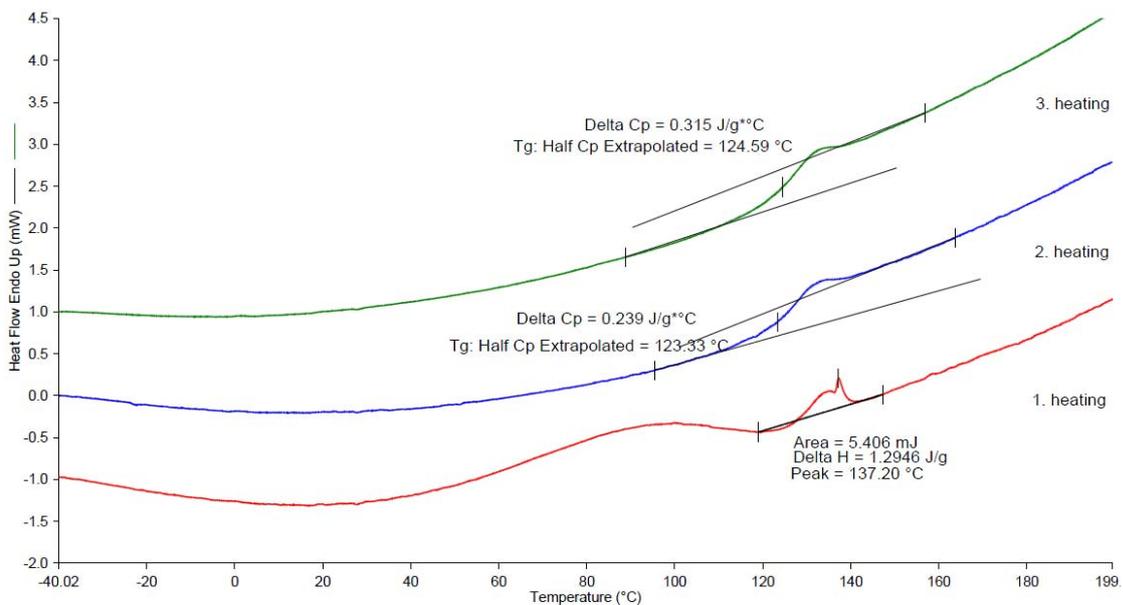


3/31/2014 6:20:39 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 102: DSC-Diagramm von BGG-P333-5-P333

Filename: c:\program files\per...jw120 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW113
 Sample Weight: 4.176 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

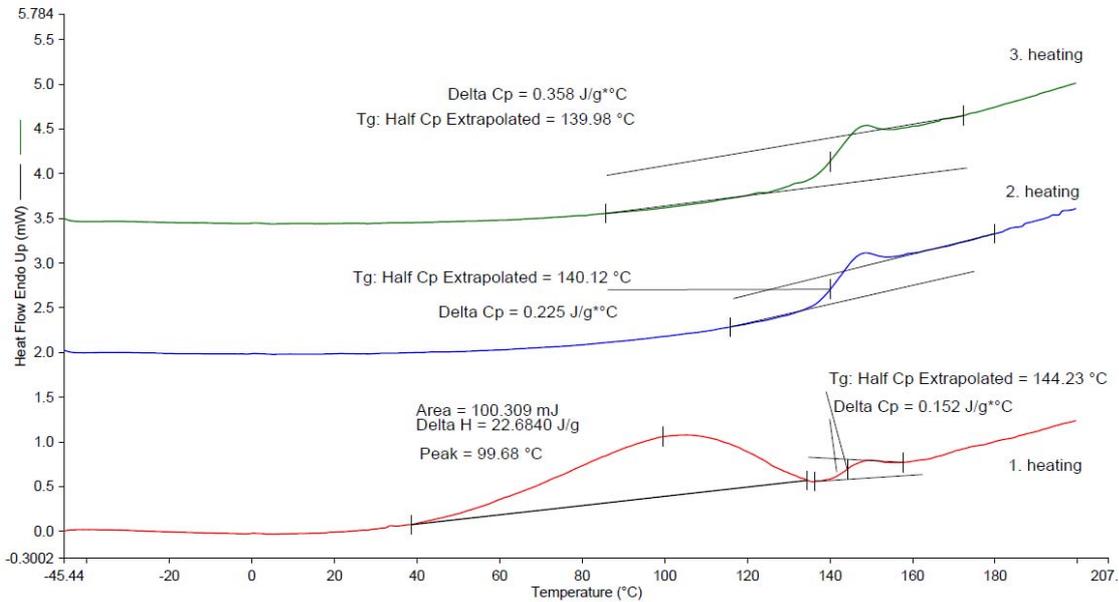


4/1/2014 11:09:55 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 103: DSC-Diagramm von BGG-triP444

Filename: c:\program files\per...jw112 analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW112
 Sample Weight: 4.422 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

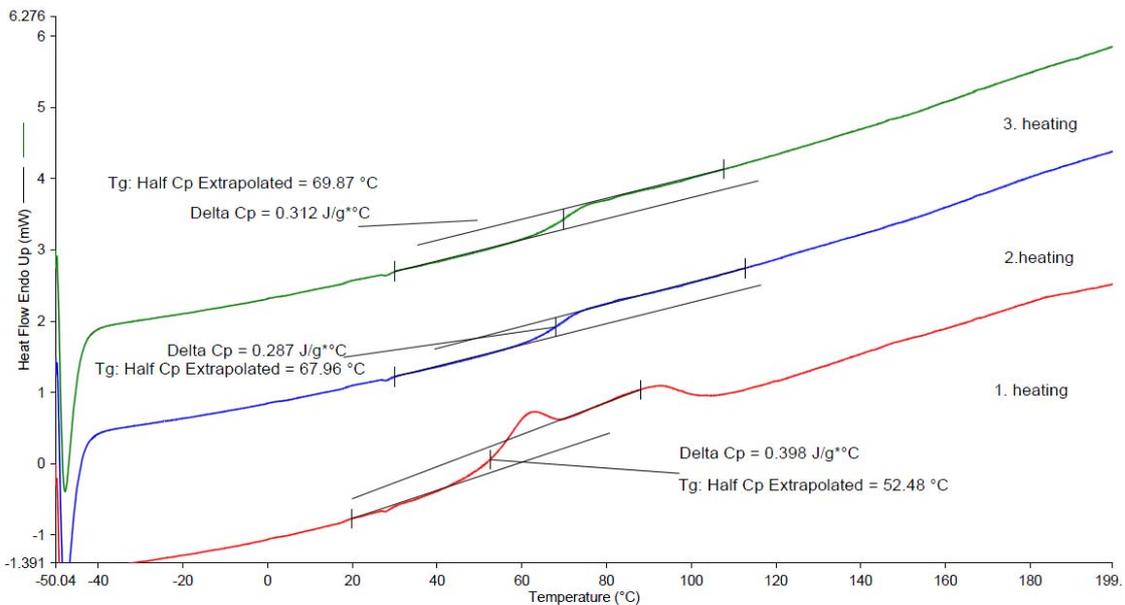


4/1/2014 10:36:09 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 104: DSC-Diagramm von BGG-triP333

Filename: C:\Program Files\PerkinElmer\...JW133.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW133
 Sample Weight: 2.765 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

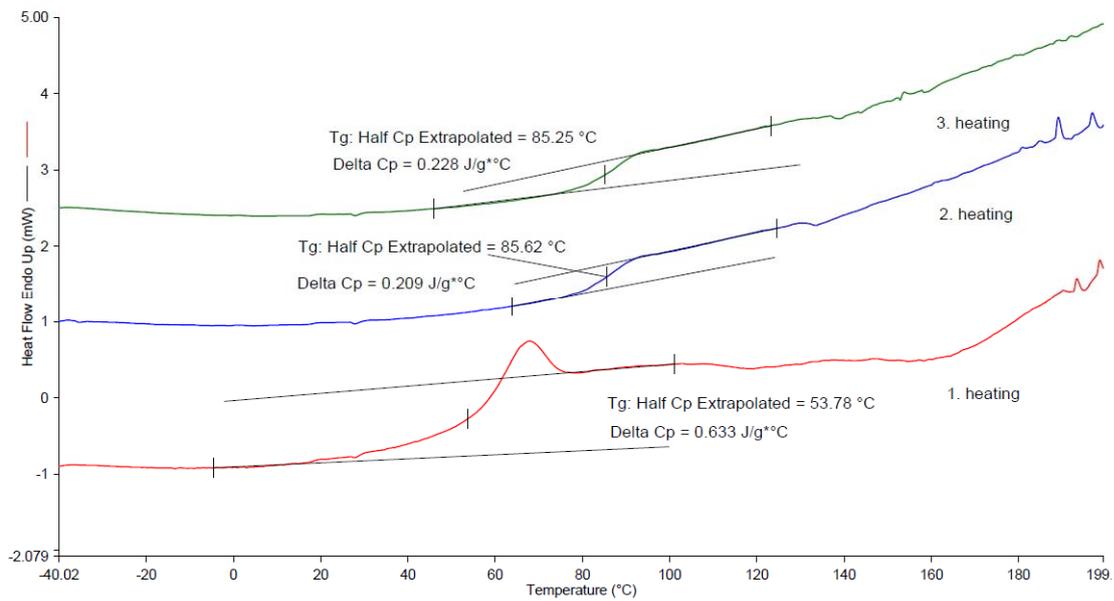


3/31/2014 5:45:34 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 105: DSC-Diagramm von BGG-N4444

Filename: C:\Program Files\PerkinElmer\...JW116.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW113
 Sample Weight: 4.658 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

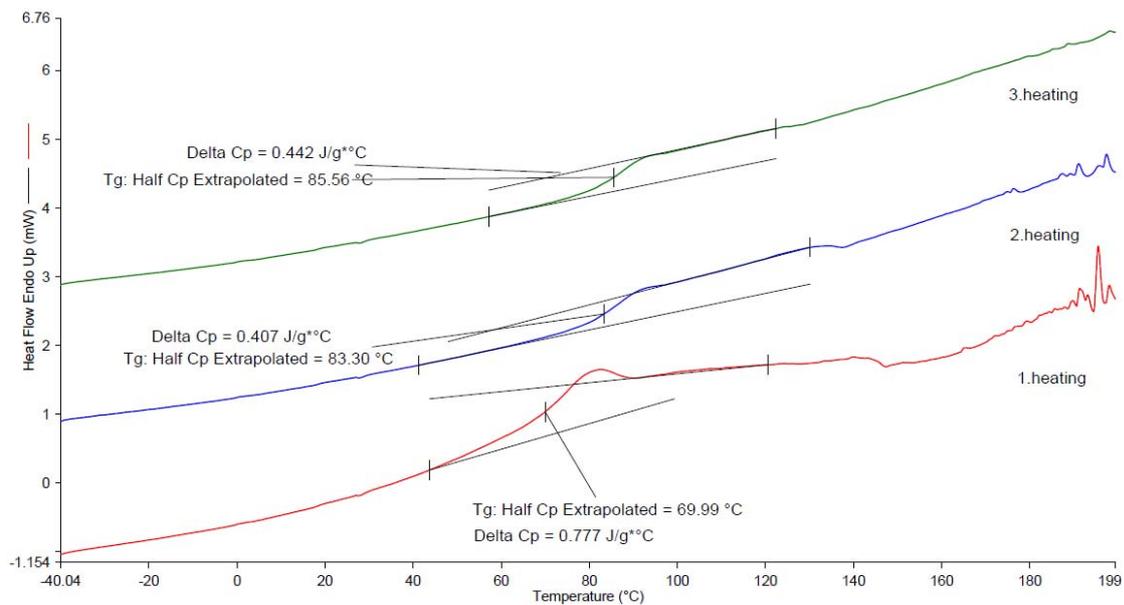


4/1/2014 11:03:05 AM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 106: DSC-Diagramm von BGG-N444Θ

Filename: C:\Program Files\Perk...jw149analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW149
 Sample Weight: 4.100 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content



4/1/2014 4:24:09 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 107: DSC-Diagramm von BGG-N444ΘF

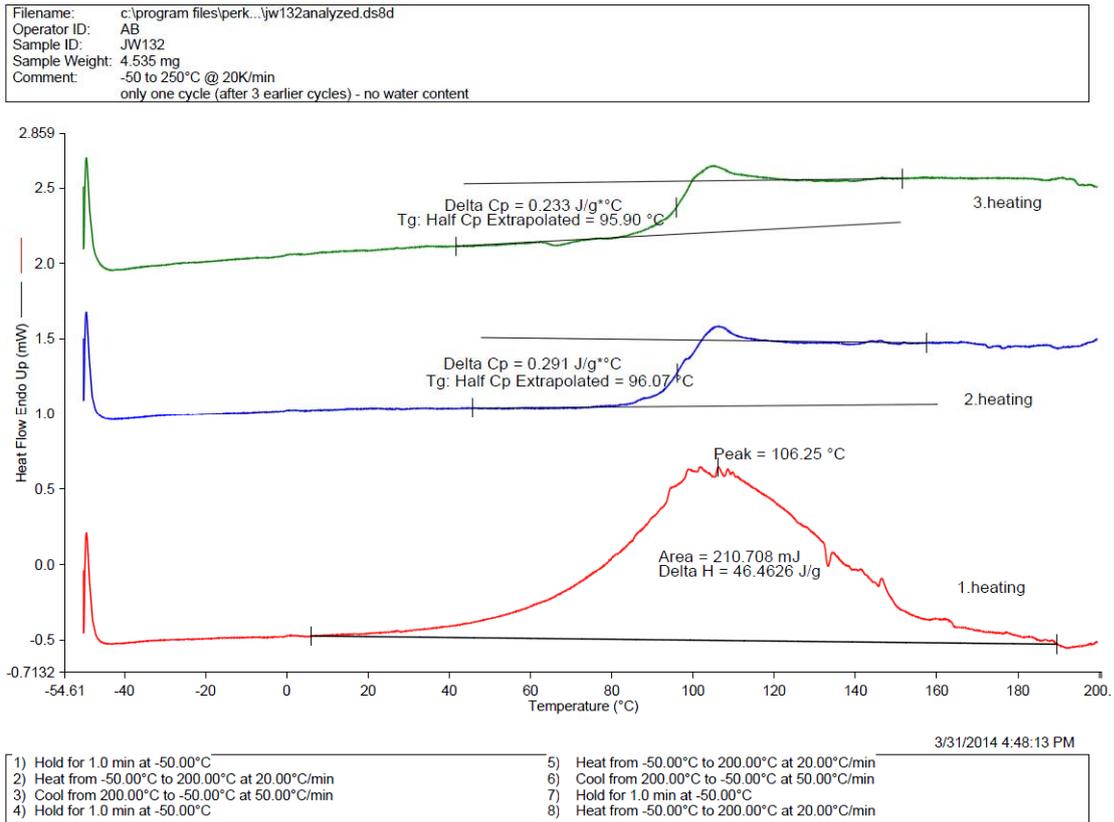


Abb. 108: DSC-Diagramm von BGG-N444-4-N444

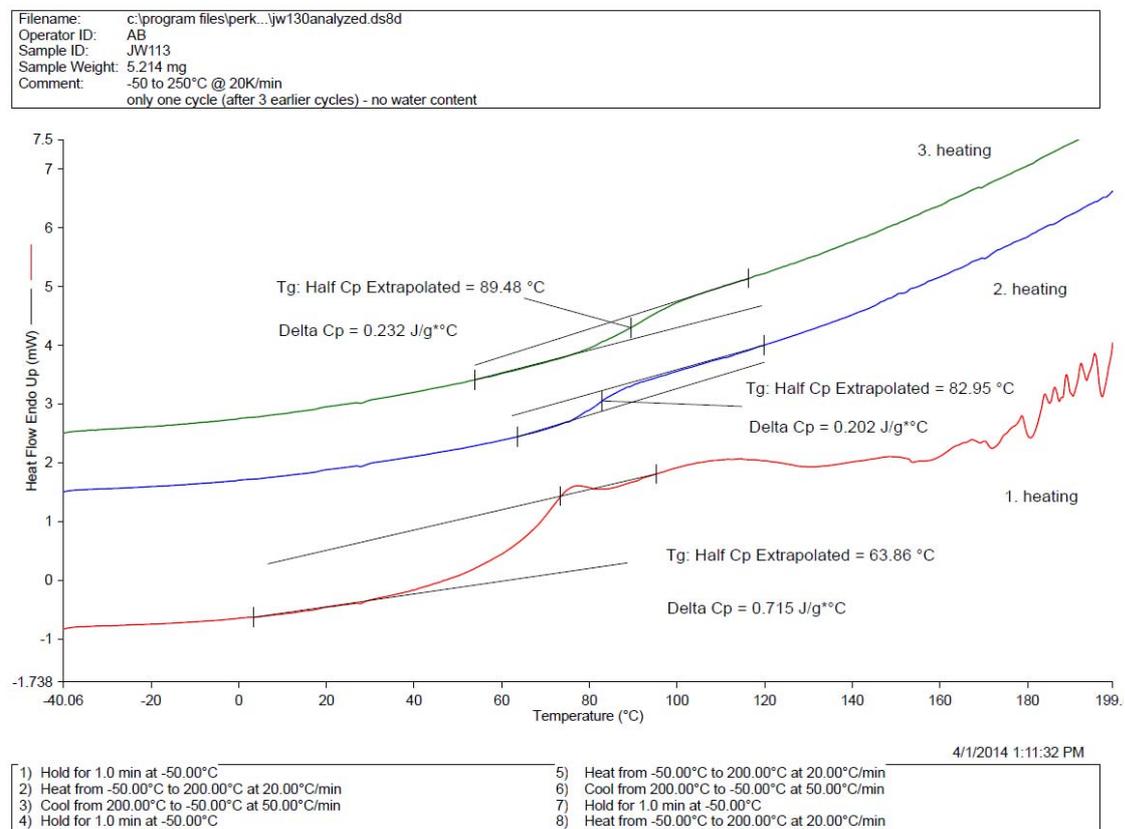
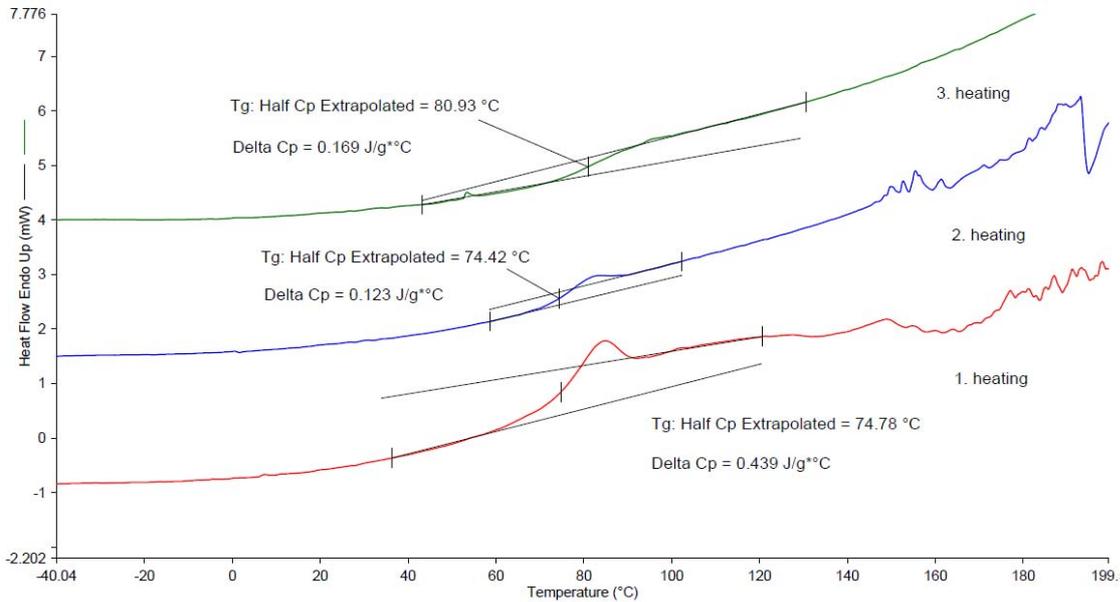


Abb. 109: DSC-Diagramm von BGG-N3330

Filename: c:\program files\perk...jw150analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW150
 Sample Weight: 5.743 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content

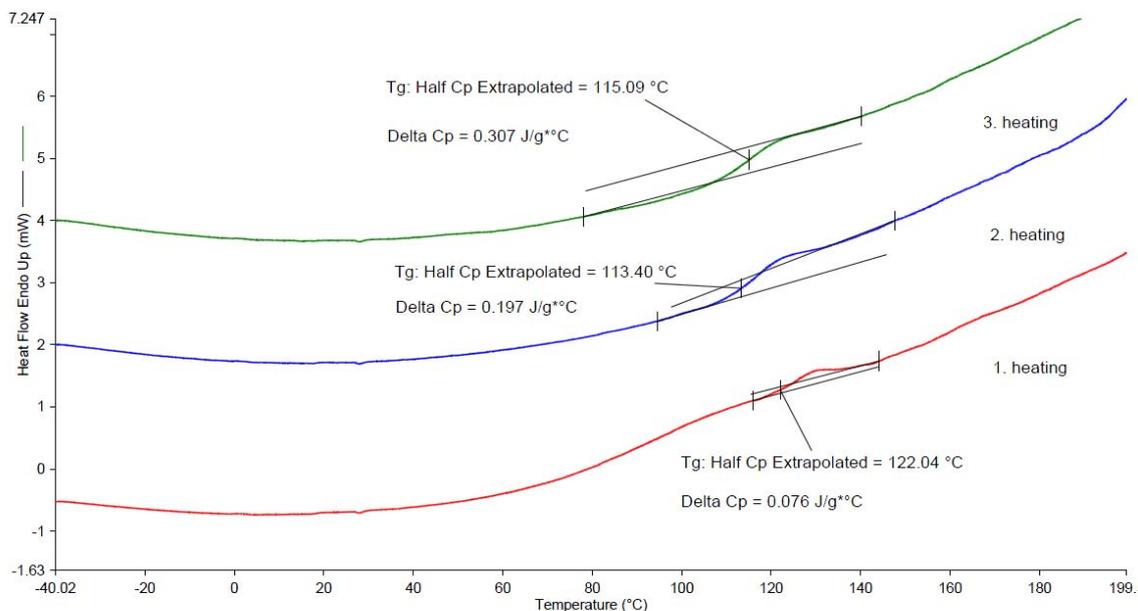


4/1/2014 1:27:48 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 110: DSC-Diagramm von BGG-N333ØF

Filename: c:\program files\perk...jw151analyzed.ds8d
 Operator ID: AB
 Sample ID: JW151
 Sample Weight: 4.131 mg
 Comment: -50 to 250°C @ 20K/min
 only one cycle (after 3 earlier cycles) - no water content



4/1/2014 1:39:01 PM

- | | |
|--|--|
| 1) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 5) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |
| 2) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min | 6) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min |
| 3) Cool from 200.00°C to -50.00°C at 50.00°C/min | 7) Hold for 1.0 min at -50.00°C |
| 4) Hold for 1.0 min at -50.00°C | 8) Heat from -50.00°C to 200.00°C at 20.00°C/min |

Abb. 111: DSC-Diagramm von BGG-N333-4-N333

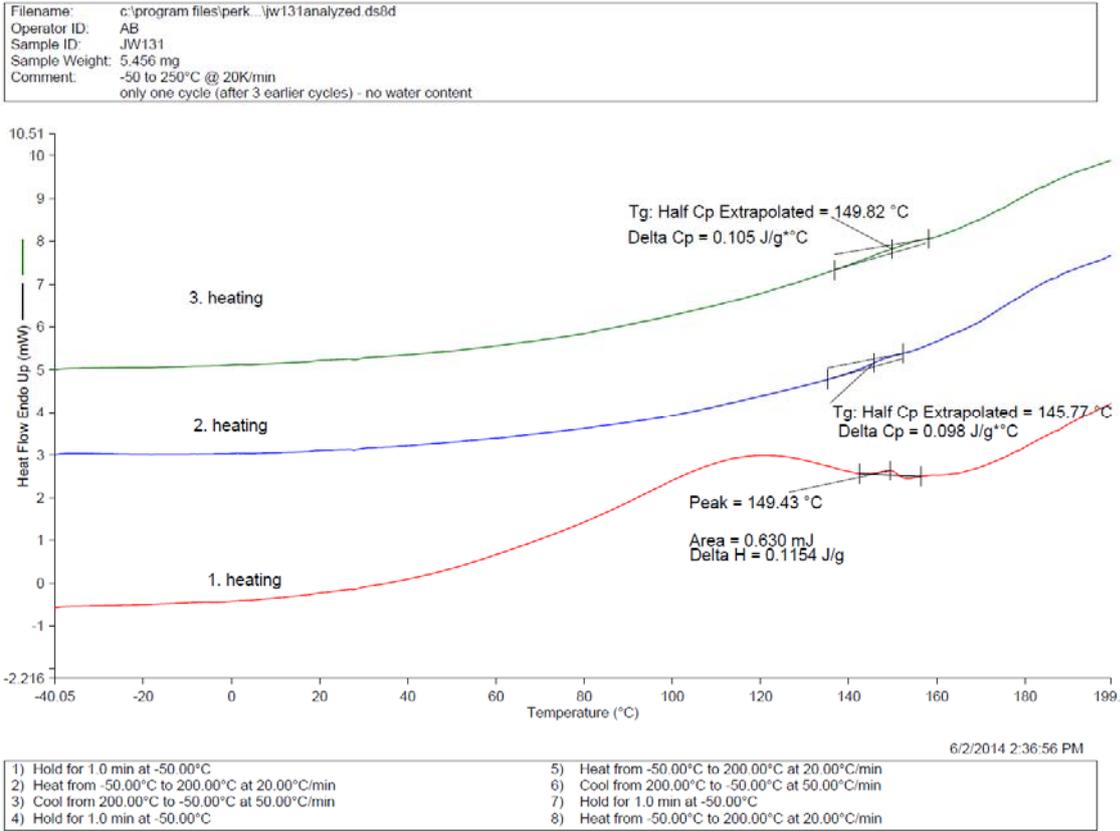


Abb. 112: DSC-Diagramm von BGG-triN333

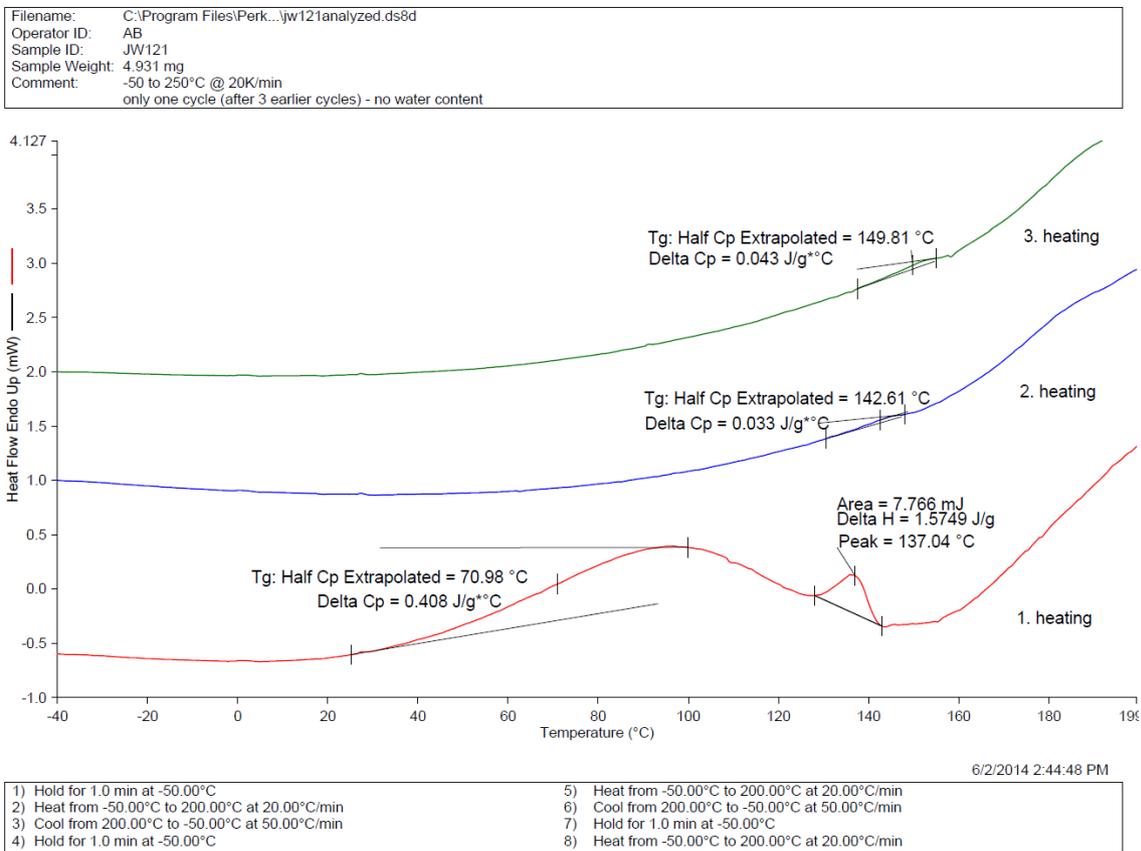


Abb. 113: DSC-Diagramm von BGG-triN444

8 Literaturverzeichnis

- [1] A. Balk, T. Widmer, J. Wiest, H. Bruhn, J. C. Rybak, P. Matthes, K. Müller-Buschbaum, A. Sakalis, T. Lühmann, J. Berghausen, U. Holzgrabe, B. Galli, L. Meinel, Ionic Liquid Versus Prodrug Strategy to Address Formulation Challenges, *Pharm. Res.* 32 (2014), 2154-2167.
- [2] A. Balk, J. Wiest, T. Widmer, B. Galli, U. Holzgrabe, L. Meinel, Transformation of acidic poorly water soluble drugs into ionic liquids, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 94 (2015), 73–82.
- [3] P. Walden, Ueber die Molekulargrösse und elektrische Leitfähigkeit einiger geschmolzenen Salze, *Bull. Acad. Sci. St. Petersburg* (1914), 405-422.
- [4] J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko, Air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1992), 965-967.
- [5] L. Chen, G. E. Mullen, M. Le Roch, C. G. Cassity, N. Gouault, H. Y. Fadamiro, R. E. Barletta, R. A. O'Brien, R. E. Sykora, A. C. Stenson, K. N. West, H. E. Horne, J. M. Hendrich, K. R. Xiang, J. H. Davis, Jr., On the formation of a protic ionic liquid in nature, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 53 (2014), 11762-11765.
- [6] Y. H. Choi, J. van Spronsen, Y. Dai, M. Verberne, F. Hollmann, I. W. Arends, G. J. Witkamp, R. Verpoorte, Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology?, *Plant Physiol.* 156 (2011), 1701-1705.
- [7] P. Kestell, S. C. Mitchell, The Toxicity of Sulfonium Compounds, *Sulfur reports* 17 (1996), 159-176.
- [8] Q. Zhang, S. Zhang, Y. Deng, Recent advances in ionic liquid catalysis, *Green Chem.* 13 (2011), 2619-2637.
- [9] P. A. Jones, R. U. Pendlington, L. K. Earl, R. K. Sharma, M. D. Barratt, In vitro investigations of the direct effects of complex anions on thyroidal iodide uptake: Identification of novel inhibitors, *Toxicol. In Vitro* 10 (1996), 149-160.
- [10] B. RCI, Toxikologische Bewertungen Tetrafluorborsäure und Salze Nr. 136, Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie, 2000, 1-8.
- [11] D. J. Snodin, Residues of genotoxic alkyl mesylates in mesylate salt drug substances: real or imaginary problems?, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 45 (2006), 79-90.
- [12] M. J. Earle, K. R. Seddon, Ionic liquids. Green solvents for the future, *Pure Appl. Chem.* 72 (2000), 1391–1398.
- [13] J. G. Huddleston, R. D. Rogers, Room temperature ionic liquids as novel media for 'clean' liquid-liquid extraction, *Chem. Commun.* (1998), 1765-1766.
- [14] H. Zhao, S. Xia, P. Ma, Use of ionic liquids as 'green' solvents for extractions, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 80 (2005), 1089-1096.
- [15] M. J. Earle, J. M. Esperanca, M. A. Gilea, J. N. Lopes, L. P. Rebelo, J. W. Magee, K. R. Seddon, J. A. Widegren, The distillation and volatility of ionic liquids, *Nature* 439 (2006), 831-834.
- [16] M. Kosmulski, J. Gustafsson, J. B. Rosenholm, Thermal stability of low temperature ionic liquids revisited, *Thermochim. Acta* 412 (2004), 47-53.
- [17] M. Armand, F. Endres, D. R. MacFarlane, H. Ohno, B. Scrosati, Ionic-liquid materials for the electrochemical challenges of the future, *Nat. Mater.* 8 (2009), 621-629.
- [18] L. A. Blanchard, D. Hancu, E. J. Beckman, J. F. Brennecke, Green processing using ionic liquids and CO₂, *Nature* 399 (1999), 28-29.
- [19] R. P. Swatloski, S. K. Spear, J. D. Holbrey, R. D. Rogers, Dissolution of Cellulose with Ionic Liquids, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002), 4974-4975.
- [20] N. V. Plechkova, K. R. Seddon, Applications of ionic liquids in the chemical industry, *Chem. Soc. Rev.* 37 (2008), 123-150.

- [21] I. Bahadur, M. Mabaso, G. Redhi, P. Singh, S. Kumar, K. Moodley, Separation of aromatic solvents from oil refinery reformates by a newly designed ionic liquid using gas chromatography with flame ionization detection, *J. Sep. Sci.* (2015), 951-957.
- [22] D. W. Armstrong, L. He, Y.-S. Liu, Examination of Ionic Liquids and Their Interaction with Molecules, When Used as Stationary Phases in Gas Chromatography, *Anal. Chem.* 71 (1999), 3873-3876.
- [23] E. G. Yanes, S. R. Gratz, M. J. Baldwin, S. E. Robison, A. M. Stalcup, Capillary Electrophoretic Application of 1-Alkyl-3-methylimidazolium-Based Ionic Liquids, *Anal. Chem.* 73 (2001), 3838-3844.
- [24] J. Zhang, Y. Du, Q. Zhang, J. Chen, G. Xu, T. Yu, X. Hua, Investigation of the synergistic effect with amino acid-derived chiral ionic liquids as additives for enantiomeric separation in capillary electrophoresis, *J. Chromatogr. A* 1316 (2013), 119-126.
- [25] C. P. Kapnissi-Christodoulou, I. J. Stavrou, M. C. Mavroudi, Chiral ionic liquids in chromatographic and electrophoretic separations, *J. Chromatogr. A* 1363 (2014), 2-10.
- [26] Y. Huang, S. Yao, H. Song, Application of ionic liquids in liquid chromatography and electrodriven separation, *J. Chromatogr. Sci.* 51 (2013), 739-752.
- [27] W. Bi, K. H. Row, Comparison of Different Silica-Based Imidazolium Stationary Phases for LC in Separation of Alkaloids, *Chromatographia* 71 (2009), 25-30.
- [28] H. Qiu, S. Jiang, X. Liu, N-Methylimidazolium anion-exchange stationary phase for high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. A* 1103 (2006), 265-270.
- [29] H. Qiu, S. Jiang, X. Liu, L. Zhao, Novel imidazolium stationary phase for high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. A* 1116 (2006), 46-50.
- [30] D. W. Armstrong, L.-K. Zhang, L. He, M. L. Gross, Ionic Liquids as Matrixes for Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry, *Anal. Chem.* 73 (2001), 3679-3686.
- [31] M. Shamsipur, A. A. Beigi, M. Teymouri, Y. Ghorbani, M. Irandoust, A. Mehdizadeh, Room-temperature ionic liquids as electrolytes in electroanalytical determination of traces of 2-furaldehyde from oil and related wastewaters from refining processes, *Talanta* 81 (2010), 109-115.
- [32] C. A. Fux, J. W. Costerton, P. S. Stewart, P. Stoodley, Survival strategies of infectious biofilms, *Trends Microbiol.* 13 (2005), 34-40.
- [33] B. W. Trautner, R. O. Darouiche, Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection, *Am. J. Infect. Control* 32 (2004), 177-183.
- [34] M. Zakrewsky, K. S. Lovejoy, T. L. Kern, T. E. Miller, V. Le, A. Nagy, A. M. Goumas, R. S. Iyer, R. E. Del Sesto, A. T. Koppisch, D. T. Fox, S. Mitragotri, Ionic liquids as a class of materials for transdermal delivery and pathogen neutralization, *PNAS* 111 (2014), 13313-13318.
- [35] S. Y. Choi, H. Rodriguez, A. Mirjafari, D. F. Gilpin, S. McGrath, K. R. Malcolm, M. M. Tunney, R. D. Rogers, T. McNally, Dual functional ionic liquids as plasticisers and antimicrobial agents for medical polymers, *Green Chem.* 13 (2011), 1527-1535.
- [36] R. O. Williams, A. B. Watts, D. A. Miller, *Formulating poorly water soluble drugs*, New York: Springer-Verlag, 2012,
- [37] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23 (1997), 3-25.
- [38] P. Ettmayer, G. L. Amidon, B. Clement, B. Testa, Lessons learned from marketed and investigational prodrugs, *J. Med. Chem.* 47 (2004), 2393-2404.
- [39] J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Jarvinen, J. Savolainen, Prodrugs: design and clinical applications, *Nat. Rev. Drug Discov.* 7 (2008), 255-270.
- [40] V. J. Stella, K. W. Nti-Addae, Prodrug strategies to overcome poor water solubility, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59 (2007), 677-694.
- [41] K. R. Beutner, D. J. Friedman, C. Forszpaniak, P. L. Andersen, M. J. Wood, Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults, *Antimicrob. Agents Chemother.* 39 (1995), 1546-1553.

- [42] K. Huttunen, N. Mahonen, H. Raunio, J. Rautio, Cytochrome P450-Activated Prodrugs: Targeted Drug Delivery, *Curr. Med. Chem.* 15 (2008), 2346-2365.
- [43] J. H. Davis, K. J. Forrester, T. Merrigan, Novel organic ionic liquids (OILs) incorporating cations derived from the antifungal drug miconazole, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998), 8955-8958.
- [44] E. B. Carter, S. L. Culver, P. A. Fox, R. D. Goode, I. Ntai, M. D. Tickell, R. K. Traylor, N. W. Hoffman, J. H. Davis, Jr., Sweet success: Ionic liquids derived from non-nutritive sweeteners, *Chem. Commun.* (2004), 630-631.
- [45] W. L. Hough, M. Smiglak, H. Rodríguez, R. P. Swatloski, S. K. Spear, D. T. Daly, J. Pernak, J. E. Grisel, R. D. Carliss, M. D. Soutullo, J. J. H. Davis, R. D. Rogers, The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients, *New J. Chem.* 31 (2007), 1429-1436.
- [46] J. Stoimenovski, D. R. MacFarlane, K. Bica, R. D. Rogers, Crystalline vs. ionic liquid salt forms of active pharmaceutical ingredients: a position paper, *Pharm. Res.* 27 (2010), 521-526.
- [47] R. Ferraz, L. C. Branco, I. M. Marrucho, J. M. M. Araújo, L. P. N. Rebelo, M. N. da Ponte, C. Prudêncio, J. P. Noronha, Ž. Petrovski, Development of novel ionic liquids based on ampicillin, *Med. Chem. Commun.* 3 (2012), 494-497.
- [48] H. Allgeier, Y. Auberson, A. Avrameas, T. Blaettler, D. Carcache, P. Floersheim, W. Froestl, C. Guibourdenche, H. O. Kalkman, J. Kallen: Use of 1h-quinazoline-2,4-diones, 2011, WO 2011/048150 A1
- [49] B. Gomez-Mancilla, R. Brand, T. P. Jurgens, H. Gobel, C. Sommer, A. Straube, S. Evers, M. Sommer, V. Campos, H. O. Kalkman, S. Hariry, N. Pezous, D. Johns, H. C. Diener, B. G. G. S. Group, Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks, *Cephalalgia* 34 (2014), 103-113.
- [50] J. Bezençon, M. B. Wittwer, B. Cutting, M. Smieško, B. Wagner, M. Kansy, B. Ernst, pKa determination by ¹H NMR spectroscopy – An old methodology revisited, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 93 (2014), 147-155.
- [51] D. Landini, G. Modena, G. Scorrano, F. Taddei, Acid-base behavior of sulfoxides. Measurement of pKa values by ultraviolet and nuclear magnetic resonance techniques, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969), 6703-6707.
- [52] ChemIDplus, Eintrag zu Pyrazol, <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/288-13-1> (Zugriff am 29.12.2014).
- [53] N. Jain, G. Yang, S. G. Machatha, S. H. Yalkowsky, Estimation of the aqueous solubility of weak electrolytes, *Int. J. Pharm.* 319 (2006), 169-171.
- [54] Y. Ran, N. Jain, S. H. Yalkowsky, Prediction of Aqueous Solubility of Organic Compounds by the General Solubility Equation (GSE), *J. Chem. Inf. Model.* 41 (2001), 1208-1217.
- [55] J. H. Gibbs, E. A. DiMarzio, Nature of the Glass Transition and the Glassy State, *J. Chem. Phys.* 28 (1958), 373-383.
- [56] A. Kohen, H.-H. Limbach, *Isotope Effects In Chemistry and Biology*, CRC Press, Boca Raton 2006, 210.
- [57] T. Gravestock, K. Box, J. Comer, E. Frake, S. Judge, R. Ruiz, The “GI dissolution” method: a low volume, in vitro apparatus for assessing the dissolution/precipitation behaviour of an active pharmaceutical ingredient under biorelevant conditions, *Anal. Methods* 3 (2011), 560-567.
- [58] P. H. Stahl, C. G. Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: properties, selection, and use*, Wiley-Vch Weinheim, Germany, 2011, 30-36.
- [59] P. Costa, J. M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001), 123-133.
- [60] P. J. Sinko, *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Sixth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2011, 182.
- [61] E. Baka, J. E. Comer, K. Takacs-Novak, Study of equilibrium solubility measurement by saturation shake-flask method using hydrochlorothiazide as model compound, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 46 (2008), 335-341.

- [62] S. N. Bhattachar, L. A. Deschenes, J. A. Wesley, Solubility: it's not just for physical chemists, *Drug Discov. Today* 11 (2006), 1012-1018.
- [63] L. W. Dittert, T. Higuchi, D. R. Reese, Phase solubility technique in studying the formation of complex salts of triamterene, *J. Pharm. Sci.* 53 (1964), 1325-1328.
- [64] M. Stuart, K. Box, Chasing Equilibrium: Measuring the Intrinsic Solubility of Weak Acids and Bases, *Anal. Chem.* 77 (2005), 983-990.
- [65] S. R. LaPlante, R. Carson, J. Gillard, N. Aubry, R. Coulombe, S. Bordeleau, P. Bonneau, M. Little, J. O'Meara, P. L. Beaulieu, Compound Aggregation in Drug Discovery: Implementing a Practical NMR Assay for Medicinal Chemists, *J. Med. Chem.* 56 (2013), 5142-5150.
- [66] H. Friebolin, Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie, Wiley-VCH, Weinheim, 2006, 304.
- [67] D. Neuhaus, M. P. Williamson, The nuclear Overhauser effect in structural and conformational analysis, VCH, New York, 1989.
- [68] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1987, 145.
- [69] G. Adamova, R. L. Gardas, M. Nieuwenhuyzen, A. V. Puga, L. P. N. Rebelo, A. J. Robertson, K. R. Seddon, Alkyltributylphosphonium chloride ionic liquids: synthesis, physicochemical properties and crystal structure, *Dalton Trans.* 41 (2012), 8316-8332.
- [70] S. Stolte, J. Arning, U. Bottin-Weber, M. Matzke, F. Stock, K. Thiele, M. Uerdingen, U. Welz-Biermann, B. Jastorff, J. Ranke, Anion effects on the cytotoxicity of ionic liquids, *Green Chem.* 8 (2006), 621-629.
- [71] G. A. O'Toole, M. Wathier, M. E. Zegans, R. M. Shanks, R. Kowalski, M. W. Grinstaff, Diposphonium ionic liquids as broad-spectrum antimicrobial agents, *Cornea* 31 (2012), 810-816.
- [72] B. J. Dunn, C. W. Nichols, S. C. Gad, Acute dermal toxicity of two quarternary organophosphonium salts in the rabbit, *Toxicology* 24 (1982), 245-250.
- [73] R. R. J. Schawe, J. Widmann, M. Schubnell, U. Jörimann, DSC-Kurven interpretieren Teil 1: Dynamische Messungen, Mettler Toledo, 2000, 1 - 7.
- [74] J. E. K. Schawe, Principles for the interpretation of modulated temperature DSC measurements. Part 1. Glass transition, *Thermochim. Acta* 261 (1995), 183-194.
- [75] F. Hofmeister, Zur Lehre von der Wirkung der Salze, *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 25 (1888), 1-30.
- [76] D. Paschek, R. Ludwig, Ionenabhängige Struktur und Dynamik von Wassermolekülen jenseits der ersten Hydrathülle, *Angew. Chem.* 123 (2011), 368-370.
- [77] V. Murikipudi, P. Gupta, V. Sihorkar, Efficient throughput method for hygroscopicity classification of active and inactive pharmaceutical ingredients by water vapor sorption analysis, *Pharm. Dev. Technol.* 18 (2013), 348-358.
- [78] Ph. Eur. 8.0, Wechselwirkung von Wasser mit Feststoffen: Bestimmung der Sorptions-Desorptions-Isothermen und der Wasseraktivität, Band I, Strasburg, 2014, 485.
- [79] Ph. Eur. 8.0, Hygroskopizität 5.11, Band I, Strasburg, 2014, 1059.
- [80] S. Sowmiah, V. Srinivasadesikan, M. C. Tseng, Y. H. Chu, On the chemical stabilities of ionic liquids, *Molecules* 14 (2009), 3780-3813.
- [81] P. J. Scammells, J. L. Scott, R. D. Singer, Ionic Liquids: The Neglected Issues, *Aust. J. Chem.* 58 (2005), 155-169.
- [82] J. E. Gordon, Fused Organic Salts. III.1a Chemical Stability of Molten Tetra-n-alkylammonium Salts. Medium Effects on Thermal R₄N+X-Decomposition. RBr + I= RI + Br-Equilibrium Constant in Fused Salt Medium, *J. Org. Chem.* 30 (1965), 2760-2763.
- [83] S. J. Abraham, W. J. Criddle, Pyrolysis—gas chromatography of quaternary phosphonium compounds, *J. Anal. Appl. Pyrol.* 7 (1985), 337-349.
- [84] M.-C. Tseng, H.-C. Kan, Y.-H. Chu, Reactivity of trihexyl(tetradecyl)phosphonium chloride, a room-temperature phosphonium ionic liquid, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007), 9085-9089.

- [85] G. Aksnes, L. J. Brudvik, Alkaline decomposition of p-nitrobenzyl substituted phosphonium compounds, *Acta Chem. Scand.* 21 (1967), 745-752.
- [86] M. Umeno, S. Takita: Preparation process of quaternary phosphonium hydroxide, 1988, US4761493 A
- [87] M. Findeisen, T. Brand, S. Berger, A ¹H-NMR thermometer suitable for cryoprobes, *Magn. Reson. Chem.* 45 (2007), 175-178.
- [88] F. G. K. Baucke, Further Insight into the Dissociation Mechanism of Glass Electrodes. The Response in Heavy Water, *J. Phys. Chem. B* 102 (1998), 4835-4841.
- [89] M. Holz, H. Weingartner, Calibration in accurate spin-echo self-diffusion measurements using ¹H and less-common nuclei, *J. Magn. Reson.* 92 (1991), 115-125.
- [90] R. Kerssebaum, *Manual DOSY and Diffusion by NMR*, 2006, 7 - 15.
- [91] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities, *J. Org. Chem.* 62 (1997), 7512-7515.
- [92] Autorenkollektiv Organikum, *Organikum*, 23. Aufl., Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2009, 750 - 760.
- [93] M. Selva, M. Fabris, V. Lucchini, A. Perosa, M. Noe, The reaction of primary aromatic amines with alkylene carbonates for the selective synthesis of bis-N-(2-hydroxy)alkylanilines: the catalytic effect of phosphonium-based ionic liquids, *Org. Biomol. Chem.* 8 (2010), 5187-5198.
- [94] J. Cvangros, S. Toma, S. Marque, A. Loupy, Synthesis of phosphonium salts under microwave activation: Leaving group and phosphine substituents effects, *Can. J. Chem.* 82 (2004), 1365-1371.
- [95] M. Z. Ovakimyan, S. K. Barsegyan, N. M. Kikoyan, M. G. Indzhikyan, Properties of Onium Salts of Phosphorus and Nitrogen, *Russ. J. Gen. Chem.* 75 (2005), 1074-1076.
- [96] J. Rensburg, R. Soukup-Hein, J. Crank, Z. Breitbach, T. Payagala, D. Armstrong, Evaluation of dicationic reagents for their use in detection of anions using positive ion mode ESI-MS via gas phase ion association, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 19 (2008), 261-269.
- [97] P. S. Sharma, T. Payagala, E. Wanigasekara, A. B. Wijeratne, J. Huang, D. W. Armstrong, Trigonal Tricationic Ionic Liquids: Molecular Engineering of Trications to Control Physicochemical Properties, *Chem. Mater.* 20 (2008), 4182-4184.
- [98] K. Yoshii, K. Yamaji, T. Tsuda, K. Tsunashima, H. Yoshida, M. Ozaki, S. Kuwabata, Physicochemical Properties of Tri-n-butylalkylphosphonium Cation-Based Room-Temperature Ionic Liquids, *J. Phys. Chem. B* 117 (2013), 15051-15059.
- [99] Y. Zhang, S. Zhang, X. Lu, Q. Zhou, W. Fan, X. P. Zhang, Dual amino-functionalised phosphonium ionic liquids for CO₂ capture, *Chem. Eur. J.* 15 (2009), 3003-3011.
- [100] B. F. Mentzen, A. Tuel, F. Bayard, Location of the tripropylbenzylammonium ion (P3BZY) in the as-synthesized zeolite ZSM-5: A study by solid-state NMR, computer simulations and X-ray synchrotron powder diffraction, *Micropor. Mesopor. Mat.* 93 (2006), 171-179.