

# **Synthese und Chemie neuer antitumoraler Organometallkomplexe**

vorgelegt von

**Hussein Kalie**

geboren in Aleppo / Syrien

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften  
der Universität Bayreuth

**Bayreuth, 2015**

Die Laborarbeiten zur vorliegenden Dissertation wurden im Zeitraum von 09.01.2012 bis 23.05.2014 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität Bayreuth unter Leitung von Prof. Dr. Rainer Schobert durchgeführt.

Vollständiger Abdruck der vom Fachbereich Biologie, Chemie und Geowissenschaftern der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Dissertation eingereicht am: 20. 08. 2015

Zulassung durch das Leitungsgremium: 26. 08. 2015

Wissenschaftliches Kolloquium: 29. 01. 2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Stefan Schuster

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Erstgutachter)  
Prof. Dr. Karlheinz Seifert (Zweitgutachter)  
Prof. Dr. Matthias Ullmann (Vorsitz)  
Prof. Dr. Josef Breu



# Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert am Lehrstuhl für Organische Chemie durchgeführt. Ich danke Herrn Professor Schobert herzlich für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe, die Überlassung des überaus interessanten Themas und für seine fortwährende Unterstützung während der Zeit meines Promotionsstudiums.

Mein Dank gilt besonders Frau Kerstin Hannemann für die Aufnahme zahlreicher NMR Spektren und Frau Dr. Ulrike Lacher für die Aufnahme der Massenspektren und NMR Spektren.

Danken möchte ich auch Dr. Bernhard Biersack für seine sehr große Hilfe bei allen Methodenfragen.

Weiterhin möchte ich mich bei Julienne Münzner für die sehr schöne und unkomplizierte Zusammenarbeit in allen Projekten, die schnelle Durchführung von MTT-Tests und die verständlichen Erklärungen bei biochemischen Fragen bedanken.

Desweiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Lehrstuhls OCI, namentlich bei Marina Harras, Anders Kroscky, Robert Haase, Karl Kempf, Sebastian Loscher, Markus Petermichl, Katharina Mahal, Michael Ostermeier, Matthias Göhl, Markus Winterer, Julia Beneke, Mathias Schwedes, René Schmidt, Cornelia Spörlein-Güttler, Sebastian Seibt, Julia Stöckl, Tobias Rehm, David Linder und Werner Kern für das sehr gute Arbeitsklima bedanken.

Ein Dankeschön auch an Sylvia Kastner, Dr. Claus Hölzel und Dr. Thomas Schmalz für die schnelle Beschaffung von Verbrauchsmaterialien und die Erledigung sämtlicher administrativer Angelegenheiten sowie für die sehr angenehme Zusammenarbeit.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AcOH	Essigsäure
ADP	Adenosindiphosphat
AIF	Apoptosis-inducing factor
ASK	Apoptosesignalregulierende-Kinase
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	<i>attenuated total reflectance</i>
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Boc <sub>2</sub> O	Di- <i>tert</i> -butyl-dicarbonat
C A-4	Combretastatin A-4
CHCl <sub>3</sub>	Chloroform
Cq	quartäres C-Atom
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	dupliziertes Dublett
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Et	Ethyl-
äq.	Äquivalente
EtOAc	Essigsäureethylester
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOH	Ethanol
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
GR	Glutathionreduktase
h	Stunde
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hGR	Humane Glutathionreduktase
hTrxR	Humane Thioredoxinreduktase
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration

## Abkürzungsverzeichnis

IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
L	Ligand
<i>l</i>	Liter
M	molar
m	<i>Multiplett</i>
[M <sup>+</sup> ]	Molekülpeak
Me	Methyl-
MeOH	Methanol
miLogP	mit Molinspiration kalkulierter LogP Wert
min	Minute
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mmol	Millimol
Mol. Wt.	Molekulargewicht
MRSA	Methicillin-resistent <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
NADPH	Nicotinamidadeninukleotidphosphat ( <i>reduzierte Form</i> )
MV	<i>molecular volume</i>
NHC	N-heterocyclisches Carben
NSHC	N,S- heterocyclisches Carben
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
nON	Anzahl der O und N Atome
nOHNH	Anzahl der OH- und NHGruppen
nrotb	Anzahl der rotierbaren Bindungen
Nviolations	number of violations of the Lipinski's rule of five. Anzahl der Regelbrüche
PEN	Pauling-Elektro negativität
PDB	<i>Protein data bank</i>
Ph	Phenyl
ppm	<i>parts per million</i>
q	Quartett
R <sub>f</sub>	<i>Ratio of fronts</i>

## Abkürzungsverzeichnis

ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TKTL1	Transketolase-like 1
Tol	Toluol
TPP	Thiaminpyrophosphat
TosMIC	Tosylmethylisocyanid
Trx	Thioredoxin
TrxR	Thioredoxinreduktase
TPSA	topologische polare Oberfläche
UPLC-ESI-QTOF-MS	<i>ultra performance liquid chromatography – electrospray ionization</i> <i>– quadrupole time of flight – mass spectrometry</i>
VB	Valenzbindungstheorie
vgl.	vergleiche
VMD	<i>Visual Molecular Dynamics</i>
$\psi$	Membranpotential
$\Delta\psi_m$	mitochondriales Membranpotential

## Inhaltsverzeichnis

A. Allgemeiner Teil.....	1
<b>1-Einleitung:</b> .....	<b>1</b>
1.1- Übergangsmetall-Carben-Komplexe und die Klassifizierung von Carben-Komplexen: .....	1
1-2- Stabilisierung und Aufbau <i>N</i> -heterozyklischer Carbene (NHC): .....	2
<b>2-Charakteristische Eigenschaften von (NHC)-Metallkomplexen:</b> .....	<b>3</b>
<b>3-Der Einsatz von Metallkomplexen in der Medizinischen Chemie:</b> .....	<b>6</b>
<b>4-Eigenschaften von Krebszellen:</b> .....	<b>8</b>
<b>5- Cisplatin und Krebstherapie:</b> .....	<b>13</b>
<b>6- <i>N</i>-Heterocyclische Carben Metallkomplexe als Prodrug in der Krebstherapie:</b> .....	<b>14</b>
<b>7-Imidazol und Thiazol in der Biochemie und Naturstoffchemie:</b> .....	<b>17</b>
7-1-Bedeutung von Thiamin für den Tumorstoffwechsel: .....	18
<b>8- Halogenbindungen in Protein-Ligand-Erkennungsprozessen:</b> .....	<b>21</b>
<b>9- Die Vorhersage physikochemischer und biopharmazeutischer Substanzparameter:</b> .....	<b>23</b>
B. Spezieller Teil.....	26
<b>10- Aufgabenstellung:</b> .....	<b>26</b>
<b>11-Ligandensynthese:</b> .....	<b>29</b>
11-1- Herstellung von Halo-Liganden basierend auf 4,5 Diarylimidazolen: .....	29
11-2-Synthese der Arylimidazoliumsalze: .....	31
11-3-Synthese der <i>N</i> -Benzylimidazoliumsalze: .....	32
12-1- Synthese und Charakterisierung von (NHC)Ag(I)-Komplexen: .....	33
12-2- Synthese und Charakterisierung von [(NHC) Au (I)Cl] und [(NHC) <sub>2</sub> Au(I)] <sup>+</sup> [BF <sub>4</sub> ] <sup>-</sup> -Komplexen: .....	36
12-3-Fluor substituierte <i>N</i> -heterocyclische Carben-Au(I) Komplexe: .....	41
12-4- Synthese und Charakterisierung von <i>trans</i> -[(NHC) <sub>2</sub> Pt(II)Cl <sub>2</sub> ]-Komplexen: .....	43
12-5- Synthese und Charakterisierung von <i>cis</i> -[(NHC) <sub>2</sub> Pt(II)Cl <sub>2</sub> ]-Komplexen: .....	44
12-6-Synthese von Bisthiaminyliden-Au(I)-chlorid: .....	45
<b>13- Versuche zur Darstellung eines Eisen (II)-(η<sup>3</sup>-allyl)-Carbenkomplexes:</b> .....	<b>48</b>
<b>14- Versuche zur Darstellung eines (η<sup>3</sup> Allyl)aminoxoeisencarbenkomplexes:</b> .....	<b>50</b>
<b>15-Zusammenfassung und Ausblick:</b> .....	<b>52</b>
<b>16-Summary:</b> .....	<b>54</b>
C-Experimenteller Teil.....	58
<b>17-Synthesevorschriften und experimentelle Daten:</b> .....	<b>58</b>
17-1-Materialien und Methoden: .....	58
17-2-Durchgeführte Synthesen: .....	59



I-Synthese der N-Methyl-N-aryl-imidazolium Salze und deren Übergangsmetallkomplexen : .....	59
1- N-Phenylimidazol <b>95</b> : .....	59
2- 1-Phenyl-3-methylimidazolium iodid <b>74</b> : .....	59
3- Iodid [1,3-dihydro-1-methyl-3-phenyl-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden] Silber(I) <b>99a</b> :	60
4- Chlorid [1,3-dihydro-1-methyl-3-phenyl-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden] Gold(I) <b>131</b> :	61
5- 1-Phenyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborat <b>132</b> :.....	62
6- Bis[1,3-dihydro-1-(1-methyl)-3-phenyl-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden] Gold(I) tetrafluoroborat <b>133</b> :	63
7- Bis[1,3-dihydro-1-(1-methyl)-3-phenyl-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden] Silber(I) Silberiodid <b>97a</b> :	63
8- <i>cis</i> -Bis [1,3-dihydro-1-(1-methyl)-3-phenyl-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden] dichloroplatin(II) <b>107a</b> :	64
9- <i>trans</i> -Bis [1,3-dihydro-1-(1-methyl)-3-phenyl-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden] dichloroplatin(II) <b>106a</b> :	65
II-Synthese der N-methyl- N-phenylmethylimidazolium Salze und deren Übergangsmetallkomplexe:.....	66
1- 1-Benzylimidazol <b>96</b> : .....	66
2- 1-Benzyl-3-methylimidazolium iodid <b>78</b> : .....	66
3- Iodid [1,3-dihydro-1-methyl-3-(phenylmethyl)-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden] Silber(I) <b>99b</b> :	67
4- Chlorid [1,3-dihydro-1-methyl-3-(phenylmethyl)-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden] Gold(I) <b>134</b> :	68
5- 1-Benzyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborat <b>135</b> : .....	69
6- Bis [1,3-dihydro-1-methyl-3-(phenylmethyl)-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden] Gold(I) tetrafluoroborat <b>136</b> :	69
7- Bis [1,3-dihydro-1-methyl-3-(phenylmethyl)-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden] Silber(I) Silberiodid <b>97b</b> :	70
8- <i>trans</i> -Bis [1,3-dihydro-1-methyl-3-(phenylmethyl)-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden] dichloroplatin(II) <b>106b</b> :	71
III- Synthese von Gold (I) N,S heterocyclischen Carben Komplexen : .....	72
1- Bis[3-[(1,6-dihydro-6-imino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4 methylthiazol-2-yliden] Gold(I) Chlorid <b>80</b> :.....	72
2- Bis[5-(2-hydroxyethyl)-3-[(4-hydroxy-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-4-methylthiazol-2-yliden] Gold(I) Chlorid <b>137</b> :.....	74
IV-Synthese der 1,3-dimethyl -4,5-diphenylimidazolium derivative- und deren Übergangsmetallkomplexe :.....	75
1- Bis[4-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3 dimethylimidazol-2-yliden] Silber(I) Silberiodid <b>97c</b> :	75
2- <i>cis</i> -Bis[4-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3 dimethylimidazol-2-yliden] dichloroplatin(II) <b>107b</b> :	76

## Inhaltsverzeichnis

3-	<i>trans</i> -Bis[4-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazol-2-yliden] dichloroplatin(II) <b>106c</b> : .....	77
4-	4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1-methylimidazol <b>113c</b> : .....	78
5-	4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid <b>114c</b> : .....	79
6-	Iodid [1,3-dimethyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-(3-brom-4,5-dimethoxyphenyl)imidazol-2-yliden] Silber(I) <b>115a</b> : .....	80
7-	Chlorid [1,3-dimethyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-(3-brom-4,5-dimethoxyphenyl)imidazol-2-yliden] Gold(I) <b>116a</b> : .....	81
8-	Synthese von 3-Fluor-4-methoxybenzaldehyde <b>138</b> : .....	81
9-	4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1-methylimidazol <b>113d</b> : .....	82
10-	4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid <b>114d</b> : .....	83
11-	Iodid [1,3-dimethyl-4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)imidazol-2-yliden] Silber(I) <b>115b</b> : .....	84
-12	Chlorid [1,3-dimethyl-4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)imidazol-2-yliden] Gold(I) <b>116b</b> : .....	85
13-	4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1-ethylimidazol <b>113a</b> : .....	86
14-	4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid <b>114a</b> : .....	87
15-	4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborat <b>117a</b> : .....	88
16-	Bis[4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1,3-diethylimidazol-2-yliden]gold(I) tetrafluoroborat <b>118a</b> : .....	89
17-	4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1-ethylimidazol <b>113b</b> : .....	90
18-	4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid <b>114b</b> : .....	91
19-	4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborat <b>117b</b> : .....	92
20-	Bis[4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,3-diethylimidazol-2-yliden] Gold(I) tetrafluoroborat <b>118b</b> : .....	93
21-	4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-ethoxyphenyl)-1-ethylimidazol <b>139</b> : .....	94
22-	4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-ethoxyphenyl)-1,3-diethylimidazolium iodid <b>140</b> : .....	95
23-	Bis[4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-ethoxyphenyl)-1,3-diethylimidazol-2-yliden] Silber(I) Silberiodid <b>97d</b> : .....	96
V -	Synthesen zu Kapitel 13 und 14: .....	97

## Inhaltsverzeichnis

1- Darstellung von Eisen Tricarbonyl [carbonyl(methylimino)[(1,2,3- $\eta$ )-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-1-propene-1,3-diyl]] <b>128:</b> 97	
2- [[(1,2,3- $\eta^3$ )-2-butene-1,4-diyl]oxycarbonyl]tricarbonyl-Eisen (II) <b>123</b> : .....	98
3- Tricarbonyl[ (4- 6- $\eta^3$ ) -1-methoxy-2-oxa-5-hexen-4-yl-1-yliden] Eisen(II)-tetrafluoroborat:.....	98
4- 3- Butenal 4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl) <b>126</b> :	99
<b>18-Literaturverzeichnis:</b> .....	<b>101</b>

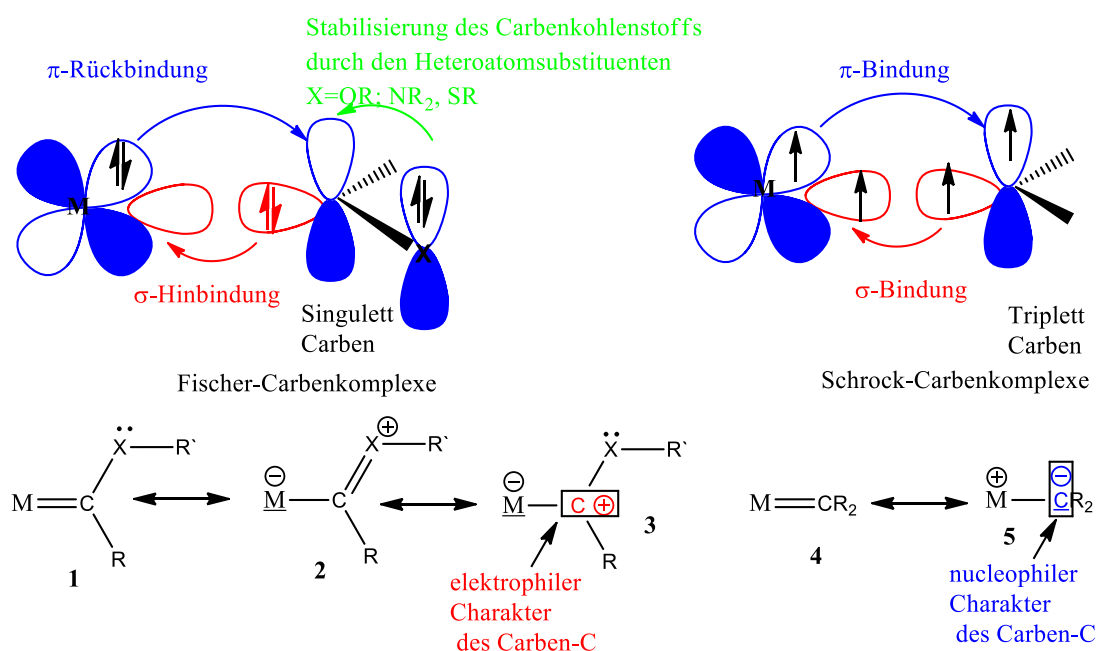
# A. Allgemeiner Teil

## 1-Einleitung:

### 1.1- Übergangsmetall-Carben-Komplexe und die Klassifizierung von Carben-Komplexen:

Der erste Übergangmetall-Carbenkomplex wurde 1964 von Fischer und Maasböl dargestellt und charakterisiert.<sup>[1]</sup> 1974 stellte Schrock Metall-Alkylidene als zweite Art von Carben-Komplexen vor.<sup>[2]</sup> Verbindungen, welche eine Metall-Kohlenstoff-Doppelbindung enthalten, werden als Metallcarbenkomplexe bezeichnet. Aufgrund der unterschiedlichen elektronischen Konfigurationen werden Carbenkomplexe in die *Fischer*- „mit einem elektrophilen Carbenkohlenstoffatom“ und die *Schrock*-Carbenkomplexe „mit einem nukleophilen Carbenkohlenstoffatom“ unterteilt (vgl. Schema1).

[3]



**Schema 1:** Orbitaldiagramme, Bindungsverhältnisse eines Carbens nach Fischer (links oben) bzw. Schrock (rechts oben), Reaktivitätsmuster von Metall-Carben-Komplexen aus den VB-Darstellungen  $X = N, S, O$  (unten).<sup>[3][4]</sup>

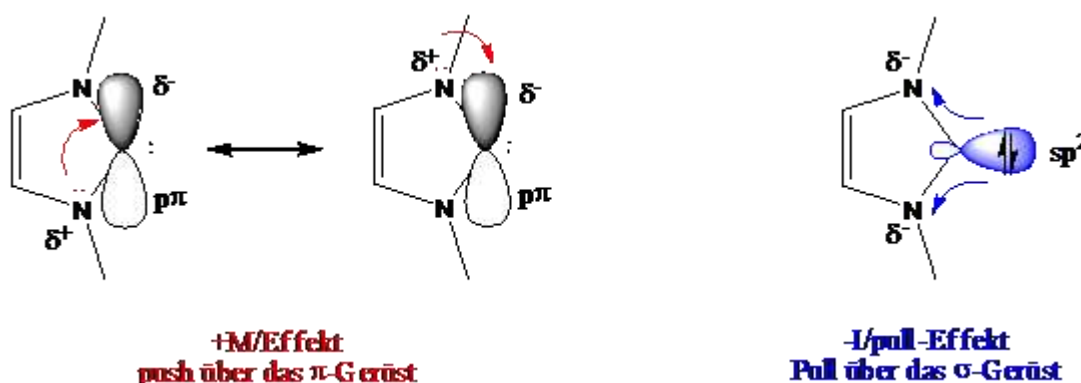
Fischer-Carbenkomplexe werden bevorzugt mit Metallen in niedrigen Oxidationsstufen gebildet. Sie sind elektrophil und weisen eine positive Partialladung auf. Im Gegensatz dazu sind Schrock-Carbenkomplexe am Kohlenstoff nukleophil und werden bevorzugt mit frühen Übergangsmetallen in hohen Oxidationsstufen beobachtet. Bei der Carben-Metall-Bindung kann von einem Doppelbindungscharakter gesprochen werden.<sup>[5][6]</sup>

Im Jahre 1960 berichteten Wanzlick *et al.* über *N*-heterocyclisches Carbene als reaktive Zwischenprodukte.<sup>[7]</sup> Im Jahr 1991 isolierten Arduengo *et al.* das erste stabile, freie *N*-heterozyklische Carben (NHC).<sup>[8]</sup>

Carben-Komplexe haben seither eine breite Anwendung in der metallorganischen Chemie.<sup>[9]</sup>

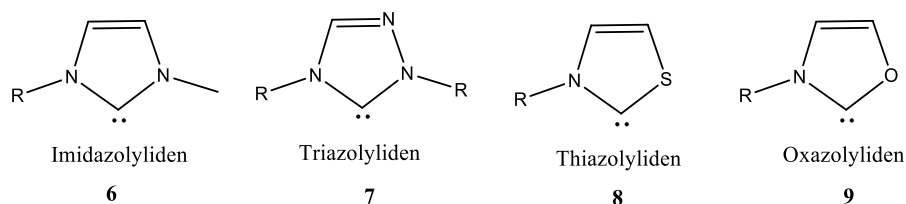
## 1-2- Stabilisierung und Aufbau *N*-heterozyklischer Carbene (NHC):

Arduengo-Carbene sind wegen ihres Elektronenreichtums und ihrer Struktur von besonderem Interesse. Der *Push-Pull* Effekt „der elektronenschiebende Effekt der Stickstoffsubstituenten“ erklärt die Stabilisierung von NHC-Komplexen. NHC-Komplexe werden durch Wechselwirkung des „unbesetzten  $p\pi$ -Orbitals“ vom Carben-Kohlenstoffatomen mit den  $\pi$ -Elektronen zweier Stickstoffatome stabilisiert (+M-Effekt). Begleitend dazu sind die elektronegativeren Stickstoffatome in der Lage über den negativen induktiven Effekt (-I-Effekt) das besetzte  $\sigma$ -Orbital energetisch zu senken und zu stabilisieren. Die Folge daraus ist die Bevorzugung des Singulettzustands (Schema 2). Ferner trägt die vorhandene Aromatizität in Imidazol-2-yliden ( $6\pi$ -Elektronen-System) zur Stabilisierung bei.<sup>[4]</sup>



**Schema 2:** Konzept des *Push-Pull* Effektes zur Stabilisierung des Singulettzustands des NHCs.

Fünfgliedrige NHC sind die am häufigsten untersuchten Vertreter dieser Substanzklasse. Durch Modellierung ihrer elektronischen Eigenschaften und durch ihre strukturelle Vielfalt können die Eigenschaften des jeweiligen NHCs variiert werden. Eine Übersicht über zyklische Vertreter Heteroatom-stabilmierter Carbene ist in (Abb.1) gegeben.<sup>[10][11]</sup>



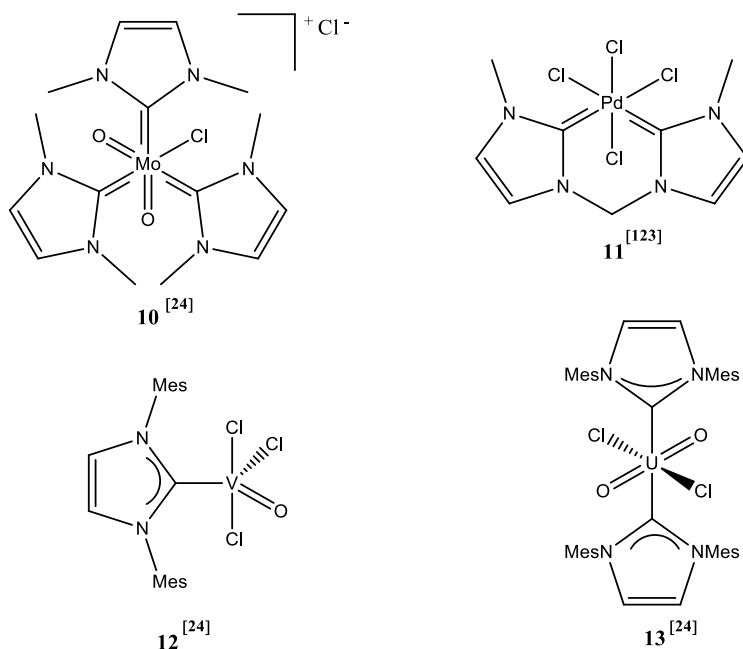
**Abb. 1:** Strukturelle Vielfalt der NHC-Liganden mit fünfgliedrigem Ring und ihre Nomenklatur.

## Allgemeiner Teil

Der größte Vorteil von NHC-Liganden ist deren Fähigkeit Komplexe mit diversen Metallen aufzubauen. <sup>[12][13]</sup>

Die häufigste Oxidationsstufe, in denen Silber (Ag) in seinen Verbindungen vorkommt, ist die Oxidationsstufe +I. Während Gold gewöhnlich in den Oxidationsstufen -I, +I und +III vorkommt, sind Komplexe der Oxidationsstufen +II, +IV oder +V eher selten. Gold kann zum Beispiel in AuF<sub>5</sub> in der Oxidationsstufe +V vorliegen. <sup>[14][19]</sup> Aufgrund ihrer starken  $\sigma$ -Donor-Eigenschaften, der großen sterischen Ausdehnung, vielfältigeren Funktionalisierbarkeit sowie der Dissoziationsenergie können in (NHC)-Metallkomplexen die Metallatome in hohen Oxidationsstufen vorliegen. <sup>[15][24]</sup>

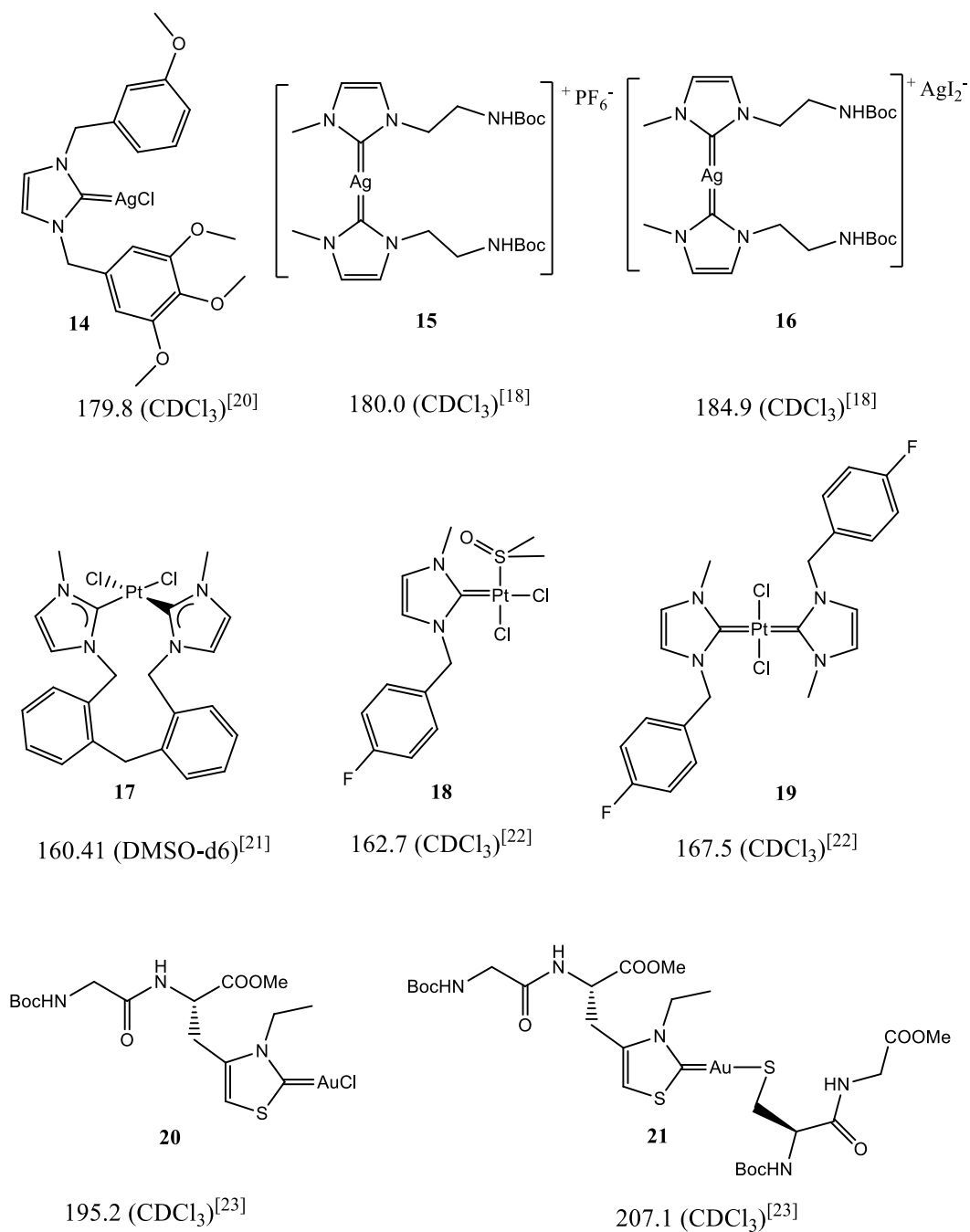
Ferner ist in der Literatur zu (NHC)-Metallkomplexen beschrieben, dass die Liganden im Metallzentrum in ungewöhnlich hohem Oxidationszustand die Übergangsmetallzentren stabilisieren (Abb.2).



**Abb. 2:** (NHC)-Metallkomplexe in hohen Oxidationsstufen. <sup>[24][123]</sup>

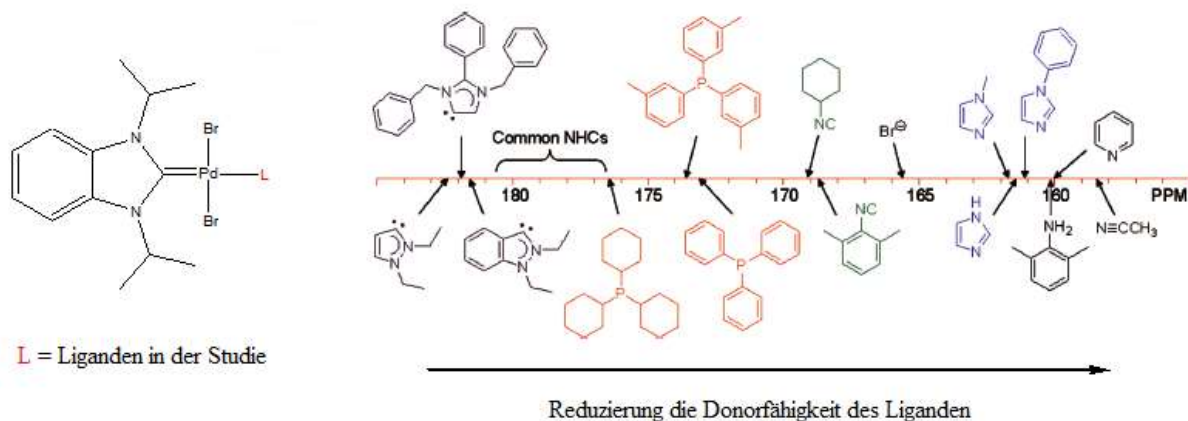
## 2-Charakteristische Eigenschaften von (NHC)-Metallkomplexen:

Bei der Charakterisierung von (NHC)-Metallkomplexen ist die chemische Verschiebung des Carben-Kohlenstoffatoms im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum charakteristisch und dient somit als empfindliche Sonde für die Bildung des jeweiligen Carben Addukts (Abb.3). <sup>[12]</sup>



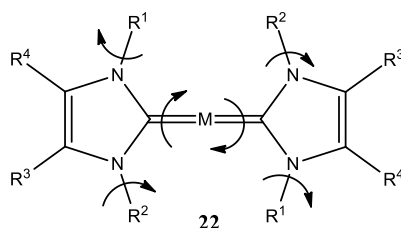
**Abb. 3:** Chemische Verschiebung des Carben-Kohlenstoffatoms (in ppm) im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum für einige (NHC)-Metallkomplexe und (NSHC)-Au(I)-Komplexe.

Huynh *et al.* nutzen im Eintopfverfahren die chemische Verschiebung des Carben-Kohlenstoffatoms eines Benzimidazolyldenpalladium(II)-Komplexes, als Sonde zur Evaluierung der Donorstärke eines zusätzlichen, an Palladium gebundenen Liganden. Ein Ligand mit einer hohen Donorstärke führt zu einer Tieffeldverschiebung, während es bei einem Liganden mit einer niedrigen Donorstärke zu einer Hochfeldverschiebung des Carben-Kohlenstoffatom-Signals kommt (Abb.4). <sup>[12][25]</sup>



**Abb. 4:** Elektronische Klassifizierung der  $\sigma$ -Donorfähigkeit von NHC-Liganden durch die Bildung der entsprechenden Hetero-bis(carben)palladium(II)-Komplexe und die Analyse ihrer  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren. [25]

Bei den NMR-Spektren von Bis(NHC)-Metallkomplexen muss berücksichtigt werden, dass es um die C-M- sowie die R-N-Bindung zu Rotationen kommen kann, was eine Aufspaltung der Signale zur Folge hat (Abb. 5). [16][17]



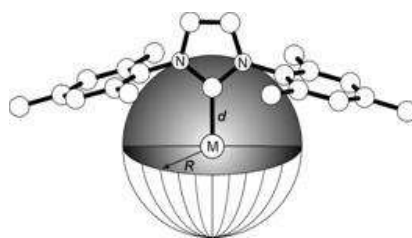
**Abb. 5:** Möglichkeit zu internen Rotationen in einem Bis(NHC)-Metallkomplex.

Die Substituenten an den Stickstoffatomen sind zum Metallatom hin gerichtet, die sich wie ein Schirm um das Metallzentrum legen. Eine Vergrößerung der *N*-Substituenten des NHCs erhöht die sterische Abschirmung des Metallzentrums und die resultierenden Carben-Metall-Komplexen sind stabiler. NHC mit Methylgruppen am Stickstoffatom gehören zu den am wenigsten sterisch anspruchsvollen (NHC)-Metallkomplexen. [12]

Nolan und Cavello *et al.* entwickelten die Methode des „verdeckten Volumens“ (*buried volume*,  $\%V_{\text{bur}}$ ), um den sterischen Anspruch verschiedener Liganden mit nur einem Parameter aus dreidimensionalen chemischen Strukturen bestimmen zu können (Abb.6). [12] Das verdeckte Volumen ist der Teil einer um ein Metallatom mit einem bestimmten Radius *r* gelegten Kugel, der durch den Liganden verdeckt wird. [134]

Nolan und Cavello zeigten mit diesem Verfahren, dass ein linearer Zusammenhang zwischen den NHC-Bindungsdissoziationsenergien und dem sterischen Anspruch der Liganden besteht. [27]





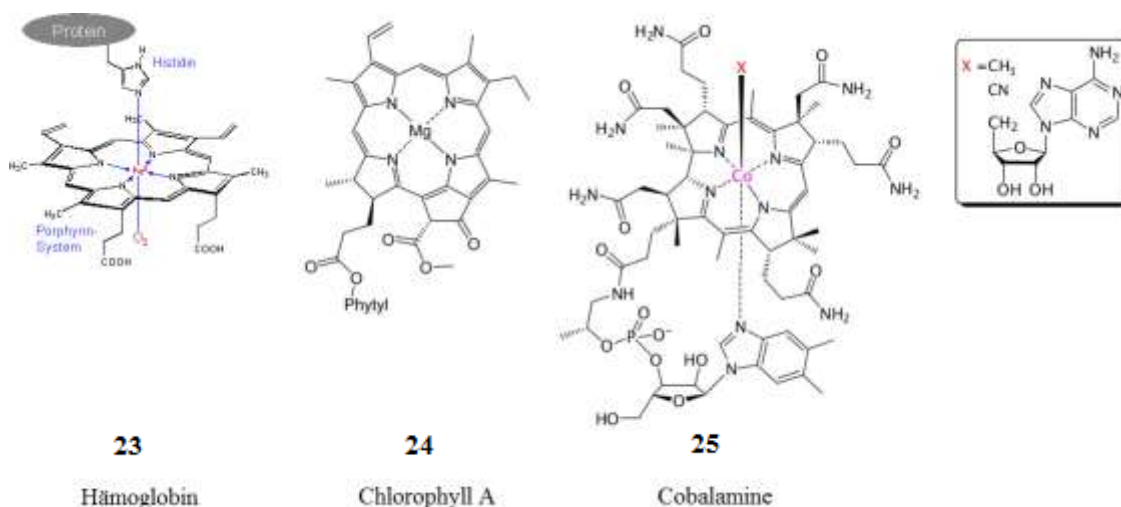
$$\% V_{bur} = 100 \cdot V_{bur} / V_{Kugel}$$

**Abb. 6:** Graphische Darstellung des Konzepts des verdeckten Volumens. Die Substituenten an den Stickstoffatomen des NHCs führen zu einer sterischen Abschirmung des Metallzentrums. Zur Berechnung des Raumerfüllungsgrades von (NHC)-Metallkomplexen anhand der Modellvorstellung des *buried volume* ( $\%V_{bur}$ ) wird formal eine Kugel mit dem Radius R um das Metallzentrum gelegt. Der prozentuale Anteil des Volumens der Kugel, welcher vom Liganden um ein Metall eingenommen wird, stellt das "*buried volume*" ( $\%V_{bur}$ ) dar. <sup>[12][26][27]</sup>

Je sterisch anspruchsvoller ein Ligand (in der Koordinationssphäre des Metalls) ist, desto größer ist demnach das verdeckte Volumen. Mittels der online Software *SambVca* lässt sich das *buried volume* berechnen. Auffallend ist, dass die unterschiedlichen Datenquellen oft zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. <sup>[12]</sup> Das Interesse an NHC-Liganden hat in den letzten Jahren stark zugenommen. (NHC)-Metallkomplexe finden bei Katalyse, in der Medizin, Lumineszenz und in der Materialwissenschaft Anwendungen. <sup>[28]</sup>

### 3-Der Einsatz von Metallkomplexen in der Medizinischen Chemie:

Zu den biochemisch wichtigen Metallkomplexen gehören Hämoglobin **23**, Myoglobin, Cytochrome, Chlorophyll und Cobalamin **25** (Abb.7), die in der Natur vorkommen und biologische Funktionen aufweisen. <sup>[29]</sup>

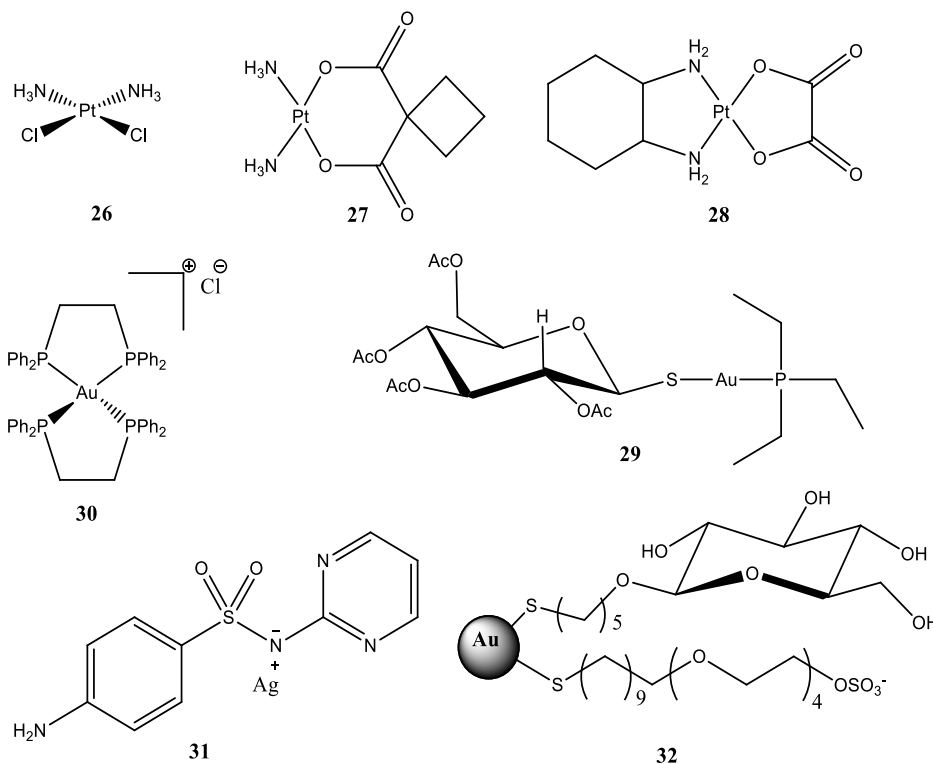


**Abb.7:** Strukturformel von Hämoglobin, Chlorophyll A und Cobalamin, die spezielle zyklische Chelat-Liganden besitzen, in die das Metallion eingebaut wird. <sup>[30]</sup>

## Allgemeiner Teil

Thiole RSH, Hydroxamsäuren R-CONHOH, Säuregruppen und viele Stickstoffheterocyclen sind Gruppen, die sich besonders gut zur Komplexierung eines Übergangsmetallions eignen. [31]

Zahlreiche Metallkomplexe finden Anwendungen in der medizinischen Chemie aufgrund ihrer anti-bakteriellen, -viralen sowie -tumoralen Wirkung (Abb. 8). [32][33]



**Abb. 8:** Metallkomplexe in der medizinischen Chemie. Cis-Platin **26**, Carboplatin **27** und Oxaliplatin **28** sind oral verfügbar und werden bei mehr als der Hälfte aller Krebspatienten seit über 30 Jahren erfolgreich eingesetzt. [33] Auranofin **29** ist ein oral verfügbares antiarthritisches Arzneimittel, das klinisch eingesetzt wird. 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan-gold(I)Komplex **30** zeigt hohe zytotoxische Aktivität *in vitro* und *in vivo*. Silbersulfadiazin **31** wird in der Klinik gegen Mikroben und Pilzinfektionen eingesetzt. [33] Glyco/Sulfat-Goldnanopartikel finden heute Anwendung in medizinisch-biologischen Studien. So wurden Gold-Glyconanopartikel **32** zur Inhibition des HIV Glycoproteins 120 (HIV gp120) eingesetzt. [32]

Silber und seine Verbindungen wirken bereits bei geringer Konzentration gegen Mikroben und haben zudem eine geringe Toxizität. [33] Metallkomplexe können mehrere Ziele innerhalb der Zelle angreifen und Reaktionen eingehen, die mit konventionellen organischen Substanzen nicht realisierbar sind. [34]

In biologischen Systemen ist es oft Eisen, das für Redoxreaktion als „Elektronenspender bzw. Empfänger“ dient. Weiterhin tritt es in Komplexen mit Schwefel auf. Dort bildet es interessante mehrkernige Strukturen aus - die sogenannten Eisen-Schwefel-Cluster. Das

Übergangsmetall Kupfer spielt eine gewisse Rolle als Cofaktor von biochemischen Redoxprozessen.<sup>[31]</sup>

## **4-Eigenschaften von Krebszellen:**

Vier Hauptbestandteile der Zelle (Nucleus, Proteine, Mitochondrium und Zellmembran) spielen eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese von Krebs. Im gesunden Organismus herrscht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen der Zellproliferation (Neubildung von Zellen) und Apoptose (programmierter Zelltod). Im Fall einer Krebserkrankung ist dieses Gleichgewicht in Richtung des Zellwachstums verschoben und es kommt zur unkontrollierten Proliferation der Krebszellen.<sup>[35]</sup>

Im Jahr 2000 beschrieben Hanahan und Weinberg sechs biologische Eigenschaften, die nahezu jede Tumorart im Laufe ihrer Entwicklung erwirbt. 2011 wurde diese Listung parallel mit den sich entwickelnden Methoden der molekularen Medizin weiterentwickelt. Als physiologische Veränderungen einer Krebszelle gelten demnach:

- (1) Verminderung der Apoptose
- (2) Unabhängigkeit von externen Wachstumssignalen „Proliferation zu garantieren“
- (3) gleichzeitig Unempfindlichkeit gegenüber wachstumshemmenden Signalwegen
- (4) Penetration in zellfremdes Gewebe (Metastasierung) beziehungsweise Verhinderung des Absterbens in zellfremden Material (Anoikis)
- (5) Tumorangiogenese
- (6) unbegrenztes Replikationpotential
- (7) spezifische Mutationen sowie die Instabilität des Genoms
- (8) der Beitrag von begleitenden entzündlichen Prozessen in der Umgebung der Krebszellen (bzw. im sogenannten „Mikroenvironment“ des Tumors) als ein eigenständige Merkmale von Krebs, die beide letztendlich aber zur Tumorproliferation und -promotion und damit einer feineren Differenzierung der bisherigen Charakteristika beitragen.
- (9) die Umprogrammierung des zellulären Energiestoffwechsels um andauerndes Wachstum zu unterstützen.
- (10) Verhinderung der Zellzerstörung durch das Immunsystem und Forcierung tumorfördernder Entzündungsreaktionen.

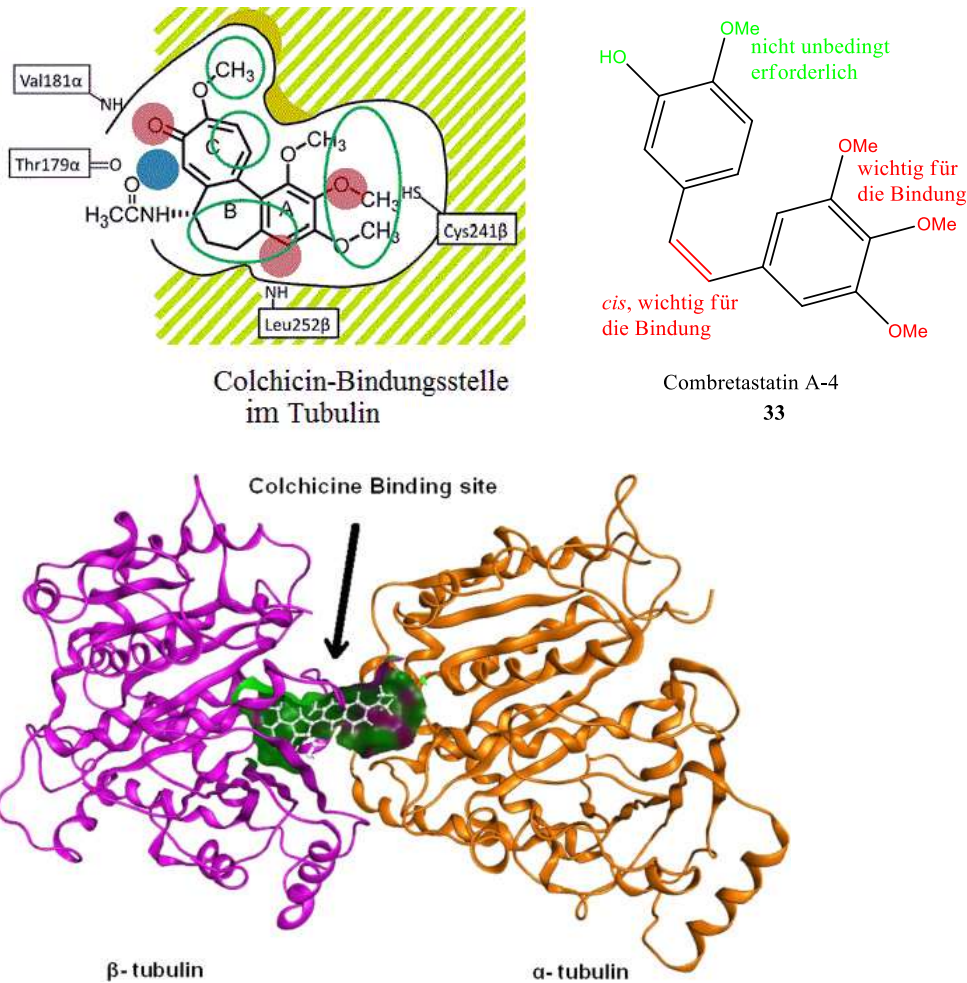
Alle diese erworbenen Eigenschaften resultieren aus den Mutationen in den Zellprozessen, die für Proliferation und Apoptose zuständig sind.<sup>[36][37]</sup>

## Allgemeiner Teil

Eine zentrale Aufgabe der Krebsforschung ist krebsspezifische *Targets* zu identifizieren, die als Angriffspunkt für eine gezielte Therapie dienen können, sowie die Entwicklung von Wirkstoffen, die eine gezielte Zerstörung von Tumorzellen ermöglichen. <sup>[38][39]</sup>

Die zytostatische Wirkungsweise beruht auf verschiedenen Interferenzen mit dem Zellstoffwechsel. Die Zytostatika können nach ihrem Wirkmechanismus in der Zelle klassifiziert werden. <sup>[40]</sup>

1. Antimetaboliten: Gegenspieler natürlicher Stoffwechselbausteine führen zum Aufbau falscher Substanzen, wodurch die DNA- und RNA-Synthese sowie die DNA-Replikation inhibiert werden.
2. DNA- modifizierende Wirkstoffe: Alkylanzien transferieren Alkylreste auf nukleophile Zentren der DNA-Basen und können die DNA-Einzelstränge miteinander vernetzen. Dadurch werden die Vermehrung der Zellen und das Wachstum des Tumors verhindert. Zur Gruppe der Alkylanzien gehören unter anderem Wirkstoffe wie Busulfan, Cyclophosphamid und Ifosfamid. Zu den Alkylanzien im weiteren Sinne werden auch die Platinanaloga (Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Satraplatin) gezählt. Sie sind in der Lage, DNA-Stränge miteinander zu vernetzen.
3. Topoisomerase-Hemmstoffe: Topoisomerasehemmer hemmen das Enzym Topoisomerase, das an der Entwindung bestimmter Chromosomenabschnitte beteiligt ist. Werden die Topoisomerasen der Krebszellen gehemmt, kann der Tumor nicht weiter wachsen. Beispiele für Topoisomerasehemmer sind Etoposid, Irinotecan und Topotecan.
4. Mitosehemmstoffe: Tubulin ist ein heterodimeres globuläres Protein, aufgebaut aus den monomeren Formen  $\alpha$ - und  $\beta$  Tubulin. Ein Wirkstoff-Target für Tumorthapeutika bieten die dynamischen Eigenschaften von Mikrotubuli. Dabei existieren zwei verschiedene Klassen von Wirkstoffen, die in der Lage sind die normale Dynamik von Mikrotubuli zu beeinflussen. Vinca-Alkaloide hemmen die Tubulinpolymerisation. <sup>[41]</sup> Taxane wie Taxol stabilisieren die Tubulinpolymere und hemmen den Abbau des Spindelapparats. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten zwischen Colchicin und Combretastatinen erfolgt die Bindung der Combretastatine an das Tubulin an der Colchicin-Bindungsstelle. <sup>[42]</sup>

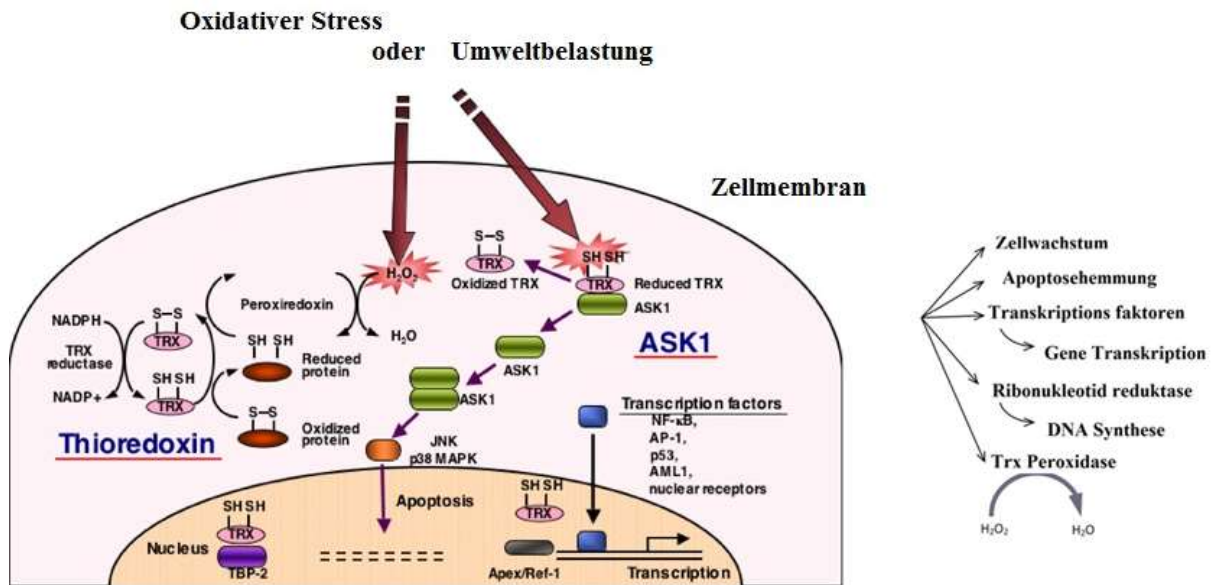


**Abb. 9:** Strukturen von Mikrotubuli destabilisierenden Naturstoffen. Colchicin bindet spezifisch an eine bestimmte Stelle zwischen den α- und β-Tubulin-Einheiten und verhindert die Tubulinpolymerisation. <sup>[43][42]</sup>

5. Antitumorantibiotika: Edeine und Sparsomycin sind zytostatisch wirkende Antibiotika, die an universell konservierten Bereichen des Ribosoms binden und somit die Protein-Biosynthese blockieren. <sup>[40]</sup>
6. Hormone und Enzyme: Hormone werden bei hormonsensitiven Tumoren eingesetzt. Asparaginase inhibiert die Proteinsynthese, wodurch die Zelle abstirbt. Dies wird bei Lymphomen angewandt. <sup>[40]</sup>
7. Schwermetalle und Platinverbindungen: Bestimmte Platinverbindungen werden als Zytostatika in der Krebstherapie eingesetzt. Nachteil der Platin-Antitumorwirkstoffe der ersten Generationen sind die relativ starken Nebenwirkungen. Bisher wurden einige Pt, Au, Ag Komplexen synthetisiert und an Zellen *in vitro* und/oder *in vivo* untersucht, die weniger Nebenwirkungen und ein breiteres Wirkungsspektrum aufweisen, sowie die Überwindung von Resistenzbildung bei wiederholter Anwendung ermöglichen. <sup>[44]</sup>

## 4-1-Thioredoxin und Krebs:

Das Thioredoxin-System hat wichtige Funktionen für den zellulären Redoxstatus, Signaltransduktion, Genexpression, Zellwachstum und Apoptose (Abb.10).

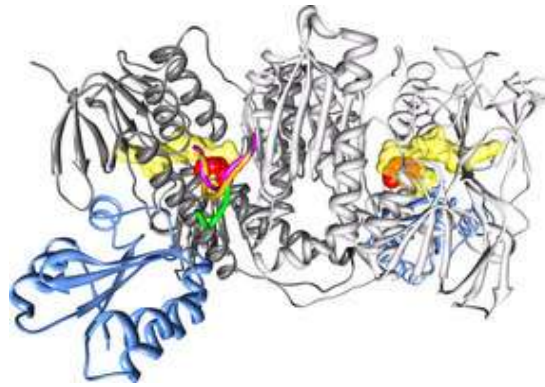


**Abb. 10:** Die biologische Funktionen des Thioredoxin-Systems (Trx, Trx Reduktase und NADPH) als antioxidantes Schutzsystem.<sup>[44][45][40][47]</sup>

Thioredoxin wird in zahlreichen humanen Tumoren überproduziert. Deswegen stellt hTrxR eine vielversprechende Zielstruktur zur Entwicklung von Medikamenten gegen Krebs dar. Die Thioredoxinreduktase (TrxR) und die Glutathionreduktase (GR) sind zentraler Bestandteil des zellulären Thiolmetabolismus. TrxR und GR enthalten ähnliche Sekundär- und Tertiärstrukturen und gleichen sich einschließlich der konservierten Aminosäurereste für die Bindung der beiden Cofaktoren NADPH und FAD. Bei der hTrxR lokalisiert am N-Terminus ein Redoxzentrum und ein weiteres Redoxzentrum am C-Terminus, das durch die Anwesenheit von Selenocystein charakterisiert ist. In der GR befindet sich nur ein N-terminales Redoxzentrum (Abb.11).<sup>[48]</sup>

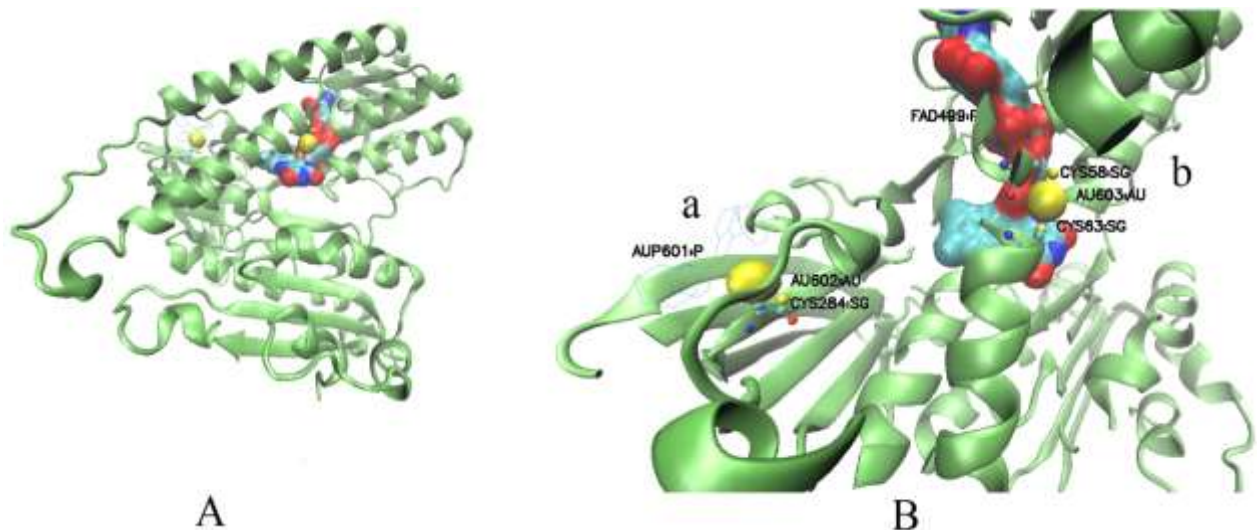
Das Thioredoxin-System ist in fast allen lebenden Organismen ubiquitär vorhanden und besteht aus Thioredoxin (Trx), Thioredoxinreduktase (TrxR) und NADPH. Bedeutende Funktionen der Thioredoxine sind die Umwandlung von Ribosen in Desoxyribosen bei der DNA-Synthese.





**Abb. 11:** Komplexstruktur des hTrxR-Dimers (grau) mit gebundenem hTrx1 (blau). Die beiden gebundenen FAD-Moleküle sind in gelb, das N-terminale Redoxzentrum in rot gezeigt. Verschiedene Positionen des C-terminalen Arms sind in pink, orange und grün dargestellt. Mittels computerbasierter Methoden können basierend auf der 3D-Struktur neue Inhibitoren identifiziert werden. <sup>[48][49]</sup>

Die Enzymklassen der Oxidoreduktasen liefern die für die Lebensvorgänge höherer Organismen notwendige Energie bzw. sind oft an Bioprozessen beteiligt, die ursächlich mit der Entwicklung eines Krankheitsbilds in Bezug stehen. Demnach richten sich viele Arzneistofftherapien auf die Hemmung dieser Enzymsysteme. Die Systeme GR und TR dienen als potentielle Wirkziele für Pd, Au, Pt, Ru, Ag, Cu, Ga und As Komplexe. <sup>[50][31][51][73]</sup> Die Abbildung 12 zeigt die Strukturaufklärung eines Komplexes aus hGR und einem Gold (I)-Phosphol-Komplex. <sup>[52]</sup>



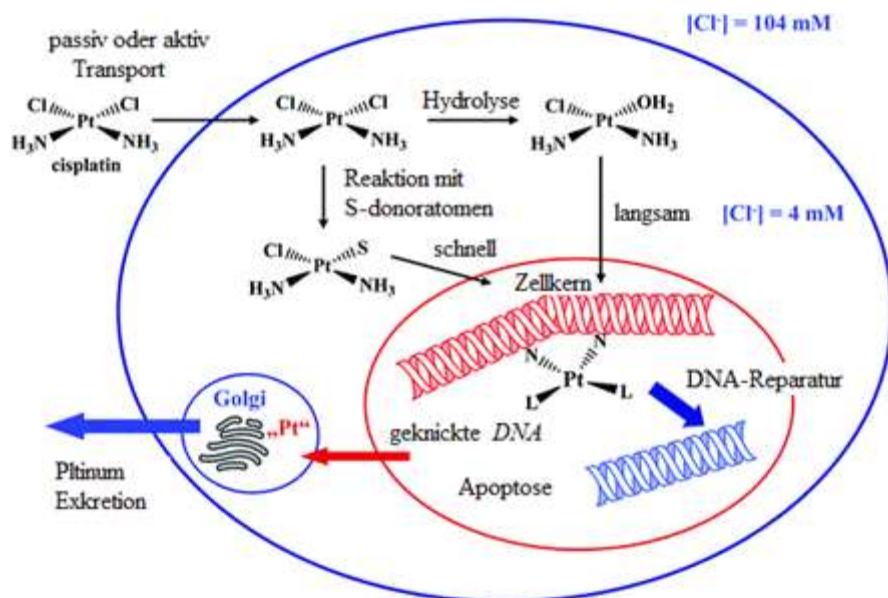
**Abb. 12:** A- Bindungsstellen zweier Goldatome (gelbfarbene Kugeln) im hGR (PDB-Datei 2AAQ). B- Verfeinerte Struktur der, durch den Inhibitor Phosphin gold (I)-Komplex hGR modifizierten ist. Bindungsstelle b zeigt ein Goldatom zwischen Cys 58 und Cys 63 des aktiven Zentrums der hGR. Bindungsstelle a zeigt den Phosphin gold (I)-Komplex gebunden am Cys 284. Darstellung: VMD Programm.

Gegenüber Phosphanliganden zeigen NHC-Liganden einige Vorteile, die ihre Verwendung sehr attraktiv machen:

- (NHC)-Metallkomplexe weisen eine verbesserte Stabilität von unterschiedlichsten Metallkomplexen auf.
- Aufgrund des Elektronenreichtums besitzen (NHC)-Metallkomplexe eine höhere strukturelle Diversität.
- Erhöhte thermische Stabilität und geringer Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff, Hitze und Feuchtigkeit.
- Aufgrund der hohen Dissoziationsenergien neigen (NHC)-Metallkomplexe nicht zur Ligandendissoziation.
- erhöhte Zugänglichkeit der (NHC)-Metallkomplexe.<sup>[53][54][55]</sup>

## 5- Cisplatin und Krebstherapie:

Der Komplex Cisplatin **26** hat eine wesentliche Bedeutung in der Krebstherapie. Mehrere verschiedene Cisplatin-Addukte können innerhalb der Zelle gebildet werden. Als angreifende Nukleophile stehen DNA, RNA sowie schwefelhaltige Biomoleküle, wie u.a. Methionen, Cystein, Glutathion, Metallothionin und Albumin zur Verfügung.<sup>[56][57]</sup>



**Abb. 13:** Transport- und mögliche Reaktionen von Cisplatin mit intrazellulären Molekülen bei hohen extrazellulären Chloridionen-Konzentration von 104 mM. Im Zytoplasma ist die Chloridionen-Konzentration mit 4 mM geringer und Cisplatin kann somit aktiviert werden d.h. hydrolysieren, indem langsam ein Chlorid-Ligand gegen Wasser substituiert wird.<sup>[57]</sup>



Der Wirkmechanismus von Cisplatin beruht auf der Bildung von Pt-DNA-Addukten, die die Replikation und Transkription der DNA und somit die Zellvermehrung verhindern. Daraus folgt die Apoptose (Abb.13). Um dies zu realisieren muss zunächst ein Chloridion gegen ein H<sub>2</sub>O-Molekül substituiert werden. Dann bindet Cisplatin in einer schnellen Reaktion unter Abspaltung des Wassers an alle DNA-Basen, wobei die N-7 Position des Guanins „60 %“ und des Adenins „25%“ bevorzugt wird. Es wird vermutet, dass neben der passiven Diffusion auch methioninhaltige Kupfertransportprozesse beteiligt sind. Neuere Studien zeigen, dass verschiedene energieabhängige Proteine möglich sind, welche die Hydrolyse von ATP als Energiequelle an dem Transport von Cisplatin nutzen. <sup>[29][58][57][119]</sup>

## **6- N-Heterocyclische Carben Metallkomplexe als Prodrug in der Krebstherapie:**

Organische Goldverbindungen, Platin-Komplexe, Cisplatin-Derivate und Silber-Komplexe hemmen TrxR, können damit Apoptose induzieren und zeigen antitumorale Wirkungen. <sup>[50]</sup>

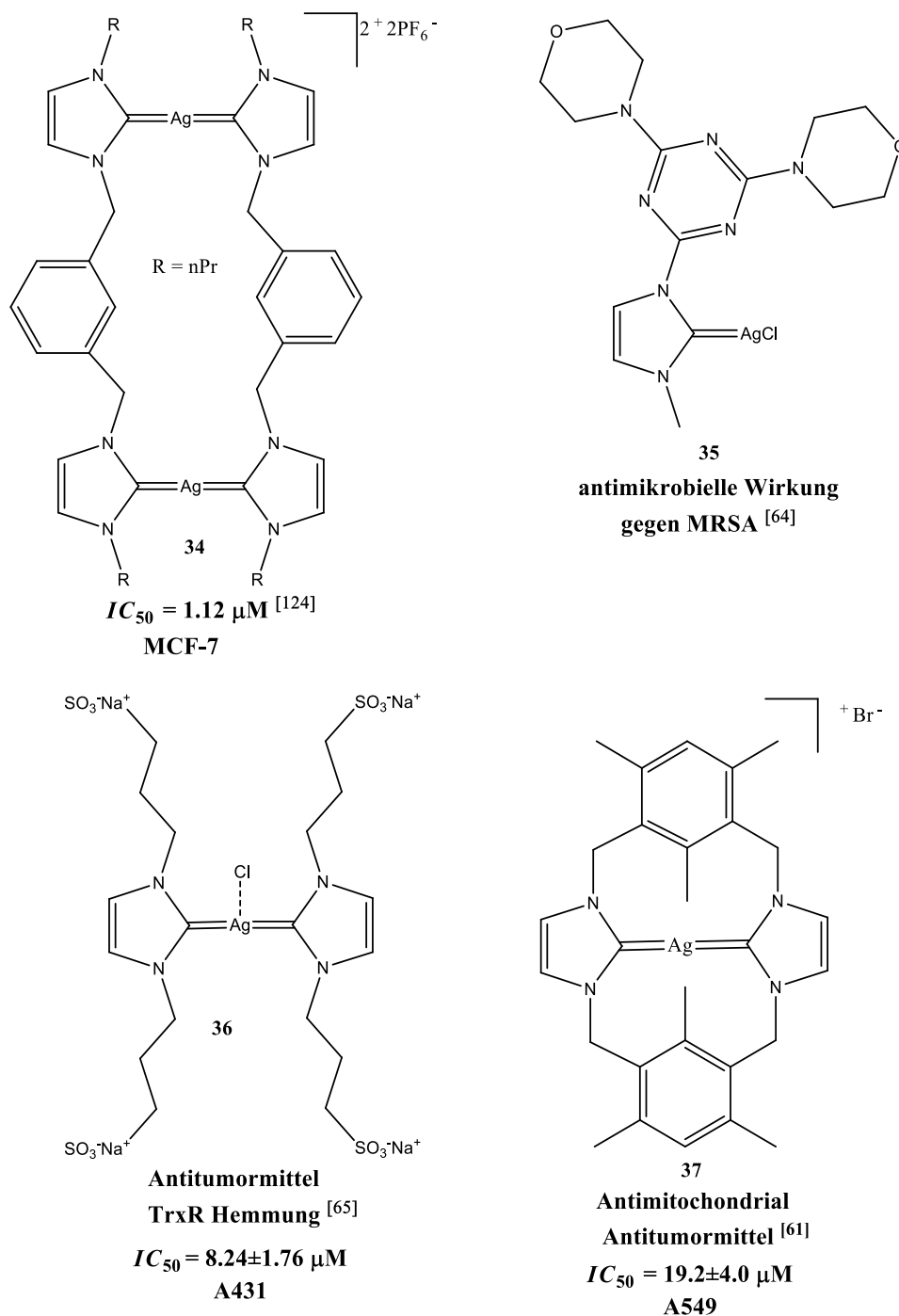
NHCs besitzen die Fähigkeit stabile Komplexe mit aktiven Metallen wie Gold, Platin und Silber zu bilden. Im Jahr 2008 berichteten Filipovska *et al.* über die erste medizinische Verwendung von NHC als Liganden in der Übergangsmetalltherapie. Diese Veröffentlichung mit dem Titel „Mitochondria-Targeted Chemotherapeutics: The Rational Design of Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes That Are Selectively Toxic to Cancer Cells and Target Protein Selenols in Preference to Thiols“ war der Ausgangspunkt für eine größere Anzahl an Veröffentlichungen über medizinische Anwendungen von NHC-Metallkomplexe in der Übergangsmetalltherapie. <sup>[16]</sup>

Die großen Fortschritte beim Verständnis der Eigenschaften von N-heterozyklischen-Carben Metallkomplexen haben gezeigt, dass diese als bioaktive Wirkstoffe bei der Entwicklung von Diagnostika und Therapeutika geeignet sind. Aufgrund der Effizienz und der einfachen Herstellung von strukturell verschiedenartigen N-heterozyklischen-Carben Metallkomplexen hat das Interesse an diesem Forschungsgebiet in den letzten Jahren stark zugenommen. Die (NHC)-Metallkomplexe finden aufgrund ihrer starken  $\sigma$ -Donoreigenschaften und der daraus resultierenden sehr stabilen Carben-Metall-Bindung, auch unter physiologische Bedingungen vielfach Verwendung bei der Behandlung von Krebs, von Infektionskrankheiten (u.a. HIV-Infektion) als vielversprechende Arzneistoffkandidaten. <sup>[59][56]</sup>

(NHC)Ag(I)-Komplexe (Abb.14) werden auf ihre antibakteriellen Eigenschaften und Antitumoraktivität untersucht. Untersuchungen haben gezeigt, dass (NHC)Ag(I)-Komplexe

## Allgemeiner Teil

über zytostatische Eigenschaften *in vitro* und *in vivo* verfügen. Die Wirkung von (NHC)Ag(I)-Komplexen beruht auf der Freisetzung positiv geladener Silberionen ( $\text{Ag}^+$ ), die Schädigungen im Zellinneren verursachen. <sup>[56][60]</sup> Die (NHC)Ag(I)-Komplexe weisen antitumorale Aktivität über den mitochondrialen AIF-Signalweg und Caspase 12 auf, was sie potentiell interessant für die Tumorthherapie macht. <sup>[61][62][63]</sup>

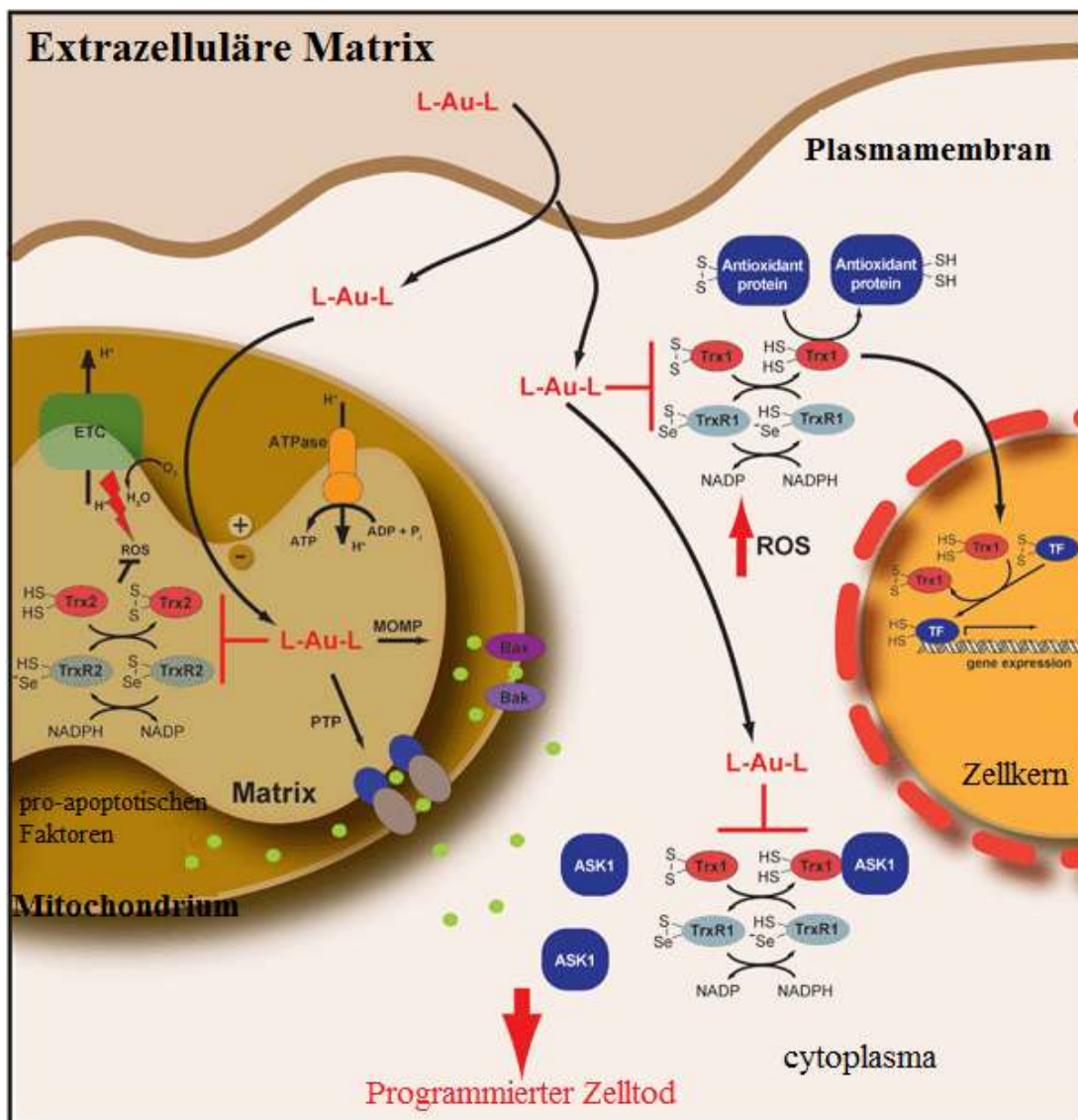


**Abb. 14:** Struktur von verschiedenen publizierten (NHC)Ag(I)-Komplexen, die biologische bzw. medizinische Anwendung haben. <sup>[61][59][65][64]</sup>

## Allgemeiner Teil

Das Design von *N*-heterozyklischen-Carben Metallkomplexen bietet eine Strategie an, um Cisplatinresistenzen zu überwinden, so dass solche *N*-heterozyklischen-Carben (Pt, Au, Ag) Komplexe vielversprechende Verbindungen für medizinische Anwendungen als neue Inhibitoriklasse der TrxR oder GR mit zytotoxischen Eigenschaften darstellen. Diese zeigen eine Möglichkeit zur Überwindung von Cisplatinresistenzen auf. <sup>[63][66]</sup>

Als ideales *Drug Target* für (NHC)Au(I)-Komplexe dienen hier die Systeme Glutathion/Glutathion-Reduktase und Thioredoxin/Thioredoxin-Reduktase. Die Inhibition der aktiven Zentren dieser Enzyme führt zur selektiven Hemmung der Signalwege und schließlich zur Apoptose von Krebszellen (Abb.15). <sup>[67]</sup>

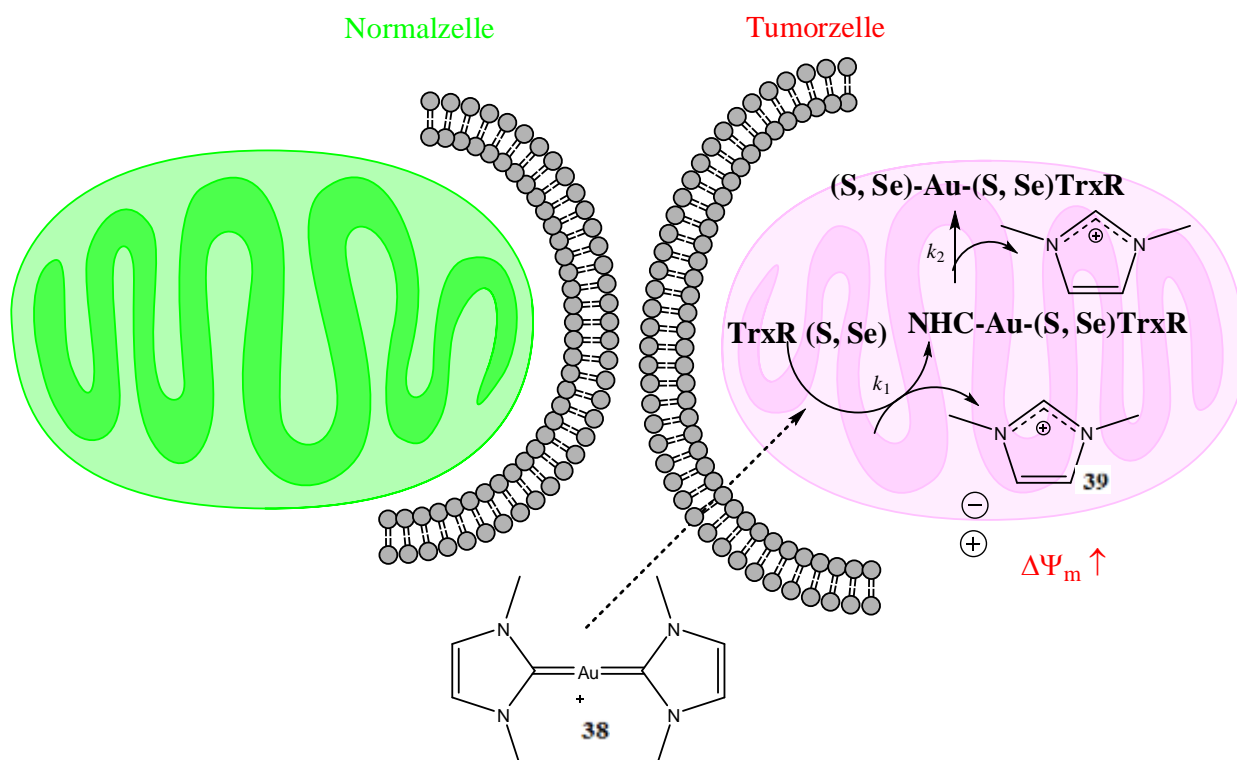


**Abb. 15:** Allgemeines Modell der zellulären Aufnahme und Aktivität von  $[(NHC)_2Au(I)]^+$ -Komplexen in Krebszellen. <sup>[66]</sup>

## Allgemeiner Teil

Die  $[(\text{NHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+$ -Komplexe können innerhalb der Zelle transportiert werden und leicht an Schwefel binden. Dabei erfolgt ein schrittweiser Ligandenaustausch mit den Thiolgruppen des Enzyms TrxR, über ein Monocarben-Cys-Intermediat, das dann zum Freilassen des NHC-Liganden führt (Abb.16).<sup>[16][67]</sup>

Der Transport von (NHC)-Metallkomplexen in die Krebszelle erfolgt wesentlich durch aktive Transportprozesse.<sup>[56][68][69]</sup> Als Folge kommt es zu einer starken Veränderung des Redoxpotentials. Die selektive Akkumulation von (NHC)-Metallkomplexen in den Mitochondrien von Tumorzellen erfolgt aufgrund des erhöhten Plasma- und mitochondrialen Membranpotentials im Vergleich zu gesunden humanen Zellen.

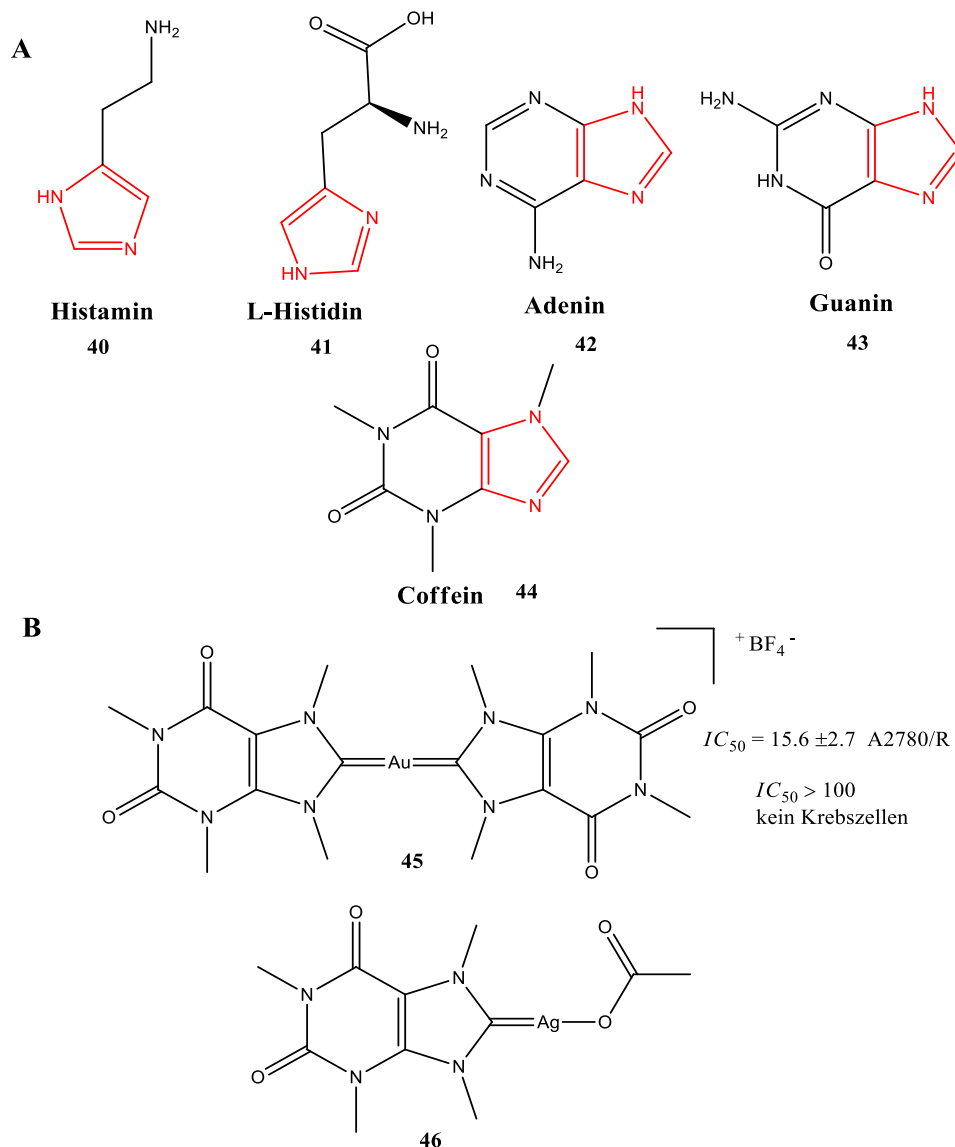


**Abb. 16:** Kinetik des Ligandenaustauschs des  $[(\text{NHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+$ -Komplexes mit den Thiol bzw. Selenolfunktionen der Disulfidreduktasen in Tumorzellen, die in zwei Teilschritten abläuft und den Liganden freisetzt.<sup>[16]</sup>

Die (NHC)-Metallkomplexe führen zu einem Verlust des Membranpotentials ( $\Delta\Psi_m$ ), wodurch sich Cytochrom-c im Zytosol anreichert und dort die ROS generiert und die Caspasekaskade (9 und 3), die zur Induktion der Apoptose von Tumorzellen führt, aktiviert wird (Abb.15).<sup>[70][71]</sup>

## 7-Imidazol und Thiazol in der Biochemie und Naturstoffchemie:

Imidazolringe sind in der Natur präsent und spielen in der Biochemie eine wichtige Rolle. Coffein ist ein Purin-Alkaloid, das als Carbenvorläufer zur Herstellung von (NHC)Pt (II), (NHC)Ag (I), und (NHC)Rh(I)-Komplexen verwendet wurde.



**Abb. 17:** (A) Vertreter der Naturstoffe mit Imidazolringen. Wichtige Naturstoffe mit Imidazolringen sind die Aminosäure Histidin **41**, das Hormon Histamin **40** sowie die Nucleinbasen Adenin **42** und Guanin **43**, die Bestandteile der Nucleotide sind. (B) : Biokonjugate von Coffein Carbenkomplexen. Der Komplex **45** bindet an Quadruplex-DNA und verfügt über cytostatische Eigenschaften. <sup>[74]</sup> Untersuchungen haben gezeigt, dass sich u.a. der (NHC) Carben-Silber Acetat Komplex **46** als antimikrobielle Substanz eignet. <sup>[72][59]</sup>

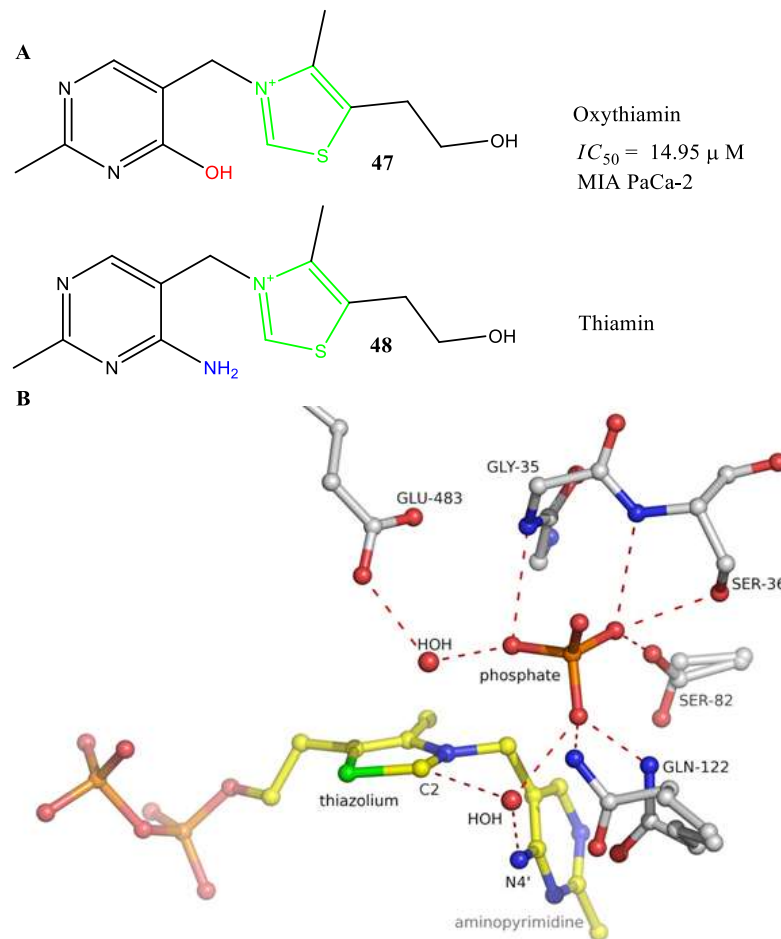
Interessanterweise kann der  $[(NHC)_2Au(I)]^+[BF_4]^-$ -Biscarbenkomplex von Coffein **45** selektive Wechselwirkungen mit Quadruplex-DNA eingehen (Abb. 17). <sup>[74]</sup>

### 7-1-Bedeutung von Thiamin für den Tumorstoffwechsel:

Thiamin (Vitamin B1) **48** ist ein Cofaktor von Transketolasen und wird aufgrund von Mangelscheinungen häufig in hohen Dosen während der Krebstherapie verabreicht, da Tumore das Vitamin verstärkt mobilisieren. Das Enzym Transketolase-like 1 (TKTL1)

## Allgemeiner Teil

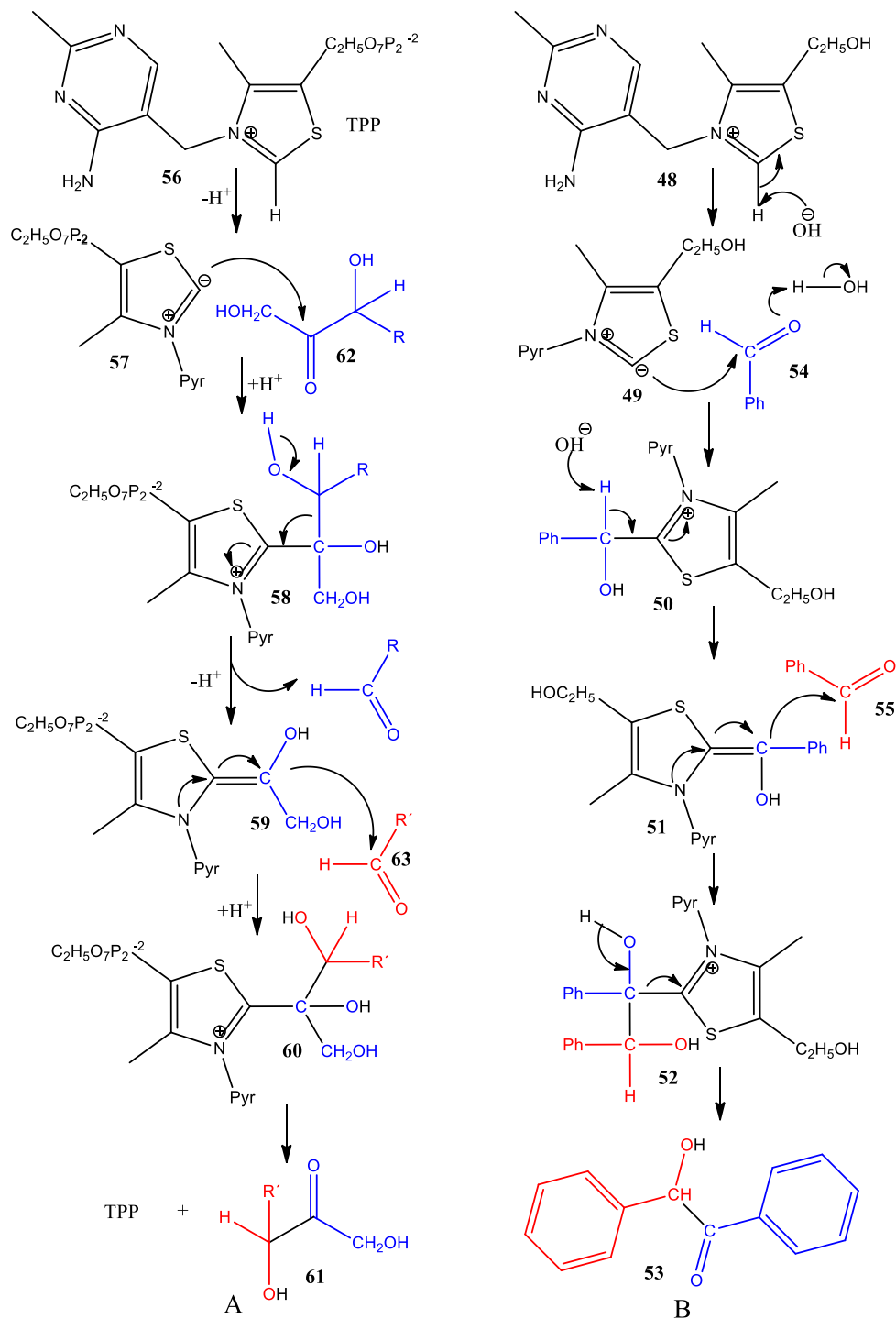
ermöglicht einen alternativen Stoffwechselweg in den Tumorzellen, in denen dann eine gesteigerte DNA/RNA-Synthese katalysiert wird. Die Inhibierung von TKTL1 in Krebszellen mit hoher TKTL1-Aktivität führt zu einem Wachstumsstopp der Tumore. Das Antivitamin Oxythiamin **47** ist ein Thiaminanalogon, das irreversibel das Enzym Transketolase in den Mitochondrien hemmt. Oxythiamin löst Apoptose aus und besitzt eine inhibierende Wirkung auf die Proliferation von Tumorzellen und führt zur Hemmung des Tumorwachstums (Abb.18).<sup>[75][76]</sup>



**Abb. 18:** (A)- Struktur von Thiamin und Oxythiamin, das statt der Aminogruppe eine Hydroxylgruppe am Pyrimidinring besitzt. Oxythiamin scheint ein vielversprechender Wirkstoff in der Krebs- und Malariatherapie zu sein. (B) - Wechselwirkung des Thiaminpyrophosphates mit Aminosäureresten und Wasser an der aktiven Bindungsstelle der Pyruvat-Oxidase aus *L. plantarum*. Die Wassermoleküle spielen hierfür eine entscheidende Rolle als Protonentransporter zwischen C2 des Thiazolium und N4' des Aminopyrimidinrings, die zum Thiazoliumcarben führt (PDB-Datei 2PGO).<sup>[77][78]</sup>

Vitamin B1 liegt im Enzym in einer hochreaktiven chemischen Form vor und bildet ein Carben an der aktiven Bindungsstelle des Enzyms (Abb.18, B).<sup>[78]</sup> Breslow erkannte 1958,

dass Thiamin die Kondensation von Benzaldehyd zu Benzoin über die Bildung des Zwitterions **49** unter basischen Bedingungen katalysiert (Schema 3. B).<sup>[79]</sup>



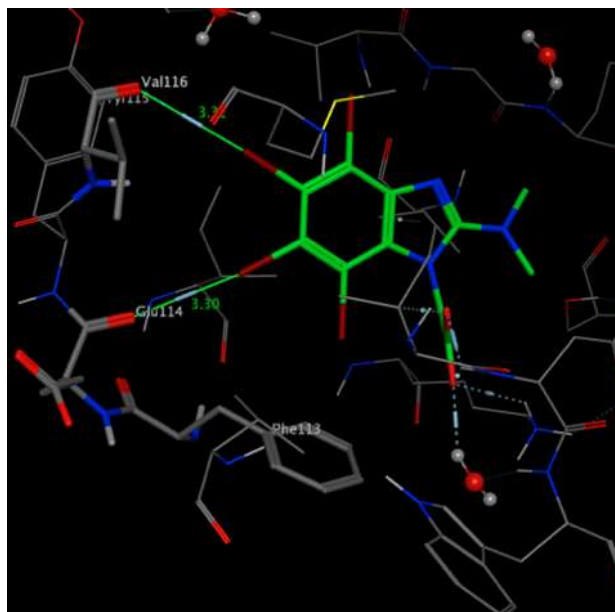
**Schema 3:** (A) - Allgemeiner Reaktionsmechanismus der Transketolase via TPP als Vorbild für die Benzoinkondensation. Bei der Transketolisierung wird eine C2-Einheit (oft als aktiver Glycolaldehyd bezeichnet) von einer Ketose auf das C1 einer Aldose übertragen.<sup>[80]</sup> TPP-ylid addiert sich an die Carbonylgruppe von Aldose-Phosphat **62**, das Addukt wird in einer retro-aldolartigen Reaktion gespalten und das dabei entstehende Enamin **59** an die Carbonylgruppe von Ketose-Phosphat **63** addiert. Die anschließende Freisetzung des neuen Aldehyd-Phosphates **60** und eine weitere Deprotonierung führen zur Regeneration des TPPs **56**. (B) - Mechanismus der Benzoinkondensation katalysiert durch Thiamin nach Breslow.<sup>[81]</sup>



Durch nukleophilen Angriff des mesomeriestabilisierten Thiazol-2-ylidens **49** auf die Carbonylgruppe des Benzaldehyds **54**, Abspaltung eines Protons und anschließende Umpolung des Carbonyl-Kohlenstoffatoms des Benzaldehyds entsteht das Carbanion **50**. Der aktivierte Aldehyd greift erneut nukleophil an ein elektrophiles Substrat, wie die Carbonylgruppe eines weiteren Aldehydmoleküls **55** an. Das dabei gebildete Intermediat **52** eliminiert abschließend Benzoin **53** und der Katalysator **49** wird wieder freigesetzt (Schema 3 B).<sup>[81]</sup>

## 8- Halogenbindungen in Protein-Ligand-Erkennungsprozessen:

Nichtkovalente intramolekulare Wechselwirkungen unter Beteiligung eines substituierten halogenierten Liganden als Lewis-Säure und einer Lewis-Base in der aktiven Bindungstasche der Wirkstoff-Zielenzyme sind bei biologischen Erkennungsprozessen von besonderer Bedeutung.<sup>[127]</sup> Deren Verständnis ist für eine verbesserte Leitstruktursuche und -optimierung in der Medizinischen Chemie essenziell.<sup>[128]</sup>



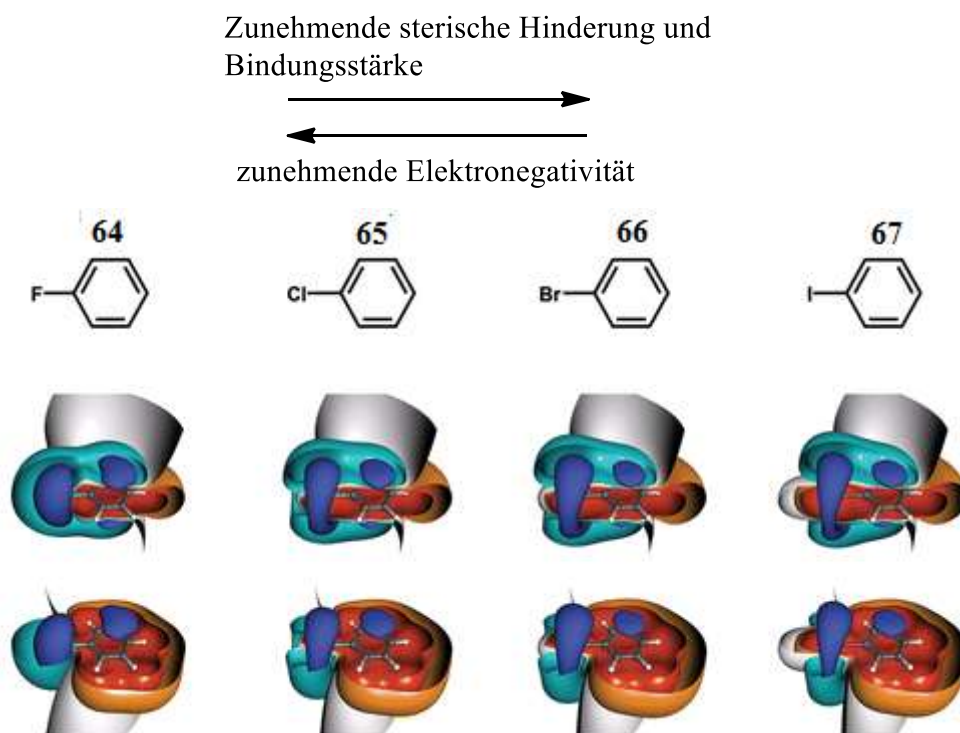
**Abb. 19:** Bindungsmodus des kovalent bindenden Inhibitors (Tetrabrombenzimidazol) in der Proteinkinase CK2 zwischen der Br- und Carbonylgruppe von Glu114 und Val116 in der Br...O Halogenbrücke und mit der Br... $\pi$  Stapelung im Phenylring von Phe113 wechselwirkt.<sup>[130][122]</sup>

Der Halogenbindungseffekt basiert auf der anisotropen Verteilung der Elektronendichte der Halogene Cl, Br und I (auf dem Sigma-Loch einer ungleichen Ladungsverteilung an diesen Atomen) wenn sie an einem Aromaten gebunden vorliegen. Es kann zu evidenten Wechselwirkungen mit Lewis-Basen in den Bindungstaschen des Targets, so z.B. mit den



## Allgemeiner Teil

Carbonyl-Funktionen des Protein-Backbones, zahlreichen Elektronenpaar-Donatoren in Aminosäureseitenketten, ebenso wie mit  $\pi$ -Elektronen-Systemen kommen.<sup>[126]</sup> Hydrophobe Wechselwirkungen könnten durch enge Nachbarschaft zwischen unpolaren Aminosäureseitenketten des Proteins und lipophilen Gruppen des Liganden wie Halogensubstituenten (z. B. Chlor) auch entstehen.<sup>[31]</sup> Abbildung 20 zeigt die Projektionen der elektrostatischen Potentiale der Halobenzole, die via MP2/TZVPP berechnet wurden.<sup>[126]</sup>



**Abb.20:** Strukturformeln und elektrostatische Potentiale (ESP) für Halobenzole (positiv geladene Bereiche sind rot und orange, negativ geladene Bereiche blau, cyan und dunkel dargestellt), Bereiche unterschiedlicher Elektronendichte ergeben ein so genanntes  $\sigma$ -Loch (positive Ladung). **64** Fluorbenzol, kein  $\sigma$ -loch am Halogen; **65** Chlorbenzol; **66** Brombenzol; **67** Iodbenzol, steigendes  $\sigma$ -loch an Halogenatom.<sup>[126]</sup>

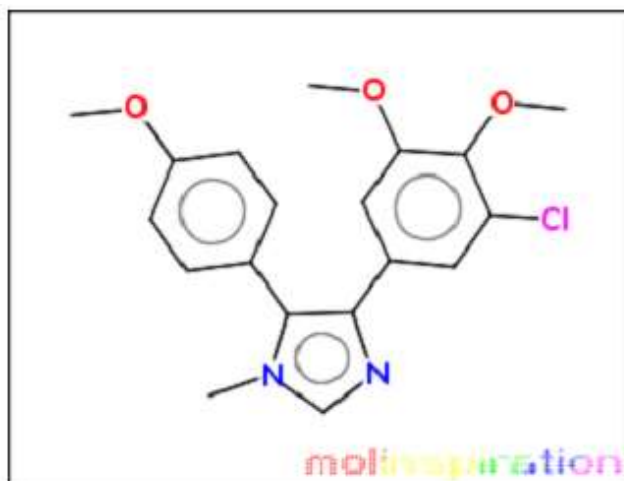
Fluorderivate können keine Halogenbrücken ausbilden, sondern erleiden Dipolabstoßungen mit der C=O-Gruppe und sind folglich weniger aktiv. Die Stärke der Halogenbrücken nimmt mit zunehmender Halogenmasse zu ( $F \ll Cl < Br < I$ ).

Eine Halogenbrücke kann die Bindungsstärke zwischen Protein und Ligand um den Faktor 74 erhöhen.<sup>[129]</sup>

## 9- Die Vorhersage physikochemischer und biopharmazeutischer Substanzparameter:

Ein Zusammenhang zwischen physikochemischen Eigenschaften von Molekülen und ihrem biopharmazeutischen Verhalten ist offensichtlich. Mit Hilfe der Computersimulation werden die Wirkstoffeigenschaften versucht vorherzusagen, um biologisch aktive Moleküle herauszufiltern und damit die Pharmaentwicklung zu beschleunigen und somit Kosten intensive Experimente zu reduzieren. [82][121]

Molinspiration ist ein Weblab Verfahren für die Beschreibung von Molekülen, um die physikochemischen Eigenschaften zu berechnen und die biologische Aktivität vorherzusagen. Eigenschaften, wie Hydrophobizität, elektronische Verteilung, Wasserstoffbindungseigenschaften, Molekülgröße und Molekülbeweglichkeit beeinflussen die Bioverfügbarkeit, Transporteigenschaften, Affinität zu Proteinen, Reaktivität, Toxizität, metabolische Stabilität des Moleküls und somit das Potential für die Verwendung als Arzneimittel.



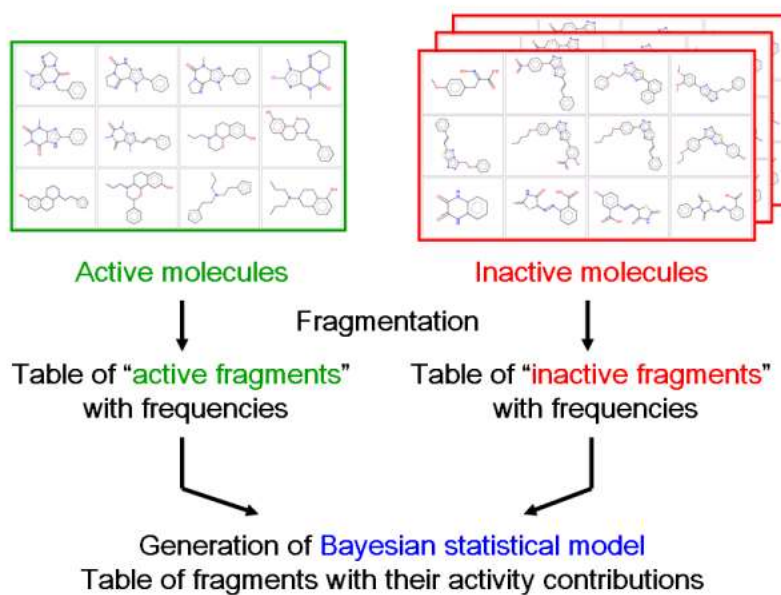
[Molinspiration property engine](#)  
v2013.09

<a href="#">miLogP</a>	3.847
<a href="#">TPSA</a>	45.528
<a href="#">natoms</a>	25.0
<a href="#">MW</a>	358.825
<a href="#">nON</a>	5
<a href="#">nOHNH</a>	0
<a href="#">nviolations</a>	0
<a href="#">nrotb</a>	5
<a href="#">volume</a>	314.805

**Abb. 21:** Molinspiration Eingabe/Resultat der physiko-chemischen Eigenschaften. [100]

Das Verfahren ist wertvoll und kann auf alle organischen und die meisten metallorganischen Verbindungen angewandt werden. [83][84][85] Molinspiration berechnet die Bioaktivität Score zu GPCR-Liganden, Ionenkanalmodulatoren, Proteinkinaseinhibitoren, der Kernrezeptor-Liganden, Proteaseinhibitoren und andere Enzymhemmeigenschaften auf der Basis von Bayesian Statistik (Abb.22).

### Step 1. Generation of Bayesian Statistical Model of Bioactivity



### Step 2. Calculation of Molecule Bioactivity Score

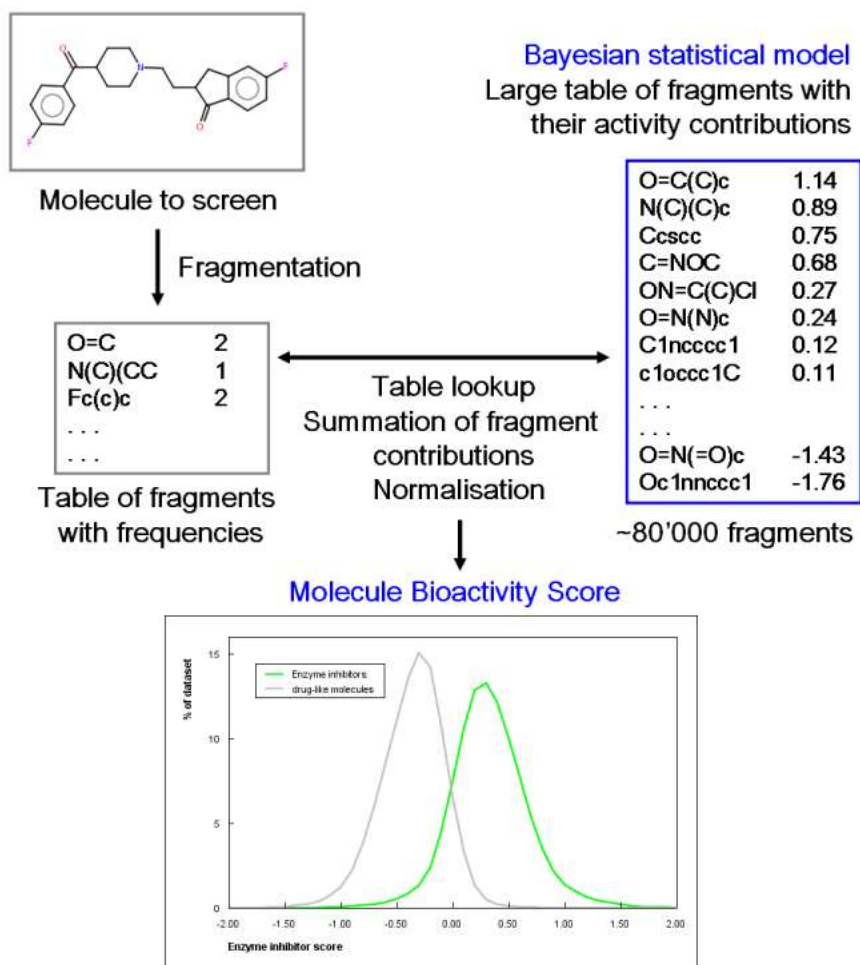
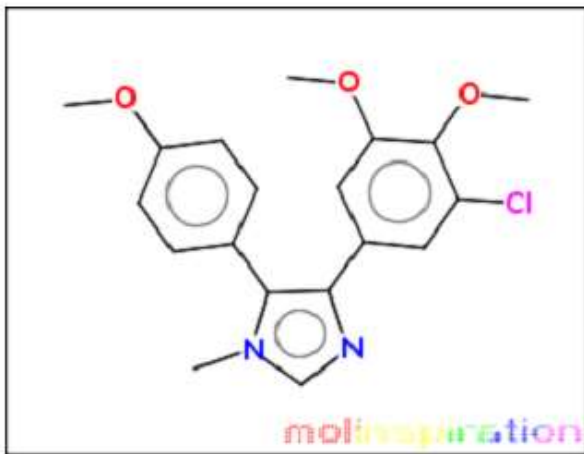


Abb. 22: Schematischer Ablauf eines virtuellen Screening Protokolls auf dem Molinspiration

## Allgemeiner Teil

Organische Verbindungen können als aktiv bewertet werden ( Bioaktivität Score > 0), mäßig aktiv (Bioaktivität Score : -5.0-0.0), inaktiv ( Bioaktivität Score < -5.0).



Molinspiration bioactivity score  
v2011.06

GPCR ligand	0.02
Ion channel modulator	-0.21
Kinase inhibitor	0.44
Nuclear receptor ligand	-0.04
Protease inhibitor	-0.47
Enzyme inhibitor	0.10

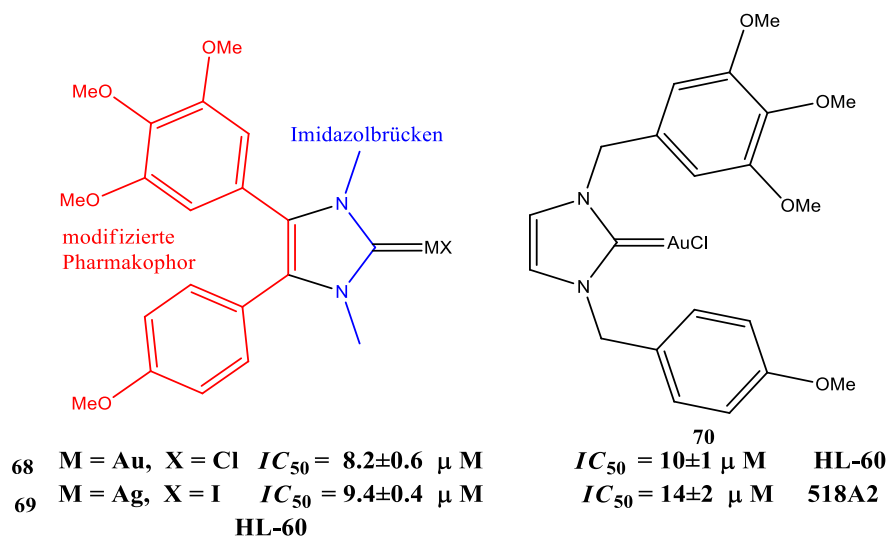
Bioaktivität Score Wert	Wert > 0	-5 < Wert < 0	Wert < -5
Wahrscheinlichkeit der Aktivität	aktiv	mäßig aktiv	inaktiv

**Abb. 23:** Molinspiration Bioaktivität Score Eingabe/Resultat.<sup>[100]</sup>

## B. Spezieller Teil

### 10- Aufgabenstellung:

Die Verwendung von (NHC)-Übergangsmetallkomplexen hat sich in den letzten Jahren als sehr erfolgreich erwiesen. Es wurde bereits eine Vielzahl von Thioredoxinreduktase-inhibitoren synthetisiert. Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Entwicklung von Organometallverbindungen sowie deren Anwendung mit biologischer Wirkung. Besondere Aufmerksamkeit gilt der Entwicklung neuer Metallcarben-Typen sowie deren Anwendung. In der [(NHC)Au(I)]-Komplexchemie sind in den letzten Jahren zahlreiche Verbindungen generiert worden, die vielversprechende Antitumoraktivität zeigten. Die starke  $\sigma$ -Donor- und schwache  $\pi$ -Rückbindung ist verantwortlich für die Stabilität als auch biologische Aktivität der (NHC)-Metallkomplexe.<sup>[86]</sup> Die Position der Anknüpfung der funktionellen Gruppen an den Heterozyklus spielt eine wesentliche Rolle für die Stabilität der (NHC)-Metallkomplexe. Das *Drug Design* dieser neuartigen Komplexe basiert auf den chemischen und biologischen Eigenschaften eines bereits bekannten antitumoralen [(NHC)Au(I)Cl]-Komplexes. Im Arbeitskreis Schobert wurden [(NHC)Au(I)Cl]- und [(NHC)Ag(I)I]-Komplexe entwickelt, die ein Pharmakophor Analogon wie Combretastatin A4 als Teilstruktur enthalten (Abb.24).



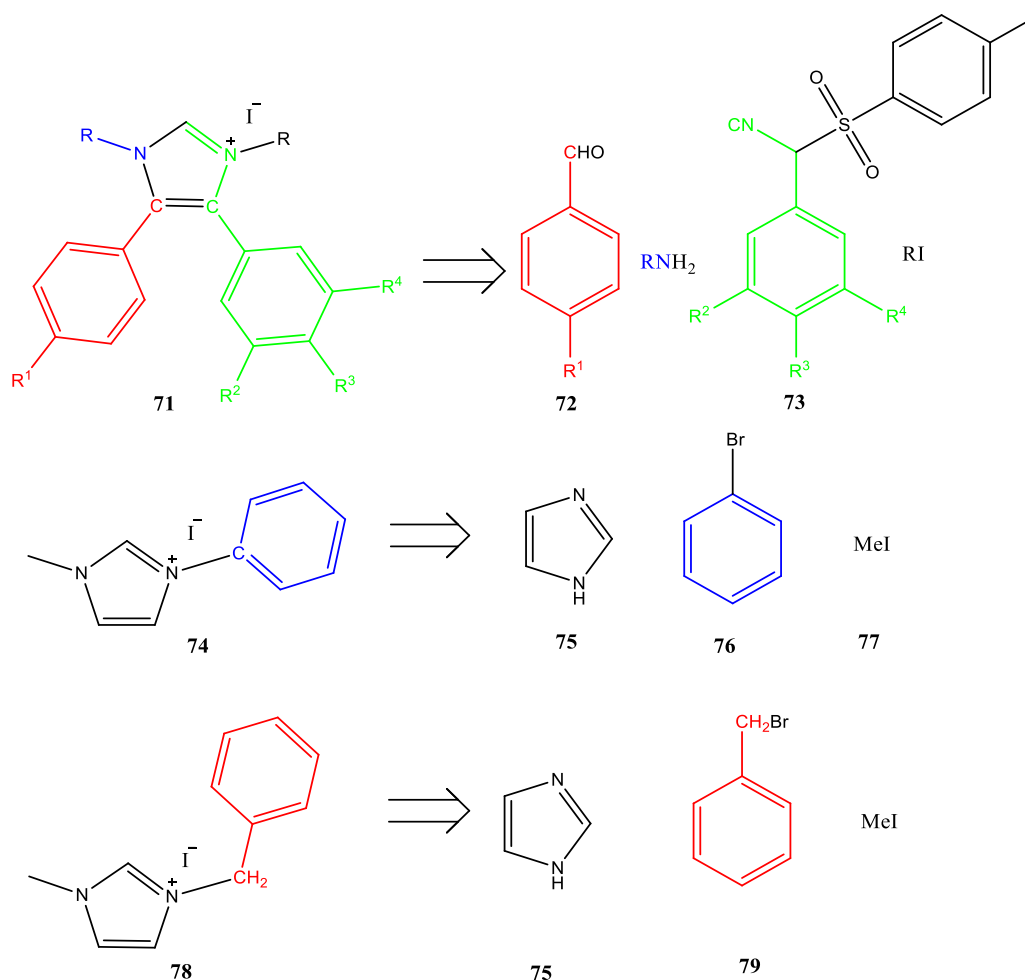
**Abb.24:** Struktur zytotoxischer [(NHC)Au(I)Cl]- und [(NHC)Ag(I)I]-Komplexe.<sup>[20]</sup>

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die [(NHC)Au(I)Cl]- und [(NHC)Ag(I)I]-Komplexe auf Basis von C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> Dibenzylimidazolium-Derivaten zytotoxische Eigenschaften besitzen können.

## Spezieller Teil

Diese Gold- und Silberkomplexe (**68**, **69**) (Abb.24) zeigten eine hohe Spezifität ( $IC_{50} < 10 \mu\text{M}$ ) für Leukämie-Zellen „HL-60 Zellen“. [20]

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten Imidazoliumsalze abgeleitet von Combretastatin als Vorläufer für verschiedene neuartige, kationische und wasserlösliche  $[(\text{NHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+[\text{BF}_4]^-$ -Komplexe entwickelt werden.



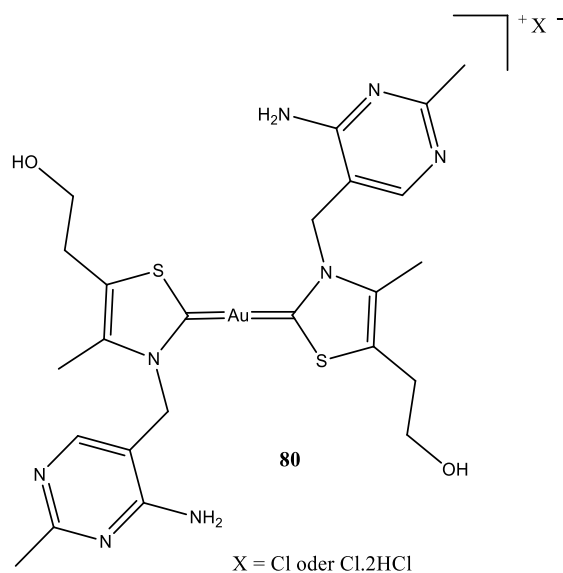
**Schema 4:** Retrosynthese von Imidazol-basierten NHC-Liganden.

Ferner sollen Übergangsmetallkomplexe (Au, Pt, Ag) mit *N*-heterocyclischen Carben Liganden zur Inhibierung der Thioredoxinreduktase und Glutathionreduktase hergestellt werden. Um den Einfluss der Ligandenstruktur auf die zytotoxische Wirksamkeit der synthetisierten (NHC)-Metallkomplexe untersuchen zu können, sollten zusätzlich Imidazoliumsalze dargestellt werden, bei denen Benzyl- oder Aryl-Gruppen am Stickstoff des Heterozyklus verankert sind (Schema 4). Der Einfluss einer funktionellen Gruppe auf das aktive Metallzentrum sollte sich am Rückgrat des NHC-Liganden durch die maximale Entfernung am geringsten auswirken. Die vollständige  $sp^2$ -Hybridisierung der verknüpfenden C-Atome bei **71** und **74** führt zu stabilen Carbenliganden.

## Spezieller Teil

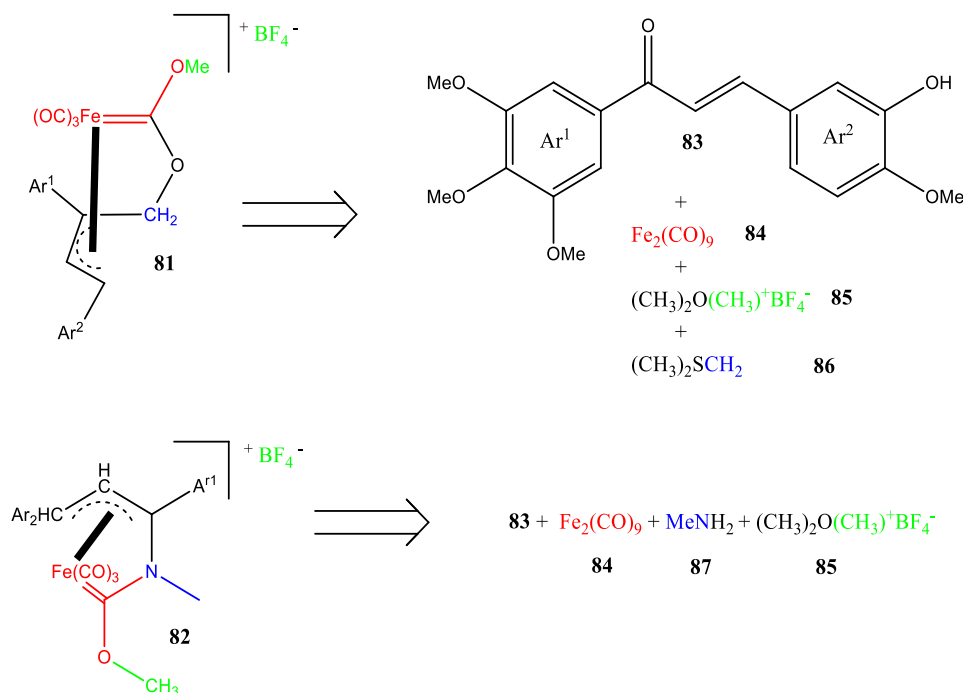
Eine Verstärkung der zytotoxischen Eigenschaften wird speziell von neuartigen kationischen Metallcarbenkomplexen erwartet.

Zur Variation des Heterozyklus sollten auch Gold-Thiazolcarbenkomplexe hergestellt werden. Thiamin liegt bereits als *N*-alkyliertes Thiazoliumsalz vor. Zur Variation des Heterozyklus sollten auch Thiazol  $[(\text{NSHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+$ -Komplexe **80** durch eine Eintopfreaktion hergestellt werden.



**Abb.25:** Geplanter Thiazol  $[(\text{NSHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+$ -Komplex auf Basis von Thiamin.

Metallkomplexe können mehrere Ziele innerhalb der Zelle angreifen und Reaktionen eingehen, die mit konventionellen organischen Substanzen nicht realisierbar sind.<sup>[34]</sup> Zum Vergleich mit den elektronenreichen (NHC)-Metallkomplexen sollten die stärker elektrophilen Eisen(II)( $\eta^3$ -allyl)-carbenkomplexe **81** und **82** vom Fischer-Typ z.B. abgeleitet vom antimitotischen Chalkon **83** dargestellt werden (Schema 5).



**Schema 5:** Metallacyclische Eisen(II) ( $\eta^3$ -allyl)-carbenkomplexe.

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit sollten folgende Verbindungen hergestellt werden:

1.  $[(NHC)_2 Au(I)]^+[BF_4]^-$ -Komplexe.
2.  $[(NHC)_2 Ag(I)]^+[AgI_2]^-$ -Komplexe.
3. *cis* $[(NHC)_2 Pt(II) Cl_2]$ -Komplexe.
4. *trans* $[(NHC)_2 Pt(II) Cl_2]$ -Komplexe.
5. metallacyclische ( $\eta^3$ -Allyl)eisen(II)-Carbenkomplexe von Fischer-Typ **81**.
6. metallacyclische ( $\eta^3$ -Allyl)aminoxoeisencarbenkomplexe von Rybinskaya-Typ **82**.

Dabei sollten die erhaltenen Komplexe auch auf ihre zytotoxischen Eigenschaften hin untersucht werden.

## 11-Ligandensynthese:

Für den Aufbau von NHC-Liganden, die als Carbenvorläufer dienen, gibt es vielfältige Synthesewege. Somit ergibt sich eine große Vielzahl an (NHC)-Metallkomplexen, welche getestet werden können.

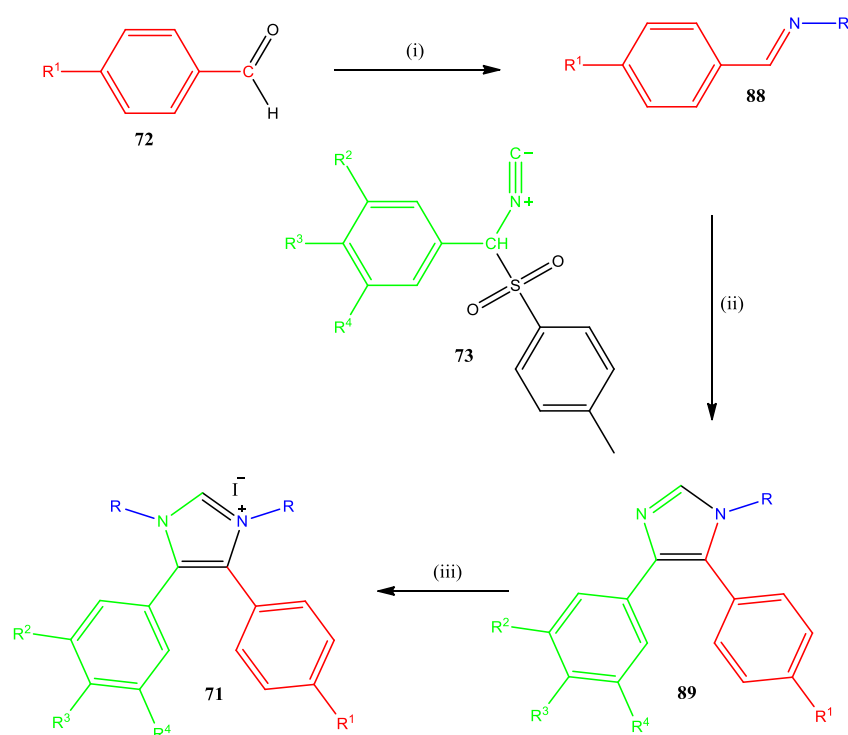
### 11-1- Herstellung von Halo-Liganden basierend auf 4,5 Diarylimidazolen:

Die Heterocyclensynthesen durch Multikomponentenreaktionen haben einen hohen Stellenwert in der Wirkstoffforschung und in der kombinatorischen Chemie.



## Spezieller Teil

Durch Variation der Komponenten in der *Van Leusen* Reaktion kann eine große Produktdiversität erreicht werden. Die *Van Leusen* Imidazolsynthese ermöglicht die Herstellung von Imidazolen durch Eintopfsynthese, bei denen Combretastatin A4 Analoga am Imidazolrückgrat, verankert sind.<sup>[87][88]</sup> Es wurde das Imidazol **89** durch Umsetzen des Aldimins **88**, das *in situ* aus aromatischen Aldehyden generiert wird, mit dem Halogen-substituierten TosMIC-Derivat **73** in einer Ringschlussreaktion generiert. Erwartungsgemäß sollte durch eine Methylierung mit Methyljodid bzw. Ethyljodid das gewünschte Imidazoliumsalz **71** als Carbenvorläufer zugänglich sein (Schema 6). Die TosMIC-Derivate **73** wurden von Herrn Dr. Bernhard Biersack für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt.

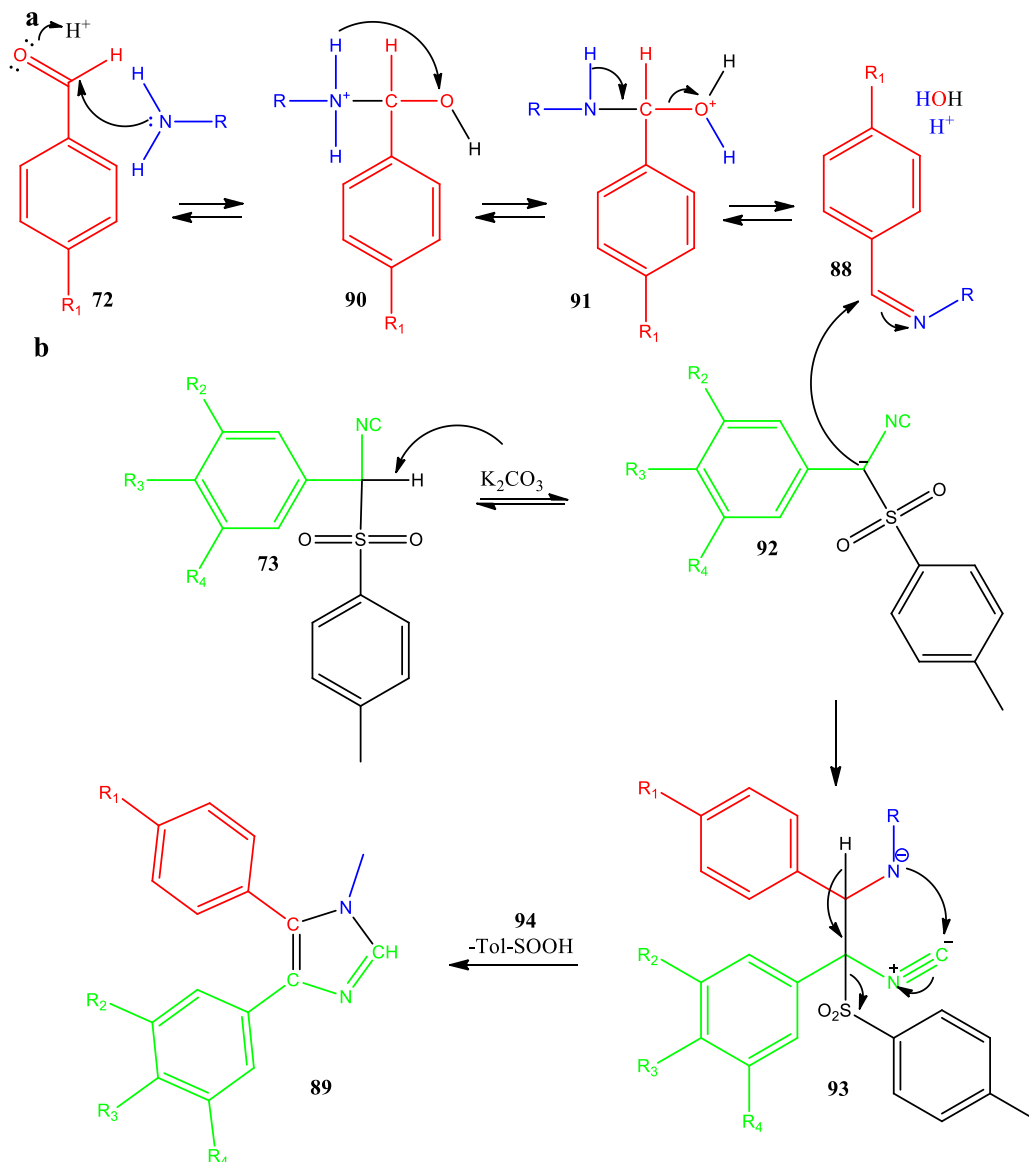


**Schema 6:** *Van Leusen* Synthese zur Herstellung der 4,5-Diarylimidazol-Liganden; Reagenzien und Bedingungen: (i) 5 äq. Methylamin oder Ethylamin, katalytische Menge an Essigsäure, absolutes Ethanol, 150°C, 2 h; (ii) 1 äq. TosMIC-Vorstufe, 9 äq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 150°C, 6 h, (75-77) %; (iii) MeI oder EtI (2 äq.), MeCN, 80°C, 16h, 100%.<sup>[20]</sup>

Der allgemeine Mechanismus ist in (Schema 7) dargestellt. Das Aldimin **88** wurde durch Kondensation des Benzaldehyds mit einer Methylaminlösung bzw. Ethylaminlösung *in situ* generiert. Hierfür wird die Aldehydgruppe des Benzaldehyd-Derivats **72** mit Essigsäure aktiviert. Im Anschluss greift das freie Elektronenpaar des Stickstoffs von Methylamin oder Ethylamin am aktivierten Kohlenstoff der Aldehydgruppen **90** an und bildet die Schiff'sche Base **88**. Die TosMIC-Vorstufe **73** wird durch Kaliumcarbonat deprotoniert und reagiert nukleophil mit der gebildeten Schiff'schen Base **88**.

Zunächst wird das TosMIC-Anion **92** gebildet, welches dann über das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom das Imin **88** als Nukleophil angreift. Der darauf folgende intramolekulare, nukleophile Angriff des negativ geladenen Stickstoffs am Isonitrilkohlenstoff führt zur ringgeschlossenen Verbindung.

[89][90]



**Schema 7:** a- Mechanismus zur Herstellung von Aldimin. b- Mechanismus der *van Leusen* Imidazolsynthese. [89]

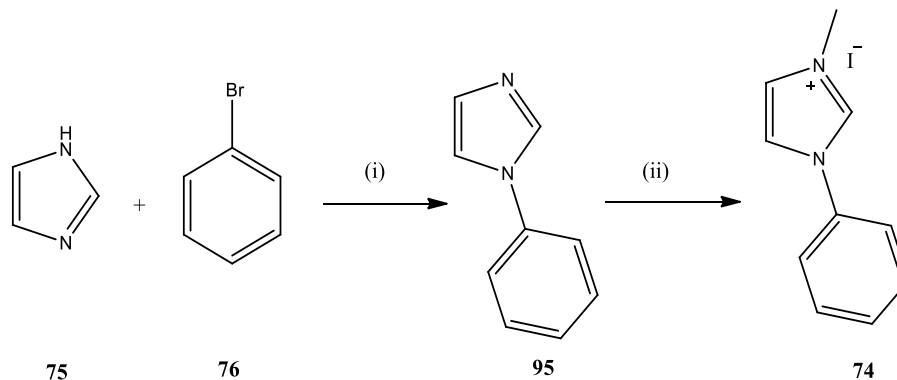
Das heteroaromatische System der Imidazol-Brücke des Combretastatin-Derivats wird unter basischen Bedingungen durch Abspaltung von 4-Methylphenylsulfinsäure **94** gebildet.

### 11-2-Synthese der Arylimidazoliumsalze:

Aus dem Bereich der Forschung für ionische Flüssigkeiten wurde eine Klasse von Imidazoliumsalzen etabliert, die mit der Kombination von  $\text{sp}^3$ -Alkyl und  $\text{sp}^2$ -Aryl-Substituenten an den Stickstoffatomen des Imidazolrings eine weit größere Variation der

## Spezieller Teil

Eigenschaften erlaubt. Sie werden daher als „tunable Aryl-Alkyl-substituierte ionische Flüssigkeiten“ (TAAILs) bezeichnet. <sup>[91][92]</sup> TAAILs stellen eine hochinteressante Ligandklasse dar und dienen als Vorstufen zur Synthese von (NHC)-Metallkomplexen, die den Zugang zu potenziell funktionalisierten Wirkstoffkandidaten erlauben (Schema 8).

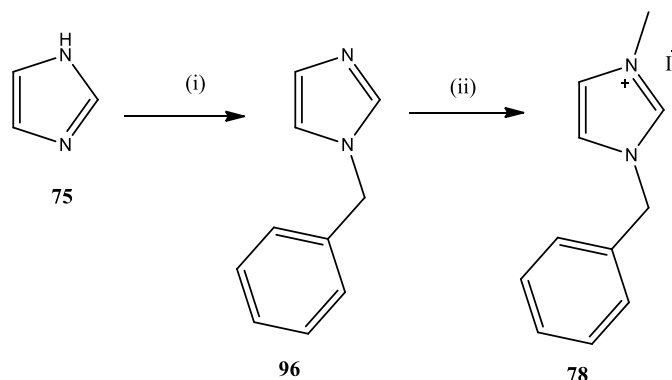


**Schema 8:** Synthese der Aryl-Alkyl-substituierten ionischen Flüssigkeiten (TAAILs) **74**. Reagenzien und Bedingungen: (i) DMF, CuI (0.2 äq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 äq.), 150°C, 48h, 80%, (ii) MeI (2 äq.), MeCN, 80°C, 16h, 100%.<sup>[93]</sup>

Arylimidazol wurde nach Literaturvorschriften durch die kupferkatalysierte *N*-Arylierung von Imidazol in einer Art C-N Ullmann-Kupplungs-Reaktion synthetisiert. Imidazol wird mit Brombenzol in DMF gelöst und mit CuI und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt und für 48 bei 150°C gerührt. <sup>[93][94][95]</sup>

### 11-3-Synthese der N-Benzylimidazoliumsalze:

Die Synthese von einfach benzylierten Imidazoliumsalzen wird analog zur Literaturvorschrift durchgeführt. Durch Alkylierung von Imidazol **75** mit Benzylbromid **79** und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base wurde das 1-Benzylimidazol **96** in sehr guter Ausbeute generiert. <sup>[96]</sup>

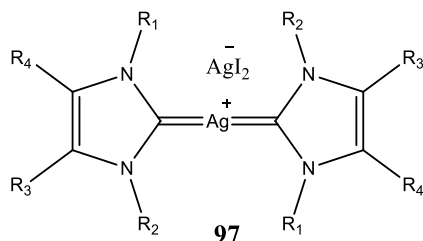


**Schema 9:** Synthese des einfach benzylierten Imidazoliumsalzes **78**. Reagenzien und Bedingungen: (i) Aceton, Benzylbromid **79** (1 äq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 äq.), 70°C, 12h, 70%; (ii) MeI (2 äq.), MeCN, 80°C, 16h, 100%.

## 12-Synthese und Charakterisierung von (NHC)-Metallkomplexen:

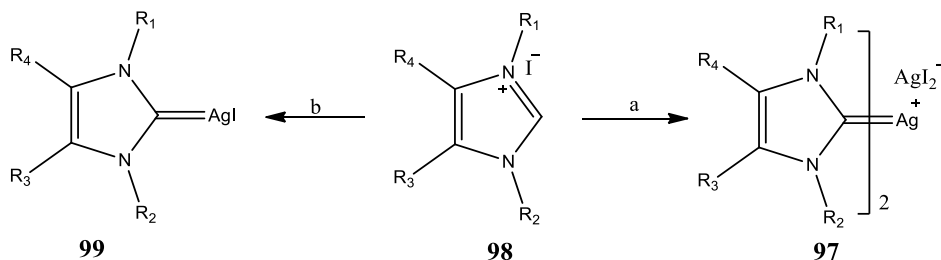
### 12-1- Synthese und Charakterisierung von (NHC)Ag(I)-Komplexen:

Es wurden verschiedene [(NHC)<sub>2</sub>Ag(I)]<sup>+</sup>[AgI<sub>2</sub>]<sup>-</sup>-Komplexe **97** synthetisiert, die sich aufgrund ihrer relativ guten Luft- und Lichtstabilität bzw. Wasserlöslichkeit sehr gut als potentielle Wirkstoffkandidaten eignen. Verbindungen mit labileren Abgangsgruppen sollten dabei eine höhere Toxizität aufweisen.



**Abb.26** : Allgemeine Strukturformel für Biscarbensilber(I)-Komplexe.

Die Biscarbensilber(I)-Komplexe **97** sind direkt ausgehend von Imidazoliumsalzen **98** ohne Verwendung einer Base zugänglich. Es wurde das jeweilige Imidazoliumsalz zusammen mit 0.5 Äquivalenten Silber(I)oxid in Dichlormethan vorgelegt und zunächst für einen Tag unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur unter aeroben Bedingungen unter Rühren inkubiert.



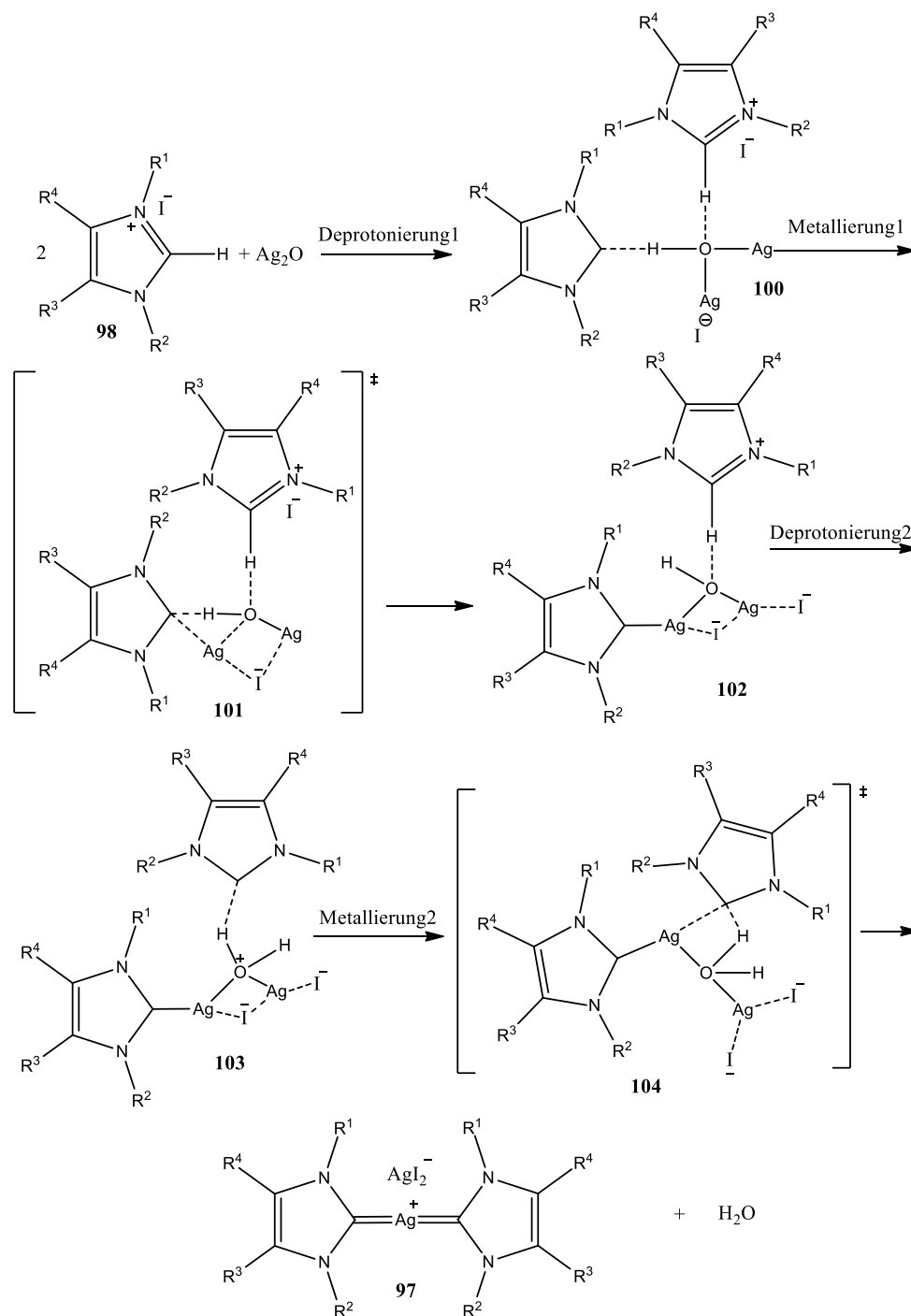
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
<b>97a</b>	Ph	Me	H	H
<b>97b</b>	PhCH <sub>2</sub>	Me	H	H
<b>97c</b>	Me	Me	3,4,5-Trimethoxyphenyl	4-Methoxyphenyl
<b>97d</b>	Et	Et	3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl	5-Chlor-4-ethoxyphenyl
<b>99a</b>	Ph	Me	H	H
<b>99b</b>	PhCH <sub>2</sub>	Me	H	H
<b>99c</b>	Me	Me	3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl	4-Methoxyphenyl
<b>99d</b>	Me	Me	3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl	3-Fluor-4-methoxyphenyl

**Schema 10:** Synthese neuer kationischer [(NHC)<sub>2</sub>Ag(I)]<sup>+</sup>[AgI<sub>2</sub>]<sup>-</sup>-Komplexe **97a-97d** sowie die [(NHC)Ag(I)iodid]-Komplexe **99a-99d**. Reagenzien und Bedingungen: (a) 0.5 äq. Ag<sub>2</sub>O, DCM, RT, 1 d, (70-78) %. (b) 1.1 äq. Ag<sub>2</sub>O, DCM, RT, 1 d, (59-60)%.

## Spezieller Teil

Auf diese Weise waren die  $[(\text{NHC})_2\text{Ag}(\text{I})]^+[\text{AgI}_2]^-$ -Komplexe **97a-97d** zugänglich. Die Monosilberhalogenidkomplexe ( $[(\text{NHC})\text{Ag}(\text{I}) \text{iodid}]$ -Komplexe) **99a-99d** sind auf dieselbe Art mit 1.1 Äquivalenten Silber(I)oxid erhältlich (Schema 10).<sup>[97]</sup>

Das verwendete Silberoxid ist in der Lage, das C<sup>2</sup>-Kohlenstoff eines Imidazoliumsalzes zu deprotonieren, während das Silber(I)ion zur C<sup>2</sup>-Metallierung als Silberkation in NHC-Komplexen dient.<sup>[125][132][133]</sup>



**Schema 11:** Der vorgeschlagene Mechanismus für die Reaktion zwischen  $\text{Ag}_2\text{O}$  und Imidazolium iodid.<sup>[132]</sup>

## Spezieller Teil

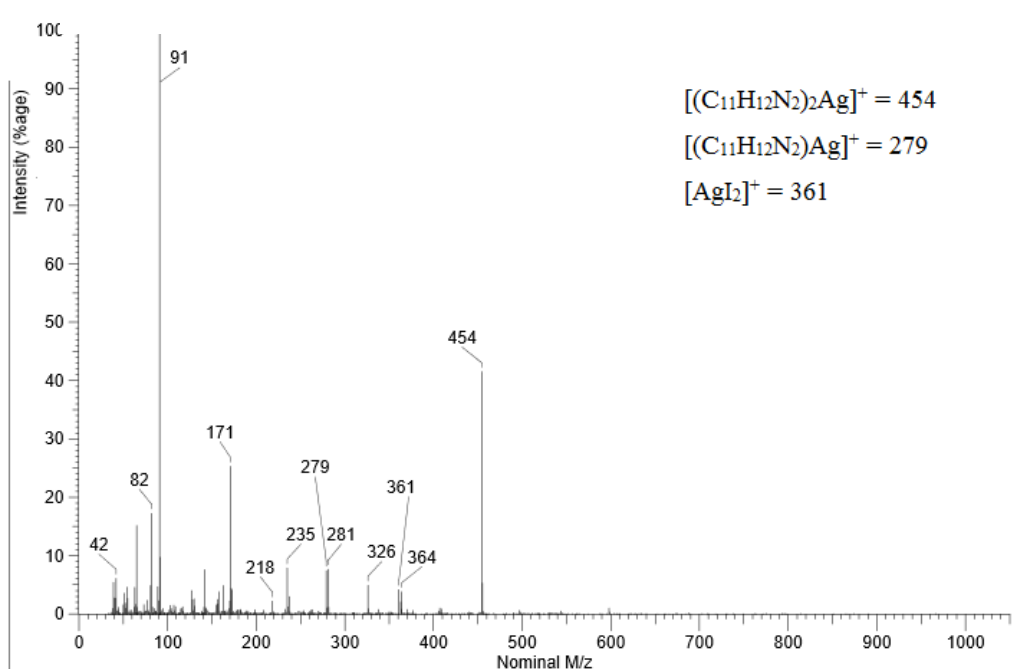
Das Rohprodukt wird mittels Kristallisation durch langsame Diffusion von Et<sub>2</sub>O in eine gesättigte Lösung von dem Komplex in DMF bei Raumtemperatur gereinigt.<sup>[21]</sup>

NMR-Spektren der (NHC)-Silberkomplexe zeigen keine Signalaufspaltung, was eine gehinderte Rotation nachweist. <sup>13</sup>C-NMR Daten der Carben-Kohlenstoffe von [(NHC)<sub>2</sub>Ag(I)]<sup>+</sup>[AgI<sub>2</sub>]<sup>-</sup>-Komplexen und die entsprechenden [(NHC)Ag(I)iodid]-Komplexe werden in Tabelle 1 aufgelistet. Für die [(NHC)<sub>2</sub>Ag(I)]<sup>+</sup>[AgI<sub>2</sub>]<sup>-</sup> Komplexen wurde Tieffeldverschiebungen bis zu 5 ppm beobachtet. Die erwartete <sup>13</sup>C- <sup>107</sup>, <sup>109</sup> Ag Kopplung wird nicht beobachtet.

Komplex	97a	97b	97c	97d	99a	99b	99c	99d
δ <sup>13</sup> C (ppm)	183.4	185.3	182.3	181.4	181.5	181.2	180.1	179.8

**Tabelle 1:** Verschiebungen der Carben-Kohlenstoffe in den <sup>13</sup>C NMR-Spektrum verschiedener [(NHC)<sub>2</sub>Ag(I)]<sup>+</sup>[AgI<sub>2</sub>]<sup>-</sup>-Komplexe und die entsprechenden Monosilberiodidkomplexe gemessen in CDCl<sub>3</sub>. Die Bis(NHC)Ag(I)-Kationen sind Tieffeld verschoben im Vergleich zu den Monosilberiodid-Komplexen.

Dass die synthetisierten Komplexe tatsächlich als [(NHC)<sub>2</sub>Ag(I)]-Komplexe vorliegen, konnte anhand der Massenspektren eindeutig belegt werden. Abbildung 27 zeigt exemplarisch das EI-Massenspektrum des Komplexes **97b**. Der Molpeak, der zu dem [(C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ag]-Kation gehört, wird bei m/z 454 beobachtet.

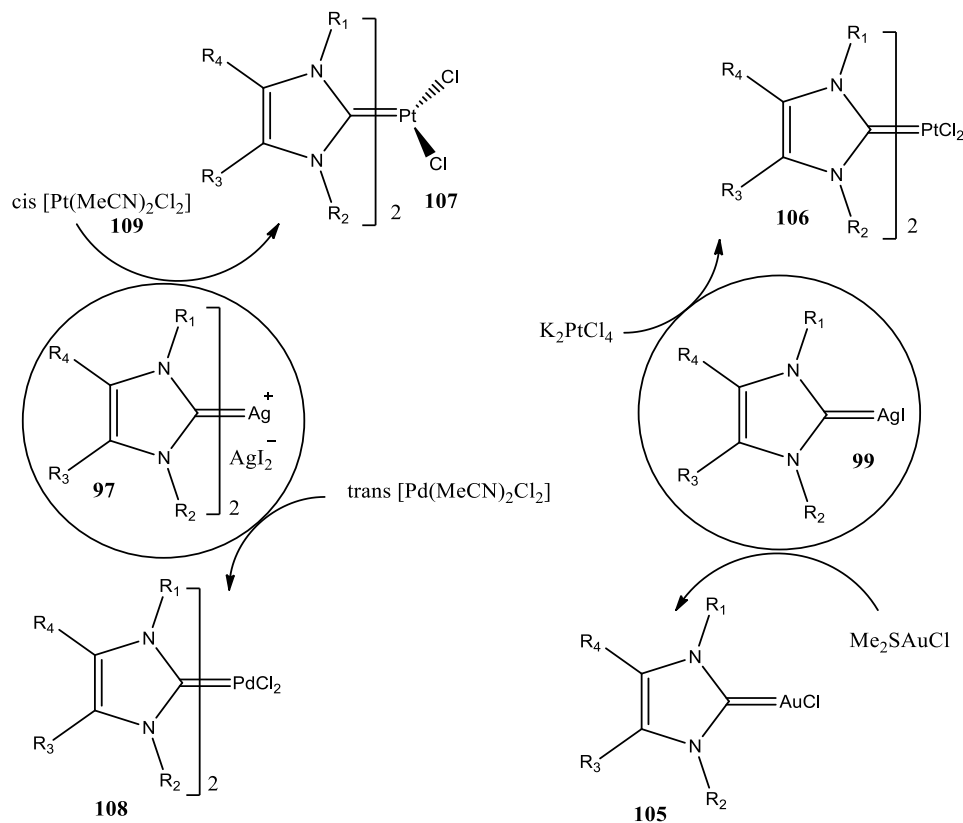


**Abb.27:** Ausschnitt aus dem Massenspektrum des [(C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ag(I)]<sup>+</sup>[AgI<sub>2</sub>]<sup>-</sup>-Komplexes **97b**.

Es ist zu vermuten, dass die synthetisierten [(NHC)<sub>2</sub>Ag(I)]<sup>+</sup>[AgI<sub>2</sub>]<sup>-</sup> Komplexe strukturell analog zu den in der Literatur beschriebenen Komplexen aufgebaut sind. Dabei handelte es

## Spezieller Teil

sich um ein kettenförmiges Polymer, alternierend mit einem  $\text{AgI}_2$  Anion und einem Biscarbenkation, indem die zwei NHC-Carbene in linearer Koordination an das Silberatom gebunden sind.<sup>[65][18][98]</sup> Aufgrund der Labilität ihrer Silber- Carben- Kohlenstoffbindung sind die (NHC)Ag(I) Komplexe ideale NHC-Transferreagenzien.



**Schema 12:** NHC-Transferreaktionen literaturbekannter Silberkomplexe.<sup>[21][22][99]</sup>

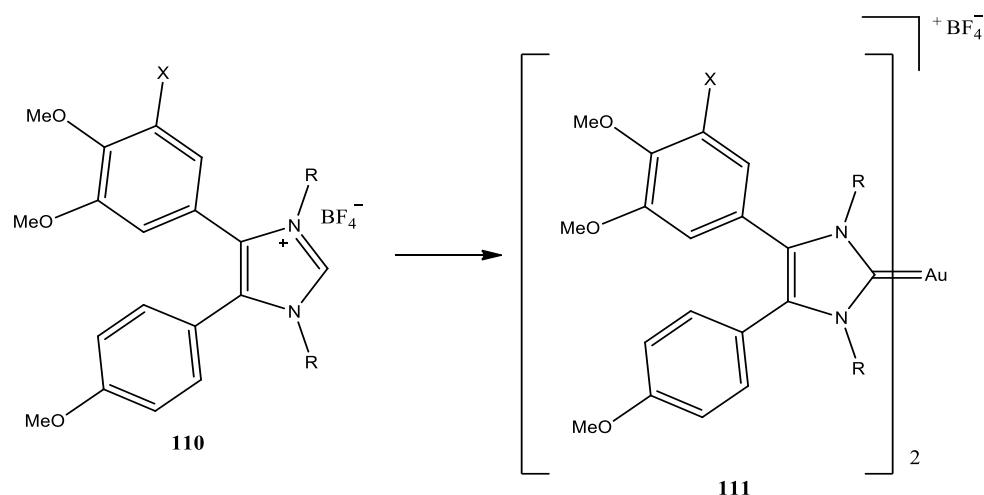
Sie ermöglichen einen einfachen Zugang zu einer breiten Variation an NHC-Übergangsmetallkomplexen von Au(I), Cu(I), Cu(II), Ni(II), Pd(II), Pt(II) Rh(I), Rh(III), Ir(I), Ir(III), Ru(II), Ru(III) und Ru(IV).<sup>[5]</sup> In Schema 12 sind einige Beispiele für NHC-Transferreaktionen mittels NHC-Silberkomplexen dargestellt.

### 12-2- Synthese und Charakterisierung von [(NHC) Au (I)Cl] und [(NHC)<sub>2</sub> Au(I)]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>-Komplexen:

Um eine Bibliothek von [(NHC)Au(I)]Cl und [(NHC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>-Komplexen zu synthetisieren, wurde ein Syntheseweg für Imidazole nach van Leusen *et al.* gewählt. Dieser stellt eine interessante Synthesestrategie dar, die sich für ein schnelles Finden von Wirkstoffkandidaten und deren Optimierung eignet. Die daraus resultierenden Verbindungen zeigen pharmakologisch relevante Grundgerüste nämlich Combretastatin A4 Analoga mit halogensubstituenten Arylresten.

## Spezieller Teil

Es besteht ein Bedarf an Verbindungen mit zusätzlichen Funktionalitäten, da über eine Halogenierung sehr oft die Aktivität von Pharmazeutika deutlich durch Veränderung der Lipophilie und/oder des Dipolmomentes verbessert wird. Die lipophilen Eigenschaften bedingen gleichzeitig die hohe Affinität zu biologischen *Targets* und damit der transzellulären Absorption und der Membrandurchlässigkeit. Daher wurde die Berechnung der Lipophilie „log*P*-Wert“ der [(NHC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>-Komplexe und [(NHC)Au(I)]Cl-Komplexe anhand eines Algorithmus, basierend auf dem Online-Programm „molinspiration“ durchgeführt. [100] Erfahrungsgemäß sollten die *N*-Ethyl Komplexe aufgrund ihrer hohen Lipophilie einen gewissen Beitrag zur Aktivität im Vergleich zu den *N*-Methyl Komplexen liefern. [101] Die methoxy- substituierten Komplexe **111a** und **111d** wurden von Herrn Dr. Bernhard Biersack schon hergestellt.



Komplex	X	R
<b>111a</b>	OMe	Me
<b>111b</b>	Cl	Me
<b>111c</b>	Br	Me
<b>111d</b>	OMe	Et
<b>111e</b>	Cl	Et
<b>111f</b>	Br	Et

**Schema 13:** Reaktionsschema zur Herstellung der [(NHC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>-Komplexe; Reagenzien und Bedingungen: Ag<sub>2</sub>O (0.5 äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 5h, dann Me<sub>2</sub>SAuCl (0.5 äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16 h, (70-86)%.<sup>[99]</sup>

Es wurde das entsprechend substituierte Imidazoliumiodid mit Natriumtetrafluorborat zum gewünschten Tetrafluorborat umgesetzt. Nach Reaktion des Imidazoliumtetrafluorborats **110** mit 0.5 äq. Silber(I)oxid Ag<sub>2</sub>O konnten über Transmetallierung des erhaltenen (NHC)<sub>2</sub>Ag(I)-Komplexes mit 0.5 Äquivalenten (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>SAuCl *in situ* die [(NHC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>-Komplexe **111** erhalten werden.



## Spezieller Teil

Um einzelne Wirkstoffkandidaten miteinander zu vergleichen, kann der  $IC_{50}$ -Wert verwendet werden. Die  $IC_{50}$  „halbmaximale inhibitorische Konzentration“ gibt die Konzentration eines Wirkstoffkandidaten an, die notwendig ist, um das Wachstum von Zellen zu 50% zu inhibieren. Das heißt, je kleiner dieser Wert ist, um so zytotoxischer ist die Substanz.<sup>[102]</sup> Die Verbindungen **111a-111f** wurden von *M. Sc. Julienne Münzner* auf ihre antitumorale Aktivität getestet und im Rahmen eines MTT-Tests die mittlere inhibitorische Konzentration ( $IC_{50}$ ) bestimmt. Die erzielten Ergebnisse wurden veröffentlicht.<sup>[99]</sup>

Zelllinien / Komplex	<b>111a</b>	<b>111b</b>	<b>111c</b>	<b>111d</b>	<b>111e</b>	<b>111f</b>
518A2	0.46 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.37 ± 0.02	0.43 ± 0.04	0.43 ± 0.04	<b>0.23 ± 0.06</b>
Panc-1	0.40 ± 0.07	<b>0.16 ± 0.01</b>	0.26 ± 0.00	0.19 ± 0.07	0.36 ± 0.04	0.18 ± 0.01
HCT-116	0.30 ± 0.02	0.11 ± 0.00	0.11 ± 0.01	0.18 ± 0.02	<b>0.07 ± 0.01</b>	0.12 ± 0.00
HT-29	0.08 ± 0.02	0.15 ± 0.01	0.13 ± 0.01	<b>0.06 ± 0.01</b>	0.10 ± 0.01	0.16 ± 0.01
MCF-7/Topo	0.18 ± 0.04	<b>0.06 ± 0.00</b>	0.15 ± 0.06	0.08 ± 0.02	<b>0.06 ± 0.01</b>	0.10 ± 0.02
MCF-7/Topo + fumitr. C	0.19 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.12 ± 0.00	0.13 ± 0.01	<b>0.08 ± 0.00</b>	0.10 ± 0.01
KB-V1/Vbl	7.7 ± 0.3	2.0 ± 0.3	3.9 ± 0.5	3.7 ± 0.2	<b>1.1 ± 0.1</b>	1.5 ± 0.0
KB-V1/Vbl + verapamil	2.9 ± 0.3	0.23 ± 0.03	0.45 ± 0.06	1.3 ± 0.1	0.22 ± 0.02	<b>0.20 ± 0.05</b>

**Tabelle 2:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von **111a-111f** in 518A2 (Hautkrebs), Panc-1 (Pankreaskarzinomzelllinie), HCT-116 (Darmkrebs), HT-29 (resistenter Darmkrebs), MCF-7/Topo (Brustkrebs; resistent, unter Selektion durch Topotecan) MCF-7/Topo + fumitr. C (Zellen wurden mit 1.2  $\mu\text{M}$  Fumitremorgin C für 24 h präinkubiert), KB-V1/Vbl (Gebärmutterhalskrebs; resistent, unter Selektion durch Vinblastin) und KB-V1/Vbl + Verapamil (Gebärmutterhalskrebs; resistent, unter Selektion durch Vinblastin mit 24  $\mu\text{M}$  Verapamil·HCl für 24 h präinkubiert) Zelllinien.<sup>[99]</sup>

Die  $IC_{50}$ -Werte in Tabelle 2 zeigen eindrucksvoll den Einfluss des halo-substituierten Liganden auf die Zunahme der Inhibitoreigenschaften, mit Ausnahme HT-29, da die Methoxy-Substitution zu einer höheren Inhibition führt. Erfolgt ein Austausch des *N*-Methyl gegen einen *N*-Ethyl ist dies mit einer Steigerung der Aktivität im Allgemeinen verbunden.<sup>[99]</sup>

Der *N*-Ethyl chlorierte-Komplex **111e** zeigte eine verbesserte antitumorale Aktivität.

Die  $IC_{50}$ -Werte in Tabelle 2 zeigen eine vergleichbare Bioaktivität und strukturelle Zusammenhänge. Dies sind Voraussetzungen für die Erstellung einer quantitativen Struktur-Wirkungsbeziehung.

## Spezieller Teil

Wie bereits im Kapitel 9 erwähnt, stellt *Molinspiration* eine weitere Möglichkeit dar, die Wirksamkeit eines neuen Wirkstoffkandidaten vorherzusagen. Dazu wurden mit Hilfe einer Molinspiration miLog usw. für alle hergestellten [(NHC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>-Komplexe berechnet. In Tabelle 3 sind die Verbindungen **111a-111f** mit ihren berechneten physiko-chemischen Eigenschaften gezeigt.

	<b>Komplex, Regel</b>	<b>111a</b>	<b>111b</b>	<b>111c</b>	<b>111d</b>	<b>111e</b>	<b>111f</b>
log p	≤5	0.946	2.584	2.846	2.45	4.088	4.35
TPSA	≤140	93.608	75.14	75.14	93.608	75.14	75.14
MW	≤500	933.833	942.671	1031.573	989.941	998.779	1087.681
nON	≤10	12	10	10	12	10	10
nOHNH	≤5	0	0	0	0	0	0
NVIOLATIONS	-	2	1	1	2	1	1
NROTOB	≤10	12	10	10	16	14	14
Volume		714.134	690.114	698.813	781.341	757.321	766.02

**Tabelle 3:** Physiko-chemische Eigenschaften der Verbindungen **111a-111f**, berechnet mit Molinspiration. miLog P = mit Molinspiration kalkulierter LogP-Wert.<sup>[100]</sup>

Halo-substituierte Komplexe weisen deutlich bessere Lipophilie-Werte als methoxy-substituierte Komplexe auf. Die berechneten miLogP-Werte dieser Komplexe liegen unterhalb von fünf und sind somit innerhalb des Bereichs nach den Lipinski-Regeln. Die in Tabelle 3 aufgeführten Ergebnisse der [(NHC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>-Komplexe **111b**, **111c**, **111e** und **111f** zeigen, dass die Lipinski-Regeln einmal nicht eingehalten werden. Gemäß Lipinski treffen für die Komplexe **111a** und **111d** nur drei der fünf Kriterien zu. Für die Komplexe **111a**, **111d**, **111e** und **111f** mit mehr als zehn rotierbaren Bindungen wird eine schlechte orale Bioverfügbarkeit erwartet.<sup>[103][104]</sup>

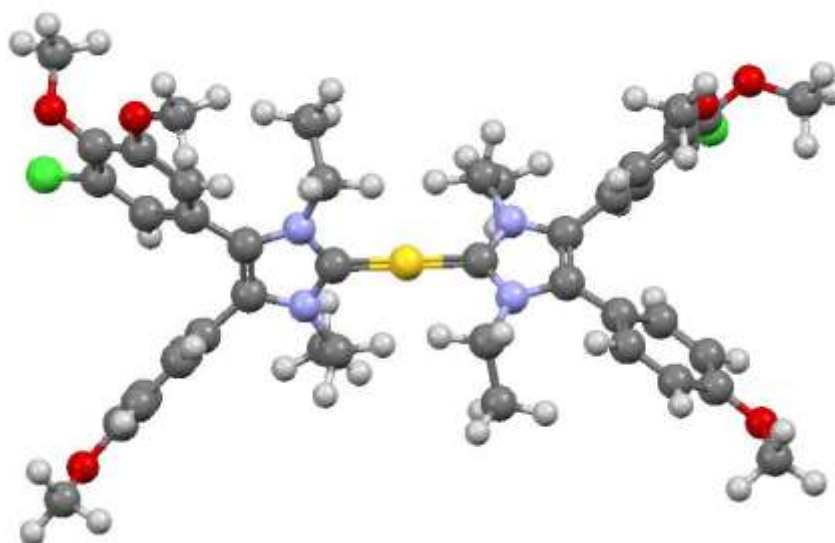
Der „*relativ bioactivity score*“ dient der Einschätzung der Bioaktivität der Wirkstoffkandidaten. Um via Molinspiration die Bioaktivität zu evaluieren, wurden deren Bioaktivität zu GPCR-Liganden, Ionenkanalmodulatoren, Proteinkinaseinhibitoren, Kernrezeptor-Liganden, Proteaseinhibitoren und Enzyminhibitoren berechnet.

	<b>111b</b>	<b>111c</b>	<b>111a</b>		<b>111e</b>	<b>111f</b>	<b>111d</b>
GPCR ligand	-1.11 >	-1.15 >	-1.40		-1.82 >	-1.85 >	-2.19
Ion channel modulator	-2.18 >	-2.19 >	-2.54		-3.04 >	-3.05 >	-3.28
Kinase inhibitor	-1.51 >	-1.57 >	-1.92		-2.40 >	-2.46 >	-2.82
Nuclear receptor ligand	-1.69 >	-1.76 >	-2.13		-2.62 >	-2.69 >	-3.04
Protease inhibitor	-0.88 <	-0.87 >	-1.05		-1.44 <	-1.43 >	-1.70
Enzyme inhibitor	-1.48 <	-1.47 >	-1.81		-2.26 <	-2.25 >	-2.66

**Tabelle 4:** Übersicht über das Ergebnis der Berechnung der Bioaktivität für die Komplexe (**111a-111f**) via Molinspiration.<sup>[100]</sup>

Die chlorierten  $[(\text{NHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+$ -Komplexe **111b** und **111e** zeigen relativ die höchste Bioaktivität im Vergleich zu den Komplexen **111c**, **111a** und **111d**, **111f**, in der Reihenfolge „**111b** > **111c** > **111a** // **111e** > **111f** > **111d**“.

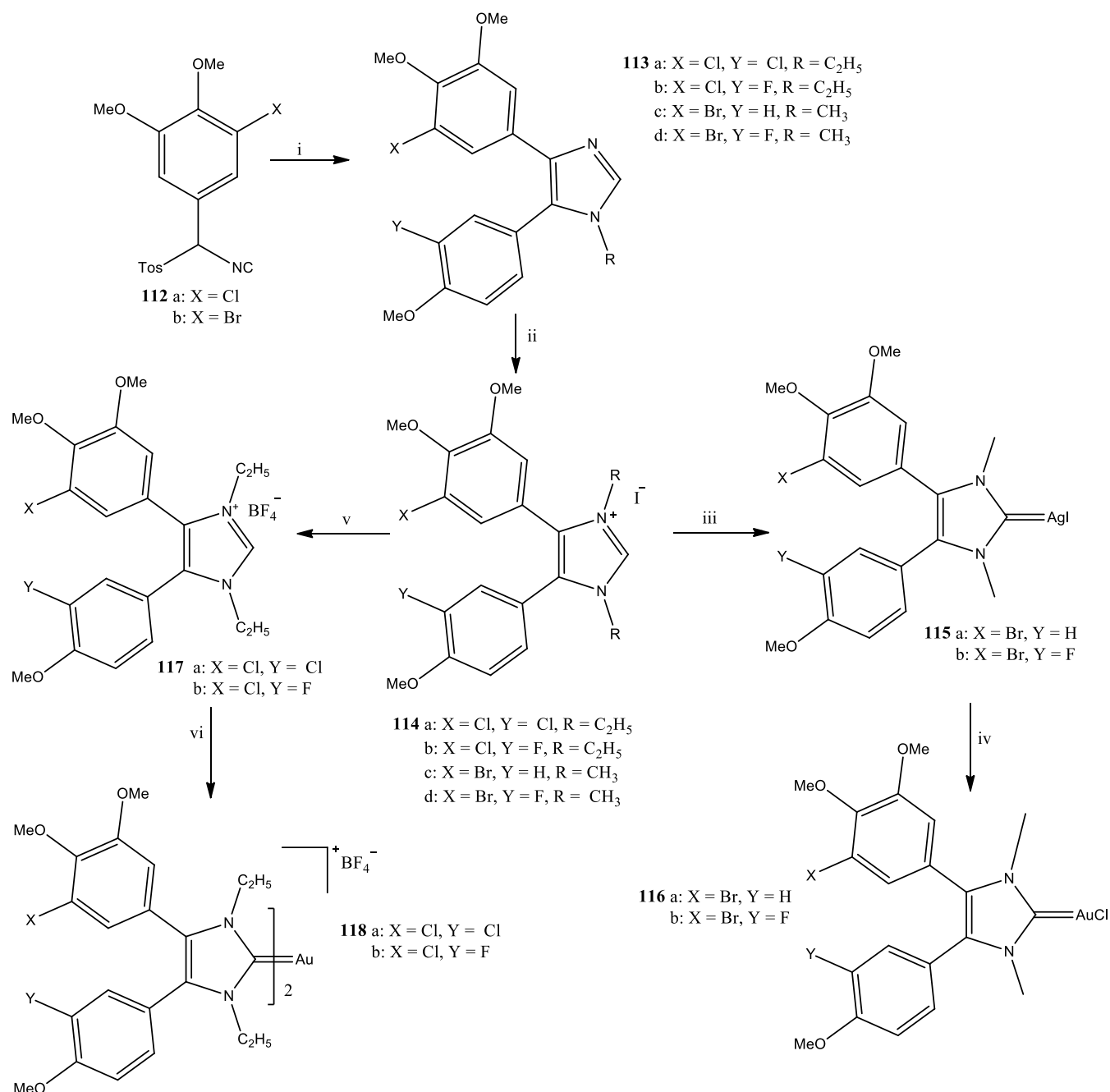
Die innerhalb dieser Arbeit synthetisierten  $[(\text{NHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+[\text{BF}_4]^-$ -Komplexe konnten röntgenkristallografisch nicht untersucht werden. Es ist zu vermuten, dass sie strukturell analog zu den in der Literatur beschriebenen Komplexen aus nahezu linearen C-Au-C Einheiten aufgebaut sind. Die beiden heterocyclischen Ringe bilden miteinander einen Torsionswinkel. Mit Hilfe des Computerprogramms Molinspiration kann die 3-D-Molekülstruktur vorhergesagt werden. Für die generierte 3-D-Molekülstruktur des Komplexes **111e** wurde ein Torsionswinkel von  $76.28^\circ$  und ein C-Au-C Winkel von  $179.89^\circ$  berechnet, die im üblichen Bereich für  $[(\text{NHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+[\text{BF}_4]^-$ -Komplexe liegen.<sup>[74][105]</sup>



**Abb. 28 :** Mit Molinspiration berechnete Struktur des Komplexes (**111e**).

### 12-3-Fluor substituierte *N*-heterocyclische Carben-Au(I) Komplexe:

Zusätzlich wurden auch Komplexe hergestellt, die das Substitutionsmuster von Combretastatin A4 tragen. In dem folgenden Schema sind die zusätzlich synthetisierten fluorsubstituierten Komplexe dargestellt (Schema 14).



**Schema 14:** Halosubstituierte Combretastatin A4 Derivate. Reagenzien und Bedingungen: (i) Arylaldehyd, 5 äq. Methylamin oder Ethylamin, katalytische Menge an Essigsäure, absolutes Ethanol, 150°C, 2 h, dann 1 äq. TosMIC-Vorstufe **112a** oder **112b**, 9 äq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 150°C, 6 h, (75-77) %; (ii) MeI oder EtI (2 äq.), MeCN, 80°C, 16h, 100%. (iii) Ag<sub>2</sub>O (1 äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (RT), 24h, **115a** 61%, **115b** 65 %; (iv) ClAu(SMe<sub>2</sub>), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16 h, **116a** 80%, **116b** 78 %. (v) NaBF<sub>4</sub>, acetone, RT, 24 h; 100% (vi) Ag<sub>2</sub>O (0.5 äq.), (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH), RT, 5 h, dann AuCl(SMe<sub>2</sub>) (0.5 äq), RT, 16 h, **118a** 82%, **118b** 78%.

In Tabelle 5 sind die Verbindungen **116a**, **116b**, **118a** und **118b** mit ihren berechneten physiko-chemischen Eigenschaften und ihrer Bioaktivität aufgezeigt.

Komplex	physiko-chemische Eigenschaften			<i>Molinspiration bioactivity score</i>					
	LogP	MW	n violation	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI
<b>116a</b>	4.737	649.723	1	-0.17	<b>-0.31</b>	-0.01	-0.20	-0.26	-0.06
<b>116b</b>	4.464	667.713	1	<b>-0.13</b>	-0.35	<b>0.05</b>	<b>-0.15</b>	<b>-0.25</b>	<b>-0.05</b>
<b>118a</b>	5.3	1067.669	2	-2.23	<b>-3.35</b>	-2.82	-3.03	-1.79	-2.70
<b>118b</b>	4.271	1034.759	1	<b>-2.21</b>	-3.36	<b>-2.80</b>	<b>-3.00</b>	<b>-1.77</b>	-2.70

**Tabelle 5:** Übersicht über die physiko-chemischen Eigenschaften und der Bioaktivität für die Komplexe **116a**, **116b**, **118a** und **118b**, berechnet mit Molinspiration. Die relativ größten Bioaktivitäten sind rot markiert.

Die Fluorokomplexe **118b** und **116b** zeigen relativ die höchste Bioaktivität im Vergleich zu den Komplexen **118a** und **116a** in der Reihenfolge „**118b** > **118a** // **116b** > **116a**“. Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass mit den fluorsubstituierten [(NHC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>- und [(NHC)Au(I)]Cl-Komplexen **118b** und **116b** hohe Aktivitäten erwartet werden können.

Es wurden die Komplexe **116a**, **116b**, **118a** und **118b** von *M.sc. Julienne Münzner* auf deren antitumorale Aktivität hin getestet. Hierzu wurden humane Melanomzellen (518A2), Vinblastin-resistente Zervixkarzinom-Zellen (KB-V1/Vbl), Topotecan-resistente Brustkrebszellen (MCF-7/Topo) sowie Pankreaskarzinomzellen (Panc-1) verwendet und im Rahmen eines MTT-Tests die mittlere inhibitorische Konzentration (*IC*<sub>50</sub>) bestimmt. Tabelle 6 zeigt die inhibitorischen Konzentrationen der Verbindungen **116a**, **116b**, **118a** und **118b**.

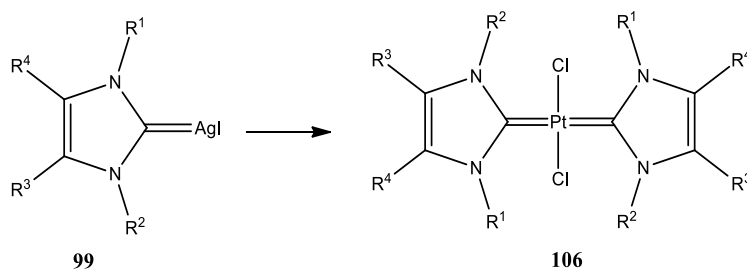
Zelllinie /Komplex	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo	Panc-1	518A2
<b>116a</b>	23.62 ± 1.2	1.97 ± 0.71	1.55 ± 0.49	3.44 ± 0.29
<b>116b</b>	<b>23.30 ± 2.00</b>	<b>1.56 ± 0.13</b>	<b>1.00 ± 0.09</b>	<b>2.68 ± 0.27</b>
<b>118a</b>	7.53 ± 0.88	0.38 ± 0.03	0.37 ± 0.00	0.36 ± 0.07
<b>118b</b>	<b>3.88±0.1</b>	<b>0.19 ± 0.01</b>	<b>0.20 ± 0.00</b>	<b>0.30 ± 0.09</b>

**Tabelle 6:** Inhibitorische Konzentrationen *IC*<sub>50</sub> in µM der Komplexe (**116a**, **116b**, **118a** und **118b**) in KB-V1/Vbl, MCF-7/Topo, Panc-1 und 518A2 Zelllinien.

Es zeigte sich erwartungsgemäß, dass die Kombination von Fluor- und (Chlor- oder Brom-) Substituenten in den [(NHC)Au (I)Cl] bzw. [(NHC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>-Komplexen eine verbesserte antitumorale Wirkung aufweisen, da die Komplexe **118b** und **116b** im Vergleich zu den Komplexen **118a** und **116a** zusätzliche Fluorsubstituenten enthalten.

## 12-4- Synthese und Charakterisierung von *trans*-[(NHC)<sub>2</sub>Pt(II)Cl<sub>2</sub>]-Komplexen:

Gold und Platin zeigen eine größere Pauling-Elektro negativität ( $PEN^{Au} = 2.4$ ,  $PEN^{Pt} = 2.2$ ) im Vergleich zu Silber ( $PEN^{Ag} = 1.93$ ). Daraus resultiert eine energetisch günstigere und festere Bindung zwischen Carben und Au Metall bzw. Pt Metall. Die [(NHC)Ag(I)iodid]-Komplexe wurden zu den entsprechenden *trans*-[(NHC)<sub>2</sub>Pt(II)Cl<sub>2</sub>]-Komplexen transmetalliert und konnten als weiße Feststoffe isoliert werden (Schema 15).



Komplex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>99e</b>	Me	Me	3,4,5-Trimethoxyphenyl	4-Methoxyphenyl
<b>106a</b>	Ph	Me	H	H
<b>106b</b>	PhCH <sub>2</sub>	Me	H	H
<b>106c</b>	Me	Me	3,4,5-Trimethoxyphenyl	4-Methoxyphenyl

**Schema15:** Reaktionsschema zur Herstellung der *trans*-Biscarbenplatinum(II)-Komplexe durch Transmetallierung. Reagenzien und Bedingungen: DCM, K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> (0.5 äq.), 24h, (70-83)%.

Die Strukturen der *trans*-[(NHC)<sub>2</sub>Pt(II)Cl<sub>2</sub>]-Komplexe **106** konnten durch <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR-, Massen- und IR-Spektren bestätigt werden. <sup>13</sup>C-Spektren der Komplexe **106a-106c** zeigten, dass die Carbenkohlenstoff-Signale bei 167.6 ppm hochfeldverschoben wurden. Diese Beobachtung stimmt mit den spektroskopischen Werten in der Literatur überein.<sup>[22]</sup> Die EI-Massenspektren zeigten die erwarteten Molpeaks von **106a** und **106b** Komplexen (Abb. 29).

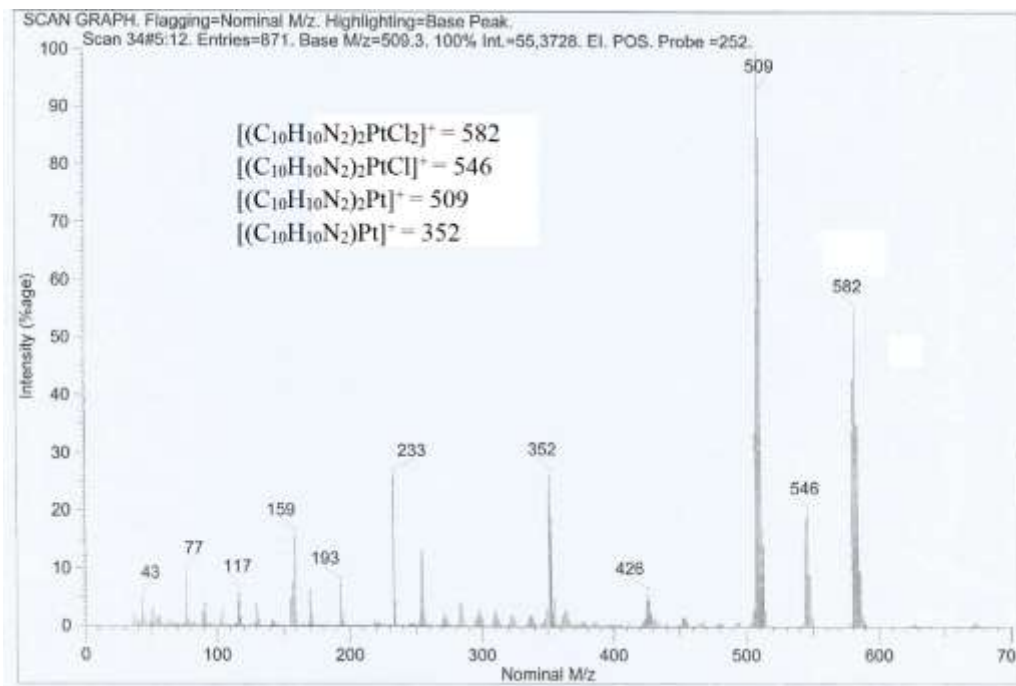


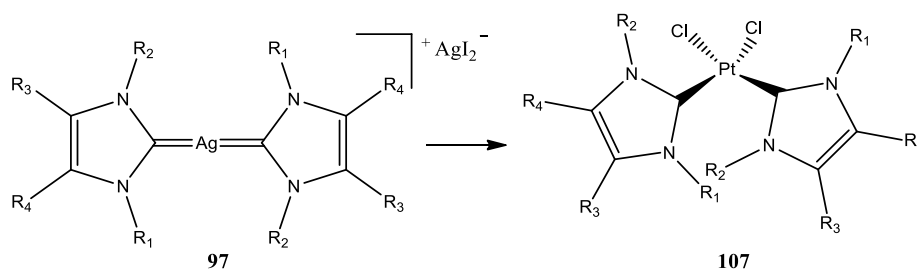
Abb. 29 : Das Massenspektrum des *trans*-Biscarbenplatinum(II)-Komplexes (**106a**).

Es ist zu vermuten, dass analog zu den in der Literatur beschriebenen Komplexen die *trans*-[(NHC)<sub>2</sub>Pt(II)Cl<sub>2</sub>]-Komplexe ein quadratisch planar umgebenes Platinatom und eine nahezu lineare Cl-Pt-Cl Achse mit einem Winkel von 179.1° zeigen. [22]

## 12-5- Synthese und Charakterisierung von *cis*-[(NHC)<sub>2</sub>Pt(II)Cl<sub>2</sub>]-Komplexen:

Die Synthese der *cis*-[(NHC)<sub>2</sub>Pt(II)Cl<sub>2</sub>]-Komplexe wurde über die Methode der [(NHC)<sub>2</sub>Ag(I)]<sup>+</sup>[AgI<sub>2</sub>]<sup>-</sup>-Komplex vermittelten Transmetallierung durchgeführt. Bei der Umsetzung des [(NHC)<sub>2</sub>Ag(I)]<sup>+</sup>[AgI<sub>2</sub>]<sup>-</sup>-Komplexes **97** mit *cis*-Bisacetonitril-dichloroplatin(II) **109** bei 55° C in Dichlormethan zeigte das Ausfallen von Silberiodid das Entstehen des Komplexes **107** an. Nach 24 Stunden ist die Reaktion beendet. Die Reaktionslösung wurde filtriert, das Filtrat eingedunstet, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und das Produkt mit Et<sub>2</sub>O ausgefällt. Es konnte mittels NMR-Spektroskopie das Entstehen der *cis*-konfigurierten [(NHC)<sub>2</sub>Pt(II)Cl<sub>2</sub>]-Komplexe **107a** und **107b** nachgewiesen werden.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnte ein erster Hinweis auf die *cis*-Konfiguration anhand einer starken Aufspaltung für die Protonen der *N*-CH<sub>3</sub> Gruppe gefunden werden.



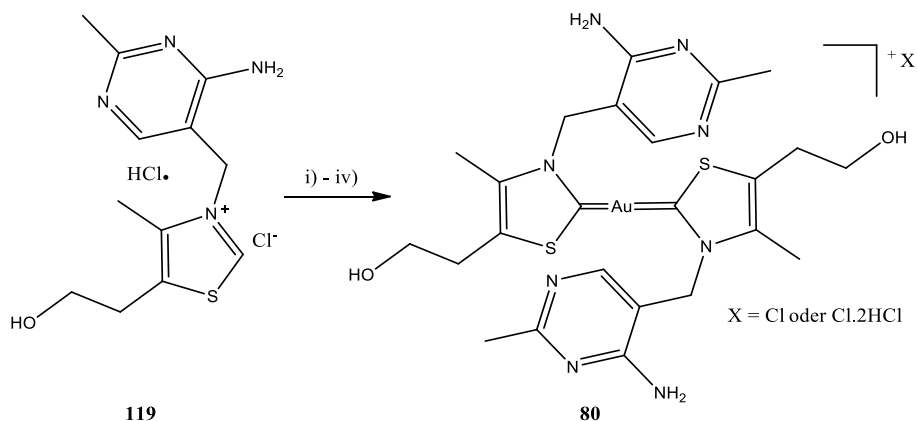
Komplex	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
<b>107a</b>	Ph	Me	H	H
<b>107b</b>	Me	Me	3,4,5-Trimethoxyphenyl	4-Methoxyphenyl

**Schema 16:** Synthese von *cis*-Biscarbenplatinium(II)-Komplexen. Reagenzien und Bedingungen: Für **107a**: **97a**, *cis*-[Pt(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] **109**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 55 °C, 24 h, 60%. Für **107b**: **97c**, *cis*-[Pt(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] **109**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 55 °C, 24 h, 58 %.

Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum kann die Bildung des *cis*-Platin-Komplexes anhand des Signals bei 160.3 ppm beobachtet werden. Diese befanden sich im typischen Bereich für *cis*-konfigurierte [(NHC)<sub>2</sub>Pt(II)Cl<sub>2</sub>]-Komplexe. [21]

### 12-6-Synthese von Bisthiaminylyliden-Au(I)-chlorid:

Thiaminchlorid-Hydrochlorid **119** liegt als bereits *N*-alkyliertes Thiazoliumsalz vor. Zur Variation vom Heterozyklus wurde auch der Thiazolbiscarbengold(I)-Komplex **80** durch eine Eintopfreaktion hergestellt. Die Verbindung **80** konnte sowohl analog der Vorschrift für den Biscarbengold(I)-Komplex bei einer Umsetzung von **119** mit 0.75 Äquivalenten Silber(I)oxid Ag<sub>2</sub>O in einem Methanol/DCM-Gemisch (1:2) für fünf Stunden, nachfolgender Umsetzung mit [(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>SAuCl] ohne Verwendung von Schutzgruppen in guter Ausbeute synthetisiert werden (Schema 17).

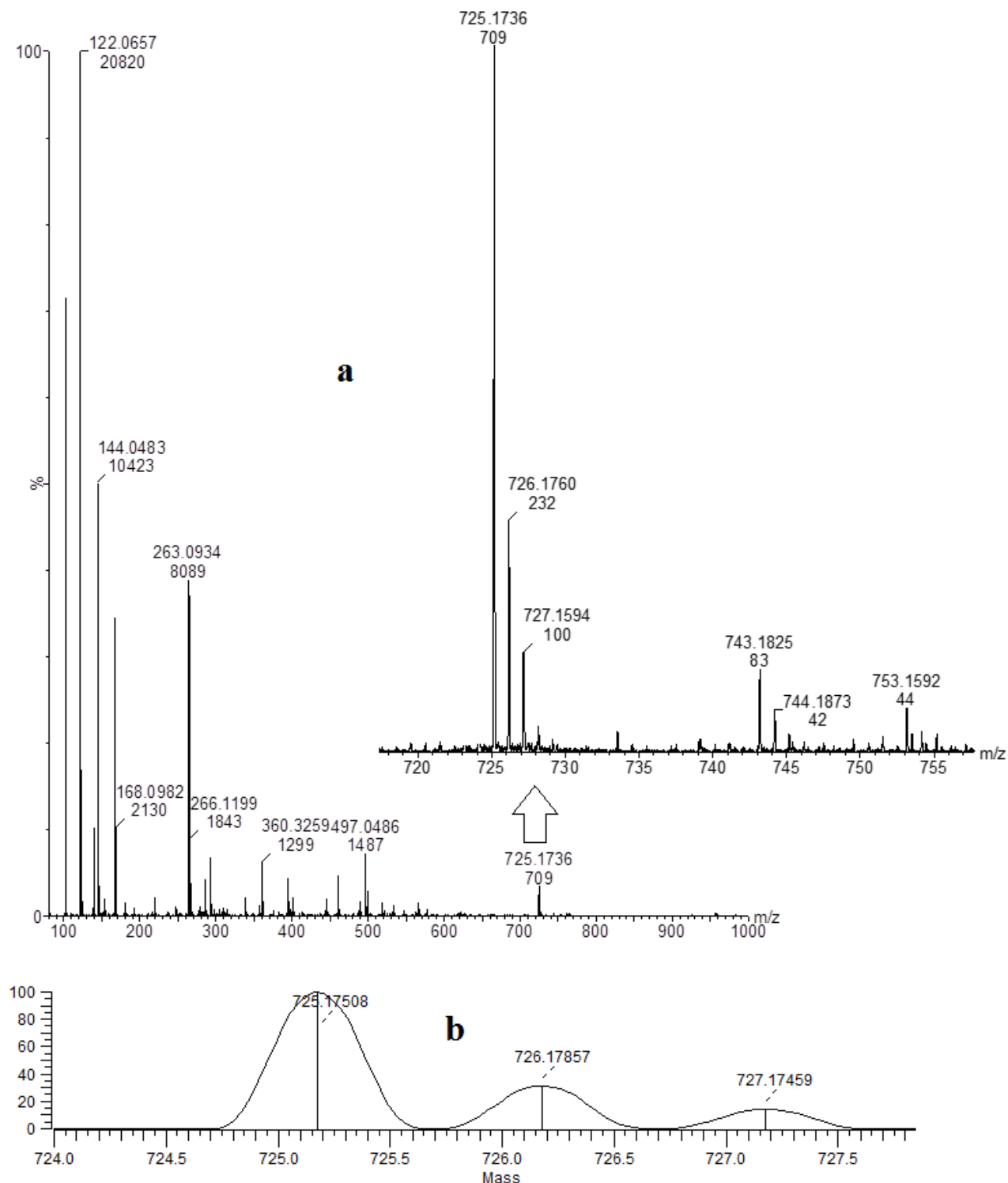


**Schema 17:** Syntheschema von **80**. Reagenzien und Bedingungen: i) MeOH 15 ml/ 50mg **119**, 5 min rühren. ii) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30 ml. iii) Ag<sub>2</sub>O (0.75 äq.), RT, 5h. iv) AuCl (SMe<sub>2</sub>) (0.5 äq.), RT, 24h, 75%.



## Spezieller Teil

Es ist anzumerken, dass die Struktur des Thiaminkations  $[(NSHC)_2Au(I)]^+$  anhand der hochauflösenden Massenspektrometrie belegt wurde (Abb. 30).

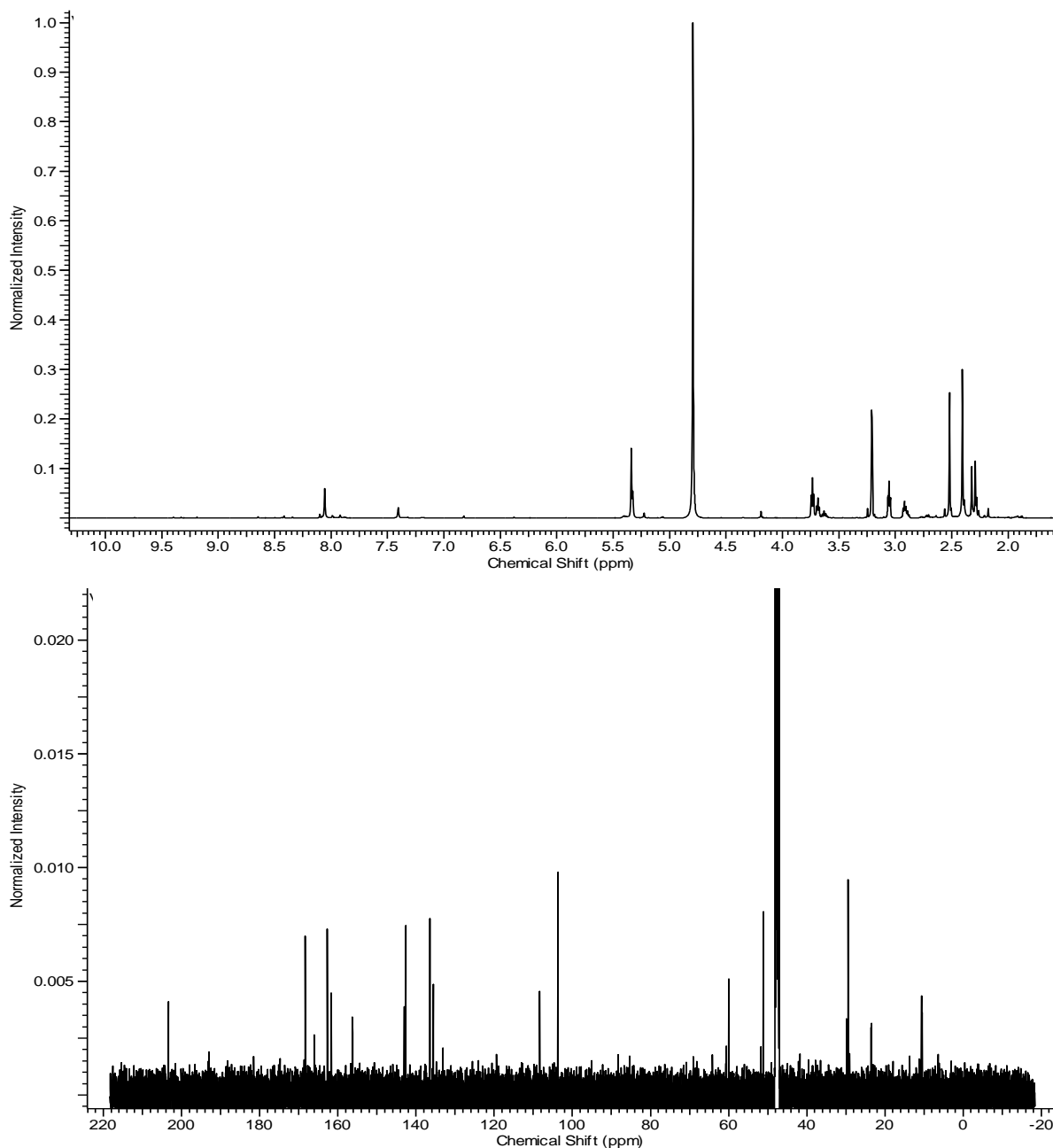


**Abb. 30** : Gemessenes Isotopenmuster vom Komplex **80** in Methanol **a** und berechnetes Isotopenmuster für  $[(C_{12}H_{16}N_4OS)_2Au]^+$  **b**.

Bislang war es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **80** zu erhalten.

## Spezieller Teil

Die Signale im Massenspektrum zeigen jedoch eindeutig die Bildung eines  $[(\text{NSHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+$ -Komplexes (Abb. 30). Im Rahmen der üblichen Abweichungen entspricht das Signal von  $m/z$  743.1825 dem  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ . Auch die Signale der Isotopen entsprechen dem erwarteten Muster. In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren verschwindet das SCHN-Signal des Salzes bei 9.8 ppm vollständig. Auch in dem  $^{13}\text{C}$ -NMR von Komplex **80** ist ein Carben charakteristisches Signal zu erkennen, dass aufgrund des elektronenreicheren Thiazolylden weiter tieffeldverschoben bei 203.4 ppm ist.

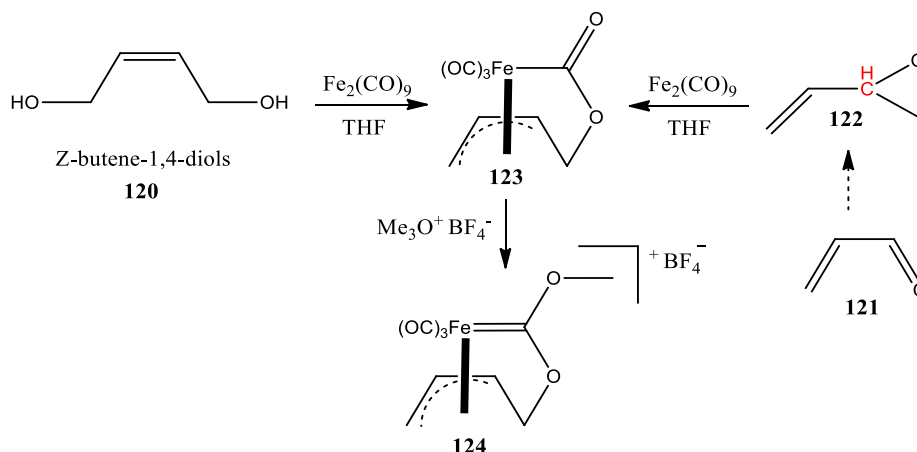


**Abb. 31:** In dem  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren von **80** in  $\text{MeOD}_4$  bei 500 MHz zeigen sich zwei Sätze von Signalen. Möglich ist, dass die Energiebarriere der Rotation des Liganden um die Au-Carben-Bindung ungewöhnlich hoch ist.

Im den  $^1\text{H}$ -NMR und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum liegen zwei Signalsätze für Komplex **80** vor. Für den Komplex **80** ist die Rotationsbarriere um die Au-C Bindung so hoch, dass in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren eine Signalverdopplung zu beobachten ist. Die NMR-Spektren zeigen, dass der Komplex in  $\text{MeOD}_4$  über Wochen keine Veränderungen aufweist. Interessant ist, dass die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen für  $\text{C}^2$  und  $\text{C}^6'$  Atome des Thiamins in dem Ionisationszustand sehr empfindlich sind.<sup>[106]</sup> Das unsubstituiertes Kohlenstoff  $\text{C}^6'$  im Pyrimidin-Ring des Cofaktor-Metallkomplexes **80** war sensitiv in  $^{13}\text{C}$  NMR und erscheint bei 156 ppm um etwa 10 ppm tieffeldverschoben im Vergleich zu Thiaminchlorid-Hydrochlorid **119** ( $\delta = 146.12$ )<sup>[106]</sup>. Der Komplex **80** hatte keine Wirkung auf HCT-116 wt und HT-29 Zellen „,  $IC_{50} > 100$ “.

### 13- Versuche zur Darstellung eines Eisen (II)-( $\eta^3$ -allyl)-Carbenkomplexes:

Eisencarbenkomplexe mit organischen Liganden finden Anwendungen in der organischen Synthese.<sup>[107][108]</sup> Zum Vergleich mit den elektronenreichen (NHC)-Metall-Komplexen sollten die stärker elektrophilen Eisen(II)( $\eta^3$ -allyl)-Carbenkomplexe **124** vom Fischer-Typ mit bioaktiver Ligandenperipherie vom antimittotischen Chalkon im Konjugat **83** abgeleitet werden. Die Chemie solcher Komplexe wurde von Schobert *et al.* bereits früher studiert. Über deren biologische Eigenschaften ist zurzeit wenig bekannt.<sup>[109]</sup> Sie sind generell luftstabil, gut löslich in protischen Solvenzien und durch Meerwein Methylierung der neutralen Ferralactone **123** erhältlich, die sich nach Aumann und Ley einfach aus Vinyloxiranen **122** oder But-2-endiolen-1,4 **120** und  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  **84** darstellen lassen.<sup>[108][110][111]</sup>

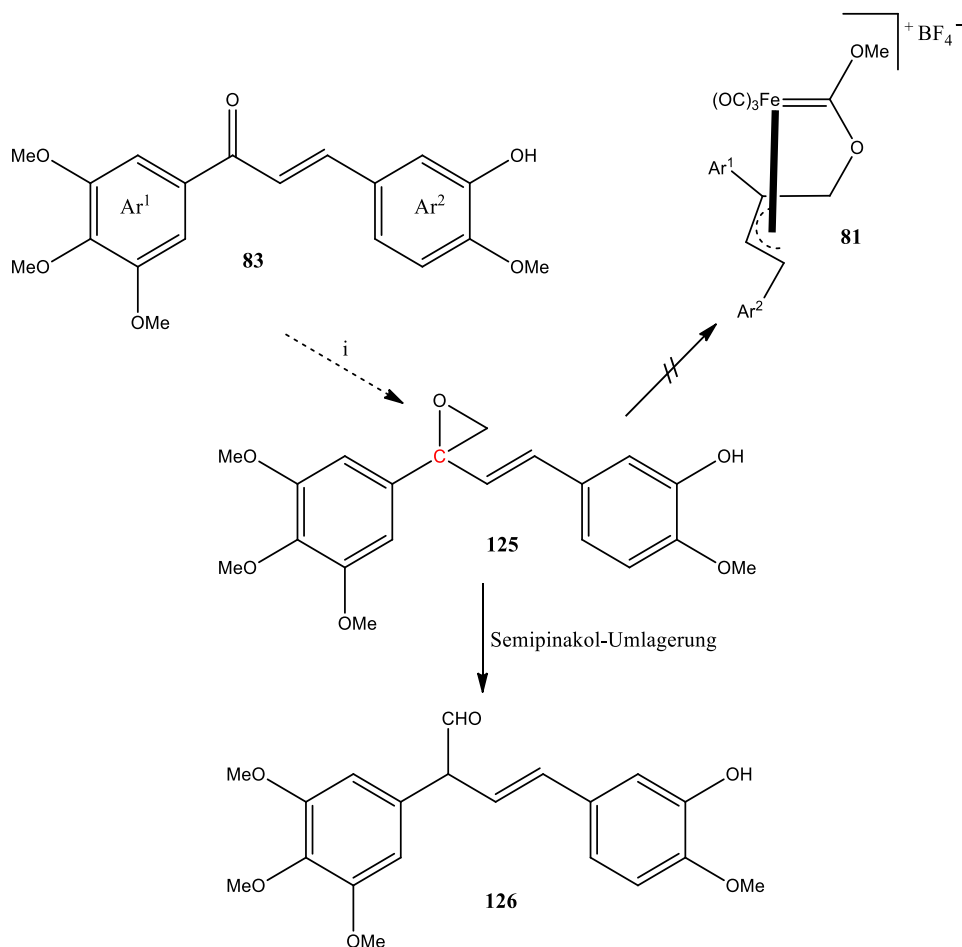


**Schema 18:** Bildung des  $\pi$ -Allyltricarbonyleisen Lacton- und Eisen(II)( $\eta^3$ -allyl)-Carbenkomplexes.

Im Fall der Komplexe **123** und **124** wurde keine Wachstumsinhibierung nachgewiesen ( $IC_{50} > 100$ ). Als Grund dafür könnten die schlechte Wasserlöslichkeit von **123** und die gute

sterische Abschirmung der Metallzentren durch die drei Carbonyle des Eisens sein. Die neutralen Ferralactone lassen sich ausgehend von Ketonen synthetisieren. Dazu sollte das Chalkon **83** in Anwesenheit von Schwefel-Yliden **86**, *in situ* durch Deprotonierung von Trimethylsulfoniumbromid mit starken Basen hergestellt werden und mittels Corey-Chaykovsky Epoxidierung in die Epoxide **125** überführt werden. <sup>[112]</sup>

Durch Aldolkondensation sind Chalkone unter basischen Bedingungen erhältlich. Das Chalkon (E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on **83** wurde durch Reaktion von Isovanillin und 3,4,5-Trimethoxyacetophenon in Methanol unter basischen Bedingungen in 60 % Ausbeute erhalten. <sup>[113]</sup>



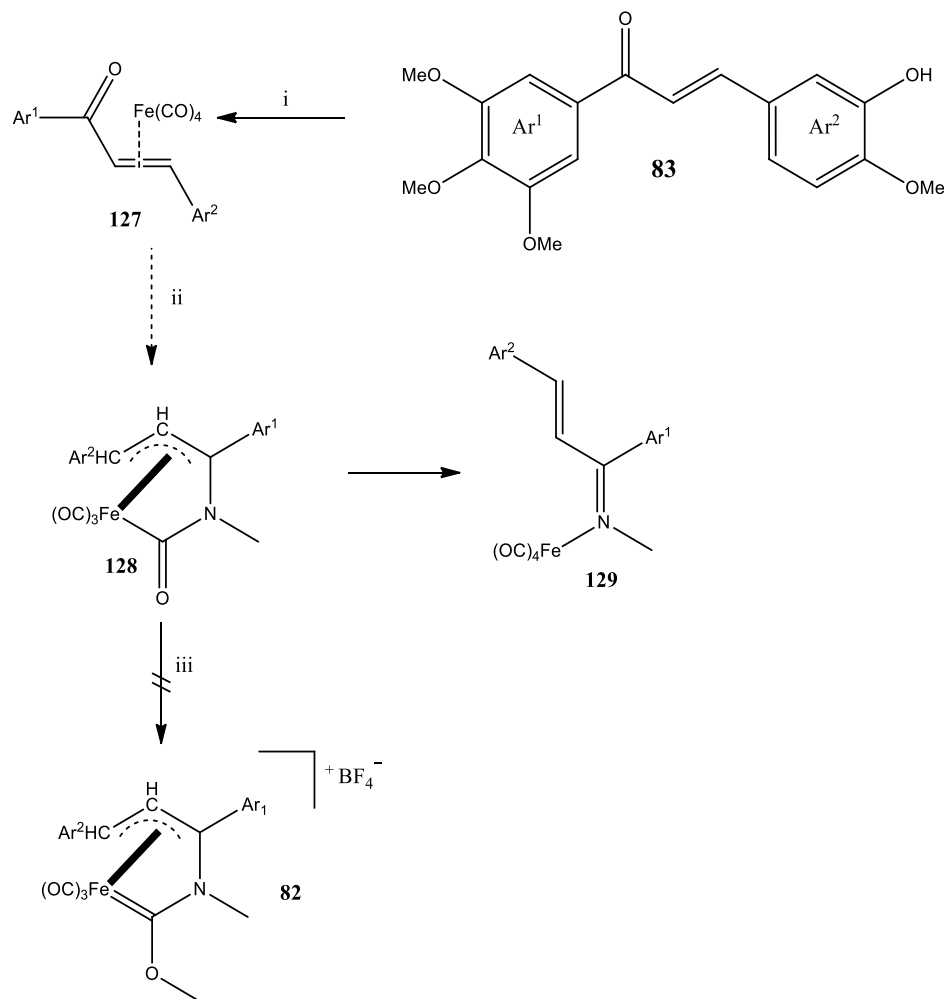
**Schema 19:** Versuche zur Synthese von neuen metallacyclischen ( $\eta^3$ -Allyl)eisen(II)-carbenkomplexen. Reagenzien und Bedingungen: (i) Trimethylsulfonium Bromid 1.6 äq.,  $K_2CO_3$  6 äq.,  $H_2O$ ,  $H_3CCN$ , Chalkon **83** in  $H_3CCN$ , 2h,  $60^\circ C$  80%.

In der Literatur wurden bereits Umlagerungsprozesse solcher Epoxide während der Corey-Chaykovsky Epoxidierung beschrieben. So beobachten Li *et al.* eine Epoxid-Umlagerung von Vinyl-Epoxidverbindungen „unter milden sauren Bedingungen“ zu thermodynamisch

stabilen Aldehyd. <sup>[114]</sup> Hierfür wurde das Umlagerungsprodukt **126** durch Analysen, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR und MS eindeutig identifiziert.

## 14- Versuche zur Darstellung eines ( $\eta^3$ Allyl)aminoxoeisencarbenkomplexes:

Von Rybinskaya stammt ein interessanter direkter Weg zur Umwandlung von Chalkonen zu Ferralactamen mit kleinerem Metllacyclus. <sup>[115][116]</sup>



**Schema 20:** Versuche zur Synthese von Rybinskaya Ferralactam-Komplexen. Reagenzien und Bedingungen: (i) **83**,  $Fe_2(CO)_9$ , Toluene, 40° C, 1h. (ii) **127**,  $BF_3 \cdot (Et_2O)$ , -78° C, 10 Min., dann  $MeNH_2$ , -78° C, 10 Min. (iii) **128**,  $Me_3O^+BF_4^-$ , -78° C  $\rightarrow$  RT.

Die Literaturrecherche zeigt, dass sich der Allylcarbamoylkomplex **128** unter Komplexierung der  $\eta^2$ - Olefine in Gegenwart von organischen Lösungsmitteln in das  $\eta^1$  (N)-Isomer **129** umlagert und umgekehrt. <sup>[117]</sup>

Zur Überprüfung, inwieweit sich der von Rybinskaya *et al.* entdeckte Chelat  $\eta^3$ -Allylcarbamoyl-Komplex zum *Design* neuartiger anionischer stabiler Carbenkomplexe

## Spezieller Teil

eignet, wurde die Alkylierung der Acylgruppe Fe-CO- von **128** mit Meerweinsalz durchgeführt. Es konnte jedoch kein neues Carben dargestellt werden, da sich der Komplex unter Bildung des Edukts 3,4,5-Trimethoxyacetophenon zersetzt. Hierfür wurde das Edukt 3,4,5-Trimethoxyacetophenon durch Analysen ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR und MS) eindeutig identifiziert.

## 15-Zusammenfassung und Ausblick:

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden neue zytotoxische *N*-heterozyklische Carben-Metallkomplexen von Silber, Gold und Platin als neue potentielle Wirkstoffkandidaten zur Überprüfung an verschiedenen Tumorzelllinien hergestellt.

Die starken  $\sigma$ -Donor- und schwachen  $\pi$ -Rückbindungseigenschaften der (NHC)-Metallkomplexe führten zur Entwicklung neuer Wirkstoffkandidaten mit hoher chemischer Stabilität und biologischer Aktivität, deren zytotoxische Wirkung auf Hemmung von aktiven TrxR und GR-Systemen beruhen könnte. Als Ligandenvorstufe wurden Imidazoliumsalze ausgewählt, die in ihrer Struktur der Naturstoff-Modellverbindung Combretastatin A4 **71**, Arylimidazoliumsalz **74** und Benzylimidazoliumsalz **78** ähneln (Schema 4). Die Arylimidazole wurden mit Hilfe von Kupfer(I)-iodid Katalyse ausgehend von Imidazol und Brombenzol hergestellt. *N*-Benzylimidazol wurde mittels Kaliumcarbonat als Base ausgehend von Imidazol und Benzylbromid dargestellt. Die Synthese von 4,5-Diarylimidazol-Derivaten erfolgte anhand der *Van Leusen* Drei-Komponenten-Reaktion. Ausgehend von verschiedenen Aryl-, Benzyl-, und Alkylimidazolen konnten durch *N*-Alkylierung des zweiten Imidazolstickstoffs mit primären Alkylhalogeniden die Imidazoliumsalze synthetisiert werden.

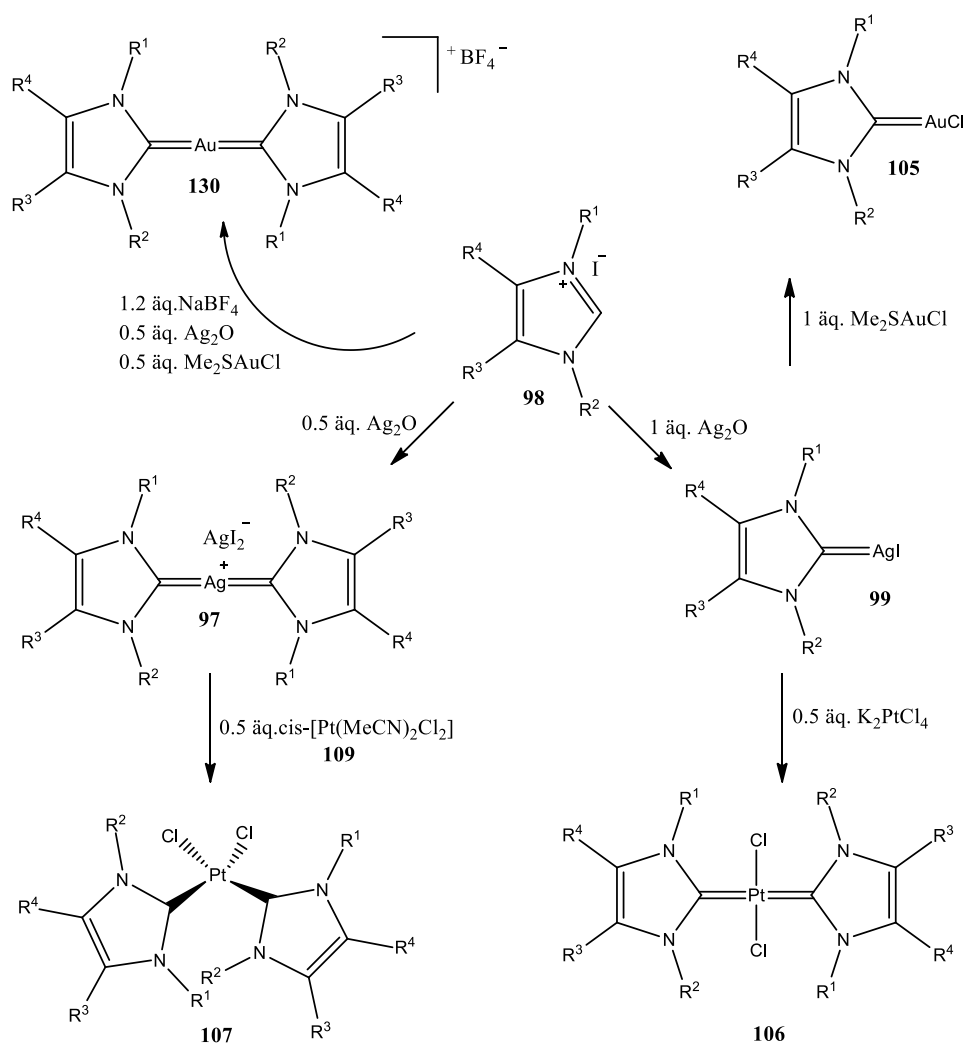
Als Vergleichsliganden lassen sich die C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>-unsubstituierten Imidazolliganden einsetzen. Beim Ersetzen des *N*-Arylsubstituenten von **74** durch den *N*-Phenylethylsubstituenten **78** in den (NHC) Metallkomplexen sollten die sterischen und auch die elektronischen Eigenschaften verändert werden, die einen Einfluss auf die Stabilität und die Aktivität der Wirkstoffkandidaten haben.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden unterschiedliche kationische, halosubstituierte [(NHC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>-Komplexe hergestellt. Die Synthese dieser neuartigen Komplexe basiert auf den chemischen und biologischen Eigenschaften eines bereits bekannten antitumorwirksamen, neutralen [(NHC)Au(I)]-Cl-Komplexes. Der Einfluss der halosubstituierten Combretastatin A4 Derivate auf die Aktivität der [(NHC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>-Komplexe wurde untersucht. Bemerkenswert war, dass der *N*-Ethyl chloresubstituierte Komplex **111e** die größte Aktivität auf die HCT-116, MCF-7/Topo, MCF-7/Topo+ fumitr. C und KB-V1/Vbl Zelllinien aufweist. Zusätzlich zeigten die fluor- und (chlor- oder brom-) substituierten [(NHC)Au(I)]Cl und [(NHC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>-Komplexe **118b** und **116b** eine stärkere zytotoxische Wirksamkeit im Vergleich zu den nicht fluorsubstituierte Komplexen. Dabei konnten eindeutige Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet werden.

## Spezieller Teil

Weiterhin konnte eine Vorhersage über die relative Wirkung der getesteten Verbindungen via „*molinspiration drug likeness*“ gefunden werden.

Mit  $[\text{AgI}_2]^-$  als Anion wurde ein kationischer  $(\text{NHC})_2\text{Ag}$ -Komplex gebildet. Die kationischen  $[(\text{NHC})_2\text{Ag}]^+[\text{AgI}_2]^-$ -Komplexe sind aufgrund ihrer antimitochondrialen Eigenschaften von großem Interesse. Um die Zytostatikaeigenschaften der  $[(\text{NHC})_2\text{Ag}]^+[\text{AgI}_2]^-$ -Komplexe zu untersuchen, wurden vier Komplexe **97a-97d** hergestellt. Der  $(\text{NHC})\text{Ag(I)}$ -Komplex **99** ist zusätzlich durch dessen Labilität als Carben-transferreagenz verwendbar. Eine Transmetallierung von NHC-Silberkomplexen ist mit Metallen möglich, die eine größere Pauling Elektronegativität aufweisen. Dies macht die NHC-Silberkomplexe zu wertvollen Vorläuferkomplexen für weiterführende Transmetallierungsreaktionen.



**Schema 21:** Konzept und Vorgehensweise zur Herstellung von unterschiedlichen *N*-heterozyklischen [Ag (I), Pt (II) und Au (I)] Carben-Komplexen, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden.

Bei der Umsetzung von  $[(\text{NHC})_2\text{Ag}]^+[\text{AgI}_2]^-$ -Komplexen **97** mit *cis* konfigurierten Bisacetonitrildichloroplatin **109** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $55^\circ\text{C}$  und unter Lichtausschluss erfolgt der



Ligandentransfer auf Platin und ein *cis*-konfigurierter [(NHC)<sub>2</sub>Pt(II)Cl<sub>2</sub>]-Komplex **107** wird generiert. Die Synthese des *trans*-[(NHC)<sub>2</sub>Pt(II)Cl<sub>2</sub>]-Komplexes **106** konnten durch eine Transmetallierung der Carbenliganden ausgehend von den entsprechenden [(NHC)Ag(I)]I-Komplexen mit 0.5 äq. von Kaliumtetrachloridoplatinat(II) erfolgen.

Die Carbenbildung konnte im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum durch den Verlust des Signals des NCHN-Protons nachgewiesen werden. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum wurde die Carbenbildung durch eine Tieffeldverschiebung des NCHN-Kohlenstoffatom-Signals bestätigt.

Die gewählte Methode zur Darstellung eines Thiaminbiscarben Komplexes konnte im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich durchgeführt werden. Ausgehend von ungeschütztem Thiaminchlorid-hydrochlorid **119** wurde in einer Eintopfsynthese der [(NHSC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>-Komplex **80** dargestellt. Die Struktur des [(NHSC)<sub>2</sub>Au(I)]<sup>+</sup>-Komplexes **80** konnte mittels HRMS (ESI), <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR bestimmt werden.

## 16-Summary:

In the present work new cytotoxic *N*-heterocyclic carbene metal complexes of silver, gold and platinum as new potential drug candidates have been synthesized for screening at various tumor cell lines. The strong  $\sigma$ -donor and weak  $\pi$ -backbonding ability of (NHC) metal complexes leads to the development of new drug candidates with a high chemical stability and biological activity. Their antitumor response is mainly caused by the selective inhibition of the TrxR and GR-systems in tumor cells whereas no inhibition was observed in normal cells.

A family of *N*-heterocyclic carbene ligands based on combretastatin A4 **71**, aryl imidazolium salts **74** and benzyl imidazolium salts **78** has been synthesized and evaluated (Scheme 4). The synthesis of aryl imidazoles is based on a CuI-catalyzed Ullmann reaction (C–N bond formation) of imidazoles with aryl bromides under gentle conditions.

The synthesis of 4,5-diarylimidazole derivatives was based on the *Van Leusen* three-component reaction in a single pot from tosylmethyl isocyanide (TosMIC) reagent and imines generated *in situ*. Different aryl, benzyl, and alkylimidazoles were *N*-methylated or *N*-ethylated with primary alkyl iodides to the corresponding iodide salts and were used for the following complexations.

Replacing *N*-aryl **74** by *N*-phenylethyl substituent **78** of (NHC) metal complex, should change the steric and electronic properties which influence the stability and the activity of drug candidates.

## Spezieller Teil

The first part of this work describes the synthesis of different cationic halo-substituted  $[(\text{NHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+[\text{BF}_4]^-$  complexes bearing combretastatin A4 on imidazol moieties and its evaluation of their drug candidate potential.

The inhibition of the tumor proteasome and the thioredoxin reductase activity in cancer cells were also observed for a series of mononuclear, linear, neutral  $[(\text{NHC})\text{Au}(\text{I})]\text{Cl}$  complexes which were synthesized by the Schobert *et al.* group.

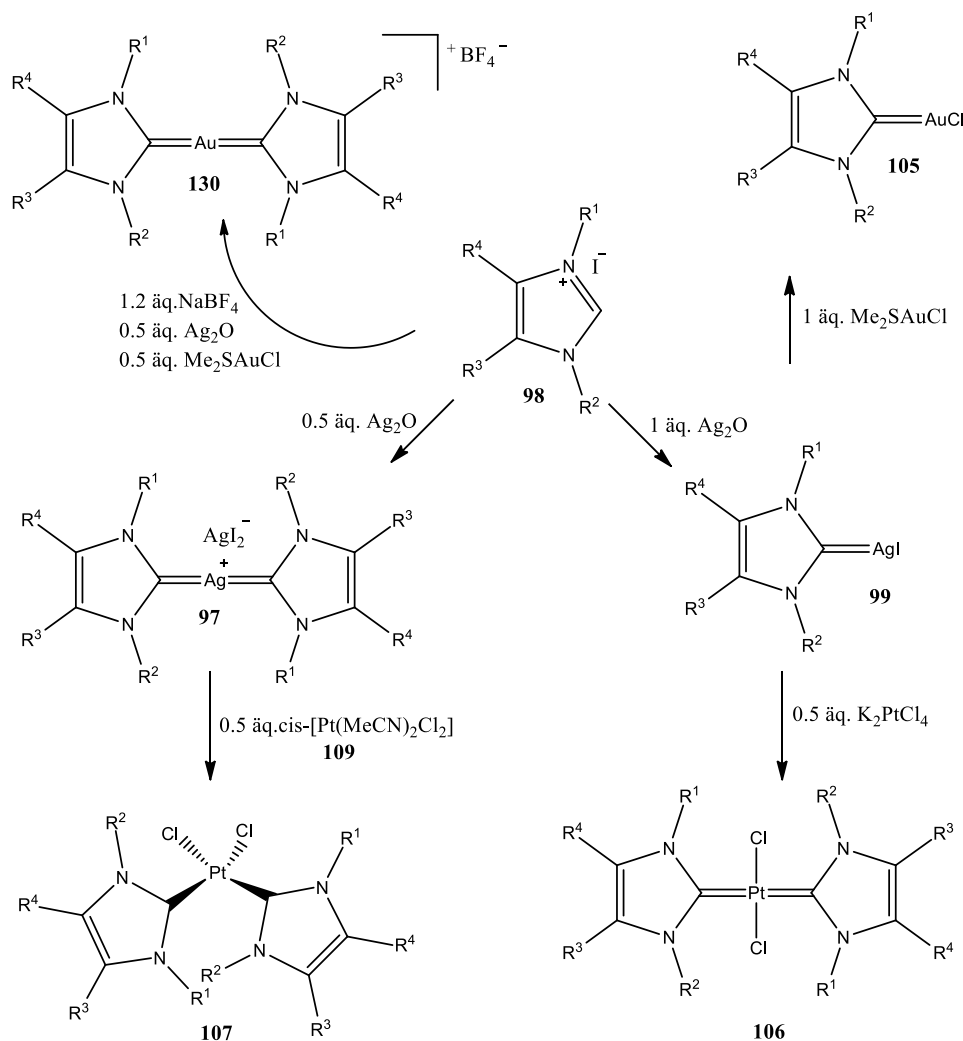
The activity of different halo-substituted  $[(\text{NHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+[\text{BF}_4]^-$  complexes has been studied as potential anticancer drugs. The new gold biscarbene complexes are strongly cytotoxic with low submicromolar  $IC_{50}$  values against various cancer cell lines including multidrug-resistant lines and those refractory to the combretastatin A4. The *N*-ethyl gold biscarbene complexes are generally more active than the *N*-methyl congeners.

Especially, the *N*-ethyl chloro substituted complex **111e** distinctly effects the growth of HCT-116, MCF-7/Topo, MCF-7/Topo+ fumitr. C and KB-V1/Vbl cancer cell lines.

Ten  $[(\text{NHC})\text{Au}(\text{I})]\text{Cl}$  and  $[(\text{NHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+[\text{BF}_4]^-$  complexes were taken for molecular properties prediction, drug likeness score on the basis of Lipinski's rule as well as bioactivity prediction through molinspiration software.

In addition, fluorinated combretastatin A-4 derivatives bearing a imidazole linker were prepared in sufficient yields and their  $[(\text{NHC})\text{Au}(\text{I})]\text{Cl}$  /  $[(\text{NHC})_2\text{Au}(\text{I})]^+[\text{BF}_4]^-$  complexes **118b** and **116b** showed highly cytotoxic activity. These activities were suggested by the score values using an online server Molinspiration Cheminformatics program for prediction analysis of newly designed complexes.

With  $[\text{AgI}_2]^-$  as anion, a cationic  $(\text{NHC})_2\text{Ag}$ -complex was complexed. The lipophilic, cationic  $[(\text{NHC})_2\text{Ag}(\text{I})]^+[\text{AgI}_2]^-$  complexes showed antitumour activity and an anti-mitochondrial mechanism has been proposed. Four complexes of  $[(\text{NHC})_2\text{Ag}]^+[\text{AgI}_2]^-$  complex **97a-97d** were synthesized and characterized. The  $[(\text{NHC})\text{Ag}(\text{I})]$  complex **99** is an excellent carbene transfer reagent and can be easily prepared in sufficient yield. In addition, the silver complexes can be used as carbene transfer reagents as a common intermediate for other transition metal complexes.



**scheme 21:** Concept and overview for formation of different NHC [Ag (I), Pt (II) und Au (I)] carbene complexes used in this study.

For the syntheses of a *cis*- [(NHC)<sub>2</sub>Pt(II)Cl<sub>2</sub>]-complex, the silver [(NHC)<sub>2</sub>Ag]<sup>+</sup>[AgI<sub>2</sub>]<sup>-</sup>-complex **97** was reacted at elevated temperature in dichloromethane with *cis*-bisacetonitriledichloroplatinum(II) **109**. Again, AgI precipitation indicated successful transformation and the *cis* complex **107** could be obtained in excellent yield.

Reaction of (NHC)Ag(I) complex **99** with potassium tetrachloroplatinate in a 2:1 molar ratio in dichloromethane solvent resulted in the *trans*-[(NHC)<sub>2</sub>Pt(II)Cl<sub>2</sub>]-complexes **106** in high yield. The formation of the carbene was indicated by the absence of the acidic imidazolium proton in the <sup>1</sup>H NMR spectrum. The carbene carbon atom of a new complex is observed as a characteristic downfield signal in the <sup>13</sup>C-NMR spectrum, which suggested the formation of the new carbene complex.

## Spezieller Teil

In this work, the first synthesis of gold (I) Thiamine-Biscarbene has been reported. Thiaminchloride-hydrochloride **119** was successfully used in one pot synthesis to synthesize the  $[(\text{NHSC})_2\text{Au}(\text{I})]^+$ -complex **80**. The structure of gold(I) thiamine-biscarbene complex **80** have been characterized by HRMS (ESI),  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR.

# C-Experimenteller Teil

## 17-Synthesevorschriften und experimentelle Daten

### 17-1-Materialien und Methoden:

Für alle Reaktionen, die unter Luft und Feuchtigkeitsausschluss stattfinden mussten, wurde über KOH und Molsieb getrocknetes Argon als Inertgas verwendet.

Die wasserfreien Lösungsmittel wurden über Natrium (THF, n-Hexan), bzw. P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (DCM) getrocknet, wenn sie nicht dem Reinheitsgrad p.A. entsprachen.

Die verwendeten Chemikalien stammen von den Firmen *ABCR*, *Acros*, *Aldrich*, *Fluka*, *Archimica* und *Merck* und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Der Substanznachweis erfolgte bei DC durch UV-Detektion oder durch Anfärbung im Färbebad [konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6.0 ml), Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (1.0 g), H<sub>2</sub>MoO<sub>3</sub>/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.5 g), H<sub>2</sub>O (94 ml)] sowie Vanillin-Schwefelsäure [1 g Vanillin in (100 ml) MeOH, (12 ml) AcOH, (4 ml) konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>]. Säulenchromatographische Trennungen wurden mit MERCK Kieselgel 60 für Säulenchromatographie durchgeführt. Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destillativ gereinigt.

Alle NMR-Spektren wurden mit einem *Bruker DRX 300* Spektrometer (300 MHz für <sup>1</sup>H-NMR, 75,5 MHz für <sup>13</sup>C-NMR, 96.3 MHz für <sup>11</sup>B-NMR) bzw. *DRX 500* (500 MHz für <sup>1</sup>H-NMR, 126 MHz für <sup>13</sup>C-NMR) bei RT aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde CDCl<sub>3</sub> oder MeOD verwendet. Dabei ist die chemische Verschiebung ( $\delta$ ) in ppm angegeben, die Kopplungskonstante (*J*) in [Hz]. Für die Aufnahme der IR-Spektren wurde ein Spectrum 100 FT-IR-Spektrometer der Firma PERKIN ELMER verwendet, das mit einer ATR-Probeneinheit ausgestattet ist. Dabei wird die Absorption in Abhängigkeit der jeweiligen Wellenzahlen [cm<sup>-1</sup>] dargestellt.

Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden an einem *Finnigan MAT 8500* mit Datensystem *MAT SS 300* bei einer Ionisierungsenergie von 70 eV durchgeführt. Die Proben wurden via Direkteinlass eingebracht. Die relativen Intensitäten der Signale beziehen sich auf den Basispeak (100 %) und sind in % angegeben. (HRMS)-ESI-MS Analysen wurden vom Lehrstuhl Pflanzenphysiologie der Universität Bayreuth mit einem *Q-TOF Premier Massenspektrometer* der Firma *Waters* durchgeführt.

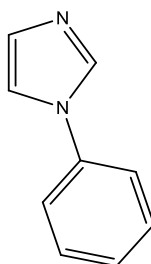
Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi Melting Point M-565 bestimmt.

CHN-Elementaranalysen wurden an einem Elementar VarioEL-III-CHN durchgeführt.

## 17-2-Durchgeführte Synthesen:

I-Synthese der *N*-Methyl-*N*-aryl-imidazolium Salze und deren Übergangsmetallkomplexen :

### 1- *N*-Phenylimidazol **95** :<sup>[93]</sup>



$C_9H_8N_2$   
Mol. Wt.: 144,17

Es wurde 200 mg (2.937 mmol) Imidazol **75**, 119 mg (0.624 mmol) Kupfer(I)-iodid CuI, 471 mg (2.999 mmol) Bromobenzol und 449 mg (3.248 mmol) Kaliumcarbonat in einem Schlenkkolben unter Argon in 25 mL trockenem DMF suspendiert und für 48 h bei 150°C unter Rühren erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung filtriert, mit 30%iger  $NH_3$ -Lösung gewaschen, mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash- Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc gereinigt ( $R_f$  0.20).

Ausbeute : 338 mg (80%) als farbloses Öl.

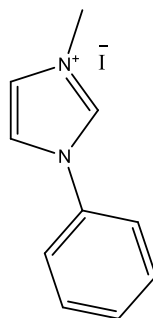
IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 3447, 3371, 3094, 3029, 1599, 1576, 1553, 1496, 1423, 1222, 1068, 813, 758, 682, 611.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.21 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.40 -7.34 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.87(s, 1H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  =118.2, 121.3, 127.4, 129.7, 130.1, 135.5, 137.1.

### 2- 1-Phenyl-3-methylimidazolium iodid **74** :

## Experimenteller Teil



$C_{10}H_{11}IN_2$   
Mol. Wt.: 286,11

*N*-Phenylimidazol **95** 337 mg (2.337 mmol) wurde in wasserfreiem Acetonitril (25 ml) gelöst und Methyljodid 426 mg (3.001 mmol) wurde hinzugegeben. Anschließend wurde der Reaktionsansatz 15 h bei 85°C unter Rückfluss erhitzt. Nach der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der verbliebene Rückstand im Vakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet. [93]

Ausbeute: 668 mg (100%) als gelbe Nadeln.

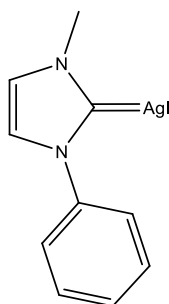
Schmp.: 118.3°C. [Lit. [135] 118°C].

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3445, 3373, 3093, 3027, 1601, 1575, 1554, 1496, 1423, 1229, 1065, 812, 753, 685, 613.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 4.14 (s, 3 H) 7.40 - 7.48 (m, 3 H) 7.66 (d,  $J=1.37$  Hz, 1 H) 7.69 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H) 7.74 - 7.80 (m, 2 H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 36.9, 121.1, 121.9, 124.9, 130.3, 130.4, 134.15, 136.1(NCHN).

### 3- Iodid [1,3-dihydro-1-methyl-3-phenyl-2*H*-imidazol-2-yliden] Silber(I) **99a**:



$C_{10}H_{10}AgIN_2$   
Mol. Wt.: 392,97

**74** 100 mg (0.349 mmol) wurde unter Argon in absolutem DCM (20 ml) gelöst und Silber(I)-oxid 81 mg (0.349 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde einen Tag bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Nach der Reaktionszeit wurde die Suspension für 1 h in den Kühlschrank gestellt und anschließend über Celite filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bis zu einem kleinen Volumen eingedunstet. Zur Aufreinigung wurde das

## Experimenteller Teil

Produkt mit Hilfe von *n*-Hexan bei Raumtemperatur ausgefällt. Der Aufreinigungsschritt wurde drei Mal wiederholt. Das Produkt wurde im Hochvakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.

Ausbeute : 82 mg (60 %) als weißer Feststoff. <sup>[20]</sup>

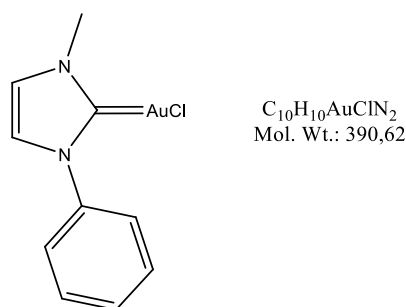
Schmp.: 97.1°C.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3101, 2961, 1716, 1596, 1498, 1449, 1406, 1340, 1239, 1170, 1098, 1076, 1018, 9560, 904, 873, 752, 721, 689.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.89 (s, 3 H) 7.18 (d,  $J$ =1.22 Hz, 1 H) 7.24 (d,  $J$ =1.22 Hz, 1 H) 7.42 - 7.47 (m, 5 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 39.1, 121.9, 122.9, 123.9, 129.6, 129.8, 130.2, 139.7, 181.5 (Carben).

### 4- Chlorid [1,3-dihydro-1-methyl-3-phenyl-2*H*-imidazol-2-yliden] Gold(I) **131**:



**99a** 40 mg (0.101 mmol) wurde unter Argon in absolutem DCM (15 ml) gelöst und Chloro(dimethylsulfid)gold(I) 30 mg (0.101 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zu einem kleinen Volumen eingengt. Zur Aufreinigung wurde das Produkt mit Hilfe von *n*-Hexan bei Raumtemperatur ausgefällt. Das Produkt wurde im Hochvakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet. <sup>[20]</sup>

Ausbeute : 24 mg (60 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 135.5°C.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3415, 3105, 1597, 1499, 1456, 1408, 1286, 1240, 1182, 1115, 1076, 905, 753, 729, 691.

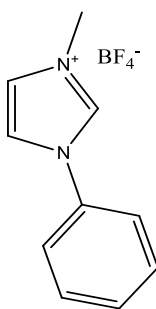
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.93 (s, 3 H) 7.30 (d,  $J$ =1.65 Hz, 1 H) 7.41 - 7.50 (m, 4 H) 7.55 (d,  $J$ =2.20 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 38.48, 122.2, 123.7, 124.7, 129.2, 129.6, 139.7, 182.7 (Carben).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 390 (70) [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>AuClN<sub>2</sub><sup>+</sup>], 355 (100), 256 (35), 157 (65).



5- 1-Phenyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborat **132**:



$C_{10}H_{11}BF_4N_2$   
Mol. Wt.: 246,01

Zu einer Lösung aus 50 mg (0.174 mmol) 1-Phenyl-3-methylimidazolium iodid **74** in 25 ml Aceton wurde 28 mg (0.255 mmol)  $NaBF_4$  gegeben. Es wurde 24 h bei RT gerührt. Danach wurde die Lösung über  $MgSO_4$  filtriert, das Aceton am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und am Vakuum getrocknet, wobei 1-Phenyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborat erhalten wurden. <sup>[99]</sup>

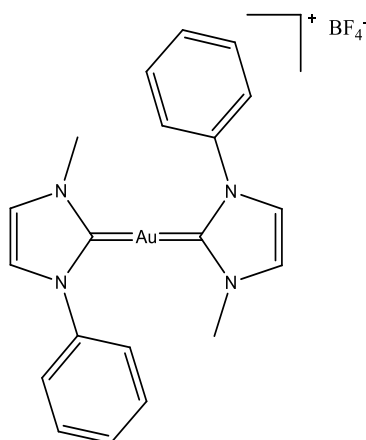
Ausbeute : 42 mg (98 %) als weißer Feststoff.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 4.23 (s, 3 H) 7.45 - 7.59 (m, 3 H) 7.66 - 7.84 (m, 4 H) 10.16 (s, 1 H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 38.9, 121.9, 123.5, 124.1, 129.9, 130.2, 134.1, 136.3 (NCHN).

$^{11}B$  NMR (96.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = - 0.96.

6- Bis[1,3-dihydro-1-(1-methyl)-3-phenyl-2*H*-imidazol-2-yliden] Gold(I) tetrafluoroborat **133**:



$C_{20}H_{20}AuBF_4N_4$   
Mol. Wt.: 600,17

## Experimenteller Teil

Eine Lösung von 1-Phenyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborat **133** 40 mg (0.162 mmol) unter Argon in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (1:1 40 mL) wurde unter Luftausschluß mit Ag<sub>2</sub>O 19 mg (0.081 mmol) versetzt, anschließend abgedunkelt und 5 h bei RT gerührt. Danach wurde Chloro(dimethylsulfid)gold(I) 24 mg (0,081 mmol) hinzugegeben und 24 h weitergerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde das Rohprodukt in wenig Dichlormethan gelöst und über MgSO<sub>4</sub>/Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und das Produkt mit *n*-Hexan ausgefällt. <sup>[99]</sup>

Ausbeute: 41 mg (84 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 122.5°C.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3612, 3380, 3148, 2953, 1597, 1567, 1498, 1475, 1409, 1355, 1329, 1285, 1239, 1179, 1161, 1051, 960, 906, 725, 728, 689.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.74 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 7.21 (d,  $J$ =1.92 Hz, 1 H) 7.33 (d,  $J$ =1.92 Hz, 1 H) 7.35 (d,  $J$ =1.37 Hz, 1 H) 7.39 (d,  $J$ =1.65 Hz, 1 H) 7.42 - 7.61 (m, 10 H).

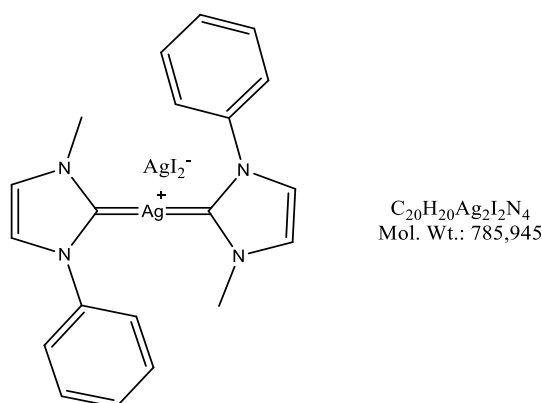
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 38.2, 38.5, 121.5, 122.2, 122.9, 123.9, 124.7, 124.8, 128.6, 129.2, 129.3, 129.6, 138.9, 139.1, 182.5.

<sup>11</sup>B NMR (96.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = - 0.8.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 523 (1) [C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>AuN<sub>4</sub><sup>+</sup>], 483 (40), 391 (25), 356 (100) [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>AuN<sub>2</sub><sup>+</sup>], 158 (100).

### 7- Bis[1,3-dihydro-1-(1-methyl)-3-phenyl-2*H*-imidazol-2-yliden] Silber(I)

Silberiodid **97a** :



Nach Lösen von **74** 50 mg (0.174 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) wurde Ag<sub>2</sub>O 20 mg (0.086 mmol) zugegeben und unter Lichtausschluß 24h bei RT gerührt. Die Suspension wurde über Celite abfiltriert und zur Trockene eingengt. Dies lieferte das Produkt als weißer Feststoff, welches aus DMF/Et<sub>2</sub>O umkristallisiert wurde. <sup>[65]</sup>

## Experimenteller Teil

Ausbeute: 50 mg (74 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 41.4°C.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3362, 3097, 3052, 1656, 1596, 1576, 1550, 1523, 1497, 1446, 1403, 1275, 1218, 1179, 1069, 1003, 957, 905, 751, 724, 689.

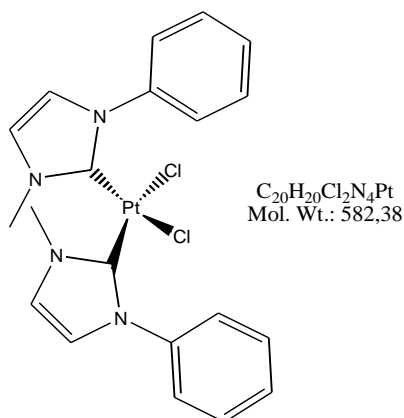
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.99 (s, 3 H) 7.13 (d,  $J=1.65$  Hz, 1 H) 7.25 (d,  $J=1.65$  Hz, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 39.2, 121.9, 123.2, 123.8, 124.2, 128.3, 129.3, 140.0, 183.3 (Carben).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 424 (2) [ $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{Ag}^+$ ], 361(5) [ $\text{AgI}_2$ ], 348 (10), 286 (100), 267 (20) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Ag}$ ], 158 (100).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Ag}_2\text{I}_2\text{N}_4$  berechnet: C, 30.56; H, 4.53; N, 7.13%. Gefunden: C, 30.89.; H, 2.84; N, 7.29%.

### 8- *cis*-Bis [1,3-dihydro-1-(1-methyl)-3-phenyl-2*H*-imidazol-2-yliden] dichloroplatin(II) **107a** :



Eine Mischung aus **97a** 94 mg (0.119 mmol) und *cis*-Bis(acetonitril)dichloroplatin(II)  $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{NCCH}_3)^{[120]}$  21 mg (0.060 mmol) wurde in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) gelöst und 48 h bei 55°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die entstandene Suspension über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt, wobei das Produkt als gelbliches Pulver ausfiel. Komplex **107a** wurde nach Umkristallisation aus  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$  erhalten. <sup>[21]</sup>

Ausbeute : 21 mg (60 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 98.9 °C.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 2922, 1596, 1495, 1455, 1408, 1387, 1364, 1321, 1278, 1235, 1155, 1073, 1053, 1024, 958, 909, 881, 755, 745, 730, 690, 626, 595, 579, 573.

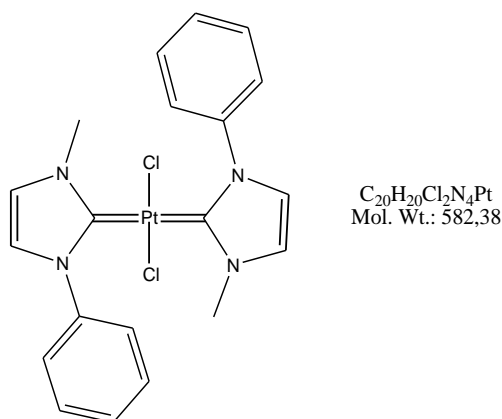
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.82, 3.91, 4.19, 4.28 (s, 6 H) 6.81 - 7.11 (m, 4 H) 7.32 - 7.54 (m, 6 H) 7.62 - 8.12 (m, 4 H).

## Experimenteller Teil

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 37.0, 37.5, 121.1, 121.2, 121.9, 122.1, 125.5, 125.8, 126.1, 126.4, 127.5, 127.9, 127.0, 128.5, 128.6, 128.0, 129.0, 140.2, 161.3$  (Carben).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 582 (23) [ $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{Pt}^+$ ], 545 (11), 509 (100) [ $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{Pt}^+$ ], 351 (25).

### 9- *trans*-Bis [1,3-dihydro-1-(1-methyl)-3-phenyl-2*H*-imidazol-2-yliden] dichloroplatin(II) **106a** :



**99a** 51 mg (0.129 mmol) wurde in absolutem DCM (40 ml) gelöst und Kaliumtetrachloridoplatinat(II) 27 mg (0.065 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde durch Celite gefiltert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zu einem kleinen Volumen eingeeengt. Zur Aufreinigung wurde das Produkt mit Hilfe von  $\text{Et}_2\text{O}$  bei Raumtemperatur ausgefällt. Das Produkt wurde im Hochvakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet. Komplex **106a** wurde nach Umkristallisation aus  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$  als weißer Feststoff erhalten. <sup>[22]</sup>

Ausbeute : 29 mg (76 %).

Schmp.: 122.8°C.

IR (ATR):  $\nu_{\text{max}} = 3103, 1598, 1498, 1454, 1406, 1355, 1275, 1241, 1106, 1075, 1241, 1106, 1075, 957, 900, 775, 750, 721, 689, 624$ .

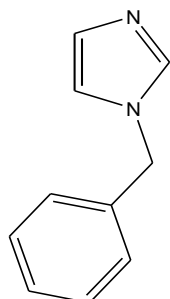
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.87$  (s, 3 H) 7.11 (d,  $J=1.22$  Hz, 1 H) 7.21 (d,  $J=1.22$  Hz, 1 H) 7.39 - 7.47 (m, 5 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 39.2, 122.0, 122.7, 124.0, 129.1, 129.9, 139.7, 169.39$ (Carben).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 582 (75) [ $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{Pt}^+$ ], 546 (25), 509 (100), 352 (33).

## II-Synthese der *N*-methyl- *N*-phenylmethylimidazolium Salze und deren Übergangsmetallkomplexe:

### 1- 1-Benzylimidazol **96** :



$C_{10}H_{10}N_2$   
Mol. Wt.: 158,20

Imidazol 100 mg (1.468 mmol) wurde in 100 ml Aceton gelöst.  $K_2CO_3$  304 mg (2.199 mmol) wurde zugegeben und die Suspension wurde für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Benzylbromid 251 mg (1.467 mmol) wurde zugetropft und Rühren wurde für weitere 12 h fortgesetzt. Anschließend wurde die gelbe Suspension trocken gezogen. Der Rückstand wurde in  $Et_2O$  aufgenommen und mit Salzwasser gewaschen. Die organische Phase wurde über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der verbleibende Feststoff wurde unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute : 221 mg (95 %) als gelber Feststoff. <sup>[96]</sup>

Schmp.: 67.8°C. [Lit.<sup>[136]</sup> 69°C].

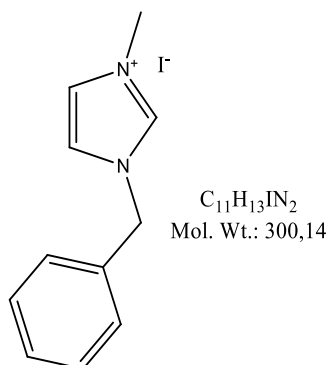
IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 3736, 3114, 3027, 1965, 1681, 1651, 1603, 1505, 1496, 1458, 1449, 1393, 1277, 1232, 1204, 1106, 1071, 1031, 905, 826, 771, 731, 708, 662.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 4.70 (s, 2 H) 6.58 (s, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.79 - 6.85 (m, 2 H) 6.94 - 7.07 (m, 3 H) 7.24 (s, 1 H).

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 50.9, 119.4, 127.5, 128.3, 129.1, 129.9, 136.3, 137.7.

### 2- 1-Benzyl-3-methylimidazolium iodid **78** :

## Experimenteller Teil



1-Benzylimidazol **96** 100 mg (0.632 mmol) wurde in wasserfreiem Acetonitril (25 ml) gelöst und Methyljodid 215 mg (1.514 mmol) wurde hinzugegeben. Anschließend wurde der Reaktionsansatz 24 h bei 85°C unter Rückfluss erhitzt. Nach der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der verbliebene Rückstand im Vakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.<sup>[20]</sup>

Ausbeute: 189 mg (100%) als gelbe Nadeln.

Schmp. : 114.8°C. [Lit.<sup>[135]</sup> 114 °C].

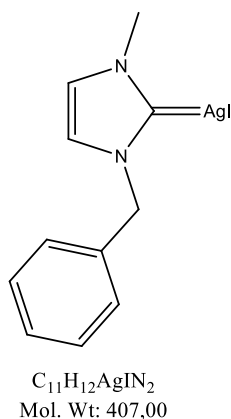
IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3114, 3027, 1703, 1681, 1650, 1507, 1450, 1275, 1233, 1108, 1077, 1032, 904, 826, 731, 708.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.81 (s, 3 H) 5.37 (s, 2 H) 7.12 (m, 3 H) 7.32 (m, 3 H) 7.44 (s, 1 H) 9.60 (br. s., 1 H).

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 36.5, 53.4, 122.8, 124.3, 129.8, 129.3, 134.1, 136.5 (NCHN).

### 3- Iodid [1,3-dihydro-1-methyl-3-(phenylmethyl)-2*H*-imidazol-2-yliden] Silber(I) **99b**

:



**78** 100 mg (0.333 mmol) wurde unter Argon in absolutem DCM (20 ml) gelöst und Silber(I)-oxid 77 mg (0.332 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde einen Tag bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Nach der Reaktionszeit wurde die Suspension für 1 Stunde in den Kühlschrank gestellt und anschließend über Celite filtriert. Das Filtrat wurde am

## Experimenteller Teil

Rotationsverdampfer bis zu einem kleinen Volumen eingengt. Zur Aufreinigung wurde das Produkt mit Hilfe von *n*-Hexan bei Raumtemperatur ausgefällt. Der Aufreinigungsschritt wurde drei Mal wiederholt. Das Produkt wurde im Hochvakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.

Ausbeute : 80 mg (59 %) als weißer Feststoff. <sup>[20]</sup>

Schmp.: 94.3 °C.

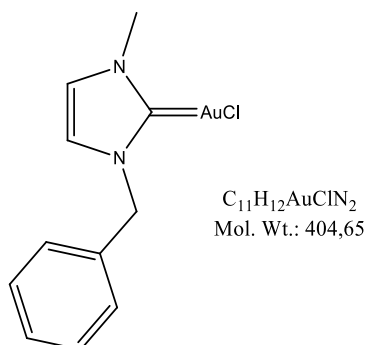
IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3162, 3126, 3105, 1566, 1496, 1465, 1452, 1404, 1413, 1357, 1307, 1240, 1201, 1190, 1158, 1129, 1074, 1031, 1002, 968, 843, 777, 745, 735, 692, 666, 568.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.81 (s, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 7.01 (d,  $J$ =1.65 Hz, 7 H) 7.08 (d,  $J$ =1.37 Hz, 6 H) 7.16 - 7.23 (m, 2 H) 7.25 - 7.31 (m, 3 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 38.9, 55.4, 121.5, 122.8, 127.7, 128.4, 129.0, 134.0, 181.3.

### 4- Chlorid [1,3-dihydro-1-methyl-3-(phenylmethyl)-2*H*-imidazol-2-yliden]

Gold(I) **134** :



**99b** 50 mg (0.122 mmol) wurde unter Argon in absolutem DCM (15 ml) gelöst und Chloro(dimethylsulfid)gold(I) 37 mg (0.125 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zu einem kleinen Volumen eingengt. Zur Aufreinigung wurde das Produkt mit Hilfe von *n*-Hexan bei Raumtemperatur ausgefällt. Das Produkt wurde im Hochvakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.

Ausbeute : 39 mg (79 %) als weißer Feststoff. <sup>[20]</sup>

Schmp.: 140.2°C.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3162, 3126, 3105, 1566, 1496, 1465, 1452, 1404, 1413, 1357, 1307, 1240, 1201, 1190, 1158, 1129, 1074, 1031, 1002, 968, 843, 777, 745, 735, 692, 666, 568.

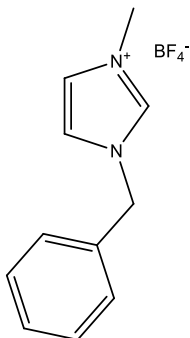
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.86 (s, 3 H) 5.37 (s, 2 H) 6.90 (d,  $J$ =1.65 Hz, 1 H) 6.96 (d,  $J$ =1.65 Hz, 1 H) 7.30 - 7.44 (m, 5 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 38.3, 55.0, 120.4, 122.3, 128.1, 128.8, 129.1, 135.0, 180.3.

## Experimenteller Teil

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 404 (20) [ $C_{11}H_{12}AuClN_2^+$ ], 368 (10), 268 (60), 232 (25), 171 (100).

### 5- 1-Benzyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborat **135** :



$C_{11}H_{13}BF_4N_2$   
Mol. Wt.: 260,04

Zu einer Lösung aus 50 mg (0.166 mmol) 1-Benzyl-3-methylimidazolium iodid **78** in 25 ml Aceton wurde 28 mg (0.255 mmol)  $NaBF_4$  gegeben. Es wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Lösung über  $MgSO_4$  filtriert, das Aceton am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und am Vakuum getrocknet, wobei 1-Benzyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborat erhalten wurden. <sup>[99]</sup>

Ausbeute : 42 mg (96 %) als weißer Feststoff.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 3740, 3117, 3030, 1970, 1603, 1587, 1505, 1496, 1449, 1393, 1277, 1232, 1204, 1106, 1034, 960, 904, 826.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 4.03 (s, 3 H) 5.54 (s, 2 H) 7.34 - 7.42 (m, 4 H) 7.46 - 7.52 (m, 3 H) 9.83 (s, 1 H).

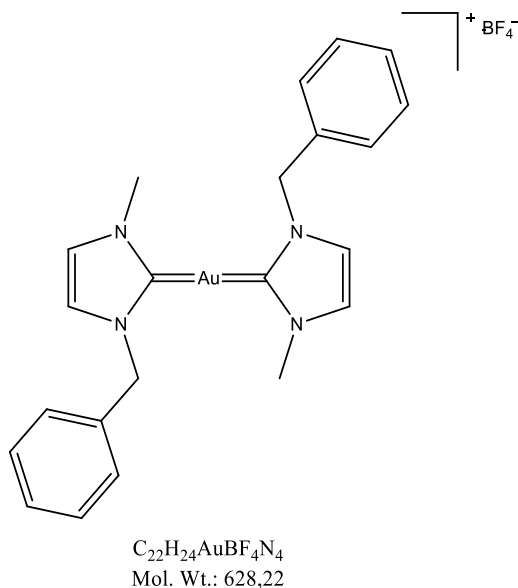
$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 37.1, 53.4, 122.1, 123.8, 129.1, 129.5, 129.6, 132.7, 136.6 (NCHN).

$^{11}B$  NMR (96.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -1.43.

### 6- Bis [1,3-dihydro-1-methyl-3-(phenylmethyl)-2*H*-imidazol-2-yliden] Gold(I) tetrafluoroborat **136** :



## Experimenteller Teil



Eine Lösung von 1-Benzyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborat 42 mg (0.161 mmol) unter Argon in  $CH_2Cl_2$  / MeOH (1:1 40 mL) wurde mit  $Ag_2O$  18.5 mg (0.079 mmol) versetzt, anschließend abgedunkelt und 5 h bei RT gerührt. Danach wurde Chloro(dimethylsulfid)-gold(I) 24 mg (0.081 mmol) hinzugegeben und 24 h weitergerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde das Rohprodukt in wenig Dichlormethan gelöst und über  $MgSO_4$ /Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in 10 mL  $CH_2Cl_2$  aufgenommen und das Produkt mit *n*-Hexan ausgefällt. <sup>[99]</sup>

Ausbeute: 44 mg (86 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 202.6 °C.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 3702, 3142, 2935, 1569, 1470, 1457, 1441, 1415, 1367, 1337, 1243, 1209, 1050, 1036, 824, 784, 765, 732, 700, 689, 647, 574.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.86 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 5.30 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 6.91 (d,  $J=1.65$  Hz, 1 H) 6.98 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H) 7.08 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H) 7.16 (d,  $J=1.65$  Hz, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 2 H) 7.30 - 7.41 (m, 8 H).

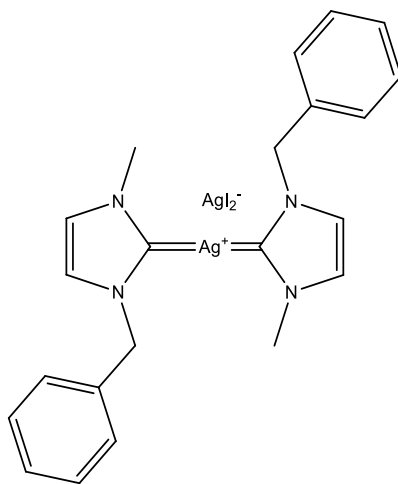
$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 38.1, 38.2, 54.6, 55.0, 120.4, 121.9, 122.4, 123.3, 127.4, 128.1, 128.6, 128.7, 129.1, 135.1, 135.6, 184.1.

$^{11}B$  NMR (96.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -1.24.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 540 (3) [ $C_{22}H_{24}N_4Au^+$ ], 404(5), 368 (5) [ $C_{11}H_{12}N_2Au^+$ ], 270 (10), 229 (10), 198 (15), 171 (100).

7- Bis [1,3-dihydro-1-methyl-3-(phenylmethyl)-2*H*-imidazol-2-yliden] Silber(I)  
Silberiodid **97b**:

## Experimenteller Teil



$C_{22}H_{24}Ag_2I_2N_4$   
Mol. Wt.: 814,00

Nach Lösen von (**78**) 51 mg (0.169 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (20 mL) wurde  $Ag_2O$  20 mg (0.086 mmol) zugegeben und unter Lichtausschluß 24h bei RT gerührt. Die Suspension wurde über Celite abfiltriert, das Produkt mit  $Et_2O$  gefällt und zur Trockene eingengt. Dies lieferte das Produkt als farbloser Feststoff, welches aus DMF/ $Et_2O$  umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 55 mg (78 %).<sup>[65]</sup>

Schmp.: 82.2 °C.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 3105, 2924, 2854, 2193, 1615, 1562, 1495, 1454, 1433, 1398, 1361, 1231, 1178, 1111, 1075, 1029, 907, 822, 782, 764, 724, 694.

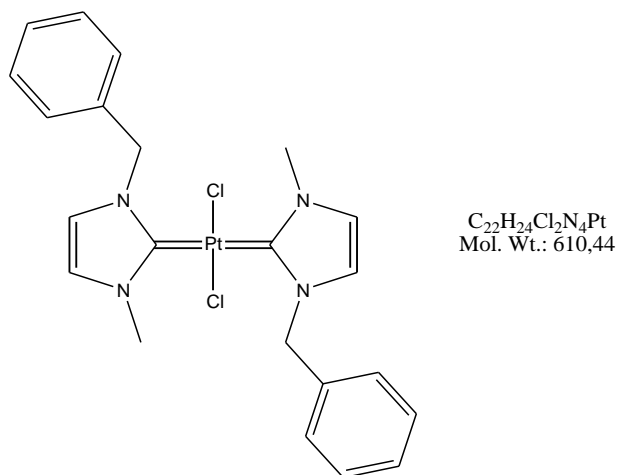
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.81 (s, 6 H) 5.30 (s, 4 H) 6.85 (d,  $J=1.65$  Hz, 2 H) 6.92 (d,  $J=1.92$  Hz, 2 H) 7.12 - 7.25 (m, 10 H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 39.9, 55.1, 120.9, 122.2, 127.7, 128.0, 128.7, 136.5, 185.3.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 454 (42) [ $C_{22}H_{24}N_4Ag^+$ ], 361(5) [ $AgI_2^+$ ], 282 (15), 281 (100), 280 (17), 279 (100) [ $C_{11}H_{12}N_2Ag^+$ ], 171 (100).

8- *trans*-Bis [1,3-dihydro-1-methyl-3-(phenylmethyl)-2*H*-imidazol-2-yliden] dichloroplatin(II) **106b** :

## Experimenteller Teil



**99b** 53 mg (0.130 mmol) wurde in absolutem DCM (10 ml) gelöst und Kaliumtetrachloridoplatinat(II) 27 mg (0.065 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 24h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite gefiltert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zu einem kleinen Volumen eingengt. Zur Aufreinigung wurde das Produkt mit Hilfe von Et<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur ausgefällt. Das Produkt wurde im Hochvakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet. Komplex **106b** wurde nach Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub> als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute : 33 mg (83 %) als weißer Feststoff. <sup>[22]</sup>

Schmp.: 213.6°C.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 3101, 3028, 2923, 1729, 1672, 1567, 1496, 1455, 1404, 1360, 1336, 1230, 1182, 1114, 1078, 1029, 964, 824, 781, 729, 699, 672, 614, 572, 559.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.87 (s, 6 H) 5.30 (s, 4 H) 6.95 (d,  $J=1.65$  Hz, 2 H) 7.00 (d,  $J=1.65$  Hz, 2 H) 7.26 (d,  $J=5.21$  Hz, 4 H) 7.33 - 7.44 (m, 6H).

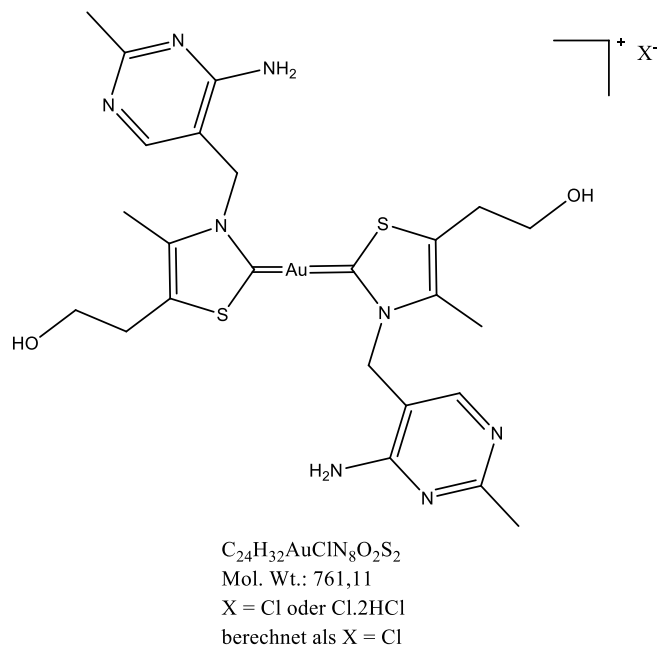
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 38.8, 55.7, 121.1, 122.7, 127.8, 128.7, 129.2, 135.4, 167.6 (Carben).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 610 (45) [M<sup>+</sup>], 574 (17), 536 (75), 498 (9), 460 (40), 364 (26), 171.

### III- Synthese von Gold (I) N,S heterocyclischen Carben Komplexen :

- 1- Bis[3-[(1,6-dihydro-6-imino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4 methylthiazol-2-yliden] Gold(I) Chlorid **80** :

## Experimenteller Teil



Zur eine Lösung aus Thiaminchlorid-Hydrochlorid **119** 50 mg (0.148 mmol) unter Argon in MeOH (15 ml) wurde (30 ml) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> addiert dann wurde mit Ag<sub>2</sub>O 25.76 mg (0.111 mmol) versetzt, anschließend abgedunkelt und 5 h bei RT gerührt. Danach wurde Chloro(dimethylsulfid)gold(I) 22 mg (0.074 mmol) hinzugegeben und 24 h weitergerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 10 mL MeOH aufgenommen und das Produkt mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgefällt und umkristallisiert.

Ausbeute : 41 mg (72 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 164.6°C.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3379, 3135, 2919, 2851, 1681, 1656, 1612, 1536, 1497, 1478, 1433, 1338, 1231, 1092, 1019, 951, 893, 869, 802, 702.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, METHANOL-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = (Rotamer Mischung) [2.29 (s), 2.32(s), 2.41(s), 2.52(s), (12H)], [2.92 (t, *J*=5.80 Hz), 3.05 (t, *J*=5.49 Hz), 4H], [3.69 (t, *J*=5.65 Hz), 3.73 (t, *J*=5.49 Hz), 4H], [5.33 (s), 5.34 (s), 4H], [7.41 (s) 8.05 (s), 2H].

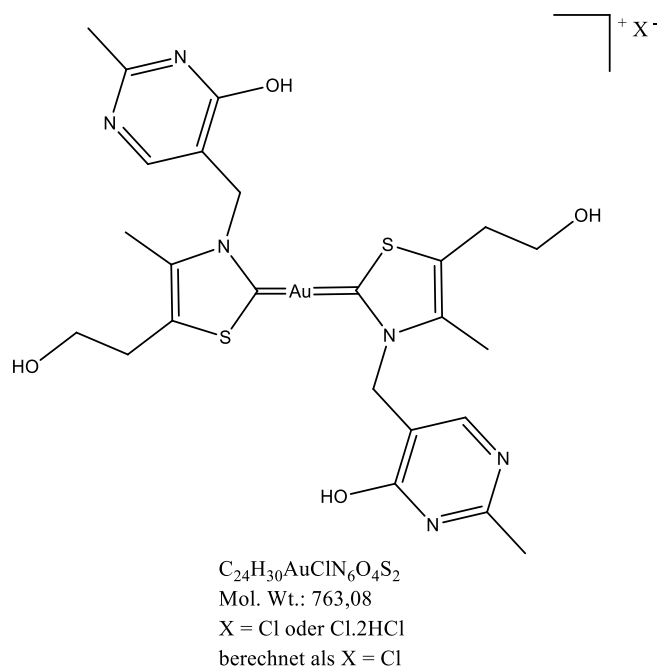
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, METHANOL-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = (Rotamer Mischung) 10.5, 10.6 (CH<sub>3</sub>- Thiazol), 23.4, 23.5 (CH<sub>3</sub>- pyrimidine), 29.6, 29.8 (C<sup>6</sup>), 51.1, 51.8 (C<sup>7'</sup>), 59.9, 60.6 (C<sup>7</sup>), 103.7, 108.3 (C<sup>5'</sup>), 135.5, 136.4 (C<sup>5</sup>), 142.6, 143.0 (C<sup>4</sup>), 156.2, 156.3 (C<sup>6</sup>), 161.6, 162.7 (C<sup>2'</sup>), 166.0, 168.3 (C<sup>4'</sup>), 203.4 (C<sup>2</sup>) carben (NSHC).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 726 (5) [C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>AuN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>], 607 (7), 537 (36), 486 (23), 385, 365, 306, 266, 123, 36.6 (100) [Cl<sup>-</sup>].

HRMS (ESI): *m/z* (%) = calcd. 725.1750, 726.1785, 727.1746; found 725.1736 [C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>AuN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>], 726.1760, 727.1594.

## Experimenteller Teil

### 2- Bis[5-(2-hydroxyethyl)-3-[(4-hydroxy-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-4-methylthiazol-2-yliden] Gold(I) Chlorid **137** :



Zur eine Lösung von Oxythiaminchlorid-Hydrochlorid 50 mg (0.147 mmol) unter Argon in MeOH (15 ml) wurde (30 ml)  $CH_2Cl_2$  addiert dann wurde mit  $Ag_2O$  25.69 mg (0.110 mmol) versetzt, anschließend abgedunkelt und 5 h bei RT gerührt. Danach wurde Chloro(dimethylsulfid)gold(I) 21.64 mg (0.073 mmol) hinzugegeben und 24 h weitergerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 10 ml MeOH aufgenommen und das Produkt mit  $CH_2Cl_2$  ausgefällt und umkristallisiert.

Ausbeute : 42 mg (75%) als weißer Feststoff.

Schmp.: 222.5°C.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 3333, 3231, 3100, 2933, 2874, 2162, 1657, 1599, 1579, 1495, 1439, 1387, 1312, 1254, 1179, 1165, 1096, 1047, 1005, 923, 883, 813, 803, 771, 684.

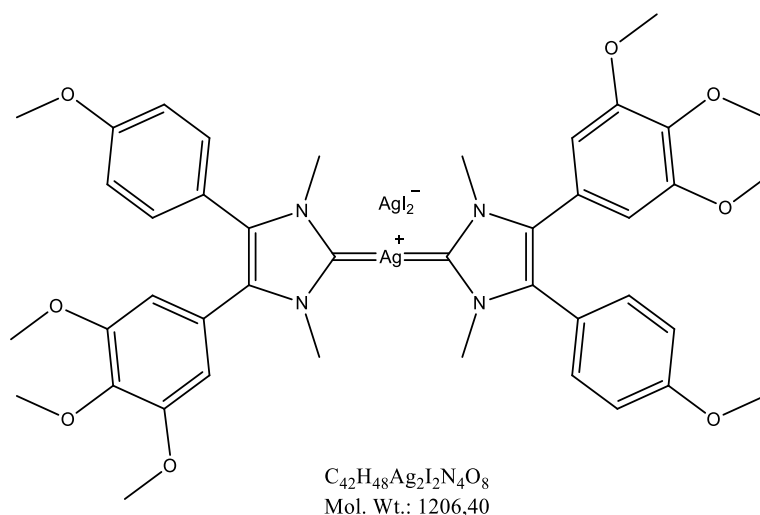
$^1H$  NMR (500 MHz, METHANOL- $d_4$ ):  $\delta$  = 2.23 (s, 6H), 2.43 (s, 6H), 3.00 (t,  $J=5.49$  Hz, 4H), 3.70 (t,  $J=5.65$  Hz, 4H), 5.34 (s, 4H), 8.11 (s, 2H).

$^{13}C$ -NMR- Spektrum zeigt schwache Signale.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 763(5) [ $M^+Cl^-$ ], 740 (3), 730 (2), 728.5 (3) [ $M^+$ ], 720 (11), 678 (15), 538 (24), 36.6 (100) [ $Cl^-$ ].

IV-Synthese der 1,3-dimethyl -4,5-diphenylimidazolium derivative- und deren Übergangsmetallkomplexe :

- 1- Bis[4-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3 dimethylimidazol-2-yliden] Silber(I) Silberiodid **97c** :



Nach Lösen von 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid 84 mg (0.169 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (20 mL) wurde  $Ag_2O$  20 mg (0.086 mmol) zugegeben und unter Lichtausschluß 24 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde über Celite abfiltriert, das Produkt mit  $Et_2O$  gefällt und zur Trockene eingengt. Dies lieferte das Produkt als farbloser Feststoff, welches aus DMF/ $Et_2O$  umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 73 mg (70 %) als weißer Feststoff. [65]

Schmp.: 122.3 °C.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 2927, 2835, 2036, 1607, 1579, 1515, 1502, 1454, 1428, 1410, 1313, 1290, 1238, 1176, 1120, 1021, 1003, 907, 835, 814, 788, 765, 730, 676.

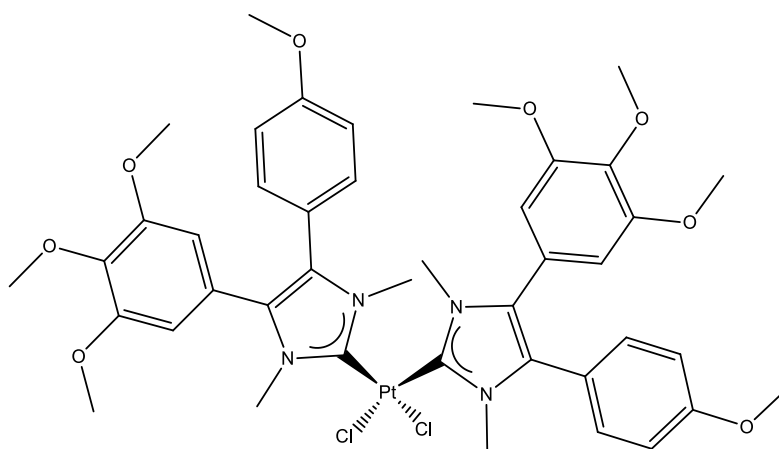
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.74 (s, 12 H) 3.82 (m, 12 H) 3.85 (s, 6 H) 3.89 (s, 6 H) 6.46 (s, 4 H) 6.88 (d,  $J=8.51$  Hz, 4 H) 7.20 (d,  $J=8.78$  Hz, 4 H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 37.7, 38.0, 55.3, 56.3, 60.9, 107.8, 114.1, 120.5, 123.8, 131.8, 138.5, 153.1, 159.9, 182.3.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 845 (1) [ $L_2Ag^+$ ], 776 (7), 709 (9), 605 (11), 476 (11) [ $LAg^+$ ], 432 (13), 368 (85) [ $L^+$ ].

## Experimenteller Teil

### 2- *cis*-Bis[4-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazol-2-yliden] dichloroplatin(II) **107b** :



C<sub>42</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Pt  
Mol. Wt.: 1002,84

Eine Mischung aus **97c** 72 mg (0.06 mmol) und *cis*-Cl<sub>2</sub>Pt(NCCH<sub>3</sub>)<sup>[120]</sup> 10 mg (0.029 mmol) wurde in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) gelöst und 48 h bei 55 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde entstandene Suspension über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt, wobei das Produkt als gelbliches Pulver ausfiel. Komplex **107b** wurde nach Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub> als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute : 17 mg (58 %) als brauner Feststoff.

Schmp. 94.8 °C.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 2935, 1982, 1581, 1503, 1453, 1411, 1293, 1248, 1178, 1122, 1004, 908, 837, 766, 733.

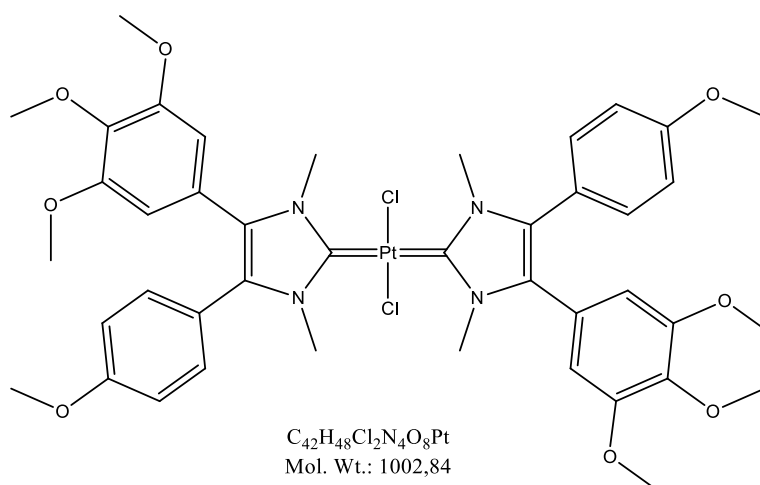
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.71 (s, 3 H) 3.77 (s, 9 H) 3.84 (s, 6 H) 3.88 (s, 6 H) 3.98 (s, 6 H) 4.05 (s, 6 H) 6.35 (s, 1 H) 6.48 (s, 3 H) 6.86 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=8.78 Hz, 3 H) 7.10 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.23 (d, *J*=8.78 Hz, 3 H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 34.9, 35.1, 55.3, 55.4, 56.1, 56.4, 60.9, 107.8, 114.1, 114.7, 116.8, 120.1, 120.7, 123.9, 131.8, 137.8, 138.1, 139.5, 153.1, 153.6, 159.8, 160.2, 161.0 (Carben).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 931 (5) [PtL<sub>2</sub><sup>+</sup>], 888 (5), 810 (22), 720 (90), 764 (17), 633 (5) [LPtCl<sub>2</sub>], 563 (24) [LPt<sup>+</sup>].

## Experimenteller Teil

### 3- *trans*-Bis[4-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazol-2-yliden] dichloroplatin(II) **106c** :



Iodid[4-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3dimethylimidazol-2-yliden]-Silver(I) 78 mg (0.129 mmol) wurde in absolutem DCM (10 ml) gelöst und Kaliumtetrachloridoplatinat(II) 26.8 mg (0.064 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite gefiltert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zu einem kleinen Volumen eingengt. Zur Aufreinigung wurde das Produkt mit Hilfe von Et<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur ausgefällt. Das Produkt wurde im Hochvakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet. Komplex **106c** wurde nach Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub> erhalten. [22]

Ausbeute : 45 mg (70 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 175 °C.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 2929, 1607, 1579, 1516, 1504, 1457, 1429, 1413, 1375, 1312, 1292, 1247, 1180, 1163, 1121, 1023, 1006, 909, 836, 788, 765, 814, 727.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.69-3.78 (m, 24 H) 3.82 (s, 6 H) 3.86 (s, 6 H) 6.38 (s, 4 H) 6.90 (d,  $J$ =8.78 Hz, 4 H) 7.14 (d,  $J$ =8.78 Hz, 4 H).

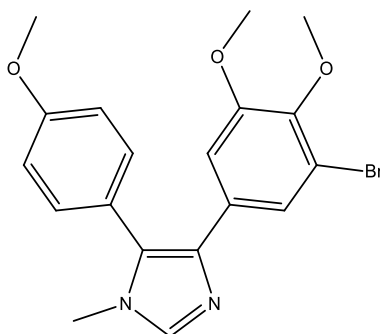
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 37.4, 37.5, 55.3, 56.19, 60.9, 107.6, 114.3, 119.9, 123.2, 131.6, 131.9, 138.7, 153.3, 160.19, 167.3 (Carben).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 563 (3) [PtL<sup>+</sup>], 512 (15), 466 (17), 403 (21), 368 (75), 354 (100), 340 (51), 298 (29).



## Experimenteller Teil

### 4- (3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1-methylimidazol **113c** :<sup>[99]</sup>



C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 403,27

4-Methylbenzaldehyd 51  $\mu$ l (0.42 mmol) und 33% MeNH<sub>2</sub>/Ethanol 260  $\mu$ l (2.10 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit AcOH (150  $\mu$ l) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde 3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl(tosyl)methylisocyanid 172 mg (0.42 mmol), und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 500 mg (3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc gereinigt (R<sub>f</sub> 0.20 EtOAc).

Ausbeute : 130 mg (77%) als braunes Öl.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 2936, 2833, 2050, 1991, 1689, 1612, 1599, 1547, 1509, 1481, 1462, 1411, 1396, 1286, 1246, 1174, 1106, 1041, 998, 874, 835, 807, 760, 737, 659.

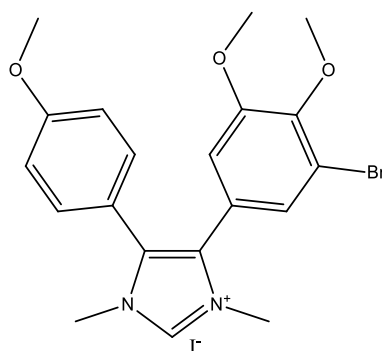
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3.48 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 7.00 - 7.06 (m, 3 H) 7.24 -7.33 (m, 3 H) 7.55 (s, 1 H, NCHN).

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 32.0 (NMe), 55.3 (OMe), 55.6 (OMe), 60.5 (OMe), 109.7, 114.5, 117.4, 122.1, 122.4, 128.9, 131.9, 136.4, 137.1, 144.6, 153.1, 160.1.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 404 (100) [M<sup>+</sup>], 388 (57), 359 (10), 308 (12).

## Experimenteller Teil

### 5- 4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid **114c** :<sup>[99]</sup>



$C_{20}H_{22}BrIN_2O_3$   
Mol. Wt.: 545,209

4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1-methylimidazol 120 mg (0.297 mmol) wurde in wasserfreiem Acetonitril (25 ml) gelöst und Methyljodid 58 mg (0.408 mmol) wurde hinzugegeben. Anschließend wurde der Reaktionsansatz 24 h bei 85°C unter Rückfluss erhitzt. Nach der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der verbliebene Rückstand im Vakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.

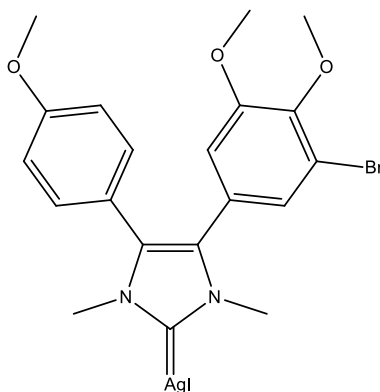
Ausbeute: 163 mg (100%); als braunes Öl.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3421, 2933, 2157, 1607, 1554, 1516, 1491, 1443, 1408, 1311, 1294, 1252, 1167, 1151, 1025, 994, 909, 842, 695.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 3.76 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 6.86 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H) 6.95 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H) 7.06 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H) 7.29 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H) 10.15 (s, 1H; NCHN).

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 34.9 (NMe), 35.2 (NMe), 55.3 (OMe), 56.5 (OMe), 60.5 (OMe), 114.6, 116.1, 117.8, 121.5, 126.3, 130.5, 132.0, 132.5, 136.5 (NCN), 147.8, 153.7, 160.0.

6- Iodid [1,3-dimethyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-(3-brom-4,5-dimethoxyphenyl)imidazol-2-yliden] Silber(I) **115a** :



$C_{20}H_{21}AgBrIN_2O_3$   
Mol. Wt.: 652,069

4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid 109 mg (0.199 mmol) wurde in absolutem DCM (20 ml) gelöst und Silber(I)-oxid 46 mg (0.198 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde einen Tag bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Nach der Reaktionszeit wurde die Suspension für 1 Stunde in den Kühlschrank gestellt und anschließend über Celite filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bis zu einem kleinen Volumen eingengt. Zur Aufreinigung wurde das Produkt mit Hilfe von *n*-Hexan bei Raumtemperatur ausgefällt. Der Aufreinigungsschritt wurde drei Mal wiederholt. Das Produkt wurde im Hochvakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.

Ausbeute : 79 mg ( 61 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 104.1°C.

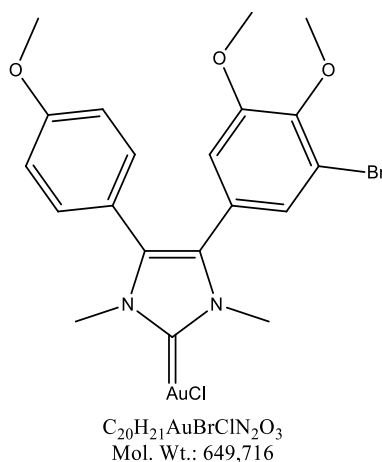
IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 2936, 1979, 1606, 1553, 1514, 1488, 1459, 1426, 1402, 1292, 1249, 1176, 1152, 1109, 1027, 998, 913, 828, 807, 788, 754, 698.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 3.69 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.69 (d,  $J=1.37$  Hz, 1 H) 6.87 (d,  $J=8.51$  Hz, 2 H) 7.02 (d,  $J=1.65$  Hz, 1 H) 7.15 (d,  $J=8.51$  Hz, 2 H).

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 37.6, 37.9, 55.3, 56.3, 60.6, 114.2, 117.6, 119.9, 125.3, 126.3, 130.4, 131.7, 132.4, 146.8, 153.5, 160.13, 181.3.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 652 (7) [ $C_{20}H_{21}AgBrIN_2O_3^+$ ], 525 (80) [ $C_{20}H_{21}AgBrN_2O_3^+$ ], 418 (95), 416 (100), 402 (100).

7- Chlorid [1,3-dimethyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-(3-brom-4,5-dimethoxyphenyl)imidazol-2-yliden] Gold(I) **116a** :



Iodid [1,3-dimethyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-(3-brom-4,5-dimethoxyphenyl)imidazol-2-ylidene] Silber(I) 65 mg (0.099 mmol) wurde unter Argon in absolutem DCM (15 ml) gelöst und Chloro(dimethylsulfid)gold(I) 30.8 mg (0.104 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zu einem kleinen Volumen eingengt. Zur Aufreinigung wurde das Produkt mit Hilfe von *n*-Hexan bei Raumtemperatur ausgefällt. Das Produkt wurde im Hochvakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.

Ausbeute : 52 mg (80 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 121.3°C.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 2932, 2042, 1606, 1589, 1554, 1514, 1488, 1456, 1427, 1403, 1291, 1249, 1176, 1155, 1111, 1074, 1025, 996, 914, 829, 807, 788, 754, 735, 702, 668.

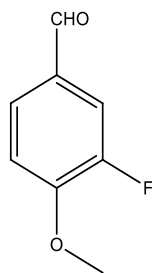
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 3.70 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 6.76 (d,  $J=1.65$  Hz, 1 H) 6.91 (d,  $J=1.92$  Hz, 2 H) 7.03 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H) 7.14 (d,  $J=8.78$  Hz, 2 H).

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 37.7, 37.8, 55.3, 56.1, 60.6, 113.9, 114.4, 117.9, 119.1, 124.4, 126.5, 131.6, 147.1, 153.6, 160.3, 183.4.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 650 (30) [ $C_{20}H_{21}AuBrClN_2O_3^+$ ], 616 (64) [ $C_{20}H_{21}AuIN_2O_3^+$ ], 404 (50), 324 (100).

8- Synthese von 3-Fluor-4-methoxybenzaldehyde **138** :<sup>[131]</sup>

## Experimenteller Teil



$C_8H_7FO_2$   
Mol. Wt.: 154,14

Eine Lösung aus 2-Fluoranisol 4.46 ml (39.7 mmol) und Hexamethylentetramin 5.57 mg (39.7 mmol) in Trifluoressigsäure 35 ml wurde unter Reflux bei 72° C für 15 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in  $CH_2Cl_2$  (75 ml) gelöst und mit gesättigter  $NaHCO_3$  Lösung ( $2 \times 30$  ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt. Nach Trocknen über  $Na_2SO_4$  und Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Zielverbindung als blassgelber Feststoff.

Ausbeute : 3.32 g (54 %) als weißer Feststoff.

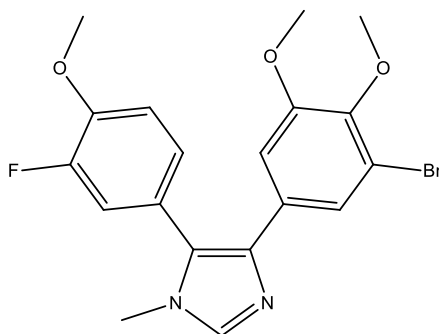
Schmp.: 30.1°C.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 2939, 2743, 2033, 1686, 1606, 1583, 1513, 1462, 1439, 1395, 1321, 1276, 1257, 1222, 1117, 1107, 969, 948, 883, 811, 781, 758, 742.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 3.95 (s, 3 H) 7.07 (t,  $J=7.96$  Hz, 1 H) 7.52-7.65 (m, 2 H) 9.83 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H).

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 56.3, 112.7, 115.3, 115.5, 128.2, 130.0, 150.8, 152.8, 153.0, 154.1, 189.8.

### 9- 4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1-methylimidazol **113d** :



$C_{19}H_{18}BrFN_2O_3$   
Mol. Wt.: 421,26

3-Fluor-4-methoxybenzaldehyd 65 mg (0.421 mmol) und 33% MeNH<sub>2</sub>/Ethanol 260  $\mu$ l (2.10 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit AcOH (150  $\mu$ l) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt.

## Experimenteller Teil

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde 3-Brom-4,5 dimethoxyphenyl(tosyl)methylisocyanid 172 mg (0.42 mmol), und  $K_2CO_3$  500 mg (3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash- Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc gereinigt ( $R_f$  0.67 EtOAc).

Ausbeute : 133 mg (75 %) als farbloses Harz.

Schmp.: 51°C.

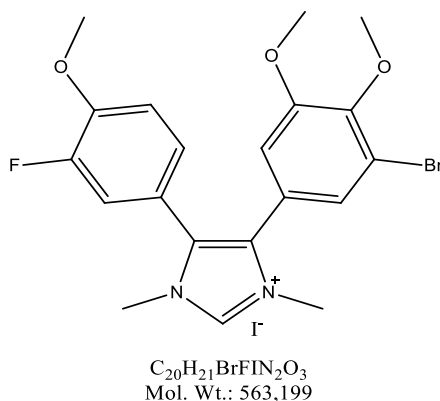
IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 2936, 2839, 2038, 1599, 1548, 1511, 1484, 1462, 1418, 138, 1300, 1266, 1233, 1214, 1166, 1131, 1109, 1041, 1022, 997, 895, 865, 807, 759, 735, 717, 678, 656.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 3.48 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 7.04 (d,  $J=1.65$  Hz, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 3 H) 7.24 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H, NCHN).

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 32.1, 55.7, 56.3, 60.5, 109.9, 113.8, 117.4, 118.1, 118.4, 122.5, 127.1, 131.6, 136.8, 137.4, 144.9, 148.2, 150.7, 153.2, 154.0.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 422 (100) [ $C_{19}H_{18}BrFN_2O_3^+$ ], 419 (100), 405 (80).

### 10- 4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid **114d** :



4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1-methylimidazol 126 mg (0.299 mmol) wurde in wasserfreiem Acetonitril (25 ml) gelöst und Methyljodid 58 mg (0.408 mmol) wurde hinzugegeben. Anschließend wurde der Reaktionsansatz 24h bei 85°C unter Rückfluss erhitzt. Nach der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der verbliebene Rückstand im Vakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.

Ausbeute: 168 mg (100%) als braunes Öl.

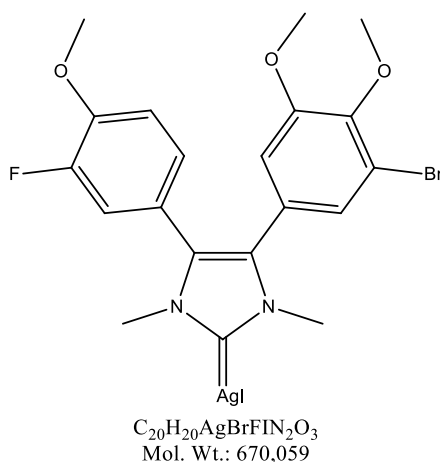
## Experimenteller Teil

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 2936, 2186, 1618, 1555, 1520, 1491, 1441, 1408, 1345, 1306, 1271, 1235, 1219, 1149, 1132, 1026, 994, 920, 892, 861, 813, 761, 726, 695.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.79 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 3.88 (s., 3 H) 3.90 (s, 6 H) 6.97 - 7.05 (m, 2 H) 7.08 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H) 7.12 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H) 7.16 (m, 1 H) 9.99 (s, 1 H, NCHN).

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 35.3, 35.6, 56.3, 56.7, 60.7, 113.8, 114.8, 116.5, 118.1, 118.4, 121.3, 126.6, 127.7, 131.1, 136.6 (NCHN), 148.1, 149.4, 150.3, 153.9.

### 11-Iodid [1,3-dimethyl-4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)imidazol-2-yliden] Silber(I) **115b** :



4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid 112 mg (0.198 mmol) wurde in absolutem DCM (20 ml) gelöst und Silber(I)-oxid 46 mg (0.198 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde einen Tag bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Nach der Reaktionszeit wurde die Suspension für 1 Stunde in den Kühlschrank gestellt und anschließend über Celite filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bis zu einem kleinen Volumen eingengt. Zur Aufreinigung wurde das Produkt mit Hilfe von *n*-Hexan bei Raumtemperatur ausgefällt. Der Aufreinigungsschritt wurde drei Mal wiederholt. Das Produkt wurde im Hochvakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.

Ausbeute : 87 mg (65 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 107.5°C.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 2936, 1555, 1518, 1489, 1421, 1401, 1270, 1234, 1170, 1150, 1132, 1026, 998, 928, 894, 858, 813, 761, 699, 671.

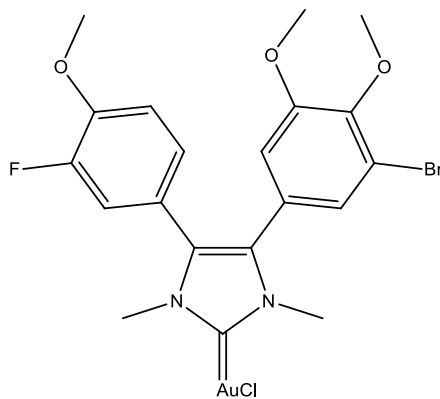
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.74 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 6.71 (d,  $J=1.65$  Hz, 1 H) 6.94 - 7.00 (m, 3 H) 7.02 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 37.6, 37.7, 56.2, 56.3, 60.6, 113.5, 114.0, 117.8, 118.1, 120.1, 124.7, 126.4, 126.9, 130.9, 131.3, 147.1, 148.5, 150.3, 153.5, 181.2.

## Experimenteller Teil

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 670 (5) [ $C_{20}H_{20}AgBrFIN_2O_3^+$ ], 543 (100) [ $C_{20}H_{20}AgBrFN_2O_3^+$ ], 422 (100), 405 (55).

12-Chlorid [1,3-dimethyl-4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)imidazol-2-yliden] Gold(I) **116b** :



$C_{20}H_{20}AuBrClFN_2O_3$   
Mol. Wt.: 667,706

Iodid [1,3-dimethyl-4-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)imidazol-2-yliden] Silber(I) 67 mg (0.099 mmol) wurde unter Argon in absolutem DCM (15 ml) gelöst und Chloro(dimethylsulfid)gold(I) 30 mg (0.101 mmol) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zu einem kleinen Volumen eingengt. Zur Aufreinigung wurde das Produkt mit Hilfe von *n*-Hexan bei Raumtemperatur ausgefällt. Das Produkt wurde im Hochvakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.

Ausbeute : 53 mg (78 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 133.8°C.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 2940, 2168, 1555, 1518, 1489, 1458, 1270, 1235, 1133, 1028, 997, 929, 897, 814, 761, 702, 680.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 3.71 - 3.81 (m, 6 H) 3.87 - 3.95 (m, 9 H) 6.62 - 6.89 (m, 1 H) 6.92 - 7.09 (m, 4 H).

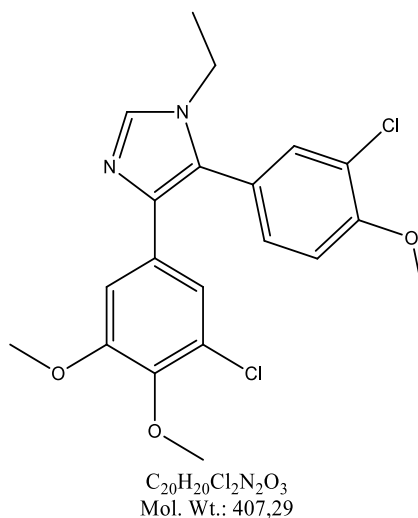
$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 37.0, 56.2, 60.7, 113.6, 114.4, 118.1, 119.6, 124.2, 126.4, 126.6, 127.2, 130.3, 131.1, 147.5, 148.8, 150.3, 153.7, 183.5.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 668 (22) [ $C_{20}H_{20}AuBrClFN_2O_3^+$ ], 633 (28) [ $C_{20}H_{20}AgBrFN_2O_3^+$ ], 587 (9) [ $C_{20}H_{20}AuClFN_2O_3^+$ ].



## Experimenteller Teil

### 13-4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1-ethylimidazol **113a** :



3-Chlor-4-methoxybenzaldehyd 71 mg (0.421 mmol) und 2M EtNH<sub>2</sub>/THF 1.05  $\mu$ l (2.10 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit AcOH (150  $\mu$ l) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde 3-Chlor-4,5 dimethoxyphenyl(tosyl)methylisocyanid 154 mg, (0.42 mmol), und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 500 mg (3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc gereinigt ( $R_f$  0.36 EtOAc/MeOH). Ausbeute : 128 mg (75 %) als gelbe wachsartige Nadeln.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 2973, 1506, 1491, 1460, 1420, 1400, 1351, 1290, 1267, 1192, 1155 1050, 1001, 886, 715.

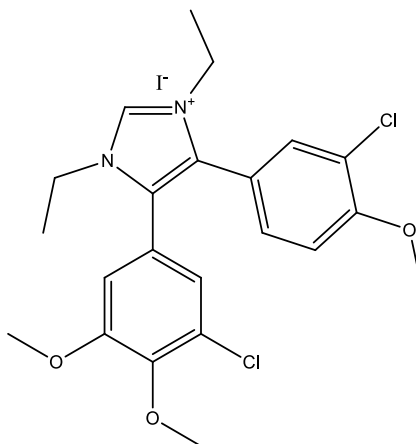
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.28 (t,  $J$ =7.27 Hz, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 3.78 - 3.84 (m, 5 H) 3.97 (s, 3 H) 7.00 (d,  $J$ =1.65 Hz, 1 H) 7.02 - 7.08 (m, 2 H) 7.22 (m, 1 H) 7.38 (d,  $J$ =2.20 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H, NCHN).

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 16.4, 40.1, 55.7, 56.3, 60.7, 109.1, 112.5, 119.6, 123.1, 123.4, 126.9, 128.0, 130.5, 131.1, 132.3, 136.0, 137.0, 143.8, 153.3, 155.5.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 408 (100) [C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>], 406 (100), 391 (90), 356 (55).

## Experimenteller Teil

### 14- 4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid **114a** :



$C_{22}H_{25}Cl_2IN_2O_3$   
Mol. Wt.: 563,256

4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1 ethylimidazol 126 mg (0.309 mmol) wurde in wasserfreiem Acetonitril (25 ml) gelöst und Iodoethan 116 mg (0.75 mmol) wurde hinzugegeben. Anschließend wurde der Reaktionsansatz 24 h bei 85°C unter Rückfluss erhitzt. Nach der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Imidazolium iodid **114a** wurde nach Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/ Acetonitril erhalten.

Ausbeute: 174 mg (100%) als aufschäumende Masse.

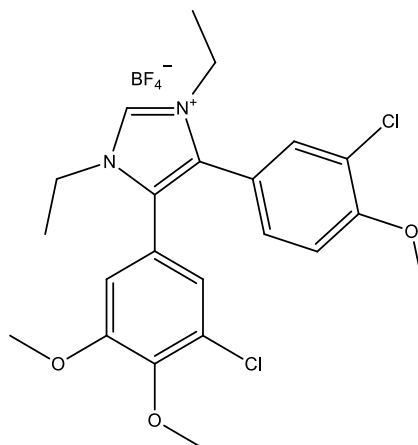
IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 2974, 1557, 1491, 1460, 1420, 1400, 1351, 1292, 1269, 1191, 1151, 1064, 1037, 994, 838, 712.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.47 (t, J=7.12 Hz, 3 H) 1.51 (t, J=7.25 Hz, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.21 (q, J=7.27 Hz, 4 H) 6.87 (d, J=1.92 Hz, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 2 H) 7.29 (d, J=1.92 Hz, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 10.15 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 15.6, 43.4, 43.6, 56.2, 56.3, 56.7, 60.7, 112.4, 113.9, 117.3, 120.7, 123.1, 123.6, 128.7, 130.8, 131.9, 135.2 (NCHN), 146.9, 154.05, 156.5.

## Experimenteller Teil

### 15-4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborat **117a** :



$C_{22}H_{25}BCl_2F_4N_2O_3$   
Mol.Wt.: 523,16

Zu einer Lösung aus 94 mg (0.166 mmol) 4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid in 25 ml Aceton wurde 28 mg (0.255 mmol)  $NaBF_4$  gegeben. Es wurde 24 h bei RT gerührt. Danach wurde die Lösung über  $MgSO_4$  filtriert, das Aceton am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und am Vakuum getrocknet, wobei 4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborat erhalten wurden.

Ausbeute : 87 mg (100 %) als weißer Feststoff.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 2923, 2853, 1557, 1507, 1491, 1461, 1420, 1400, 1351, 1292, 1268, 1190, 1150, 1064, 1037, 995, 917, 838, 818, 723.

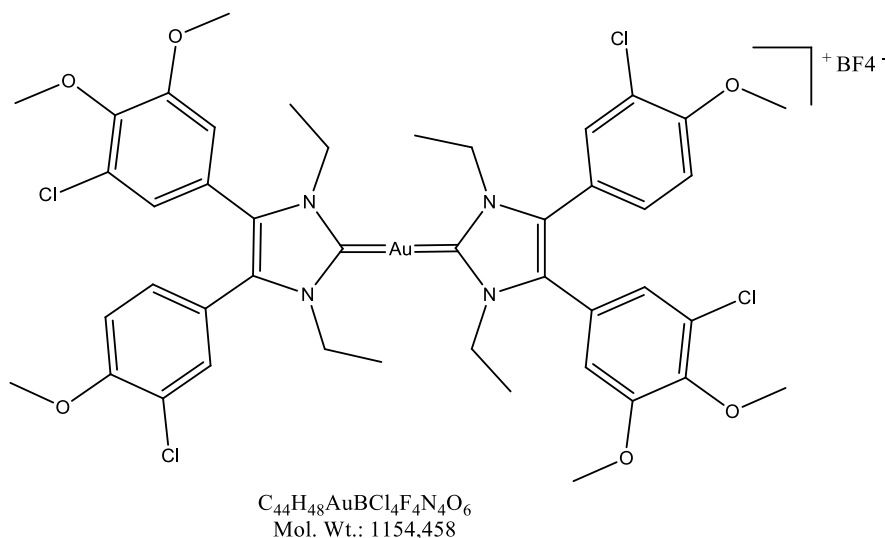
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 1.49 (t,  $J=7.80$  Hz, 3 H) 1.53 (t,  $J=7.81$  Hz, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.24 (quin,  $J=7.34$  Hz, 4 H) 6.88 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H) 6.92 - 6.98 (m, 2 H) 7.30 (m, 2 H) 7.34 (d,  $J=2.20$  Hz, 1 H) 10.17 (s, 1 H).

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 15.6, 29.6, 43.5, 43.7, 56.3, 56.7, 60.7, 112.4, 113.9, 117.3, 120.7, 123.2, 123.7, 128.9, 130.8, 130.9, 131.9, 135.3 (NCHN), 154.1, 156.6.

$^{11}B$  NMR (96.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = - 1.76.

## Experimenteller Teil

### 16-Bis[4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1,3-diethylimidazol-2-yliden] Gold(I) tetrafluoroborat **118a** :



Eine Lösung von 4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborat 84 mg (0.160 mmol) unter Argon in  $CH_2Cl_2$  / MeOH (1:1 40 mL) wurde mit  $Ag_2O$  18.6 mg (0.080 mmol) versetzt, anschließend abgedunkelt und 5 h bei RT gerührt. Danach wurde Chlor(dimethylsulfid)gold(I) 24 mg (0.081 mmol) hinzugegeben und 24 h weitergerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde das Rohprodukt in wenig Dichlormethan gelöst und über  $MgSO_4$ /Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in 10 mL  $CH_2Cl_2$  aufgenommen und das Produkt mit *n*-Hexan ausgefällt.

Ausbeute: 77 mg (82 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 97.3 °C.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 2934, 1602, 1562, 1508, 1491, 1461, 1418, 147, 1319, 1292, 1267, 1236, 1190, 1184, 1159, 1037, 1020, 997, 901, 869, 843, 817, 723.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 1.35 - 1.43 (m, 12 H) 3.78 (s, 6H) 3.86 (s, 6 H) 3.90 (s, 6 H) 4.14 - 4.26 (m, 8 H) 6.74 (d,  $J=1.65$  Hz, 2 H) 6.81 (d,  $J=1.65$  Hz, 2 H) 6.89 - 6.99 (m, 3 H) 7.19 (m, 3 H).

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 17.3, 17.5, 44.3, 44.4, 50.6, 56.2, 56.4, 60.8, 112.5, 113.5, 119.9, 122.8, 123.3, 123.6, 128.6, 130.6, 131.9, 146.4, 155.9, 156.0, 182.6.

$^{11}B$  NMR (96.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -1.34.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 755 (100) [ $C_{29}H_{34}AuCl_2N_4O_3^+$ ], 632 (20) [ $C_{22}H_{24}AuCl_2N_2O_3^+$ ], 597 (17), 422 (21), 371 (79).

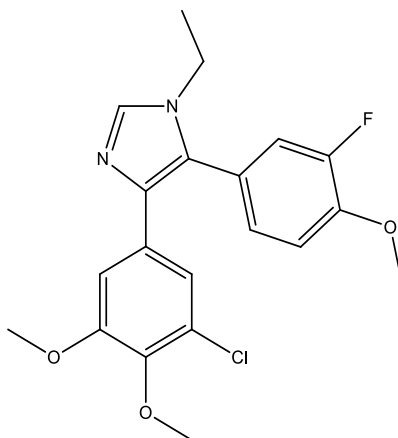
HRMS (ESI):  $m/z$  (%) = calcd. 1065.1983, 1067.1947, 1069, 1960 ; found 1065.2059,

## Experimenteller Teil

1067.2030 [C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>AuCl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>], 1069.2020.

17-4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1 ethylimidazol

**113b :**



C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 390,836

3-Fluor-4-methoxybenzaldehyd 56 mg (0.421 mmol) und 2M EtNH<sub>2</sub>/THF 1.05  $\mu$ l (2.10 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit AcOH (150  $\mu$ l) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde 3-Chlor-4,5 dimethoxyphenyl(tosyl)methylisocyanid 154 mg (0.42 mmol), und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 500 mg (3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash- Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc gereinigt (R<sub>f</sub> 0.63 EtOAc).

Ausbeute : 128 mg (75 %) als farbloses Öl.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1980, 2938, 2839, 1735, 1600, 1554, 1512, 1497, 1463, 1417, 1398, 1372, 1344, 1300, 1268, 1233, 1166, 1131, 1112, 1046, 1023, 1001, 958, 897, 872, 853, 829, 760, 738, 717, 682, 664.

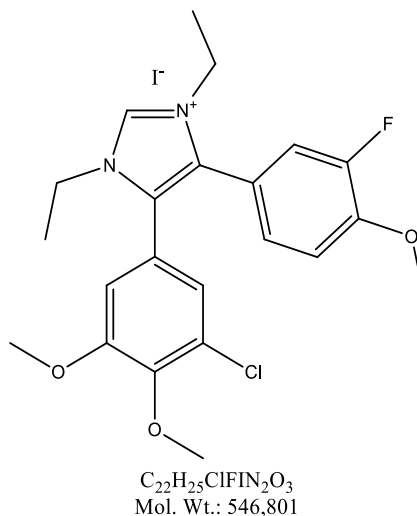
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.30 (t, *J*=7.27 Hz, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.81 - 3.86 (m, 5 H) 3.97 (s, 3 H) 7.03 (d, *J*=1.10 Hz, 2 H) 7.07 - 7.13 (m, 3 H).

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 16.4, 40.1, 55.8, 56.3, 60.7, 109.1, 113.8, 118.3, 118.5, 119.7, 122.9, 127.1, 128.0, 131.1, 136.0, 137.0, 143.8, 148.3, 150.7, 153.3, 154.0.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 390 (100) [C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>], 375 (88), 347 (10).

## Experimenteller Teil

### 18-4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid **114b** :



4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1 ethylimidazol 120 mg (0.309 mmol) wurde in wasserfreiem Acetonitril (25 ml) gelöst und Iodoethan 116 mg (0.75 mmol) wurde hinzugegeben. Anschließend wurde der Reaktionsansatz 24 h bei 85°C unter Rückfluss erhitzt. Nach der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der verbliebene Rückstand im Vakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.

Ausbeute: 169 mg (100%) als aufschäumende Masse.

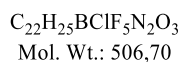
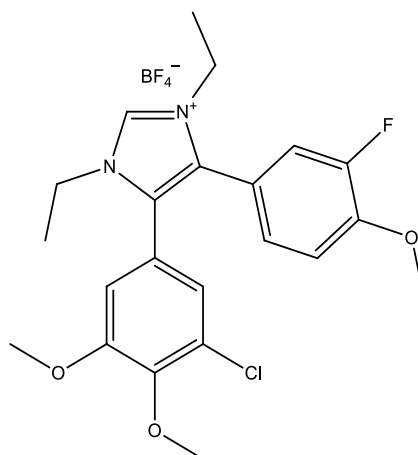
IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 2937, 1616, 1558, 1519, 1493, 1440, 1422, 1400, 1351, 1305, 1272, 1234, 1203, 1186, 1170, 1150, 1132, 1091, 1037, 993, 897, 841, 818, 761, 704, 649, 617, 520.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 1.46 - 1.58 (m, 6 H) 3.78 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 4.24 (qd,  $J=7.27, 2.88$  Hz, 4 H) 6.87 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H) 6.95 (d,  $J=1.65$  Hz, 1 H) 6.98 - 7.03 (m, 1 H) 7.05 - 7.18 (m, 2 H) 10.21 (s, 1 H).

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 15.7, 43.5, 43.7, 56.2, 56.7, 60.7, 113.8, 118.1, 120.8, 123.6, 127.5, 128.8, 138.9, 135.4 (NCHN), 147.0, 152.0, 154.1.

## Experimenteller Teil

### 19-4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborat **117b** :



Zu einer Lösung aus 91 mg (0.166 mmol) 4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium iodid in 25 ml Aceton wurde 28 mg (0.255 mmol)  $NaBF_4$  gegeben. Es wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Lösung über  $MgSO_4$  filtriert, das Aceton am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und am Vakuum getrocknet, wobei 4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborat erhalten wurden.

Ausbeute : 84 mg (100 %) als weißer Feststoff.

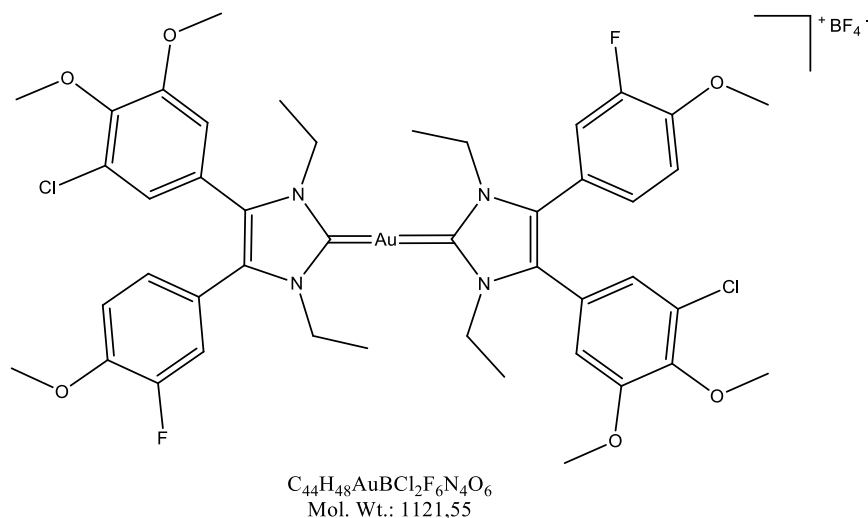
IR (ATR):  $\nu_{max} = 2938, 1558, 1520, 1494, 1454, 1423, 1401, 1352, 1306, 1273, 1235, 1170, 1132, 1035, 995, 897, 818, 762, 705$ .

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 1.45 - 1.58$  (m, 6 H) 3.80 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.18 - 4.29 (m, 4 H) 6.91 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H) 6.99 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H) 7.00 - 7.05 (m, 1 H) 7.09 - 7.21 (m, 2 H) 10.01 (s, 1 H).

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 15.6, 43.5, 56.3, 56.7, 60.8, 113.3, 114.0, 118.1, 118.4, 120.9, 123.7, 128.8, 130.8, 135.2$  (NCHN), 147.0, 149.5, 150.3, 153.6, 154.2.

$^{11}B$  NMR (96.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = -1.66$ .

20- Bis[4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazol-2-yliden] Gold(I) tetrafluoroborat **118b**:



Eine Lösung von 4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborat 81 mg (0.160 mmol) unter Argon in  $CH_2Cl_2$  / MeOH (1:1 40 mL) wurde mit  $Ag_2O$  18.6 mg (0.080 mmol) versetzt, anschließend abgedunkelt und 5 h bei RT gerührt. Danach wurde Chloro(dimethylsulfid)gold(I) 24 mg (0,081 mmol) hinzugegeben und 24 h weitergerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde das Rohprodukt in wenig Dichlormethan gelöst und über  $MgSO_4$ /Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in 10 mL  $CH_2Cl_2$  aufgenommen und das Produkt mit *n*-Hexan ausgefällt.

Ausbeute: 70 mg (78 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 93.3 °C.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 2941, 1561, 1519, 1492, 1463, 1412, 1346, 1322, 1305, 1271, 1237, 1135, 1036, 992, 901, 761, 707, 670.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 1.38 - 1.49 (m, 12 H) 3.81 (s, 6 H) 3.90 (s, 6 H) 3.92 (s, 6 H) 4.18 - 4.32 (m, 8 H) 6.76 (d,  $J=1.65$  Hz, 2 H) 6.85 (d,  $J=1.65$  Hz, 2 H) 6.93 - 7.11 (m, 6 H).

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 17.3, 17.5, 44.5, 56.2, 60.8, 110.0, 113.4, 115.8, 117.9, 118.1, 123.3, 123.6, 127.3, 128.6, 130.7, 146.4, 148.9, 153.6, 154.1, 182.7.

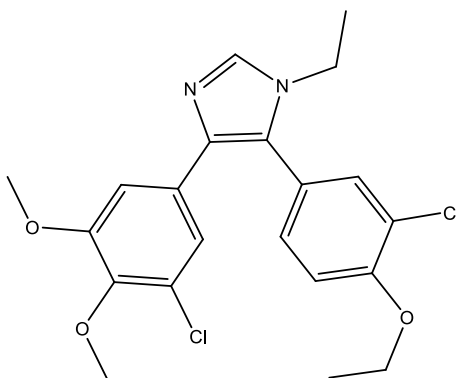
$^{11}B$  NMR (96.3 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -1.36.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 737 (8) [ $C_{29}H_{34}AuClFN_4O_3^+$ ], 615 (8) [ $C_{22}H_{24}AuClFN_2O_3^+$ ], 437 (20), 418 (100), 391 (70).



## Experimenteller Teil

### 21- 4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-ethoxyphenyl)-1 ethylimidazol 139 :



$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_3$   
Mol. Wt.: 421,317

3-Chlor-4-ethoxybenzaldehyd 78 mg (0.421 mmol) und 2M EtNH<sub>2</sub>/THF 1.05  $\mu$ l (2.10 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit AcOH (150  $\mu$ l) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde 3-Chlor-4,5 dimethoxyphenyl(tosyl)methyl-isocyanid 154 mg (0.42 mmol), und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 500 mg (3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc gereinigt (R<sub>f</sub> 0.27 EtOAc/MeOH 20:1).

Ausbeute : 133 mg (75 %) als gelbe wachsartige Nadeln.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3100, 2978, 2935, 2831, 2042, 1674, 1597, 1562, 1545, 1504, 1471, 1429, 1393, 1350, 1334, 1288, 1262, 1235, 1189, 1170, 1148, 1109, 1087, 1049, 995, 953, 923, 882, 851, 834, 810, 791, 759, 747, 722, 712, 691, 666.

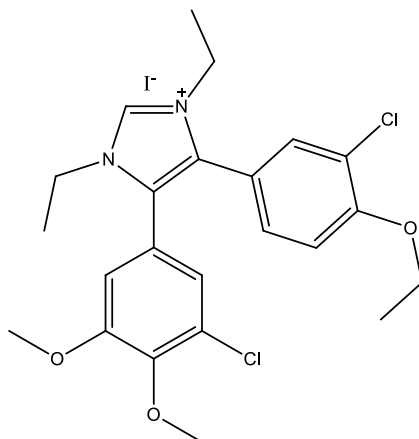
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.20 - 1.27 (m, 3 H) 1.48 (t, *J*=7.00 Hz, 3 H) 3.64 (s, 3 H) 3.78 - 3.84 (m, 6 H) 4.13 (q, *J*=7.14 Hz, 2 H) 7.00 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.03 (s, 1H) 7.16 (d, *J*=1.92 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.5, 16.3, 40.1, 55.7, 60.6, 64.8, 109.0, 113.5, 119.6, 123.1, 123.4, 126.9, 127.9, 130.4, 131.0, 132.2, 135.9, 136.9, 143.7, 153.3, 154.9.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 422 (75), 421 (33), 420 (100) [C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>], 407 (50), 406 (18), 405 (70).

## Experimenteller Teil

### 22-4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-ethoxyphenyl)-1,3-diethylimidazolium iodid **140** :



$C_{23}H_{27}Cl_2IN_2O_3$   
Mol. Wt.: 577,283

4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-ethoxyphenyl)-1 ethylimidazol 130 mg (0.309 mmol) wurde in wasserfreiem Acetonitril (25 ml) gelöst und Iodoethan 116 mg (0.75 mmol) wurde hinzuge tropft. Anschließend wurde der Reaktionsansatz 24 h bei 85°C unter Rückfluss erhitzt. Nach der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Imidazolium iodid **140** wurde nach Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/ Acetonitril erhalten.

Ausbeute: 178 mg (100%) als aufschäumende Masse.

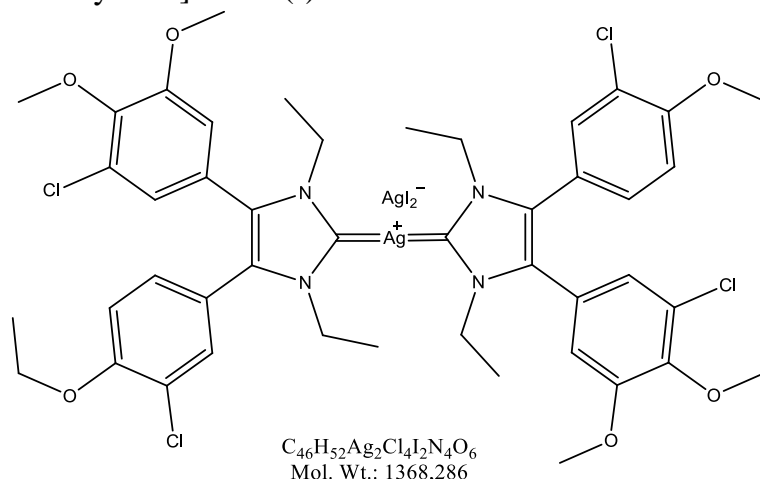
IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 2979, 1587, 1557, 1491, 1464, 1420, 1399, 1351, 1291, 1265, 1193, 1152, 1089, 1062, 1035, 995, 924, 897, 837, 811, 758, 718, 695.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.40-1.58 (m, 9 H) 3.78 (s, 3 H) 3.85 (m, 3 H) 4.09 (q,  $J=6.95$  Hz, 2 H) 4.18-4.29 (m, 4 H) 6.88 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H) 6.89-6.95 (m, 2 H) 7.23-7.29 (m, 1 H) 7.33 (d,  $J=2.20$  Hz, 1 H) 10.20 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.4, 15.7, 43.4, 43.7, 56.7, 60.7, 64.8, 113.2, 113.8, 117.0, 120.7, 123.4, 123.6, 128.8, 130.7, 130.9, 131.9, 135.3, 147.0, 154.1, 156.1.

## Experimenteller Teil

### 23-Bis[4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-chlor-4-ethoxyphenyl)-1,3-diethylimidazol-2-yliden] Silber(I) Silberiodid **97d**:



Nach Lösen von 4-(3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-5-(3-Chlor-4-ethoxyphenyl)-1,3-diethylimidazolium iodid 49.6 mg (0.086 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (20 mL) wurde  $Ag_2O$  10 mg (0.043 mmol) zugegeben und unter Lichtausschluß 24 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde über Celite abfiltriert, das Produkt mit  $Et_2O$  gefällt und zur Trockene eingengt. Dies lieferte das Produkt als farbloser Feststoff, welches aus DMF/ $Et_2O$  umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 41 mg (70 %) als weißer Feststoff.

Schmp.: 126.5°C.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 2934, 1562, 1489, 1462, 1379, 1320, 1289, 1265, 1154, 1111, 1038, 999, 899, 813, 718.

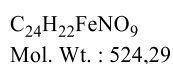
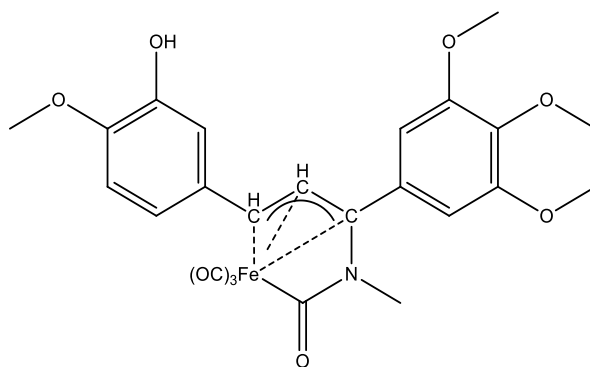
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 1.32 (dt,  $J=11.39, 7.20$  Hz, 12 H) 1.48 (t,  $J=7.00$  Hz, 6 H) 3.77 (s, 6 H) 3.88 (s, 6 H) 4.11 (q,  $J=6.95$  Hz, 4 H) 4.18 - 4.35 (m, 8 H) 6.74 (d,  $J=1.65$  Hz, 2 H) 6.85 - 6.93 (m, 6 H) 7.13-7.16 (m, 1 H) 7.31 (d,  $J=1.92$  Hz, 1 H).

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.5, 17.5, 17.7, 44.9, 56.4, 60.7, 64.7, 112.9, 113.5, 120.7, 122.8, 123.6, 124.4, 128.4, 130.3, 130.4, 132.00, 145.9, 153.7, 155.0, 181.4.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 684 (10), 641 (9), 558 (100) [ $C_{23}H_{26}AgCl_2N_2O_3^+$ ], 514 (20), 447 (55), 421 (55).

V - Synthesen zu Kapitel 13 und 14:

- 1- Darstellung von Eisen Tricarbonyl [carbonyl(methylimino)[(1,2,3- $\eta$ )-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-(3Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-1-propene-1,3-diyl]] **128**:



Die Synthese erfolgte analog einer Vorschrift von *Rybinskaya et al.* wobei anstelle des Chalcones 1,3-Diphenyl-2-propen-1-one das Chalkon (E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-on verwendet wurde.<sup>[118]</sup>

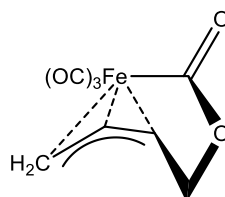
Eine Lösung von (E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on **83** 1.0 g (2.906 mmol) und Dieisennonacarbonyl  $Fe_2O_9$  1.118 g (3.073 mmol) in Toluol (10 ml) wurde bei 40° C 1h gerührt. Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert einen öligen Rückstand, welcher durch Filtration über Kieselgel 60 (Elutionsmittel:  $Et_2O$ ) gereinigt wurde und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und dann in  $CH_2Cl_2$  (15 ml) aufgenommen. Hierzu werden bei -78° C 0.15 ml (1.165 mol)  $Et_2O \cdot BF_3$  tropfenweise innerhalb 10 min gegeben. Anschließend gibt man 144  $\mu$ l (1.165 mmol) des  $MeNH_2$  in MeOH bei -78° C hinzu. Man lässt unter Rühren auf RT kommen. Die erhaltene Lösung wurde zweimal mit Wasser gewaschen und bei vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Aufarbeitung des Rückstandes ( $Et_2O$  / n-Hexan 1:1,  $R_f$  0.8 in  $Et_2O$ ) liefert **128**.

Ausbeute: 609 mg (40 %) als gelbes Öl.

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 3383, 2924, 2853, 256, 2058, 2014, 1980, 1652, 1581, 1505, 1462, 1413, 1329, 1265, 1232, 1155, 1124, 1026, 1002, 819, 858, 804, 762, 706, 664.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.54 (s, 3 H) 3.88 (m, 12 H) 5.10 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H) 5.96 (d,  $J=8.10$  Hz, 1 H) 6.68-7.68 (m, 5H).

2- [[(1,2,3- $\eta^3$ )-2-butene-1,4-diyl]oxycarbonyl]tricarbonyl-Eisen (II) **123** :<sup>[110]</sup>



$C_8H_6FeO_5$   
Mol. Wt: 237,98

Zu Dieisennonacarbonyl  $Fe_2O_9$  246 mg (0.73 mmol) in 6 ml THF gibt man 49 mg (0.56 mmol) *cis*-2-Butene-1,4-diol. Nach beendiger Reaktion (3h) entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt den Rückstand in THF auf und chromatographiert über Silicigel mit Diethylether.

Ausbeute: 79 mg (73 %) als gelber Feststoff.

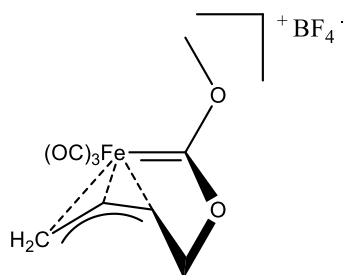
Schmp.: 109.1°C. [Lit.<sup>[137]</sup> 115-116°C].

IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 3277, 3080, 2894, 2082, 1993, 1643, 1474, 1454, 1388, 1379, 1525, 1236, 1158, 1055, 1009, 978, 946, 861, 811, 747, 658.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = ppm 3.03 (d,  $J=12.08$  Hz, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 4.08 (d,  $J=10.98$  Hz, 2 H) 4.82 - 5.10 (m, 2 H).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 239 (10), 237 (3) [ $C_8H_6FeO_5^+$ ], 211 (95), 209 (7) [ $C_7H_6FeO_4^+$ ], 183 (100), 181 (10) [ $C_6H_6FeO_3^+$ ], 155 (100), 153 (10) [ $C_5H_6FeO_2^+$ ].

3- Tricarbonyl[ (4- 6-  $\eta^3$ ) -1-methoxy-2-oxa-5-hexen-4-yl-1-yliden] Eisen(II)-tetrafluoroborat **124** :<sup>[107]</sup>



$C_9H_9BF_4FeO_5$   
Mol. Wt: 339,8

Eine Lösung von **123** 237 mg (1.00 mmol) in  $CH_2Cl_2$  wurde mit 590 mg (4 mmol) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (Meerweinsalz) versetzt. Nach 10 h wurde das

## Experimenteller Teil

Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Zunächst wurden mit Ether die Nebenprodukte von der Säule gewaschen, anschließend wurde das Produkt mit CH<sub>3</sub>CN/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 eluiert. (R<sub>f</sub> 0.55 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ CH<sub>3</sub>CN 1:1).

Ausbeute: 268 mg (79 %) als gelber Feststoff.

Schmp.: 121.1°C. [Lit.<sup>[107]</sup> 121°C].

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 2117, 2075, 2044, 1494, 1461, 1416, 1332, 1258, 1229, 1012, 901, 747, 680.

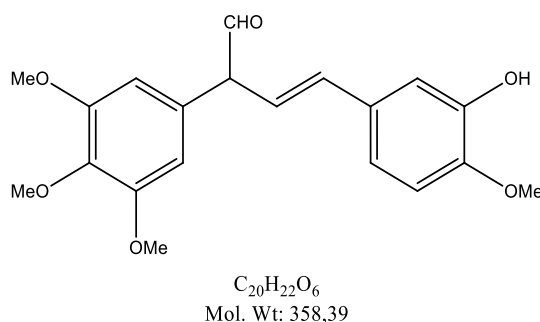
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, ACETONITRILE-*d*<sub>3</sub>):  $\delta$  = ppm 2.89 (dd, *J*=13.04, 1.78 Hz, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.74 - 4.82 (m, 1 H) 4.85 - 4.95 (m, 1 H) 5.25 (m, 1 H) 5.37 - 5.50 (m, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, ACETONITRILE-*d*<sub>3</sub>):  $\delta$  = 60.1, 63.5, 75.9, 77.1, 97.3, 201.1, 205.0, 205.1, 247.1.

<sup>11</sup>B NMR (96.3 MHz, ACETONITRILE-*d*<sub>3</sub>):  $\delta$  = -1.26.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 253 (5) [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>FeO<sub>5</sub><sup>+</sup>], 225 (17) [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>FeO<sub>4</sub><sup>+</sup>], 197 (18) [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>FeO<sub>3</sub><sup>+</sup>], 169 (29) [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>FeO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 138 (15), 110 (63), 84 (36), 28 (100).

### 4- 3- Butenal 4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl) **126** :



Trimethylsulfonium Bromid 0.34 g (2.16 mmol), 0.58 g (4.19 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>O 7.0 mg (0.38 mmol) wurde in Acetonitril (5 mL) für 5 min bei 60°C gerührt. Unter Rühren wurde tropfenweise **83** 0.5 g (1.45 mmol) in 2 ml Acetonitril zu der Reaktionslösung gegeben und 2 Stunde bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die entstandene Suspension abfiltriert. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes liefert das Aldehyd **126** (Kieselgel SC 60; Laufmittel: n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v). R<sub>f</sub> 0.30 (Kieselgel SC 60; n-Hexan/EtOAc 1/1, v/v).

Ausbeute: 0.415 g (80 %) als gelber Feststoff.

## Experimenteller Teil

Schmp.: 132.1°C.

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3389, 2930, 2838, 2275, 2024, 1652, 1571, 1503, 1453, 1411, 1334, 1307, 1260, 1229, 1192, 1153, 1119, 1070, 1021, 997, 978, 931, 841, 801, 761, 738, 665, 703.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.89 (s, 3 H) 3.90 - 3.91 (m, 4 H) 3.92 (s, 6 H) 6.80 - 6.91 (m, 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 1 H) 7.20 - 7.38 (m, 4 H) 7.67 - 7.79 (m, 1 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.9, 56.3, 60.3, 60.9, 105.9, 110.6, 112.9, 119.7, 122.8, 128.4, 133.7, 144.6, 146.0, 149.0, 153.1, 189.0.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 358 (25) [ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6^+$ ], 344 (100), 329 (55), 313 (20), 301 (10).

## 18-Literaturverzeichnis:

- [1] Fischer, E. O.; Maasböl, A.; On the Existence of a Tungsten Carbonyl Carbene Complex. *Angew. Chem. Int. Ed. En.*, **1964**, 8, 580-581.
- [2] Schrock, R. R.; Alkylcarbene complex of tantalum by intramolecular  $\alpha$ -hydrogen abstraction. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96 (21), 6796-6797.
- [3] Vyboishchikov, F. S.; Frenking, G.; Structure and Bonding of Low-Valent (Fischer-Type) and High-Valent (Schrock-Type) Transition Metal Carbene Complexes. *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4, 1428-1438.
- [4] Alsfasser, R.; Riedel, E.; Janiak, C.; Klapötke, T. M.; *Moderne Anorganische Chemie. Walter de Gruyter*, **2007**, 2. Auflage, 679-686.
- [5] Garrison, J. C.; Youngs, W. J.; Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application. *Chem. Rev.*, **2005**, 105 (11), 3978-4008.
- [6] Nemcsok, D.; Wichmann, K.; Frenking, G.; The Significance of  $\pi$  Interactions in Group 11 Complexes with N-Heterocyclic Carbenes. *Organometallics*, **2004**, 23, 3640-3646.
- [7] Wanzlick, H.W.; Schikora, E.; Ein neuer Zugang zur Carben-Chemie. *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 494.
- [8] Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M.; A stable crystalline carbene *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 361-363.
- [9] Raubenheimer, H. G.; Fischer carbene complexes remain favourite targets, and vehicles for new discoveries. *Dalton Trans.*, **2014**, 43, 16959-16973.
- [10] Herrmann, W. A.; Köcher, C.; N-Heterocyclic Carbenes. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1997**, 36, 2162-2187.
- [11] Füstner, A.; Davies, P. W.; Katalytische carbophile Aktivierung: Platin- und Gold  $\pi$ -Säuren als Katalysatoren. *Angew. Chem.*, **2007**, 119, 3478-3519.
- [12] Dröge, T.; Glorius, F.; Das Maß aller Ringe - N-heterocyclische Carbene. *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 7094-7107.
- [13] Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G.; Stable Carbenes. *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 39-91.
- [14] Corti, C.; Holliday, R.; *Gold: Science and Applications*, *CRC Press*, **2010**.
- [15] Hock, S. J.; Schaper, L. A.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E.; Group 7 transition metal complexes with N-heterocyclic carbenes. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 5073-5089.
- [16] Hickey, J. L.; Ruhayel, R. A.; Barnard, P. J.; Baker, M. V.; Berners-Price, S. J.; Filipovska A.; Mitochondria-targeted chemotherapeutics: the rational design of gold(I)



N-heterocyclic carbene complexes that are selectively toxic to cancer cells and target protein selenols in preference to thiols. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 12570-12571.

[17] Baker, M. V.; Barnard, P. J.; Berners-Price, S. J.; Brayshaw, S. K. Hickey, J. L.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Cationic, linear Au(I) N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, structure and anti-mitochondrial activity. *Dalton Trans.*, **2006**, 3708-3715.

[18] Busetto, L.; Cassani, M. C.; Femoni, C.; Macchion, A.; Mazzoni, R.; Zuccaccia, D.; Synthesis, molecular structures and solution NMR studies of N-heterocyclic carbene–amine silver complexes. *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 2579-2591.

[19] Weinberger, D. S.; Melaimi, M.; Moore, C. E.; Rheingold, A.L.; Frenking, G.; Jerabek, P.; Bertrand, G.; Isolierung neutraler mono- und dinuklearer Goldkomplexe von cyclischen Alkyl(amino)carbenen. *Angew. Chem.*, **2013**, 125, 9134-9137.

[20] Kaps, L.; Biersack, B.; Müller-Bunz, H.; Mahal, K.; Münzner, J.; Tacke, M.; Mueller, T.; Schobert, R; Gold(I)-NHC complexes of antitumoral diarylimidazoles: Structures, cellular uptake routes and anticancer activities *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, 106, 52-58.

[21] Fahlbusch, T.; Frank, M.; Maas, G.; Schatz, J.; N-Heterocyclic Carbene Complexes of Mercury, Silver, Iridium, Platinum, Ruthenium, and Palladium Based on the Calix[4]arene Skeleton. *Organometallics*, **2009**, 28, 6183-6193.

[22] Newman, C.P.; Robert, J. D.; R.; Guy, J. C.; Rourke, P. J.; Synthesis of Mixed NHC/L Platinum(II) Complexes: Restricted Rotation of the NHC Group. *Organometallics*, **2007**, 26 (25), 6225-6233.

[23] Gutiérrez, A.; Gimeno, M. C.; Marzo, I.; Metzler-Nolte, N.; Synthesis, Characterization, and Cytotoxic Activity of Au<sup>I</sup> N,S-Heterocyclic Carbenes Derived from Peptides Containing L-Thiazolylalanine. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2014**, 15, 2512-2519.

[24] Rogers, M. M.; Stahl, S. S.; N-Heterocyclic Carbenes as Ligands for High-Oxidation-State Metal Complexes and Oxidation Catalysis. *Topics in Organometallic Chemistry.*, 21, **2007**, 21-46.

[25] Huynh, H. V.; Han, Y.; Jothibasu, R.; Yang, J. A.; <sup>13</sup>C NMR Spectroscopic Determination of Ligand Donor Strengths Using N-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium(II). *Organometallics*, **2009**, 28, 5395-5404.

[26] Weber, S. G.; *Dissertation*, **2013**, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.

[27] Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scaranob, V.; Cavallo, L.; SambVca: A Web Application for the Calculation of the Buried Volume of Organometallic Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 13, 1759-1766.

- [28] Mercsa, L.; Martin Albrecht, M.; Beyond catalysis: N-heterocyclic carbene complexes as components for medicinal, luminescent, and functional materials applications. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1903-1912.
- [29] Lippard, S.J.; Berg, J. M.; Bioanorganische Chemie. *Spektrum Akademischer Verlag*, **1995**.
- [30] Schunk, A.; Gasteiger, J.; Chemie für Mediziner: Heterocyclus, *chemgapedia*.
- [31] Klebe, G.; Wirkstoffdesign Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen. *Springer-Verlag*, **2009**, 2. Auflage.
- [32] Gianvincenzo, P.; Marradi, M.; Martínez-Ávila, O. M.; Bedoya, L. M.; Alcamí, J.; Penadés, S.; Gold nanoparticles capped with sulfate-ended ligands as anti-HIV agents. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 2718-2721.
- [33] Guo, Z.; Sadler, P. J.; Metalle in der Medizin. *Angew. Chem.*, **1999**, 111, 1610-1630.
- [34] Struthers, H.; Spingler, B.; Mindt, T.; Schibli, R.; "Click-to-Chelate": Design and Incorporation of Triazole-Containing Metal-Chelating Systems into Biomolecules of Diagnostic and Therapeutic Interest. *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 6173-6183.
- [35] Matsuzawa, A.; Ichijo, H.; Molecular Mechanisms of the Decision between Life and Death: Regulation of Apoptosis by Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1. *J. Biochem.*, **2001**, 130, 1-8.
- [36] Hanahan, D.; Weinberg, R. A.; The hallmarks of cancer. *Cell*, **2000**, 100, 57-70.
- [37] Hanahan, D.; Weinberg, R. A.; The hallmarks of cancer : the next generation. *Cell*, **2011**, 144, 646-674.
- [38] Stühmer, W.; Pardo, L. A.; K (+) channels as therapeutic targets in oncology. *Future Med Chem.*, **2010**, 2, 745-55.
- [39] Béliveau, R.; Krebszellen mögen keine Himbeeren. *Kösel Verlag*, **2007**, 3. Auflage.
- [40] National Cancer Institute (NCI), Chemotherapy Principles : An In-depth Discussion of the Techniques and Its Role in Cancer Treatment. *Am. Cancer Soc.*, **2015**, 1-17.
- [41] Sham, H. L.; Potent, Orally Active Heterocycle-Based Combretastatin A-4 Analogues: Synthesis, Structure-Activity Relationship, Pharmacokinetics, and In Vivo Antitumor Activity Evaluation. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 1697-1711.
- [42] Da, C.; Mooberry, S. L.; Gupton, J. T.; Kellogg, G. E.; How to Deal with Low-Resolution Target Structures: Using SAR, Ensemble Docking, Hydrophobic Analysis, and 3D-QSAR to Definitively Map the  $\alpha\beta$ -Tubulin Colchicine Site. *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 7382-7395

- [43] Kumar, S.; Mehndiratta, S.; Nepali, K.; Gupta, M. K.; Koul, S.; Sharma, P. R.; Saxena, A. K.; Dhar, K. L.; Novel indole-bearing combretastatin analogues as tubulin polymerization inhibitors. *Org. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 3:3.
- [44] Roman, M.; Jitarub, P.; Barbante, C.; Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*, **2014**, 6, 25-54.
- [45] Kobayashi-Miura, M.; Shioji, K.; Hoshino, Y.; Masutani, H.; Nakamura, H.; Yodoi, J.; Oxygen sensing and redox signaling: the role of thioredoxin in embryonic development and cardiac diseases. *Am. J. Phys. Heart Circ. Physiol.*, **2007**, 292, 2040-2050.
- [46] Masutani, H.; Ueda, S.; Yodoi, J.; The thioredoxin system in retroviral infection and apoptosis. *Cell Death Differ.*, **2005**, 12, 991-998.
- [47] Lu, J.; Holmgren, A.; The thioredoxin antioxidant system. *Free Radical Bio. Med.*, **2014**, 66, 75-87.
- [48] Fritz-Wolf, K.; Kehr, S.; Stumpf, M.; Rahlfs, S.; Becke, K.; Crystal structure of the human thioredoxin reductase–thioredoxin complex. *Nat. Commun.*, **2011**, 2, 383.
- [49] Koch, O.; Timo, J.; Heller, K.; Khandavalli, P. C.; Pretzel, J.; Becker, K.; Flohé, L.; Selzer, P. M.; Identification of M. tuberculosis Thioredoxin Reductase Inhibitors Based on High-Throughput Docking Using Constraints. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 4849-4859.
- [50] Prast-Nielsen, S.; Cebula, M.; Pader, I.; Arnér, E. S. J.; Noble metal targeting of thioredoxin reductase-covalent complexes with thioredoxin and thioredoxin-related protein of 14 kDa triggered by cisplatin. *Free Radical Bio. Med.*, **2010**, 49, 1765-1778.
- [51] Sanmartin, C.; Daniel Plano, D.; Sharma, A. K.; Palop, J. A. Selenium Compounds, Apoptosis and Other Types of Cell Death: An Overview for Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, 13, 9649-9672.
- [52] Urig, S.; Fritz-Wolf, K.; Réau, R.; Herold-Mende, C.; Tóth, K.; Davioud-Charvet, E.; Becker, K.; Undressing of Phosphine Gold(i) Complexes as Irreversible Inhibitors of Human Disulfide Reductases. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45(12), 1881-1888.
- [53] Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G.; Aus der Sicht des Synthetikers: Palladiumkomplexe N-heterocyclischer Carbene als Katalysatoren für Kreuzkupplungen. *Angew. Chem.*, **2007**, 119, 2824-2870.
- [54] Wilson, D. J. D.; Couchman, S. A.; Dutton, J. L.; Are N-Heterocyclic Carbenes “Better” Ligands than Phosphines in Main Group Chemistry? A Theoretical Case Study of Ligand-Stabilized E<sub>2</sub> Molecules, L-E-E-L (L = NHC, phosphine; E = C, Si, Ge, Sn, Pb, N, P, As, Sb, *Angew. Chem.*, **2007**, 119, 2824-2870.

- [55] Crabtree, R. H.; NHC ligands versus cyclopentadienyls and phosphines as spectator ligands in organometallic catalysis. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690 5451-5457.
- [56] Liu, W.; Gust, R.; Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 755-773.
- [57] Bugarčić, Ž.D.; Bogojeski, J.; Petrović, B.; Hochreuther, S.; van Eldik, R.; Mechanistic studies on the reactions of platinum(II) complexes with nitrogen and sulfur-donor biomolecules. *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 12329-12345.
- [58] Krieger, M. L.; Eckstein, N.; Schneider, V.; Koch, M.; Royer, H. D.; Jaehde, U.; Bendas, G.; Overcoming cisplatin resistance of ovarian cancer cells by targeted liposomes in vitro. *Int. J. Pharm.*, **2010**, 389 (1-2), 10-17.
- [59] Kascatan-Nebioglu, A.; Melaiye, A.; Hindi, K.; Durmus, S.; Panzner, M. J.; Hogue, L. A.; Mallett, R. J.; Hovis, C. E.; Coughenour, M.; Crosby, S. D.; Milsted, A.; Ely, D. L.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. Synthesis from caffeine of a mixed N-heterocyclic carbene-silver acetate complex active against resistant respiratory pathogens. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 6811-6818.
- [60] Joydev Dinda, J.; Tapastaru Samanta, T.; Nandy, A.; Das Saha, K.; Seth, S. K.; Chattopadhyay, S. K.; Bielawski, C. W.; N-heterocyclic carbene supported Au(I) and Au(III) complexes: a comparison of cytotoxicities. *New J. Chem.*, **2014**, 38, 1218-1224.
- [61] Li, Y.; Liu, G. F.; Tan, C. P.; Ji, L. N.; Mao, Z. W.; Antitumor properties and mechanisms of mitochondria-targeted Ag(I) and Au(I) complexes containing N-heterocyclic carbenes derived from cyclophanes. *Metallomics*, **2014**, 6, 1460-1468.
- [62] Eloy, L.; Jarrousse, A. S.; Teyssot, M. L.; Gautier, A.; Morel, L.; Jolival, C.; Cresteil, T.; Roland, S.; Anticancer activity of silver-N-heterocyclic carbene complexes: caspase-independent induction of apoptosis via mitochondrial apoptosis-inducing factor (AIF). *Chem. Med. Chem.*, **2012**, 7(5), 805-814.
- [63] Cisnetti, F.; Gautier, A.; Metal/N-Heterocyclic Carbene Complexes: Opportunities for the Development of Anticancer Metallodrugs. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 11976-11978.
- [64] Almalioti, F.; MacDougall, J.; Hughes, S.; Hasson, M. M.; Jenkins, R. L.; Ward, B. D.; Tizzard, G. J.; Coles, S. J.; Williams, D. W.; Bamford, S.; Fallis, I. A.; Dervisi, A.; Convenient syntheses of cyanuric chloride-derived NHC ligands, their Ag(I) and Au(I) complexes and antimicrobial activity. *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 12370-12380.
- [65] Gandin, V.; Pellei, M.; Marinelli, M.; Marzano, C.; Dolmella, A.; Giorgetti, M.; Santini, C.; Synthesis and in vitro antitumor activity of water soluble sulfonate- and ester-

functionalized silver(I) N-heterocyclic carbene complexes. *J. Inorg. Biochem.*, **2013**, 129, 135-144.

[66] Wetzel, C.; Kunz, P. C.; Kassack, M. U.; Hamacher, A.; Böhler, P.; Watjen, W.; Ott, I.; Rubbiani, R.; Spingler, B.; Gold(I) complexes of water-soluble diphos-type ligands: synthesis, anticancer activity, apoptosis and thioredoxin reductase inhibition. *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 9212-9220.

[67] Berners-Price, S. J.; Filipovska, A.; Gold compounds as therapeutic agents for human diseases. *Metallomics*, **2011**, 3, 863-873.

[68] Natile, G.; Insight in the role of proteins in the cellular uptake and processing of cisplatin and related compounds. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2007**, 12, S14 (SL020).

[69] Kelland, L.; The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Rev. Cancer*, **2007**, 8, 573-584.

[70] Abhishek, N.; Sumit, K. D.; Sujata, D.; Rudra N. M.; Joydev, D.; Krishna, D. S.; Gold (I) N-heterocyclic carbene complex inhibits mouse melanoma growth by p53 upregulation. *Mol. Cancer*, **2014**, 13 (1), 1.

[71] Teyssot, M.L.; Jarrousse, A.S.; Manin, M.; Chevy, A.; Roche, S.; Norre, F.; Beaudoin, C.; Morel, L.; Boyer, D.; Mahiou, R.; Gautier, A.; Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Trans.*, **2009**, 6894-6902.

[72] Kascatan-Nebioglu, A.; Panzner, M. J.; Garrison, J. C.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J.; Synthesis and Structural Characterization of N-Heterocyclic Carbene Complexes of Silver(I) and Rhodium(I) from Caffeine. *Organometallics*, **2004**, 23, 1928-1931.

[73] Romero-Canelón, I.; Sadler, P. J.; Next-Generation Metal Anticancer Complexes: Multitargeting via Redox Modulation. *Inorg. Chem.*, 2013, 52, 12276-12291.

[74] Bertrand, B.; Stefan, L.; Pirrotta, M.; Monchaud, D.; Bodio, E.; Richard, P.; Gendre, P. L.; Warmerdam, E., de Jager, M. H.; Groothuis, G. M.M.; Picquet, M.; Casini, A.; Caffeine-Based Gold(I) N-Heterocyclic Carbenes as Possible Anticancer Agents: Synthesis and Biological Properties. *Inorg. Chem.*, **2014**, 53, 2296-2303.

[75] Meshalkina, L.E.; Drutsa, V.L.; Koroleva, O.N.; Solovjeva, O.N.; Kochetov, G.A.; Is transketolase-like protein, TKTL1, transketolase?. *Biochim. Biophys. Acta.*, **2013**, 1832 (3), 387-390.

[76] Boros, L. G.; Puigjaner, J.; Cascante, M.; Lee, W. N.; Brandes, J. L.; Bassilian, S.; Yusuf, F. I.; Williams, R. D.; Muscarella, P.; Melvin, W. S.; Schirmer, W. J.; Oxythiamine and dehydroepiandrosterone inhibit the nonoxidative synthesis of ribose and tumor cell proliferation. *Cancer Res.*, **1997**, 57, 4242-4248.

- [77] Chan, X. W.; Wrenger, C.; Stahl, K.; Bergmann, B.; Winterberg, M.; Müller, I. B.; Saliba, K. J.; Chemical and genetic validation of thiamine utilization as an antimalarial drug target. *Nat. Commun.*, **2013**, *4*.
- [78] Meyer, D.; Neumann, P.; Ficner, R.; Tittmann, K.; Observation of a stable carbene at the active site of a thiamin enzyme. *Nat. Chem. Bio.*, **2013**, *9*, 488-490.
- [79] Breslow, R.; On the Mechanism of Thiamine Action. IV.<sup>1</sup> Evidence from Studies on Model Systems. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3719-3726.
- [80] Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L.; Biochemistry, 5th edition. *W. H. Freeman* **2002**.
- [81] Hollóczki, O.; Kelemen, Z.; Nyulászi, L.; On the Organocatalytic Activity of N-Heterocyclic Carbenes: Role of Sulfur in Thiamine. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 6014-6022.
- [82] Langguth, P.; Fricker, G.; Wunderli-Allenspach, H.; Biopharmazie, *Wiley-Blackwell* **2012**.
- [83] Messali, M. ; Aouad, M. R.; El-Sayed, W. S.; Al-Sheikh Ali, A.; Ben Hadda, T.; Hammout, B.; New Eco-friendly 1-alkyl-3-(4-phenoxybutyl) Imidazolium-based Ionic Liquids Derivatives: A Green Ultrasound-Assisted Synthesis, Characterization, Antibacterial Activity and POM Analyses. *Molecules*, **2014**, *19*(8), 11741-11759.
- [84] Benkendorff, K.; Natural Product Research in the Australian Marine Invertebrate *Dicathais orbita*. *Marine drugs*, **2013**, *11*(4), 1370-1398.
- [85] Chohan, Z. H.; Sumrra, S. H.; Youssoufi, M. H.; Hadda, T. B.; Metal based biologically active compounds: Design, synthesis, and antibacterial/antifungal/cytotoxic properties of triazole-derived Schiff bases and their oxovanadium(IV) complexes. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 2739-2747.
- [86] Nandy, A.; Kumar Dey, s.; Das, S.; Munda, R. N.; Dinda, J.; Saha, K. D.; Gold (I) N-heterocyclic carbene complex inhibits mouse melanoma growth by p53 upregulation. *Mol. Cancer*, **2014**, *13*: 57.
- [87] Schobert, R.; Biersack, B.; Dietrich, A.; Effenberger, K.; Knauer, S.; and Mueller, T.; 4-(3-Halo/amino-4,5-dimethoxyphenyl)-5-aryloxazoles and -N-methylimidazoles That Are Cytotoxic against CombretastatinA Resistant Tumor Cells and Vascular Disrupting in a Cisplatin Resistant Germ Cell Tumor Model. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 6595-6602.
- [88] Wang, L.; Woods, K. W.; Li, Q.; Barr, K. J.; McCroskey, R. W.; Hannick, S. M.; Gherke, L.; Credo, R. B.; Hui, Y.-H.; Marsh, K.; Warner, R.; Lee, J. Y.; Zielinski-Mozng, N.; Frost, D.; Rosenberg, S. H.; Sham, H. L.; Potent, orally active heterocycle-based combretastatin A-4 analogues: synthesis structure-activity relationship, pharmacokinetics, and in vivo antitumor activity evaluation. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1697-1711.

- [89] van Leusen, A. M.; Wildeman, J.; Oldenziel, O. H.; Chemistry of sulfonylmethyl isocyanides. 12. Base-induced cycloaddition of sulfonylmethyl isocyanides to carbon, nitrogen double bonds. Synthesis of 1,5-disubstituted and 1,4,5-trisubstituted imidazoles from aldimines and imidoyl chlorides *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1153-1159.
- [90] Jinhee, J.; Kwan, S. S.; Haeil, P.; Synthesis of ( $\pm$ )-methyl-(1-aryl-4-pyridin-3-yl-but-3-enyl)-amines. *Arch. Pharmacol. Res.* **2001**, *24*, 503-507.
- [91] Ahrens, S.; Anke Peritz A.; Strassner, T.; Maßgeschneiderte Aryl-Alkyl-substituierte ionische Flüssigkeiten (TAAILs) – die nächste Generation ionischer Flüssigkeiten. *Angew. Chem.*, **2009**, *121*, 8048-8051.
- [92] Schulz, T.; Strassner, T.; Biphasic platinum catalyzed hydrosilylation of terminal alkenes in TAAILs, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, *744*, 113-118.
- [93] Unger, Y.; Meyer, D.; Molt, O.; Schildknecht, C.; Münster, I.; Wagenblast, G.; Strassner, T.; Green-Blue Emitters: NHC-based cyclometallated [Pt(C<sup>^</sup>C\*)(acac)]-Complexes. *Angew. Chem.*, **2010**, *28* (11), 10214-10216.
- [94] Suresh, P.; Pitchumani, K.; Per-6-amino- $\beta$ -cyclodextrin as an Efficient Supramolecular Ligand and Host for Cu(I)-Catalyzed *N*-Arylation of Imidazole with Aryl Bromides. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73* (22), 9121-9124.
- [95] Monnier, F.; Taillefer, M.; Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-type coupling reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **2009**, *48*, 6954-71.
- [96] Zhou, Y.; Gong, Y.; Asymmetric Copper(II)-Catalysed Nitroaldol (Henry) Reactions Utilizing a Chiral C1-Symmetric Dinitrogen Ligand. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 6092-6099.
- [97] Herrmann, W. A.; N-Heterocyclische Carbene: ein neues Konzept in der metallorganischen Katalyse. *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 1342-1363.
- [98] Chen, W.; Fenghui Liu, F.; Synthesis and characterization of oligomeric and polymeric silverimidazol-2-ylidene iodide complexes. *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *673*, 5-12.
- [99] Muenzner, J. K.; Biersack, B.; Kalie, H.; Andronache, I. C.; Kaps, L.; Schuppan, D.; Sasse, F.; Schobert, R.; Gold(I) Biscarbene Complexes Derived from Vascular-Disrupting Combretastatin A-4 Address Different Targets and Show Antimetastatic Potential. *ChemMedChem*, **2014**, *9*, 1195-1204.
- [100] Cheminformatics, Molinspiration. Web-enabled software for large-scale calculation of molecular properties and database searches, Free online molecular descriptor calculations
- [101] Barnard, P.J.; Baker, M. V.; Berners-Price, S. J.; Day D. A.; Mitochondrial permeability transition induced by dinuclear gold(I)-carbene complexes: potential new antimetastatic agents. *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, *98*, 1642-1647.

- [102] Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. W. Forth (Ed.). B.-I.-Wissenschaftsverlag, **1981**.
- [103] Ernst, B.; Vögtli, A.; Moderne Pharmakokinetik: Transport durch Membranen. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2010**.
- [104] Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H. Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W. ; Kopple, K. D.; Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45 (12), 2615-2623.
- [105] Liu, W.; Bendsdorf, K.; Proetto, M.; Hagenbach, A.; Abram, U.; Gust, R.; Synthesis, characterization, and in vitro studies of bis[1,3-diethyl-4,5-diarylimidazol-2-ylidene]gold(I/III) complexes. *J. Med. Chem.*, **2012**, 55(8), 3713-3724.
- [106] Paramasivam, S.; Balakrishnan, A.; Dmitrenko, O.; Godert, A.; Begley, T. P.; Jordan, F.; Polenova, T.; Solid-State NMR and Density Functional Theory Studies of Ionization States of Thiamin, *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115, 730–736.
- [107] Förtsch, W.; Hampel, F.; Schobert, R.; Synthese, Kristallstruktur und Reaktionen neuartiger metallacyclischer Dioxo- und Amino-oxocarben-Komplexe des Eisens. *Chem. Ber.*, **1994**, 127, 711-715.
- [108] Ley, S. V.; Cox, L. R.; Meek, G.; ( $\pi$ -Allyl)tricarbonyliron Lactone Complexes in Organic Synthesis: A Useful and Conceptually Unusual Route to Lactones and Lactams. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 423-442.
- [109] Schobert, R.; The Chemistry of Metallacyclic Alkenylcarbene Complexes X. Chelated  $\eta^2$ -Alkene- and  $\eta^3$ -Allyl-Carbene Complexes of Late Transition Metals: Structure Reactivity Relations and Preparative Use, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 617-618, 346-359.
- [110] Bates, R. W.; Díez-Martín, D.; Kerr, W. J.; Knight, J. G.; Ley, S. V.; Sakellariadis, A.; Assessment of butene-1,4-diols as starting materials for the preparation of  $\pi$ -Allyltricarbonyliron complexes. *Tetrahedron*, **1990**, 46 (11), 4063-4082.
- [111] Ley, S. V.; Tricarbonyliron lactone complexes in organic synthesis. *Pure App. Chem.*, **1994**, 66 (7), 1415-1422.
- [112] Purpura, M.; Krause, N.; Regio- and Stereoselective Synthesis of Vinylallenes by 1,5-(SN99)-Substitution of Enyne Acetates and Oxiranes with Organocuprates. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 267-275.
- [113] Ngameni, B.; Kuete, V.; Ambassa, P.; Justin, K.; Marlyse, M. L.; Tchoukoua, A.; Roy, R.; Ngadjui, B. T.; Tetsuya, M.; Synthesis and Evaluation of Anticancer Activity of O-allylchalcone Derivative. *Med. chem.*, **2013**, 3(3), 233-237.



- [114] Yu Peng, Jin-Hui Yang; Wei-Dong Z. Li; Revisiting the Corey–Chaykovsky reaction: the solvent effect and the formation of  $\beta$ -hydroxy methylthioethers. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1209-1215.
- [115] Howell, J. A. S. ; Johnson, B. F. G. .; Josty, P. L.; Lewis, J.; Synthesis and reactions of Tetracarbonyl and Tricarbonyliron Complexes of  $\alpha$ ,  $\beta$  unsaturated Ketones. *J. Organometal. Chem.*, **1972**, 39, 329-333.
- [116] Nesmeyanov, A. N.; Rybinskaya, M. I.; Rybin, L. V.; Gubenko, N. T.; Bokii, N. G.; Batsanov, A. S.; Struchkov, Y. T.; Chelate  $\pi$ -allyl- $\sigma$ -carbamoyleiron tricarbonyl complexes: preparation and molecular structure. *J. Organomet. Chem.*, **1978**, 149, 177-183.
- [117] Rybin, L.V; Rybinskaya, M. I.; Iron-subgroup metal carbonyls in reactions with olefins having functional group substituents. *Russ. Chem. Rev.*, **1993**, 62 (7), 637-646.
- [118] Nesmeyanov, A. N.; Rybin, L. V.; Stelzer, N. A.; Rybinskaya, M. I.;  $\pi$ -Allyl- $\sigma$ -carbamoylecarbonyliron complexes from benzylideneacetone. Synthesis and  $\pi$ - $\sigma$  rearrangement. *J. Organomet. Chem.*, **1979**, 182 (3), 393-398.
- [119] Schneider, V.; Krieger, M. L.; Bendas, G.; Jaehde, U.; Kalayda, G. V.; Contribution of intracellular ATP to cisplatin resistance of tumor cells. *Biol. Inorg. Chem.* **2013**, 18, 165-174.
- [120] Fraccarollo, D.; Bertani, R.; Mozzon, M.; Synthesis and spectroscopic investigation of *cis* and *trans* isomers of bis(nitrile)dichloroplatinum(II) complexes. *Inorg. Chim. Acta.* **1992**, 201, 15-22.
- [121] Duttaa, S.; Rayb, S.; Nagarajanc, K.; Docking study of some Glutamic acid derivatives as potent antineoplastic agents. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2014**, 6, 4, 419-422.
- [122] Sarno, S.; Papinutto, E.; Franchin, C.; Bain, J.; Elliott, M.; Meggio, F.; A Pinna, L.; ATP site-directed inhibitors of protein kinase CK2: an update. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2011** 11(11), 1340-1351.
- [123] McCall, A. S.; Wang, H.; Desper, J. M.; Kraft, S.; Bis-N-Heterocyclic Carbene Palladium(IV) Tetrachloride Complexes: Synthesis, Reactivity and Mechanisms of Direct Chlorinations and Oxidations of Organic Substrates. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 1832-1848.
- [124] Haque, R. A.; Synthesis, Characterization, and Crystal Structures of Bis-Imidazolium Salts and Respective Dinuclear Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: In Vitro Anticancer Studies against “Human Colon Cancer” and “Breast Cancer”. *J. Chem.*, **2013**. 2013, 1-11.
- [125] Arnold, P.L.; Organometallic Chemistry of Silver and Copper N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Heteroatom Chemistry*, **2002**, 13(6), 534-539.

- [126] Wilcken, R.; Zimmermann, M. O.; Lange, A.; Joerger, A. C.; Boeckler, F. M.; Principles and Applications of Halogen Bonding in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 1363-1388.
- [127] Lange, A.; Zimmermann, M. O.; Wilcken, R.; Zahn, S.; Boeckler, F. M.; Targeting Histidine Side Chains in Molecular Design through Nitrogen-Halogen Bonds. *J. Chem. Inf. Model.*, **2013**, 53, 3178-3189.
- [128] Wilcken, R.; Liu, X.; Zimmermann, M. O.; Rutherford, T. J.; Fersht, A. R.; Joerger, C.; Boeckler, F. M.; Halogen-Enriched Fragment Libraries as Leads for Drug Rescue of Mutant p53. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 6810-6818.
- [129] Hardegger, L. A.; Kuhn, B.; Spinnler, B.; Anselm, L.; Ecabert, R.; Stihle, M.; Gsell, B.; Thoma, R.; Diez, J.; Benz, J.; Plancher, J. M.; Hartmann, G.; Banner, D. W.; Haap, W.; Diederich, F.; Systematische Untersuchung von Halogenbrücken in Protein-Ligand-Wechselwirkungen. *Angew. Chem.*, **2011**, 123, 329-334.
- [130] Sarno, S.; Papinutto, E.; Franchin, C.; Bain, J.; Elliott, M.; Meggio, F.; Kazimierczuk, Z.; Orzeszko, A.; Zanotti, G.; Battistutta R.; Pinna, L. A.; ATP site-directed inhibitors of protein kinase CK2: an update. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2011**, 11, 1340-1351.
- [131] Lawrence, N. J.; Hepworth, L. A.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Hadfield, J. A.; Synthesis and anticancer activity of fluorinated analogues of combretastatin A-4. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, 123, 101-108.
- [132] Wellens, S.; Brooks, N. R.; Thijs, B.; Van Meervelta, L.; Binnemans, K.; Carbene formation upon reactive dissolution of metal oxides in imidazolium ionic liquids. *Dalton Trans.*, **2014**, 43, 3443-3452.
- [133] Hayes, J. M.; Viciano, M.; Peris, E.; Ujaque, G.; Lledós, A.; Mechanism of Formation of Silver *N*-Heterocyclic Carbenes Using Silver Oxide: A Theoretical Study. *Organometallics*, **2007**, 26, 6170-6183.
- [134] Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L.; Anorganische Chemie: Prinzipien von Struktur und Reaktivität, *Walter de Gruyter*, **2012**.
- [135] Chan, B. K. M.; Chang, N.; Grimmett, M. R.; The synthesis and thermolysis of imidazole quaternary salts. *Austr. J. Chem.*, **1977**, 30(9), 2005-201
- [136] Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Garcera, R.; Synthesis by phase transfer catalysis of *N*-benzyl, *N*-diphenyl-methyl and *N*-triphenylmethyl azoles and benzazoles: proton NMR and chromatographic data as a tool for identification. *Heterocycles*, **1985**, 23(11), 2895-2906.
- [137] Murdoch, H. D.; Über  $\pi$ -Allyl-acyl-Eisencarbonyl-Verbindungen. *Helv. Chim. Acta*, **1964**, 47(4), 936-941.

## Publikationen:

- 1- Muenzner, J.K.; Biersack, B.; Kalie, H.; Andronache, I.C.; Kaps, L.; Schuppan, D.; Sasse, F.; Schobert, R.; Gold(I) Biscarbene Complexes Derived from Vascular-Disrupting Combretastatin A-4 Address Different Targets and Show Antimetastatic Potential. *ChemMedChem*, 2014, 9, 1195-1204.
- 2- Manuscript:  
The First Example of Bioorganometallic Gold (I) Thiamine-Biscarbene Metal Complexes, Synthesis and Characterization.
- 3- Manuscript:  
Improved Anticancer Activities and Bioactivity Score of Au(I)- Complexes Containing N-heterocyclic Carbenes Derived from Combretastatin A-4.



# Eidesstaatliche Versicherungen und Erklärungen

(§ 5 Nr. 4 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass keine Tatsachen vorliegen, die mich nach den gesetzlichen Bestimmungen über die Führung akademischer Grade zur Führung eines Doktorgrades unwürdig erscheinen lassen.

(§ 8 S. 2 Nr. 5 PromO)

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass die elektronische Fassung meiner Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung hinsichtlich der eigenständigen Anfertigung der Dissertation unterzogen werden kann.

(§ 8 S. 2 Nr. 7 PromO)

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

(§ 8 S. 2 Nr. 8 PromO)

Ich habe die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades anderweitig eingereicht und habe auch nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden.

(§ 8 S. 2 Nr. 9 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass ich keine Hilfe von gewerbliche Promotionsberatern bzw. -vermittlern in Anspruch genommen habe und auch künftig nicht nehmen werde.

Bayreuth, den . . . .

Kalie, Hussein