



***Gold(I)-Komplexe heterozyklischer
Phosphane***

-Von Katalyse über Carbene zu Chemotherapeutika-

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dipl.- Chem. Corinna Wetzel

aus Krefeld

Düsseldorf, März 2011

Aus dem Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. W. Kläui

Korreferent: Prof. Dr. C. Ganter

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.2011

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Mai 2008 bis Dezember 2010 am Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. W. Kläui angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Publikationen:

- P. C. Kunz, C. Wetzel, M. Bongartz, A. L. Noffke, B. Spingler, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1891-1897.
- P. C. Kunz, C. Wetzel, B. Spingler, *Acta Cryst.* **2010**, *E66*, 26-27.
- P. C. Kunz, C. Wetzel, S. Kögel, M. U. Kassack, B. Spingler, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 35-37.
- C. Wetzel, P. C. Kunz, M. U. Kassack, A. Hamacher, P. Böhler, W. Wätjen, I. Ott, R. Riccardo, B. Spingler, **2011**, submitted.
- C. Wetzel, P. C. Kunz, I. Thiel, B. Spingler, **2011**, in preparation.

Poster:

- C. Wetzel, P. C. Kunz, *Imidazole-based Bisphosphanes: Gold(I)-complexes for cancer therapy*, **2009**, 11. JCF-Frühjahrssymposium, Essen, Deutschland.
- C. Wetzel, P. C. Kunz, *Imidazole-based Bisphosphanes: Gold(I)-complexes for cancer therapy*, **2009**, Gold 2009 5th international conference, Heidelberg, Deutschland.
- C. Wetzel, P. C. Kunz, *(Phosphan)gold(I)-complexes bearing imidazolyl groups as bifunctional catalysts*, **2010**, Münster Symposium on Cooperative Effects in Chemistry, Münster, Deutschland.

Vorträge:

- C. Wetzel, P. C. Kunz, Gold(I)-Komplexe heterozyklischer Phosphane als Chemotherapeutika, **2011**, 7. Koordinationschemie-Treffen, Stuttgart, Deutschland.

Meiner Familie

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. *W. Kläui* für die herzliche Aufnahme in seinem Arbeitskreis, die Bereitstellung des interessanten Themas sowie sein Interesse an dieser Arbeit bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. *C. Ganter* für die freundliche Bereitschaft das Korreferat zu übernehmen.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. *Peter Kunz*, der mich im Laufe meiner Arbeit immer wieder durch seine stetige Diskussionsbereitschaft, wertvollen Ratschlägen sowie seiner Hilfsbereitschaft und Kollegialität motiviert und unterstützt hat.

Für ihre Hilfsbereitschaft und das nette Arbeitsklima möchte ich mich bei all meinen Kollegen des Arbeitskreises bedanken. Insbesondere danke ich Dipl.-Chem. *Wilhelm Huber*, Dipl.-Chem. *Louisa Noffke* und Dipl.-Chem. *Melanie Bongartz* für die Bereitstellung einzelner Liganden. Des Weiteren möchte ich Herrn *D. Frunzke* für die tolle Büroatmosphäre, sowie Herrn Dr. *W. Peters* und Herrn *P. Behm* (NMR) für die Anleitung beim Messen und Auswerten der NMR-Spektren danken. Des Weiteren geht mein Dank an Herrn Dr. *P. Tommes* und Herrn *R. Bürgel* für die Aufnahme zahlreicher Masse-Spektren.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. *B. Spingler* (Universität Zürich) für die zahlreichen Durchführungen und Auswertungen der Röntgenstrukturanalysen.

Frau Dr. *A. Hamacher*, Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, danke ich für die Durchführungen und Auswertungen der MTT-Assays. Des Weiteren möchte ich *Phillip Böhler*, Institut für Toxikologie der Heinrich-Heine Universität, für die Ausführung der Apoptosetests danken.

Herrn Dr. *I. Ott* und Herrn *Riccardo Rubbiani* danke ich für die Durchführungen und Auswertungen der Thio-redoxin- und Glutathion-Reduktase Assays.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern widme ich diese Arbeit und bedanke mich für ihre Unterstützung während meines gesamten Studiums. Schließlich danke ich *Matthias Triebe* für seine Zeit und seine Geduld, die er mir besonders im Laufe meiner Arbeit entgegen gebracht hat.

Inhaltsverzeichnis

A Einleitung	1
B Ergebnisse und Diskussion.....	7
1. Monodentate Phosphanliganden	7
2. Gold(I)-Komplexe des Typs LAuCl	10
2.1 Synthese der Imidazolylphosphan-Komplexe	10
2.2 Koordinationschemie der Imidazolylphosphan-Komplexe	11
2.3 Festkörperstrukturen der Goldkomplexe des Typs L ₂ Au ₃ Cl ₃ und L ₂ Au ₄ Cl ₄	17
2.4 Eigenschaften der Imidazolylphosphan-Komplexe	20
2.5 Stabilität der Gold(I)-Komplexe (2-TIP ^{NMe})AuCl und (2-TIP ^{NH})AuCl	21
2.6 Synthese von (2-TIP ^{NH})AuCl	32
3. Gold(I)-Komplexe des Typs LAuCl in der Katalyse	34
4. Imidazolylphosphan-Goldkomplexe als Therapeutika	43
4.1 Bestimmung der Zytotoxizität.....	43
Einschub: Synthese und Charakterisierung der Komplexe [(4-MIP ^{iPr})Au(S ₂ CNR ₁ R ₂)]	46
5. Diphosphanliganden	51
5.1 N-methylierte Bis(imidazolylphosphan)-Liganden des Typs R ₂ P(CH ₂) _n PR ₂	58
5.1.1 Synthesen und Eigenschaften.....	58
5.1.2 Festkörperstrukturen der Liganden 15 und 24	63
5.2 N-methylierter Bis(imidazolylphosphan)-Ligand des Typs R'RP(CH ₂) ₂ PRR'	64
5.3 Nicht N-methylierte Bis(imidazolylphosphan)-Liganden.....	67
5.4 Thiazolyl-substituierte Diphosphanliganden.....	70
5.4.1 Synthese und Eigenschaften.....	70
5.4.2 Festkörperstrukturen von Bis(thiazolylphosphan)-Liganden	73
5.5 Zusammenfassung aller Diphosphanliganden	75
6. Gold(I)-Komplexe mit Diphosphanliganden	77
6.1 Synthese	77
6.2 Diphosphangold(I)-Komplexe des Typs L(AuCl) ₂	78

6.2.1	Synthese und Charakterisierung	78
6.2.2	Stereochemie von (21) (AuCl) ₂	83
6.2.3	Festkörperstrukturen der linearen Goldkomplexe (L)(AuCl) ₂	86
6.2.4	Ligandenaustauschreaktionen mit Dithiocarbamaten.....	90
6.3	Diphosphangold(I)-Komplexe des Typs [(L) ₂ Au]Cl.....	93
6.3.1	Synthese und Charakterisierung	93
6.3.2	Kristallisation der Goldkomplexe [(L) ₂ Au]Cl.....	98
6.3.3	Eigenschaften der Komplexe (L)(AuCl) ₂ und [(L) ₂ Au]Cl	101
6.3.4	Stabilität der Diphosphangold(I)-Komplexe	103
6.3.5	Lumineszente Eigenschaften von [(16) ₂ Au]Cl	111
7.	N-heterozyklische Bis(carben)gold(I)-Komplexe	115
7.1	Synthesen und Eigenschaften	117
7.1.1	Synthese von Bis(imidazol-2-yliden)gold(I)-Chlorid [(27) ₂ Au]Cl	117
7.1.2	Synthese von Bis(thiazol-2-yliden)gold(I)-Chlorid [(29) ₂ Au]Cl	123
7.1.3	Eigenschaften der Bis(carben)gold(I)-Komplexe.....	124
7.2	Festkörperstrukturen von [(26) ₂ Au]Cl und [(27) ₂ Au]Cl	127
8.	Diphosphangold(I)-Komplexe als Zytostatika	130
8.1	Bestimmung der zytotoxischen Aktivität.....	131
8.2	Apoptosenachweis durch DNA-Leiter	135
8.3	Inhibition der Thioredoxin Reduktase und Glutathion Reduktase	137
8.4	Zytotoxizität der Bis(carben)gold(I)-Komplexe	143
C	Zusammenfassung	150
D	Summary	155
E	Experimenteller Teil.....	159
1.	Allgemeine Arbeitsmethodik	159
2.	Chemikalien	159
3.	Analytische Methoden	159
3.1	NMR-Spektroskopie	159
3.2	Massenspektrometrie.....	160

3.3	Elementaranalyse	160
3.4	Röntgenstrukturbestimmung	160
3.5	IR-Spektroskopie.....	160
3.6.	UV/VIS-Spektroskopie	161
3.7.	Bestimmung der Lipophilie (log $D_{7,4}$ -Wert)	161
4.	Arbeitsvorschriften	161
4.1	Synthese der Gold(I)-Komplexe des Typs LAuCl	161
4.1.1	Darstellung von 4-MIP ^{NMe} AuCl	161
4.1.2	Darstellung von 5-MIP ^{NMe} AuCl	162
4.1.3	Darstellung von 4-I-5-MIP ^{NMe} AuCl	162
4.1.4	Darstellung von 2-MIP ^{NH} AuCl	162
4.1.5	Darstellung von 2-BIP ^{NH} AuCl	163
4.1.6	Darstellung von 2-TIP ^{NH} AuCl.....	163
4.1.7	Darstellung von 4-BIP ^{iPr} AuCl.....	163
4.2	Zersetzungsexperimente von (2-TIP ^{NMe})AuCl und (2-TIP ^{NH})AuCl.....	164
4.3	Synthese der mehrkernigen Gold(I)-Komplexe des Typs L ₂ Au _x Cl _x	164
4.3.1	Darstellung von (4-MIP ^{tBu}) ₂ Au ₃ Cl ₃	164
4.3.2	Darstellung von (4-TIP ^{iPr}) ₂ Au ₄ Cl ₄	164
4.4	Dithiocarbamatokomplexe.....	165
4.4.1	Synthese von [Au ₂ (μ-S ₂ CNMe ₂)(μ-dimpe ^{NMe})]Cl.....	165
4.4.2	Synthese von [(4-MIP ^{iPr})Au(S ₂ CN(CH ₃) ₂)]	165
4.4.3	Synthese von [(4-MIP ^{iPr})Au(S ₂ C ₈ H ₁₆ NO ₅)]	165
4.5	Synthese der Ausgangsprodukte für die Ligandensynthese	166
4.5.1	Darstellung von Bis(chloro(phenyl)phosphino)ethan.....	166
4.6	Darstellung der Diphosphanliganden des Typs R'R-P-(CH ₂) _n -P-RR'	167
4.6.1	Darstellung von Bis(di-1-methylimidazol-2-ylphosphino)ethan (15)	167
4.6.2	Darstellung von Bis(di-imidazol-2-ylphosphino)ethan (16)	167
4.6.3	Darstellung von Bis(di-2-isopropylimidazol-4(5)-ylphosphino)ethan (17)	168
4.6.4	Darstellung von Bis(dithiazol-4-ylphosphino)ethan (18)	169

4.6.5	Darstellung von Bis(dithiazol-5-ylphosphino)ethan (19)	169
4.6.6	Darstellung von Bis(di-1-methylimidazol-2-ylphosphino)propan (20)	170
4.6.7	Darstellung von Bis((1-methylimidazol-2-yl)(phenyl)phosphino)ethan (21)	171
4.7	Synthese der Gold(I)-Komplexe des Typs L(AuCl) ₂	171
4.7.1	Darstellung von (15)(AuCl) ₂	172
4.7.2	Darstellung von (17)(AuCl) ₂	172
4.7.3	Darstellung von (20)(AuCl) ₂	172
4.7.4	Darstellung von (21)(AuCl) ₂	173
4.7.5	Darstellung von (22)(AuCl) ₂	173
4.7.6	Darstellung von (23)(AuCl) ₂	173
4.7.7	Darstellung von (24)(AuCl) ₂	174
4.7.8	Darstellung von (25)(AuCl) ₂	174
4.8	Synthese der Gold(I)-Komplexe des Typs [(L) ₂ Au]Cl	174
4.8.1	Darstellung von [(15) ₂ Au]Cl	174
4.8.2	Darstellung von [(16) ₂ Au]Cl	175
4.8.3	Darstellung von [(17) ₂ Au]Cl	175
4.8.4	Darstellung von [(20) ₂ Au]Cl	175
4.8.5	Darstellung von [(21) ₂ Au]PF ₆	176
4.8.6	Darstellung von [(21) ₂ Au]Cl	176
4.8.7	Darstellung von [(22) ₂ Au]Cl	176
4.8.8	Darstellung von [(23) ₂ Au]Cl	177
4.9	Darstellung der Bis(NHC)gold(I)-Komplexe	177
4.9.1	Darstellung von Bis(1-Diethoxymethyl-imidazolyliden)gold(I)-Komplex	177
4.9.2	Darstellung von Bis(imidazolyliden)gold(I)-Komplex [(27) ₂ Au]Cl	177
4.9.3	Darstellung von Bis(1,3-Dimethylimidazolyliden)gold(I)-Komplex [(28) ₂ Au]Cl	178
4.9.4	Darstellung von Bis(thiazolyliden)gold(I)-Komplex [(29) ₂ Au]Cl	178
4.10	Stabilitätsuntersuchungen gegenüber Cysteinmethylester	179
4.11	Katalyse	179
4.11.1	Darstellung von 1-(1,3-diphenylprop-2-yn-1-yl)piperidin	179

4.12 Anwendung: Biologische Assays	179
4.12.1 MTT-Assay	179
4.12.2 Inhibition der Thioredoxin- und Glutathion-Reduktase	180
4.12.3 Apoptosenachweis durch DNA-Leiter.....	180
F Kristallographischer Anhang.....	181
Festkörperstruktur von $(MIP^{tBu})_2Au_3Cl_3$	181
Festkörperstrukturen der Diphosphanliganden.....	184
Festkörperstrukturen der Bis(imidazolyriden)gold(I)-Komplexe	188
G Literaturverzeichnis	195

Abkürzungsverzeichnis

BIP	Bis(imidazolyl)phosphan
bn	benzyl
COSY	Korrelationsspektroskopie (engl. correlated spectroscopy)
d	Tag(e)
<i>dnpype</i>	1,2-Bis(di- <i>n</i> -pyridylphosphino)ethan
<i>dnpyp</i>	1,3-Bis(di- <i>n</i> -pyridylphosphino)propan
δ	NMR-chemische Verschiebung in ppm
DFT	Dichte-Funktional-Theorie
DIT	Dithranol
DLC	delokalisiertes lipophiles Kation (engl. delocalized lipophilic cation)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisierung
FAB	engl. fast atom bombardment
GR	Glutathion-Reduktase
HABA	2-(4'-Hydroxyphenylazo)-benzoesäure
Hal	Halogen
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
KZ	Koordinationszahl
L	Ligand
log <i>P</i>	Logarithmus des Verteilungskoeffizienten bei undefinierten pH-Wert
log <i>D</i> _{pH}	Logarithmus des Verteilungskoeffizienten bei definierten pH-Wert
log <i>K</i> _w	Logarithmus des Verteilungskoeffizienten bestimmt durch RP-HPLC
MALDI	engl. matrix assisted laser desorption ionization

MIP	Mono(imidazolyl)phosphan
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
pt	Pseudo-Triplett
R	beliebiger Substituent
RP-HPLC	engl. reverse phase high performance liquid chromatography
tht	Tetrahydrothiophen
TIP	Tris(imidazolyl)phosphan
TrxR	Thioredoxin-Reduktase

A Einleitung

Gold-Komplexe stellen bereits seit geraumer Zeit interessante Verbindungen für die medizinische Anwendung dar. Der Grundstein für die naturwissenschaftlich fundierte medizinische Verwendung von Goldverbindungen wurde bereits 1890 von dem Bakteriologen und späteren Nobelpreisträger *Robert Koch* gelegt, der entdeckte, dass Kaliumdicyanoaurat $K[Au(CN)_2]$ zur Behandlung von bakteriellen Krankheiten eingesetzt werden kann.^{1,2} In der irrtümlichen Annahme, dass auch die rheumatoide Gelenkentzündung (rheumatoide Arthritis, RA) eine Infektionskrankheit sei, untersuchte *Forestier* 1929 die Wirksamkeit von Goldthiopropanolsulfonat mit sehr erfolgreichen Ergebnissen.^{3,4} Eine therapeutisch bedeutsame Aktivität besaßen jedoch nur Gold(I)-Komplexe, die mittels stabilisierender Thiolatliganden (RS^-) bevorzugt linear verbrückte Gold(I)-Komplexe bilden. Jahrelang galt die Gabe von Gold(I)-Thiolaten als Standardtherapie für RA (Abb.1).⁵ Auch heute noch werden Gold(I)-Verbindungen wie z.B. Auranofin in besonderen Fällen der rheumatoiden Arthritis verwendet, allerdings gehören sie nicht mehr zu den Basistherapeutika.

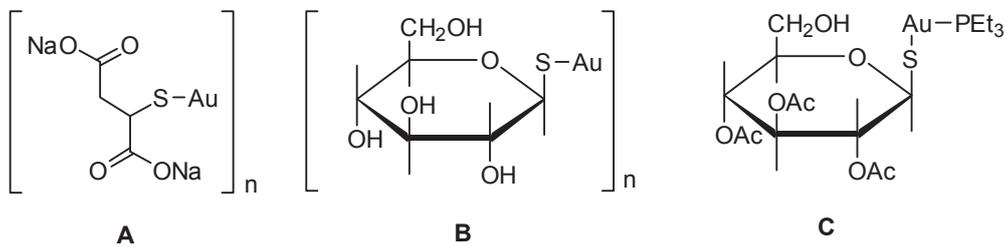


Abbildung 1: Gold-Verbindungen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis A: Natrium-aurothiomalat; B: Aurothioglucose; C: Auranofin.

Das Interesse an metallbasierten Medikamenten nahm mit der Zulassung von Cisplatin im Jahr 1978 stetig zu. Noch immer stellen Cisplatin und seine Analoga einige der wichtigsten Zytostatika in der Krebstherapie dar (Abb. 2).^{6,7}

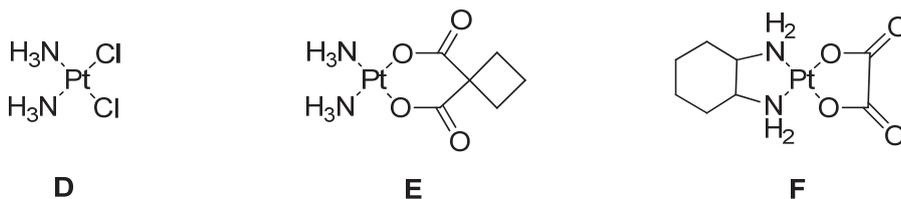


Abbildung 2: Cisplatin und seine Analoga. D: Cisplatin; E: Carboplatin; F: Oxaliplatin.

Der Wirkmechanismus von Cisplatin wurde und wird weiterhin intensiv untersucht. Bekannt ist, dass durch Hydrolyse von Cisplatin innerhalb der Zelle die korrespondierenden Aquakomplexe bevorzugt an das nucleophile N₇-Atom von Guanin und Adenin binden (Abb. 3). Das führt zu 1,2- oder 1,3-Querverknüpfungen zwischen den beiden DNA-Strängen, die dadurch inaktiviert werden und die Zelle in Folge dessen Apoptose einleitet.⁸

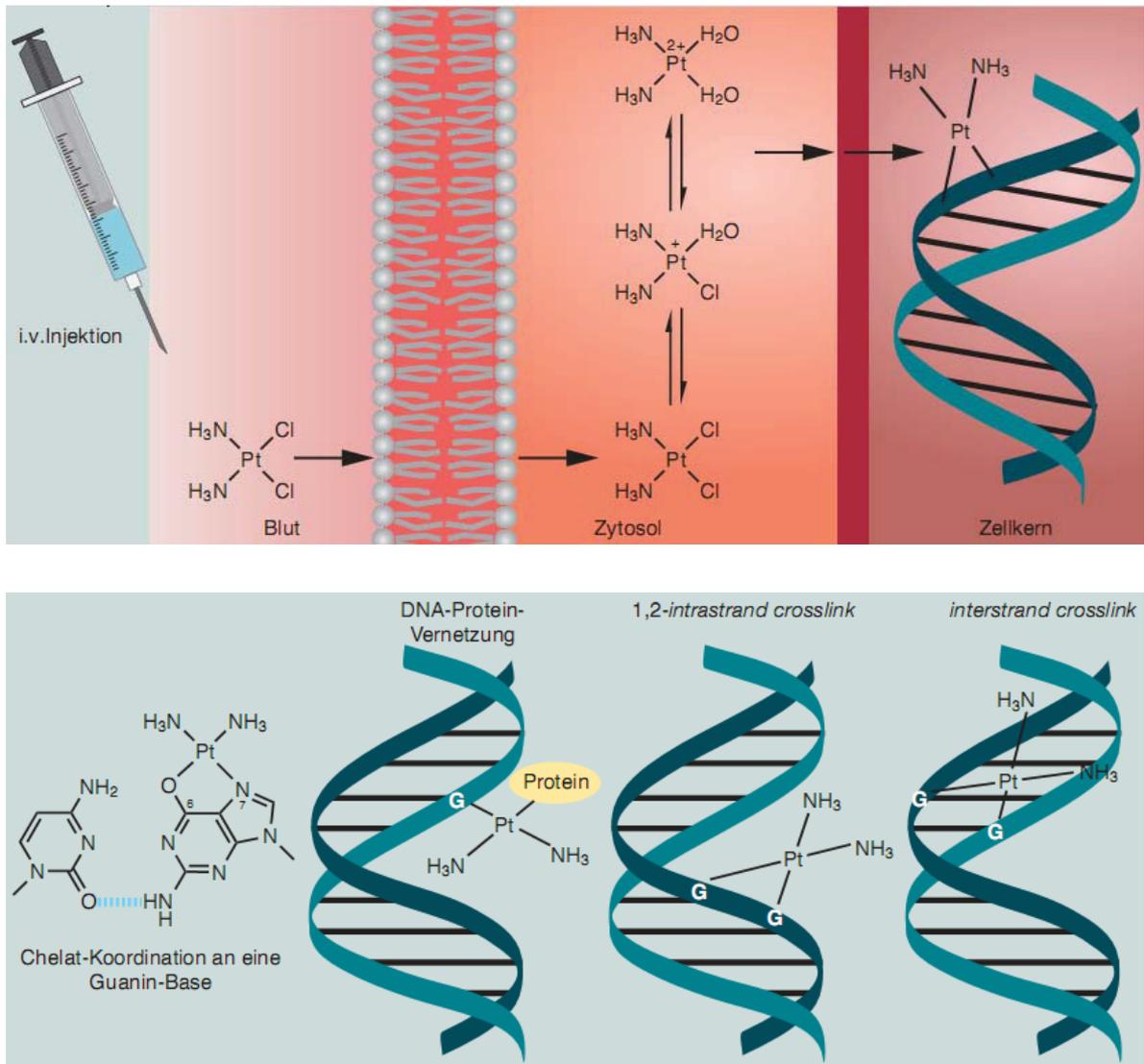


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Aufnahme von Cisplatin in die Zelle, Bildung reaktiver Aqua-Komplexe und Bindung an die DNA (oben). Bindungsmöglichkeiten von Cisplatin an Guanin in doppelsträngiger DNA.⁸

Ein naheliegender Gedanke war die Verwendung von Cisplatinanaloga mit dem zu Platin(II) isoelektronischen Gold(III) als Zentralmetall. Da das Potential im Zellinneren aber stark reduzierend wirkt, ist Gold(III) keine thermodynamisch stabile Oxidationsstufe.

Schon seit geraumer Zeit ist bekannt, dass einige Verbindungen des Typs LAuCl das Wachstum bestimmter Krebszellen inhibieren, was sie neben ihrem Einsatz zur Behandlung von rheumatoiden Erkrankungen auch zu potentiellen Antitumor-Präparaten macht.⁹ In Screening-Reihen wurde festgestellt, dass Auranofin und analoge Verbindungen der Formel [(R₃P)Au(Thiolat)] eine erhöhte Zytotoxizität gegenüber HeLa Zellen *in vitro* und P388 Zellen *in vivo* aufweisen.¹⁰ Unter den zahlreichen Goldkomplexen zeigten Gold(I)phosphan-Derivate vielversprechende Zytotoxizitäten in Maustumor-Modellen *in vivo*.^{11,12} Allerdings neigen Gold(I)phosphan-Komplexe mit monodentaten Phosphanliganden dazu, unter Ligandenaustausch z.B. frühzeitig an Proteine zu binden und damit inaktiviert zu werden. Die Geschwindigkeit des Ligandenaustauschs an Gold in wässriger Lösung erfolgt in der Reihenfolge R₃P < RS⁻ < Hal⁻.^{13,14} Die Geschwindigkeit kann jedoch zum einen durch sterisch abgeschirmte Gold(I)-Komplexe und zum anderen durch Verwendung mehrzähliger Chelatliganden (Diphosphane) reduziert werden. Diphosphan-Komplexe zeigen eine deutlich erhöhte Stabilität gegenüber Ligandenaustauschreaktionen in biologischen Medien¹⁵ und können so an einem zellulären Zielort akkumulieren und dort unter Ligandenaustausch an ein Zielprotein binden.

Die Hauptvertreter dabei sind das 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan (dppe) und 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp), von denen sowohl die tetraedrisch koordinierten als auch die linear koordinierten Gold(I)-Komplexe [(P-P)(AuCl)₂] und [(P-P)₂Au]Cl literaturbekannt sind.¹⁶ *Berners-Price et al.* berichtete 1986 erstmals über die hohe zytotoxische Aktivität von [Au(dppe)₂]⁺ *in vitro* und *in vivo* (Abb. 4).¹⁷

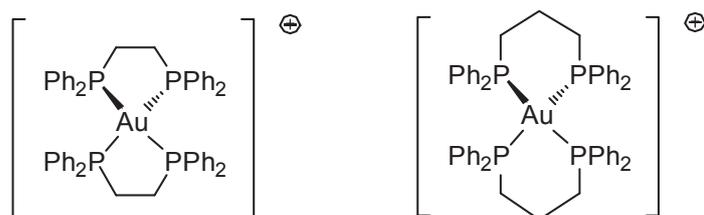


Abbildung 4: Struktur von [Au(dppe)₂]⁺ und [Au(dppp)₂]⁺.

In präklinischen Studien zeigte sich jedoch, dass die Effektivität von [Au(dppe)₂]⁺ aufgrund hoher Kardio- und Hepatotoxizität begrenzt ist.¹⁸ Die erheblichen Nebenwirkungen sind mit der hohen Lipophilie des [Au(dppe)₂]⁺-Kations und der daraus resultierenden geringen Selektivität für Tumorzellen assoziiert.¹⁹ Seither hat es eine Reihe systematischer Untersuchungen von einer Anzahl tetraedrischer und auch linearer Diphosphan-gold(I)-Komplexe mit verschiedenen modifizierten dppe und dppp-Derivaten gegeben, um so durch Variation der Liganden die Selektivität gegenüber Tumorzellen zu erhöhen und die

unerwünschten Nebenwirkungen zu minimieren.^{20,21,22} Durch Substitution der lipophilen Phenylringe von dppe durch hydrophilere Pyridinylsubstituenten konnte die Lipophilie der entsprechenden Gold(I)-Komplexe drastisch herabgesetzt werden. Demzufolge stellen die an den Positionen 2-, 3- und 4-pyridinylsubstituierten dppe-Derivate von *Berners-Price* interessante Systeme dar, um die Selektivität gegenüber Tumorzellen zu erhöhen (Abb.5).

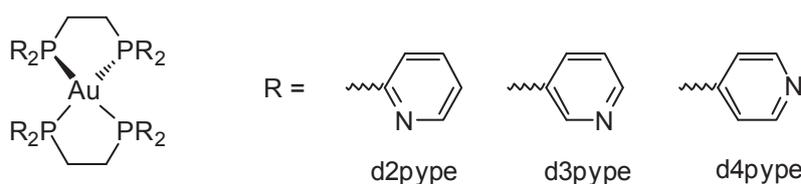


Abbildung 5: Modifizierte dppe-analoge Liganden: d2pype, d3pype und d4pype.

Die genaue Einstellung der Lipophilie und Hydrophilie dieser Verbindungen kann anhand der Positionen der Stickstoffatome in den Pyridinylringen gesteuert werden.²³ Zur Abschätzung der Lipophilie einer Verbindung unter physiologischen Bedingungen kann der Logarithmus des Verteilungskoeffizienten, $\log P$ -Wert genannt, herangezogen werden.* Die Variation der Stickstoffatome führt zu signifikant unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten, die in hohem Maße die Wirksamkeit der Komplexe und ihre Selektivität gegenüber Tumorzellen beeinflussen. Während der Komplex $[\text{Au}(\text{d2pype})_2]\text{Cl}$ eine erhöhte Zytotoxizität gegenüber bestimmten Tumorzellen zeigt, ist der Komplex mit dem über die 4-Position verknüpften Pyridinylsubstituenten $[\text{Au}(\text{d4pype})_2]\text{Cl}$ inaktiv.²⁴ Aufgrund dessen konnte gezeigt werden, dass die Zytotoxizität (IC_{50} -Wert) und die zelluläre Aufnahme dieser lipophilen delokalisierten Kationen mit ihrer Hydrophilie/Lipophilie korrelieren, so dass eine genaue Einstellung der lipophilen/hydrophilen-Balance solcher Verbindungen essentiell ist (Abb. 6).²⁵

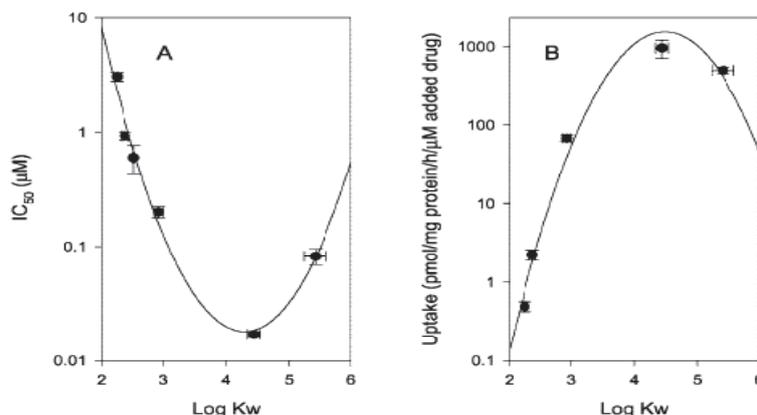


Abbildung 6: Korrelation der Lipophilie und zellulären Aufnahme von (Diphosphan)gold(I)-Derivaten.²⁵

* $\log P = \log\left\{\frac{[C_{(\text{Oct.})}]}{[C_{(\text{H}_2\text{O})}]}\right\}$; P = Verteilungskoeffizient

Der Verteilungskoeffizient P einer Substanz definiert sich durch sein Konzentrationsverhältnis in zwei nicht mischbaren Phasen. Bei der Bestimmung von neutralen Verbindungen wird n -Octanol und Wasser verwendet und der Logarithmus des Verteilungskoeffizienten wird als $\log P$ definiert. Um das Ionisationsverhalten unter physiologischen Bedingungen zu berücksichtigen wird bei ionisierbaren Proben als hydrophile Phase ein Puffer mit einem physiologischen pH-Wert verwendet ($\log D_{\text{pH}}$). Üblicherweise wird zur $\log P$ - bzw. $\log D_{\text{pH}}$ -Bestimmung die „Shake-Flask-Methode“ verwendet.²⁶ Hierbei wird die Verbindung in einem n -Octanol-Wasser-Gemisch geschüttelt und die Konzentration der Substanz in beiden Phasen mittels UV/VIS-Spektroskopie bestimmt. Bei Untersuchungen mittels RP-HPLC kann bei Gebrauch einer geeigneten mobilen und stationären Phase von der Retentionszeit einer Verbindung auf den $\log P$ -Wert geschlossen werden und als Maß für die Lipophilie einer Verbindung wird der $\log Kw$ -Wert definiert.²⁶

Der Wirkmechanismus solcher (Diphosphan)gold(I)-Komplexe wird derzeit noch immer intensiv untersucht. Nach dem heutigen Kenntnisstand folgen diese einem anderen Wirkungsmechanismus als Cisplatin. Da (Diphosphan)gold(I)-Komplexe eine ungewöhnlich niedrige Reaktivität gegenüber biologischen Liganden (z.B. Thiolen) aufweisen, ist ihr Zytotoxizitätsprofil mit dem delokalisierten lipophiler Kationen (DLC's) vergleichbar.²⁷ Solche lipophilen Kationen können leicht die Lipiddoppelschicht von Membranen passieren, sich in den Mitochondrien akkumulieren und dort unter Ligandenaustausch, speziell an Thiolat- oder Selenolatgruppen verschiedener Enzyme binden, um diese zu inhibieren (Abb. 7).²⁸

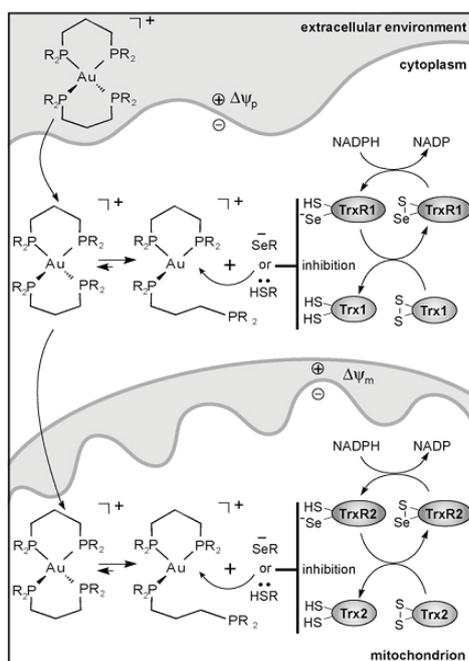


Abbildung 7: Schematische Darstellung der zellulären Aufnahme und Aktivität von [Au(P-P)₂]Cl.²⁸

Als potentielle Wirkziele für Gold(I)-Verbindungen dienen hier u.a. die Proteine der Cystein-Cathepsin Klasse sowie die Systeme Glutathion/Glutathion-Reduktase und Thioredoxin/Thioredoxin-Reduktase.²⁹ Die Inhibition der aktiven Zentren dieser Enzyme führt schließlich zur Apoptose von Krebszellen. Die selektive Akkumulation von delokalisierten lipophilen Kationen in Mitochondrien von Tumorzellen erfolgt auf Grund des erhöhten mitochondrialen Membranpotentials ($\Delta\psi_m$) verglichen mit gesunden menschlichen Endothelzellen.³⁰

Neben den zytotoxischen Eigenschaften finden Gold-Verbindungen eine weitere Anwendung in der Katalyse.^{31,32} Früher ist Gold in der Katalysatorforschung nur auf wenig Interesse gestoßen, da es lange Zeit als katalytisch inert galt.³³ Jedoch zeigte sich mit der Zeit, dass Gold-Verbindungen eine Reihe von Reaktionen katalysieren und somit vielversprechende Katalysatoren darstellen.³⁴ Daraufhin entstand ein bemerkenswertes Interesse an dem Design unterschiedlichster Gold-Verbindungen für den Einsatz als Katalysatoren. Unter den zahlreichen Komplexen stellen Gold(I)-Phosphan Derivate auch in der Katalyse vielversprechende Verbindungen dar. In der Literatur wird über die hohe katalytische Aktivität von Gold(I)-Phosphan Derivaten, speziell von $[\text{Au}(\text{PR}_3)]^+$ in verschiedenen chemischen Prozessen berichtet.^{35,36,37} Neben dem Einsatz als Katalysatoren bei der Hydratisierung von Alkinen^{38,39} werden solche Gold(I)phosphan-Komplexe auch in C-C-Kupplungsreaktionen eingesetzt, und stellen somit wichtige Systeme für organische Grundbausteine dar.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden sowohl Gold(I)-Komplexe mit monodentaten als auch mit bidentaten heteroarylsubstituierten Phosphanliganden synthetisiert und hinsichtlich ihrer Wirkeigenschaften als Zytostatika untersucht und optimiert. Weiterhin werden die Gold(I)-Komplexe des Typs LAuCl auf ihre katalytische Aktivität in einer Kupplungsreaktion zur Darstellung von Propargylaminen untersucht.

B Ergebnisse und Diskussion

1. Monodentate Phosphanliganden

In der Literatur findet man eine Reihe von monodentaten Phosphanliganden, die heterozyklische Substituenten am Phosphoratom tragen. Die wohl bekanntesten und weitverbreitetsten darunter sind die Pyridin-2-yl-phosphane.⁴⁰ In der vorliegenden Arbeit werden Goldkomplexe mit Imidazolylphosphan-Liganden synthetisiert, die analog den Pyridinylphosphanen, ambident zweizählige Liganden darstellen (Abb. 8). Bei den sogenannten *P,N*-Liganden unterscheiden sich die beiden Donoratome deutlich in ihrem Härtegrad. In Folge dessen bindet jeweils nur eines der beiden Donoratome fest an das Zentralatom einer Komplexverbindung und somit können Imidazolylphosphane als „hemilabile“ Liganden^{41,42} angesehen werden. Solche Liganden stellen effiziente Katalysatoren in der metallorganischen Chemie dar, da eine Koordinationsstelle leicht z. B. gegen Lösungsmittel- oder Substratmoleküle ausgetauscht werden kann.^{43,44}

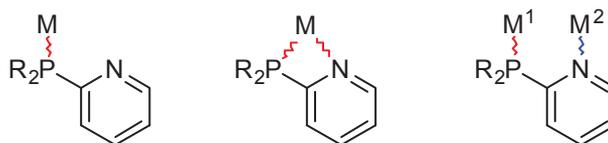


Abbildung 8: Koordinationsmodi von Pyridin-2-yl-phosphanen: monodentat (κP), chelatisierend (κPN), verbrückend.

Die Synthesen und Eigenschaften der über die 2-Position verknüpften Mono- (MIP), Bis- (BIP) und Tris- (TIP) imidazolylphosphan-Liganden sind in der Literatur bereits gut beschrieben.⁴⁵ Dagegen gibt es nur wenige Beispiele, bei denen die Imidazolylsubstituenten über die 4- oder 5-Position an das Phosphoratom gebunden sind.⁴⁶ Sowohl das Substitutionsmuster an den Imidazolylsubstituenten als auch die unterschiedliche Verknüpfung der Heteroaromaten an das Phosphoratom beeinflussen die chemischen Eigenschaften und das Löslichkeitsverhalten der Liganden. Daher wurden in unserem Arbeitskreis unterschiedlich substituierte Imidazolylphosphane als Liganden für die Komplexsynthese eingesetzt, die sich in der Art der Verknüpfung der Heteroaromaten unterscheiden.

Der über die 2-Position verknüpfte N-methylierte Ligand **3** konnte analog der Synthese nach *Moore* und *Whitesides* durch Reaktion von 1-Methyl-2-trimethylsilylimidazol mit PCl_3 in guten Ausbeuten synthetisiert werden.⁴⁷ Für die Darstellung der Liganden **1** und **2** musste eine andere Syntheseroute gewählt werden, da die Liganden durch die

Umsetzung des Silans mit dem entsprechenden Chlorphosphan nur in schlechten Ausbeuten erhalten werden konnten und im Laufe der Reaktionen eine Reihe von Nebenprodukten entstanden sind. So wurden die Liganden analog der Synthese von *Tolmachev*, durch Umsetzung von 1-Methylimidazol und dem entsprechenden Chlorphosphan in Gegenwart von Triethylamin und Pyridin in guter Reinheit und hoher Ausbeute dargestellt.⁴⁸

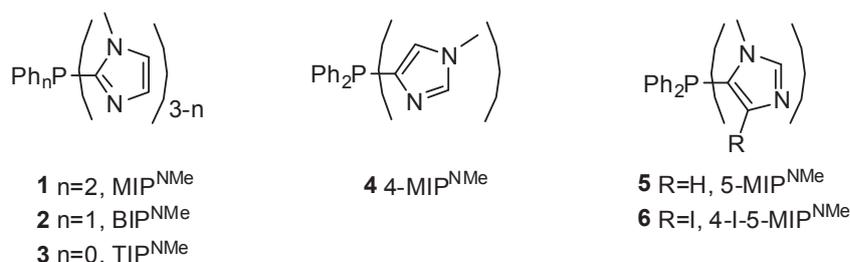


Abbildung 9: N-methylierte Imidazolylphosphan-Liganden 1- 6.

Im Gegensatz zu den bekannten Synthesen der Imidazol-2-yl-phosphan-Liganden sind Synthesewege zu den isomeren Imidazol-4- und -5-yl-phosphanen in der Literatur kaum beschrieben. So wurde im Arbeitskreis ausgehend von Imidazol eine allgemeine regioselektive Syntheseroute entwickelt, bei der die Verknüpfungspositionen der Heteroaromaten gezielt variiert werden können. Ausgehend von 4,5-Diiodomethylimidazol wurde der Ligand **6** durch Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid und nachfolgender Phosphanylierung erhalten, der durch eine erneute Grignard Reaktion und anschließender Hydrolyse zum Ligand **5** weiter umgesetzt werden kann (Abb. 10).

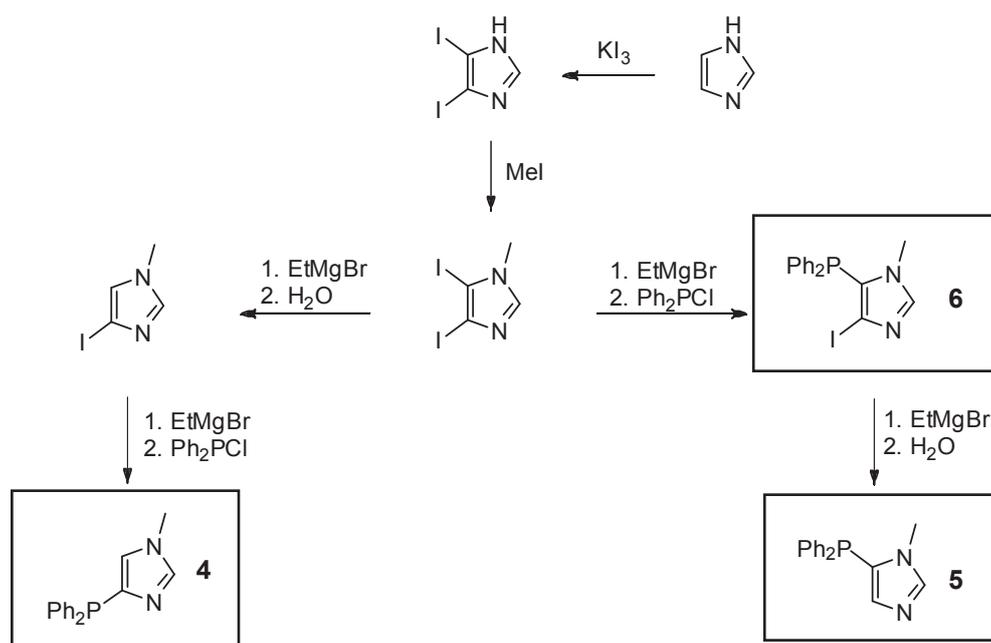


Abbildung 10: Syntheschema für die isomeren Imidazol-4- und 5-yl-phosphane.

Durch die entgegengesetzte Vorgehensweise kann der über die 4-Position verknüpfte Ligand **4** erhalten werden. Dabei wird zuerst die Iodid-Gruppe in 5-Position vom Ausgangsprodukt über eine Grignard Reaktion und anschließender Hydrolyse eliminiert und über die 4-Position das Phosphan angeknüpft.

Die Synthese der am Imidazolring nicht N-alkylierten Liganden in 2- und 4-Position verläuft über die entsprechenden Diethoxymethyl-geschützten Imidazole nach *Kunz*.⁴⁹ Nach der Lithiierung und Phosphanylierung mit den entsprechenden Chlorphosphanen erfolgt die Entschützung in einem Aceton/Wasser Gemisch, aus dem die Liganden als farblose Feststoffe ausfallen und abgetrennt werden (Abb. 11).

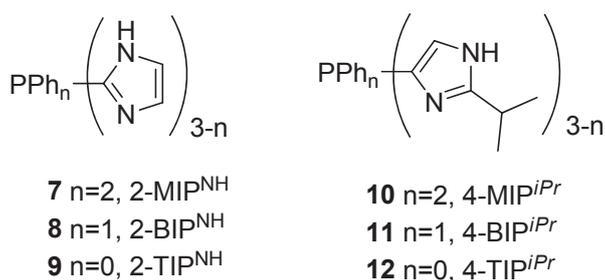


Abbildung 11: Imidazolylphosphan-Liganden 7-12.

Es ist möglich den Liganden **10** an der NH-Funktion zu modifizieren. In unserer Arbeitsgruppe wurde eine Synthese ausgehend von 4,5-Diiodo-2-isopropylimidazol entwickelt, bei der die NH-Funktion zuerst durch Umsetzung mit Methyljodid methyliert wird. Im Anschluss wird analog der Synthese des Liganden **4** mittels Metall-Halogen Austausch und anschließender Hydrolyse die Iodid-Gruppe in 5-Position entfernt, bevor durch eine erneute Grignard Reaktion und nachfolgender Phosphanylierung der gewünschte Ligand **13** erhalten wird (Abb. 12). Weiterhin wird bei dem Liganden **10** der Einfluss verschiedener Substituenten in der 2-Position untersucht. Dazu wurde der Ligand **14** hergestellt, der anstatt des Isopropyl-Substituenten eine *tert*-Butyl Gruppe enthält.

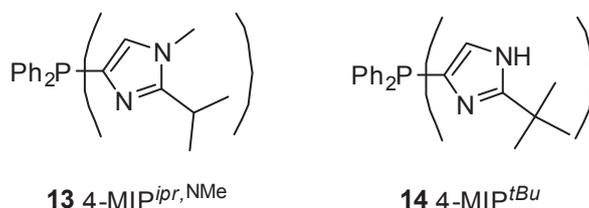


Abbildung 12: Modifizierte Imidazolylphosphan-Liganden 13 und 14.

2. Gold(I)-Komplexe des Typs LAuCl

2.1 Synthese der Imidazolylphosphan-Komplexe

Allgemein werden die Gold(I)-Komplexe des Typs LAuCl durch die Reaktion von [(tth)AuCl] mit den jeweiligen Liganden im äquimolaren Verhältnis dargestellt. Je nach Löslichkeit der Liganden erfolgt die Reaktion in Dichlormethan oder Methanol. Dafür wird der entsprechende Ligand in dem geeigneten Lösungsmittel unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und das in Dichlormethan gelöste [(tth)AuCl] zugegeben. Die Reaktionszeiten variieren von einer Stunde bis zu 72 Stunden, wobei beachtet werden muss, dass bei einigen Synthesen und speziell bei der Anwesenheit von Methanol ein Zerfall der resultierenden Gold(I)-Komplexe beobachtet werden konnte und die Abbauprodukte in Form eines violetten Feststoffes ausfallen. In der Literatur wird über die Lichtempfindlichkeit solcher monodentaten Gold(I)-Komplexe und dem daraus resultierenden Zerfall berichtet.⁵⁰ Durch Verkürzung der Reaktionszeiten und Ausschluss von Licht konnte die unerwünschte Zersetzung weitest gehend unterdrückt werden.

Setzt man die zuvor vorgestellten Liganden im stöchiometrischen Verhältnis mit [(tth)AuCl] um, so erhält man eine klare farblose Reaktionslösung. Nach Entfernung des Lösungsmittels bleibt ein öliger Feststoff zurück. Dieser wird in einem geeigneten Lösungsmittel aufgenommen und das Produkt anschließend mit Diethylether ausgefällt. Die neu synthetisierten Goldkomplexe sind farblose Feststoffe, von denen einige stark hygroskopisch sind.

Neben den bereits literaturbekannten Gold(I)-Komplexen (1)AuCl und (3)AuCl konnten in unserem Arbeitskreis bereits drei der Komplexe mit den Imidazolylphosphan-Liganden **2**, **10** und **12** synthetisiert und publiziert werden.⁵¹ Es konnten neben den schon literaturbekannten Goldkomplexen sieben Goldkomplexe des Typs LAuCl mit den neu entwickelten Imidazolylphosphanliganden synthetisiert werden, die hinsichtlich ihrer Stabilität und ihrer katalytischen sowie biologischen Eigenschaften untersucht wurden. Die Komplexe konnten anhand der allgemeinen Arbeitsvorschrift in guten Ausbeuten hergestellt und ohne weitere Aufarbeitung vollständig charakterisiert werden.

2.2 Koordinationschemie der Imidazolylphosphan-Komplexe

Überwiegend beobachtet man bei der Umsetzung von [(tth)AuCl] mit aromatischen Phosphanen eine lineare Koordination der AuCl-Einheit an das Phosphoratom. Bei Anwesenheit weiterer Donoratome wie den Stickstoffatomen in den Imidazolyl-Substituenten können auch andere Koordinationsmuster auftreten. Die Festkörperstrukturen von **(10)**AuCl und **[(12)₂Au₂]Cl₂** lieferten neben den NMR-Spektren den Beweis, dass verschiedene Koordinationsmuster ausgebildet werden können (Abb. 13).⁵¹

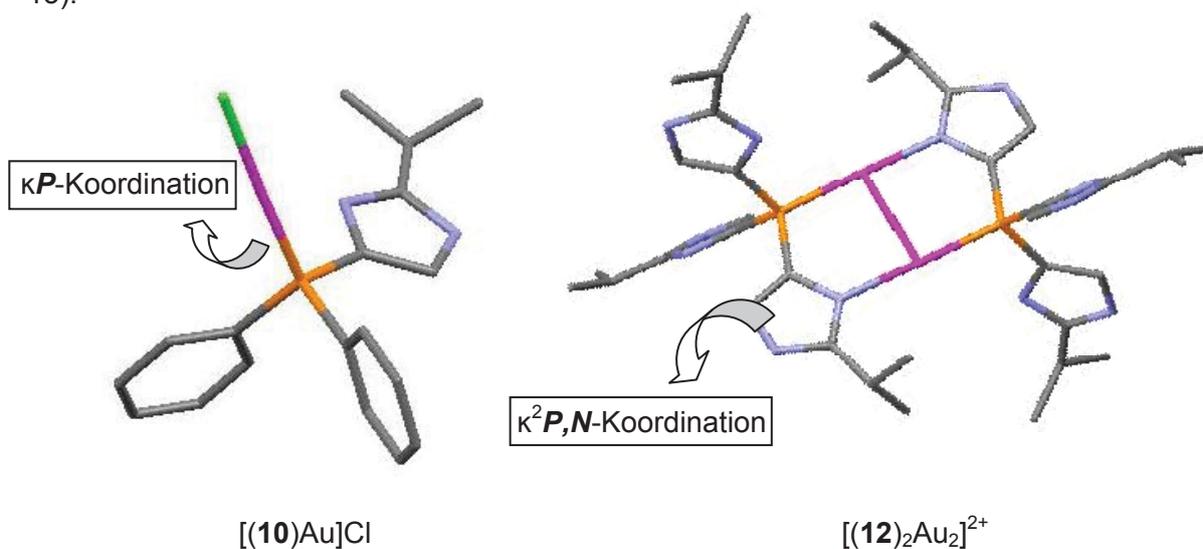


Abbildung 13: Festkörperstrukturen von **(10)**AuCl (κP -Koordination) und **[(12)₂Au₂]²⁺** ($\kappa^2 P,N$ -Koordination) mit verschiedenen Koordinationsmodi.⁵¹

Bei den jeweiligen N-methylierten BIP- und TIP-Komplexen ist eine $\kappa^2 P,N$ -Koordination anhand der ¹H-NMR-Spektren zu erkennen, da sich im aromatischen Bereich das Signal der drei bzw. zwei Imidazolyl-Substituenten in zwei Signale mit dem Verhältnis 2:1 (TIP) oder 1:1 (BIP) aufspaltet. Dabei zeigen neben den Imidazolylprotonen auch die Methylgruppen in den koordinierten Imidazolyl- gegenüber den „freien“ Imidazolyl-Substituenten leicht unterschiedliche chemische Verschiebungen. Im Gegensatz dazu ist die $\kappa^2 P,N$ -Koordination der MIP-Komplexe alleine aus NMR-Spektren nicht zu erkennen, da nur ein Imidazolyl-Substituent an dem Liganden zur Koordination zur Verfügung steht und somit nur ein Signal im NMR-Spektrum vorliegt. Weiterhin können anhand der ³¹P{¹H}-NMR-Spektren aus den Differenzen der Signallagen zwischen den freien Liganden und den aus der Umsetzung mit [(tth)AuCl] resultierenden Gold(I)-Komplexen Unterschiede bei unterschiedlichen Koordinationsmustern festgestellt werden.

Raubenheimer berichtete in der Literatur über die unterschiedlichen phosphorchemischen Verschiebungen von Tris(imidazolyl)phosphangold-Komplexen in Abhängigkeit von den vorliegenden Koordinationsmodi.⁵² Dabei zeigt der κP -koordinierte Goldkomplex gegenüber dem freien Liganden eine Verschiebung $\Delta\delta = 40$ ppm zu tiefem Feld, wohingegen der korrespondierende $\kappa^2 P,N$ -koordinierte Komplex eine weitaus größere Differenz von $\Delta\delta = 56$ ppm zeigt. Anhand dieser Ergebnisse wird vermutet, dass bei einem Koordinationsshift über 55 ppm zu tiefen Feld wahrscheinlich keine lineare κP -Koordination mehr vorliegt, sondern der $\kappa^2 P,N$ -Bindungsmodus.

In den NMR-Spektren beobachtet man für die Imidazolylphosphangold(I)-Komplexe **1** – **3** und **7** – **12** einen Trend in den phosphorchemischen Verschiebungen. Unabhängig von den Substitutionsmustern zeigen die Komplexe mit der gleichen Anzahl an Phenylringen im Ligandensystem nahezu die gleiche chemische Verschiebung in ihren $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren. Allgemein zeigen die MIP-Komplexe **(1)**AuCl, **(7)**AuCl und **(10)**AuCl aufgrund der zwei elektronenschiebenden Phenylsubstituenten im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum Signale bei $+14 \pm 2$ ppm und liegen damit im positiven Bereich. Dagegen erscheinen die Signale der BIP-Komplexe **(2)**AuCl, **(8)**AuCl und **(11)**AuCl bei -5 ± 1 ppm, während die Signale bei den TIP-Komplexen **(3)**AuCl, **(9)**AuCl und **(12)**AuCl bei -21 ± 2 ppm zu beobachten sind (Tab. 1). Somit beobachtet man abhängig von dem Substitutionsmuster der jeweiligen Komplexe allgemein einen Koordinationsshift ($\Delta\delta$) zwischen 40 und 60 ppm zu tiefen Feld.

Tabelle 1: Phosphorchemische Verschiebungen der MIP-, BIP- und TIP-Komplexe aufgenommen in ^a CDCl₃, ^b MeOD-d₄, ^c DMSO-d₆, ^d CD₂Cl₂.

	Komplex	$\delta^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}_{\text{Komplex}}$	$\delta^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}_{\text{Ligand}}$	$\Delta \delta^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}_{\text{Komplex-Ligand}}$	
MIP ^R	[(1)Au]Cl	13 ^a	-28 ^b	41	} 42
	[(7)Au]Cl	16 ^b	-22 ^b	38	
	[(10)Au]Cl	14 ^b	-31 ^b	45	
BIP ^R	[(2)Au]Cl	-4 ^a	-45 ^b	41	} 45
	[(8)Au]Cl	-4 ^b	-46 ^b	42	
	[(11)Au]Cl	-5 ^b	-58 ^b	53	
TIP ^R	[(3)Au]Cl	-19 ^c	-59 ^c	40	} 48
	[(9)Au]Cl	-20 ^c	-73 ^c	53	
	[(12)Au]Cl	-23 ^b	-80 ^b	57	

Dabei weisen die Goldkomplexe mit den N-methylierten Liganden **1**, **2** und **3** einen Koordinationsschift von ca. 40 ppm auf. Bei den Gold-Komplexen mit den über die 2- und 4-Position verknüpften nicht N-alkylierten Liganden nehmen die Differenzen gegenüber den freien Liganden von MIP über BIP nach TIP stetig zu. Darunter zeigen die MIP-Komplexe weiterhin Differenzen von ca. 40 ppm, so dass von einer κP -Koordination auszugehen ist. Betrachtet man hingegen die Differenzen zwischen den Bis- und Tris(imidazolyl)phosphan-Goldkomplexen (**9**)AuCl, (**11**)AuCl und (**12**)AuCl zeigen diese im Vergleich zu den anderen Komplexen die größten Differenzen mit $\Delta \delta > 50$. Bei dem Komplex (**12**)AuCl steht die verhältnismäßig große Differenz von 57 ppm im Einklang mit der bereits durch die Festkörperstruktur gesicherten $\kappa^2 P, N$ -Koordination. Da die Differenzen der Komplexe (**9**)AuCl und (**11**)AuCl ca. 50 ppm betragen, kann anhand der phosphorchemischen Verschiebung nicht ermittelt werden welches Koordinationsmuster vorliegt.

Auch in der Reihe der unterschiedlich verknüpften 2-, 4- und 5-MIP^{NMe}-Komplexe sind keine großen Unterschiede in den phosphorchemischen Verschiebungen zu erkennen (Tab. 2). Wie bei dem zuvor diskutierten Komplex (**1**)AuCl liegen die phosphorchemischen Verschiebungen der isomeren Komplexe zwischen 11 und 13 ppm. Somit liegen die Differenzen der phosphorchemischen Verschiebungen zwischen den Gold(I)-Komplexen und deren korrespondierenden isomeren monodentaten Phosphanliganden in dem Bereich von 40 ppm, so dass auch hier eine κP -Koordination wahrscheinlich ist.

Tabelle 2: Phosphorchemische Verschiebungen der über die 4- und 5-Position verknüpften Komplexe.
^a CDCl₃, ^b MeOD-d₄, ^c DMSO-d₆.

Ligand	Komplex	$\delta^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}_{\text{Komplex}}$	$\delta^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}_{\text{Ligand}}$	$\Delta \delta^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}_{\text{Komplex-Ligand}}$
(2-MIP ^{NMe})	[(1)Au]Cl	13 ^a	-28 ^b	41
(4-MIP ^{NMe})	[(4)Au]Cl	11 ^a	-25 ^b	36
(5-MIP ^{NMe})	[(5)Au]Cl	11 ^a	-34 ^a	45
(4-I-5-MIP ^{NMe})	[(6)Au]Cl	11 ^a	-29 ^a	40
(4-MIP ^{iPr,NMe})	[(13)Au]Cl	11 ^c	-24 ^b	42
(4-MIP ^{tBu})	[(14)Au]Cl	12 ^a	-31 ^a	43

Anhand der NMR-spektroskopischen Daten kann das Koordinationsmuster der einzelnen Komplexe nicht immer eindeutig bestimmt werden. Daher wurden massenspektrometrische Untersuchungen herangezogen. Unabhängig von dem jeweiligen Bindungsmodus der einzelnen Verbindungen sind in den MS-Spektren neben den entsprechenden Molekülpeaks [LAuCl]⁺, auch Assoziate zu erkennen. Diese können

dabei häufig den korrespondierenden Dimeren $[L_2Au_2-H]^+$ oder $[L_2Au_2Cl]^+$ zugeordnet werden, so dass eine Unterscheidung der beiden konkurrierenden Koordinationsmodi auch anhand der MS-Spektren nicht möglich ist. Oft liegen die Molekülpeaks der über den Phosphor gebundenen Komplexe und die der κ^2P,N -verbrückten Dimere nebeneinander vor (Abb. 14).

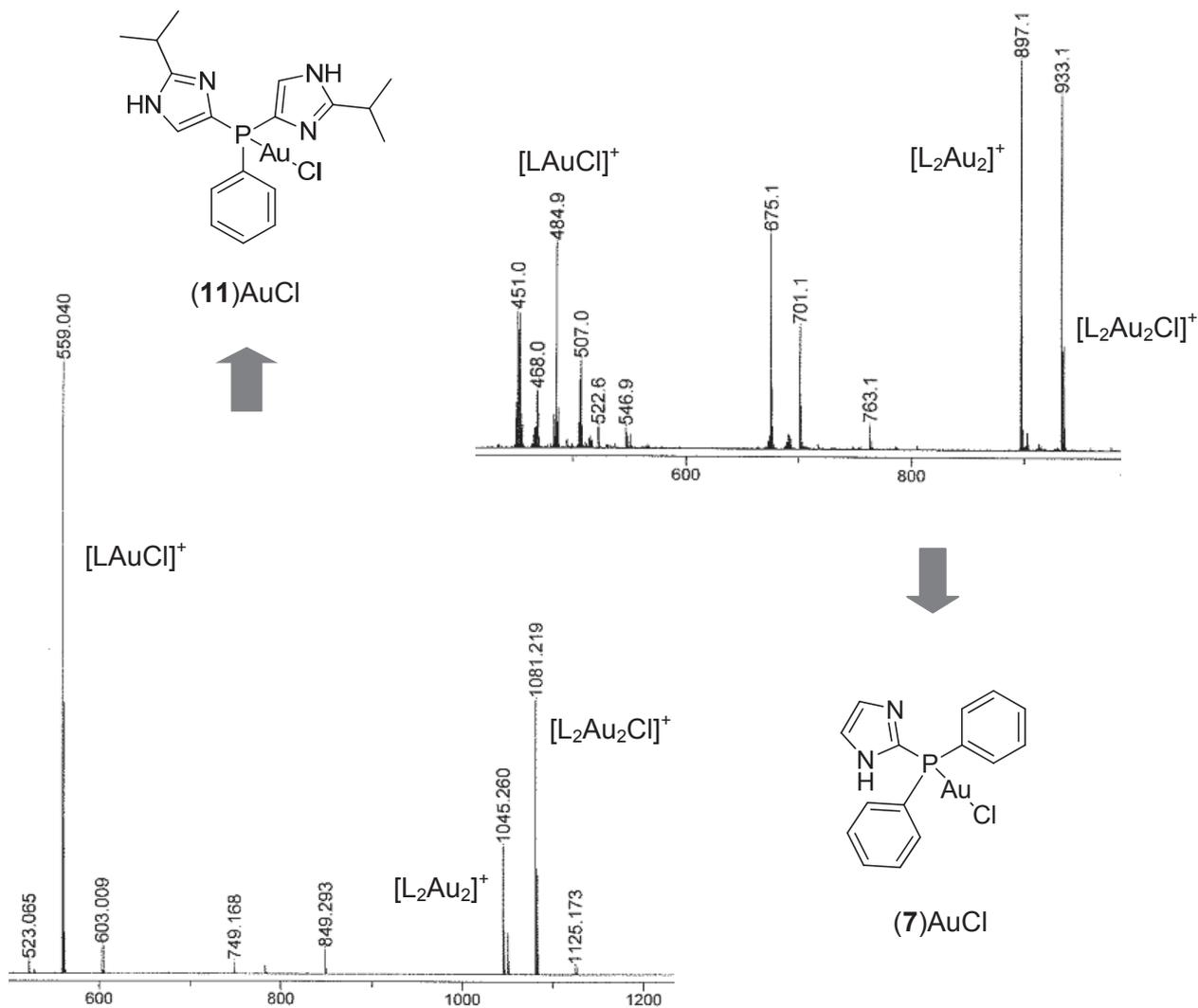


Abbildung 14: MALDI-TOF-Spektrum von (11)AuCl (links) und (7)AuCl (rechts).

Im Gegensatz zu den MALDI-TOF-Spektren findet man in den ESI-MS-Spektren nicht mehr die Molekülpeaks der Gold(I)-Komplexe des Typs LAuCl. Vielmehr liegen die Gold(I)-Komplexe in Lösung als Aquokomplexe vor. Des Weiteren stellen die dimeren Verbindungen, bei denen die Liganden als P,N -Liganden fungieren, die Hauptpeaks in den Spektren dar. Allerdings beobachtet man bei dem Gold(I)-Komplex (7)AuCl neben Gold-Dimeren auch Verbindungen des Typs L_2Au_3 und L_2Au_4 (Abb. 15).

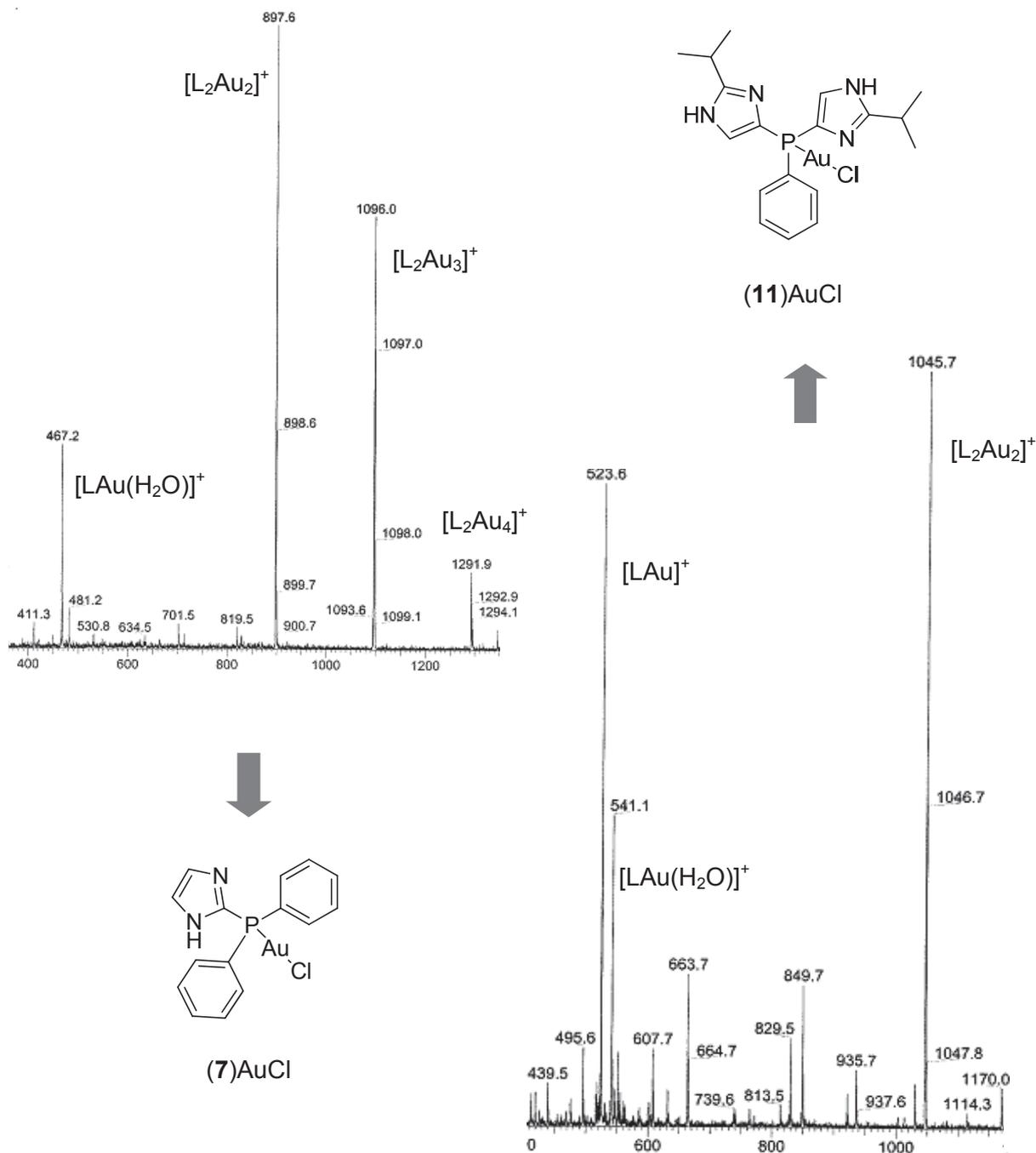


Abbildung 15: ESI-MS-Spektren der Komplexe (7)AuCl (links) und (11)AuCl (rechts).

Aufgrund der Beobachtungen von mehrkernigen Gold-Verbindungen des Typs $[L_2Au_3]$ und $[L_2Au_4]$ wurden durch gezielte Synthesen mehrkernige Goldkomplexe der Formeln $L_2Au_3Cl_3$ und $L_2Au_4Cl_4$ synthetisiert (Abb. 16). Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift konnten durch den stöchiometrischen Umsatz der Liganden **12** und **14** mit $[(tht)AuCl]$ ein dreikerniger Gold(I)-Komplex $[(\mathbf{14})_2Au_3Cl_3]$ sowie ein vierkerniger Goldkomplex $[(\mathbf{12})_2Au_4Cl_4]$ isoliert und vollständig charakterisiert werden.

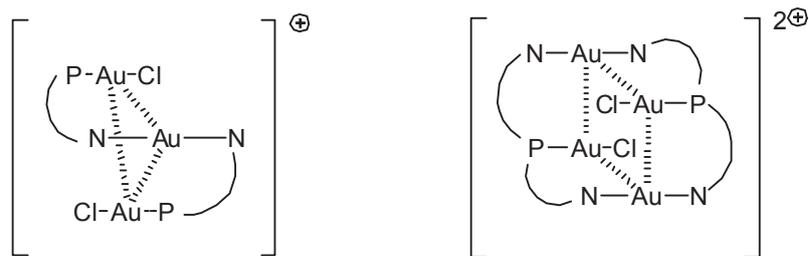


Abbildung 16: Koordinationsmodi mehrkerniger Goldkomplexe.

Vergleicht man die phosphorchemischen Verschiebungen der mehrkernigen Goldkomplexe mit denen der κP - oder $\kappa^2 P,N$ -koordinierten Komplexe $LAuCl$ beobachtet man ähnliche Signallagen. Dennoch sind Unterschiede zwischen den Verschiebungen des drei- und vierkernigen Gold(I)-Komplexes zu erkennen. So zeigt der dreikernige Gold(I)-Komplex im Verhältnis zu den entsprechenden freien Liganden Differenzen in den phosphorchemischen Verschiebungen von ca. 50 ppm, während der vierkernige Komplex mit dem TIP-Ligand eine deutlich größere Differenz von 66 ppm aufweist (Tab. 3).

Tabelle 3: $^{31}P\{^1H\}$ -Verschiebungen der mehrkernigen Komplexe ^{a)} $CDCl_3$, ^{b)} $MeOD-d_4$.

Ligand	$\delta^{31}P\{^1H\}_{L_2Au_xCl_x}$	$\delta^{31}P\{^1H\}_{LAuCl}$	$\Delta \delta^{31}P\{^1H\}_{L_2Au_xCl_x-Ligand}$
12	-14 ^b	-23 ^b	66
14	18 ^b	12 ^a	49

In dem MALDI-TOF-Spektrum von $(\mathbf{14})_2Au_3Cl_3$ liegen analog der Komplexe des Typs $LAuCl$ mehrere Assoziate nebeneinander vor. Es sind insgesamt fünf unterschiedliche Spezies beobachtet worden. Der Hauptpeak bei $m/z = 1277$ kann dabei dem dreikernigen Komplex $(\mathbf{14})_2Au_3Cl_3$ zugeordnet werden, bei dem die monodentaten Phosphanliganden als P,N -Liganden fungieren und drei Goldatome koordinieren. Daneben ist sowohl der einkernige Goldkomplex des Typs $LAuCl$, sowie zwei- und vierkernige Komplexe der Zusammensetzung L_2Au_2 und L_2Au_4 zu sehen (Abb. 17).

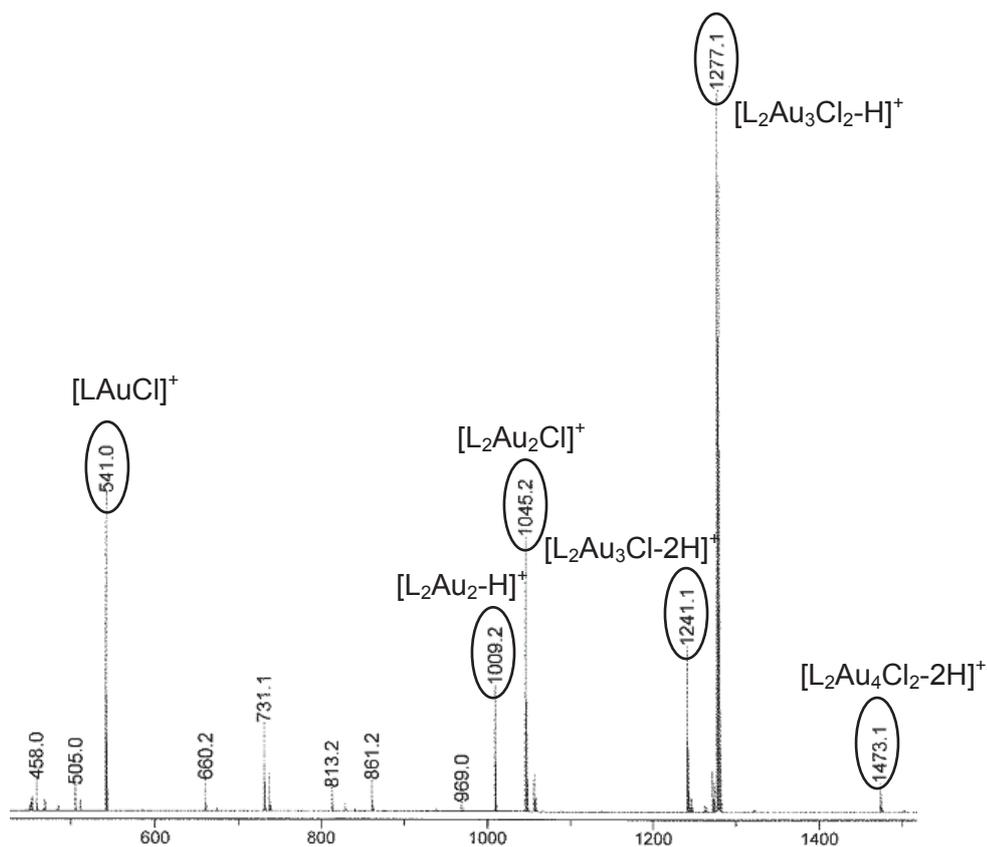


Abbildung 17: MALDI-TOF-Spektrum von $(14)_2Au_3Cl_3$.

2.3 Festkörperstrukturen der Goldkomplexe des Typs $L_2Au_3Cl_3$ und $L_2Au_4Cl_4$

Bei der Diffusion von Diethylether in eine methanolische Lösung von $(14)_2Au_3Cl_3$ wurden farblose Kristalle erhalten, von denen die Festkörperstruktur bestimmt werden konnte. Die in Abbildung 18 dargestellte Festkörperstruktur zeigt den dreikernigen Gold(I)-Komplex $[(14)_2Au_3Cl_3]$.

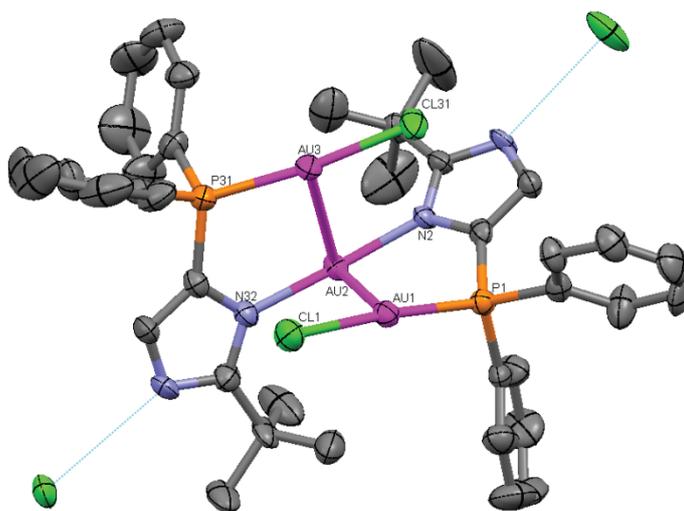


Abbildung 18: Struktur von $[(14)_2Au_3Cl_3]$ im Festkörper.

In der Festkörperstruktur ist jedes der drei Goldatome mit Winkeln zwischen 173° und 176° nahezu linear umgeben. Es sind zwei unterschiedliche Bindungsmodi in der Festkörperstruktur zu beobachten. Dabei sind zwei Goldatome ($\text{Au}_{1/3}$) von jeweils einem Chlor- und einem Phosphoratom des Liganden linear umgeben. Der Phosphanligand fungiert als *P,N*-Ligand und kann über die Stickstoffatome der Imidazolylsubstituenten mit einer $\kappa^2\text{N,N}$ -Koordination zu dem dritten Goldatom (Au_2) verbrücken. In der Festkörperstruktur werden Wechselwirkungen zwischen den Goldatomen mit Bindungslängen von $d(\text{Au-Au}) = 3.104, 3.186$ und 3.307 \AA beobachtet. Abstände von 2.5 bis 4 \AA werden im Allgemeinen als aurophile Kontakte bezeichnet.⁵³ In der Literatur liegen Au-Au-Kontakte zwischen 2.9 und 3.1 \AA in einem Bereich für starke aurophile Wechselwirkungen.⁵⁴ Entsprechend können die experimentell ermittelten Bindungslängen zu dem verbrückenden Goldatom Au_2 als starke aurophile Kontakte beschrieben werden, wohingegen zwischen den κP -koordinierten Goldatomen Au_1 und Au_3 eine schwächere Wechselwirkung zu beobachten ist. Ausgewählte Bindungslängen und -winkel werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt (Tab. 4).

Tabelle 4: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von $[(14)_2\text{Au}_3\text{Cl}_3]$.

Bindungslänge [\AA]	
$d(\text{Au}_1 - \text{Au}_3)$	3.3074(5)
$d(\text{Au}_1 - \text{Au}_2)$	3.1864(4)
$d(\text{Au}_3 - \text{Au}_2)$	3.1043(5)
$d(\text{Au}_{1/3} - \text{P}_{1/31})$	2.235(2) / 2.232(2)
$d(\text{Au}_2 - \text{N}_{2/32})$	2.012(5) / 2.018(6)
Bindungswinkel [$^\circ$]	
$\text{P}_1 - \text{Au}_1 - \text{Cl}_1$	175.24(8)
$\text{P}_{31} - \text{Au}_3 - \text{Cl}_{31}$	173.52(8)
$\text{N}_2 - \text{Au}_2 - \text{N}_{32}$	175.8(3)
$\text{Au}_1 - \text{Au}_2 - \text{Au}_3$	63.424(10)
$\text{Au}_2 - \text{Au}_1 - \text{Au}_3$	57.078(10)
$\text{Au}_1 - \text{Au}_3 - \text{Au}_2$	59.499(10)

Aus der Festkörperstruktur von $(14)_2\text{Au}_3\text{Cl}_3$ wird ersichtlich, dass zwei der drei vorhandenen Chloridionen als Liganden und eines als Gegenion fungiert, welches zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit den freien NH-Funktionen der koordinierten Imidazolyl-Substituenten befähigt ist. Das Hauptfragment $\text{L}_2\text{Au}_3\text{Cl}_2\text{-H}$, welches selbst in den MALDI-TOF-Spektren eine stabile Einheit darstellt, spiegelt genau diese Ergebnisse der

Festkörperstruktur wider und belegt somit das Auftreten von Wasserstoffbrücken, die im kristallographischen Anhang näher diskutiert werden.

Des Weiteren konnten durch Diffusionskristallisation farblose Kristalle des vierkernigen Gold(I)Komplexes $(\mathbf{12})_2\text{Au}_4\text{Cl}_4$ erhalten werden. Die Festkörperstruktur in Abbildung 19 zeigt den vierkernigen Komplex, bei denen die vier Goldatome in Form eines Quadrates angeordnet sind.

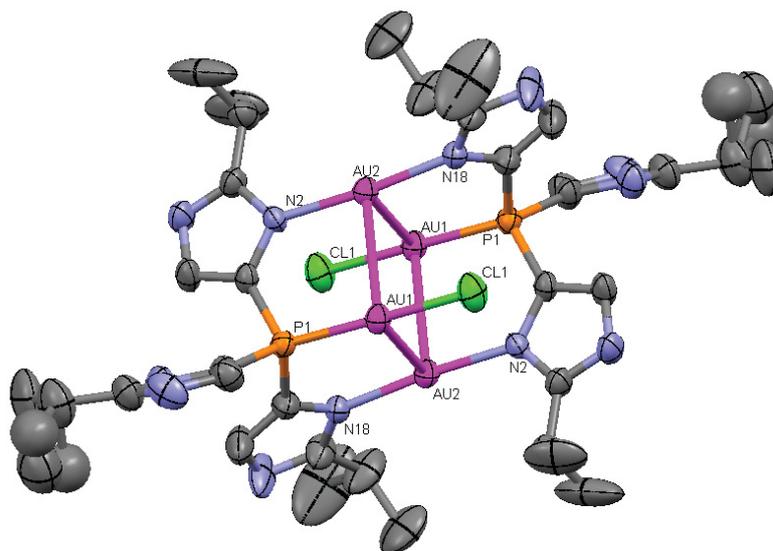


Abbildung 19: Struktur von $[(\mathbf{12})_2\text{Au}_4\text{Cl}_2]^{2+}$ im Festkörper.

In der Festkörperstruktur zeigen sich die gleichen Bindungsmodi wie in $(\mathbf{12})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3$. Die Liganden fungieren auch hier als *P,N*-Liganden, allerdings steht durch den Einsatz eines TIP-Liganden im Gegensatz zu dem MIP-Liganden in $(\mathbf{14})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3$ eine weitere Bindungsstelle für die Koordination eines Goldatoms zur Verfügung. Der Phosphanligand bindet in $(\mathbf{12})_2\text{Au}_4\text{Cl}_4$ einerseits über das Phosphoratom und andererseits über jeweils ein Stickstoffatom zweier Imidazolysubstituenten an drei verschiedene Goldatome. Analog zu dem dreikernigen Komplex $(\mathbf{14})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3$ ist jeweils ein Goldatom (Au_1) nahezu linear mit einem Winkel von 177° von einem Phosphoratom und einem Chloratom umgeben. Durch die zusätzliche Koordinationsstelle der weiteren Imidazolysubstituenten existieren in der Festkörperstruktur von $(\mathbf{12})_2\text{Au}_4\text{Cl}_4$ zwei κ^2N,N -koordinierte Einheiten mit einem Winkel von 174° . Mit Bindungslängen zwischen den einzelnen Goldatomen von $d(\text{Au}_1\text{-Au}_2) = 3.069$ und 3.110 Å sind auch hier starke aurophile Kontakte zu beobachten. Wie bei $(\mathbf{14})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3$ werden auch in der Festkörperstruktur von $(\mathbf{12})_2\text{Au}_4\text{Cl}_4$, ausgehend von den vier koordinierenden Imidazolysubstituenten durch die freien NH-Funktionen des TIP^{iPr} -Liganden Wasserstoffbrücken beobachtet.

Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Struktur sind in Tabelle 5 zusammengefasst und mit denen von $(\mathbf{14})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3$ verglichen.

Tabelle 5: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Festkörperstrukturen von $(\mathbf{12})_2\text{Au}_4\text{Cl}_4$ und $(\mathbf{14})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3$.

Bindungslängen [Å]	$(\mathbf{12})_2\text{Au}_4\text{Cl}_4$	$(\mathbf{14})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3$
d(Au – Au)	3.1102(4)	3.1864(4)
	3.0695(4)	3.1043(5)
d(P – Au)	2.2258(19)	2.235(2)
		2.232(2)
d(Au – N)	2.023(6) / 2.019(6)	2.012(5)
		2.018(6)
Bindungswinkel [°]		
α (P – Au – Cl)	176.73(7)	175.24(8)
		173.52(8)
α (N – Au – N)	174.1(2)	175.8(3)
α (Au – Au – Au)	85.754(10)	63.424(10)
	94.246(10)	57.078(10)
		59.499(10)

2.4 Eigenschaften der Imidazolylphosphan-Komplexe

Die neu synthetisierten Gold(I)-Komplexe $(\mathbf{1-12})\text{AuCl}$ mit den unterschiedlich substituierten und verknüpften Imidazolylphosphan-Liganden sind in chlorierten Lösungsmitteln oder Methanol gut löslich. Um die lipophilen Eigenschaften dieser Komplexe zu untersuchen, wurden die Verteilungskoeffizienten zwischen *n*-Octanol und Wasser bei einem pH-Wert von 7.4 mittels der „Shake-Flask-Methode“ ermittelt. Ist der Logarithmus des Verteilungskoeffizienten $\log D_{7.4} > 0$ ist eine Substanz besser in fettähnlichen Lösungsmitteln wie *n*-Octanol löslich und die Verbindung ist lipophil. Hingegen werden Verbindungen mit einem negativen $\log D_{7.4}$ -Wert als hydrophil eingestuft.

Es zeigte sich, dass die Hydrophilie der N-methylierten Goldkomplexe in der Reihe TIP > BIP > MIP deutlich abnimmt, da die Anzahl an Phenylsubstituenten zunimmt (Tab. 6). Im Vergleich dazu sind die Komplexe mit den über die 4-Position verknüpften, nicht N-alkylierten Liganden durch die zusätzliche Isopropylgruppe deutlich lipophiler.

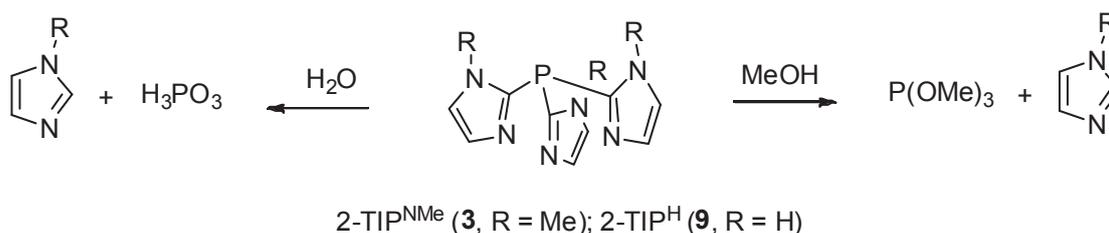
Tabelle 6: $\log D_{7,4}$ -Werte ausgewählter Gold(I)-Komplexe des Typs LAuCl.

Ligand	Komplex	$\log D_{7,4}$
2-MIP ^{NMe}	[(1)AuCl]	1.74 ± 0.04
2-BIP ^{NMe}	[(2)AuCl]	0.29 ± 0.01
2-TIP ^{NMe}	[(3)AuCl]	-1.45 ± 0.08
4-MIP ^{iPr}	[(10)AuCl]	2.32 ± 0.05
4-BIP ^{iPr}	[(11)AuCl]	1.83 ± 0.02
4-TIP ^{iPr}	[{(12)Au} ₂ Cl ₂]	1.23 ± 0.09

Die $\log D_{7,4}$ -Werte der korrespondierenden Komplexe (**7**)AuCl, (**8**)AuCl und (**9**)AuCl konnten nicht bestimmt werden, da sich die Komplexe in protischen Lösungsmitteln innerhalb kurzer Zeit zersetzen.

2.5 Stabilität der Gold(I)-Komplexe (2-TIP^{NMe})AuCl und (2-TIP^{NH})AuCl

Sowohl die freien Liganden 2-TIP^{NMe} (**3**) und 2-TIP^{NH} (**9**) als auch die Goldkomplexe mit den über die 2-Position verknüpften monodentaten Phosphanliganden weisen eine geringe Stabilität in Anwesenheit von Methanol oder anderen protischen Lösungsmitteln auf. Bei der Zersetzung der Liganden findet in protischen Lösungsmitteln eine Solvolyse der P-C Bindung statt. Als Zersetzungsprodukte findet man neben dem jeweiligen Imidazol in Wasser die Phosphonsäure H₃PO₃ und in Methanol das korrespondierende Phosphit P(OCH₃)₃ (Abb. 20).⁵⁵

Abbildung 20: Zersetzung der Liganden **3** und **9** in protischen Lösungsmitteln.

Die Stabilität der entsprechenden Goldkomplexe (**3**)AuCl und (**9**)AuCl wurde in einer Zeitspanne von 4 Wochen anhand von ¹H-NMR-Spektren verfolgt. Die ¹H-NMR-Spektren der Zersetzungsreaktion von (**3**)AuCl sind in Abbildung 21 dargestellt.

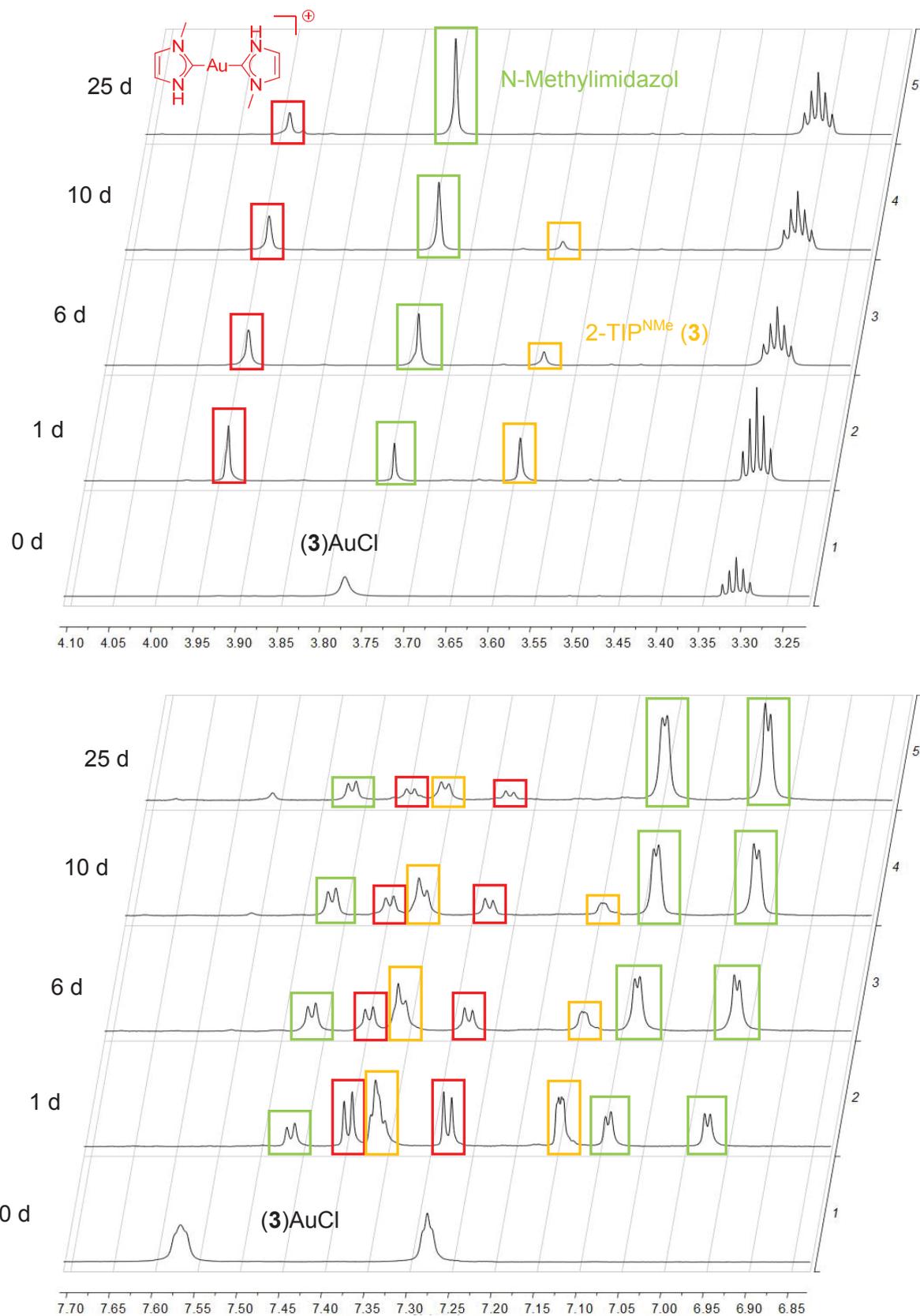


Abbildung 21: ¹H-NMR-Spektren von (3)AuCl in Methanol-d₄. grün: N-Methylimidazol, gelb: Ligand 3, rot: Bis(carben)gold(I)-Komplex

In den ^1H -NMR-Spektren erkennt man, dass sich der Komplex $(\mathbf{3})\text{AuCl}$ innerhalb von einem Tag vollständig zersetzt. Die Signale für die N-Methylgruppe und die Imidazolylprotonen des Ausgangskomplexes $(\mathbf{3})\text{AuCl}$ bei 3.7, 7.28 und 7.57 ppm sind bereits nach einem Tag nicht mehr zu erkennen. Im Laufe der Zersetzung beobachtet man in den Spektren drei neue Signale im Methylgruppen- sowie mehrere Signale im aromatischen Bereich.

Im Laufe der Zersetzung nimmt die Intensität des Methylgruppensignals bei 3.74 ppm (grün) deutlich zu, während das Signal bei 3.58 ppm (gelb) an Intensität verliert, bis nach 3 Wochen die Signalgruppe nicht mehr zu erkennen ist. Die gelb gekennzeichneten Signale konnten durch Aufstockexperimente dem freien 2-TIP^{NMe} ($\mathbf{3}$) Liganden zugeordnet werden, der während der Reaktion langsam zu dem deuterierten Phosphit und dem grün gekennzeichneten 2-Deutero-1-Methylimidazol zerfällt. Dieser Befund konnte ebenfalls durch Aufstockexperimente und über $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren bestätigt werden. Anfangs beobachtet man in den $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren ausschließlich das Signal des freien Liganden bei -52 ppm, dessen Intensität im Laufe der Zersetzung abnimmt und ein zweites Signal bei 142 ppm erscheint, welches stetig anwächst und dem Phosphit zugeordnet werden kann.

Neben den Signalen für den freien Liganden und dem 2-Deutero-1-Methylimidazol ist noch eine weitere Signalgruppe im Methylgruppen- und Aromatenbereich zu sehen. Mit Hilfe massenspektrometrischer Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass sich der Goldkomplex $(\mathbf{3})\text{AuCl}$ bereits nach einem Tag zu dem korrespondierenden Bis(carben)gold(I)-Komplex zersetzt, der in den ^1H -NMR-Spektren Signale bei 3.94 sowie 7.26 und 7.39 ppm zeigt (Abb. 22).

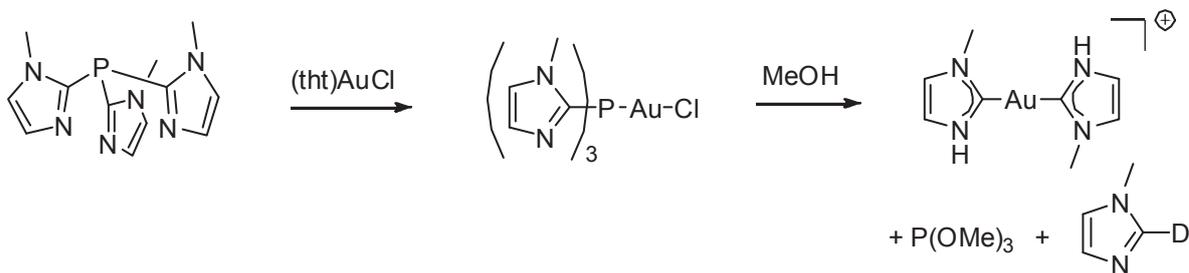


Abbildung 22: Zersetzung von $(\mathbf{3})\text{AuCl}$ zum Bis(carben)gold(I)-Komplex.

Der entstandene Bis(carben)gold(I)-Komplex ist bereits literaturbekannt⁵⁶ und wurde neben MALDI-TOF- und ESI-MS- Spektren auch durch die charakteristische Signallage des quartären Kohlenstoffs im $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum gesichert. Es wurden zusätzlich

Korrelationsspektren der Reaktionslösung aufgenommen, die das Vorhandensein der $^3J_{CH}$ Kopplung der Methylgruppen bei 3.94 mit dem quartären Kohlenstoff bei 182 ppm bestätigen (Abb. 23).

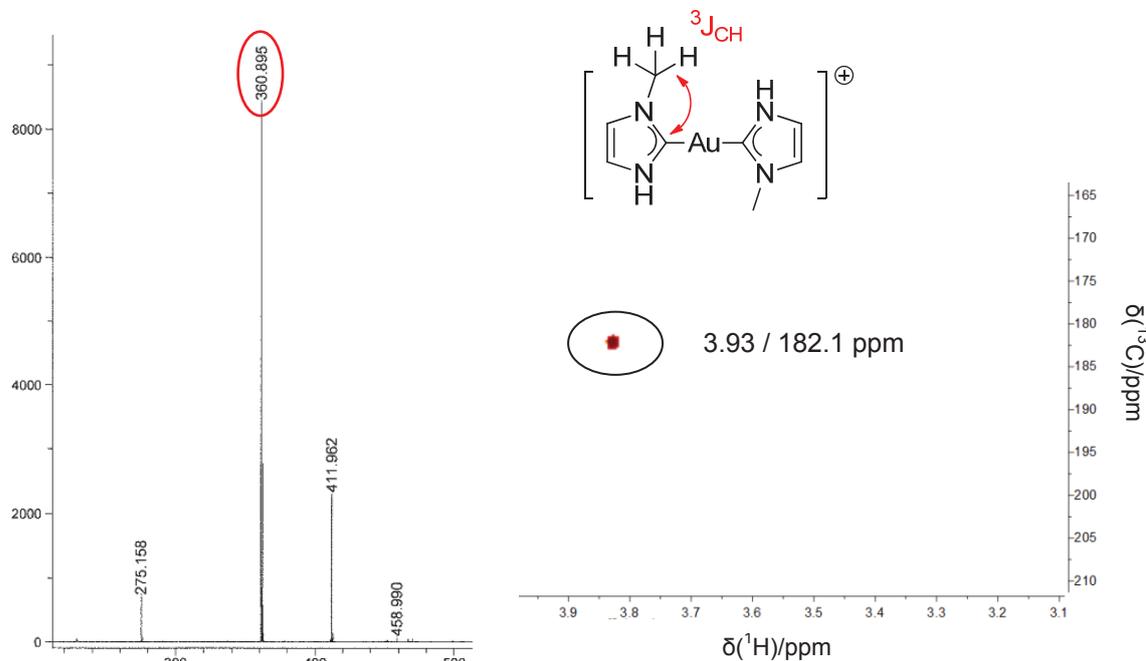


Abbildung 23: ESI⁺- (links) und HMBC-Spektrum der Zersetzung von (3)AuCl (rechts).

Die Bildung des Bis(carben)gold(I)-Komplexes wurde zusätzlich durch Vergleichs- und Aufstockexperimente bewiesen. Untersucht man weiterhin die Stabilität von (3)AuCl in aprotischen Lösungsmitteln ist der Komplex über mehrere Wochen in Lösung stabil und zeigt keine Anzeichen von Zersetzung.

Analog zu (3)AuCl zersetzt sich auch der Komplex mit dem Liganden 2-TIP^{NH} (9) in protischen Lösungsmitteln. Allerdings zersetzt sich der Komplex (9)AuCl bereits innerhalb von 30 min, so dass die allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Gold(I)-Komplexe auf die Synthese von (9)AuCl nicht übertragbar ist. Der Ligand ist ausschließlich in Methanol löslich. Gibt man zu der methanolischen Lösung des Liganden 9 in Dichlormethan gelöstes [(tbt)AuCl] zu, beobachtet man in den $^{31}P\{^1H\}$ -NMR-Spektren bereits nach 30 min Signale, die auf eine Zersetzung hindeuten. Im $^{31}P\{^1H\}$ -NMR-Spektrum der Reaktionslösung ist ausschließlich ein Signal bei 142 ppm zu erkennen, welches dem Phosphit $P(OMe)_3$ zugeordnet werden kann.

Im Vergleich zu (3)AuCl ist die Zuordnung und Charakterisierung der Zersetzungsprodukte von (9)AuCl in den 1H -NMR-Spektren aufgrund der fehlenden Methylgruppen deutlich schwieriger.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Zersetzung von **(9)**AuCl sind in Abbildung 24 dargestellt. Bereits nach 12 h ist das Signal für die Imidazolylprotonen des Ausgangskomplexes in den Zersetzungsspektren nicht mehr zu beobachten. Somit zersetzt sich der Komplex **(9)**AuCl deutlich schneller im Vergleich zu **(3)**AuCl. Zu Beginn der Zersetzung sind vier Signale im aromatischen Bereich zu erkennen, wobei das Signal bei 7.29 ppm (gelb) im Laufe der Reaktion an Intensität verliert und das Signal bei 7.09 ppm (grün) stetig an Intensität gewinnt. Die beiden Signale können aus den vorher gewonnenen Ergebnissen und anhand von Vergleichsspektren, dem freien Liganden 2-TIP^{NH} **(9)** sowie dem 2-Deuteroimidazol zugeordnet werden.

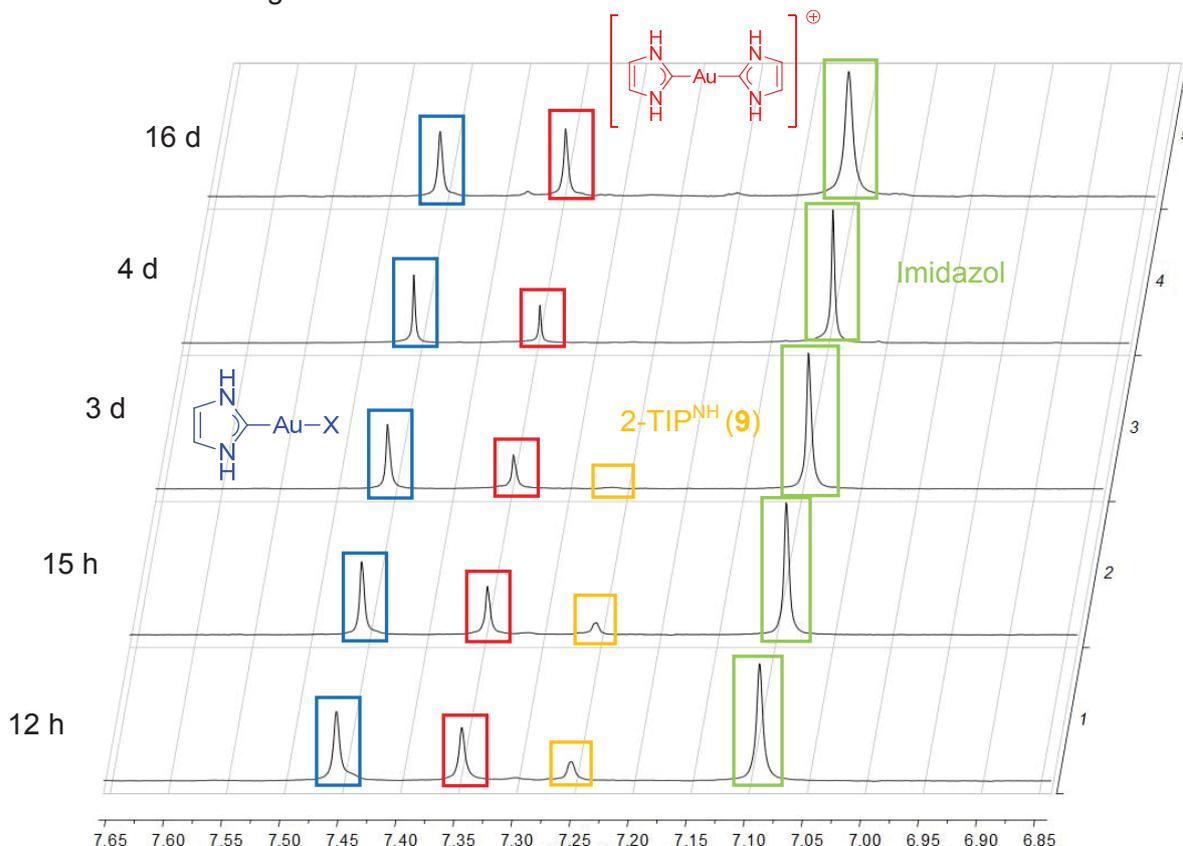


Abbildung 24: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **(9)**AuCl in Methanol- d_4 . grün: Imidazol, gelb: Ligand **9**, rot: Bis(carben)gold(I)-Komplex, blau: Mono(carben)gold(I)-Komplex.

Aufgrund der entsprechenden Abbauprodukte von **(3)**AuCl und **(9)**AuCl ist davon auszugehen, dass eines der beiden übrigen Signale dem Bis(carben)gold(I)-Komplex zugeordnet werden kann. Dies wurde durch Korrelations- und Massenspektren bestätigt. Im MALDI-TOF Spektrum ist ausschließlich der Molekülionenpeak des Bis(carben)gold(I)-Komplexes bei $m/z = 333$ zu sehen (Abb. 25b).

Im HMBC-Spektrum erkennt man im Gegensatz zu dem Korrelations-Spektrum der Zersetzung von **(3)**AuCl zwei Signale im charakteristischen Bereich für NHC-Liganden, die eng beieinander liegen (Abb. 25a).

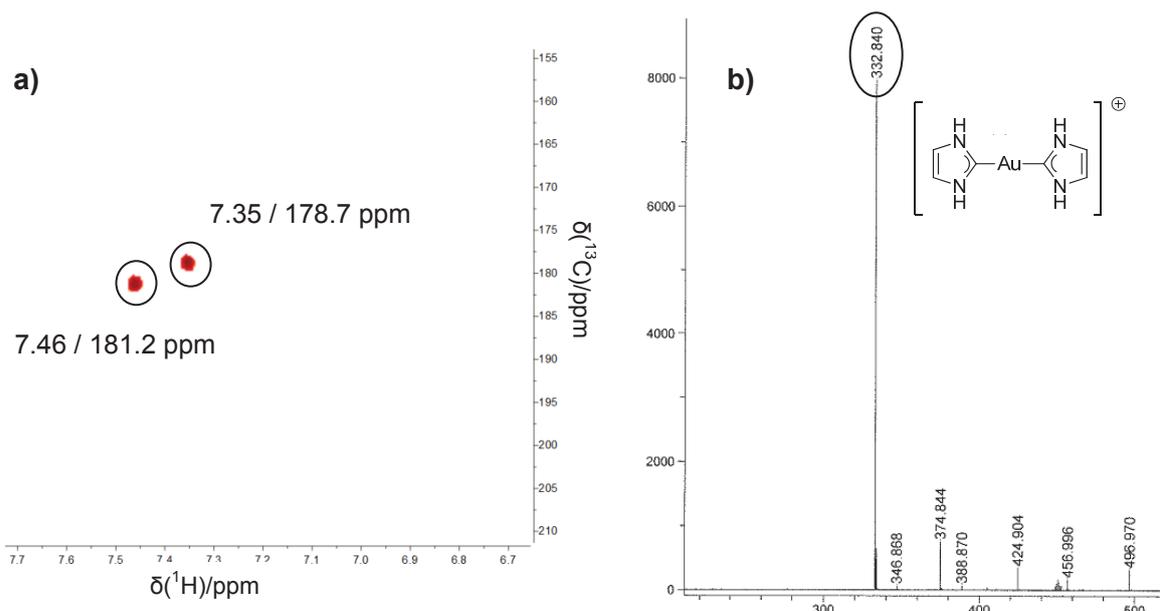


Abbildung 25: a) HMBC-Spektrum b) MALDI TOF-Spektrum der Zersetzungsreaktion von (9)AuCl.

Daher wird vermutet, dass zwei verschiedene Carben-Spezies nebeneinander vorliegen. Ein naheliegender Gedanke dabei ist die Bildung des Monocarben-Komplexes auf der einen Seite und des Bis(carben)gold(I)-Komplexes auf der anderen Seite. In dem HMBC-Spektrum unterscheiden sich die chemischen Verschiebungen der quartären Kohlenstoffatome des Mono- und Biscarbens nur wenig. Es gibt ein Beispiel in der Literatur von Bis(pyridinyl)carbengold(I)-Komplexen, bei dem die Differenz zwischen den beiden unterschiedlichen Spezies nicht mehr als 5 ppm beträgt, was auch in den Zersetzungsspektren von (9)AuCl der Fall ist.⁵⁷ Die Vermutung wird anhand von ESI-MS-Spektren der Zersetzungsreaktion unterstützt. Es sind Signale bei $m/z = 265$ und 283 zu sehen, die einerseits dem Monocarben-Komplex und andererseits dem entsprechenden Aquo-Komplex zugeordnet werden können.

In der Literatur wurde bereits über Umlagerungsprozesse solcher Gold(carben)-Komplexe berichtet. So beobachteten *Raubenheimer et al.* eine Umlagerung des Monocarben-gold(I)-Komplexes in den thermodynamisch stabileren Bis(carben)-Komplex (Abb. 26).⁵⁶

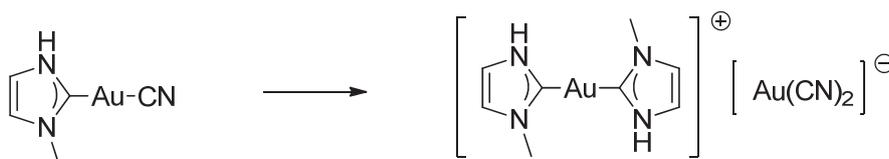


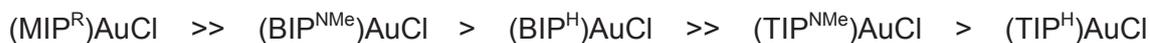
Abbildung 26: Umlagerung von dem Mono- in den Bis(carben)gold(I)-Komplex.

In den Zersetzungsspektren von (9)AuCl ist die Intensität des blau gekennzeichneten Signals bei 7.46 ppm in Abbildung 24 zu Beginn der Zersetzung höher als die des rot gekennzeichneten Signals bei 7.35 ppm. Nach 6 Tagen besitzen beide Signale nahezu die gleiche Intensität. Da der Bis(carben)gold(I)-Komplex die thermodynamisch stabilere Spezies darstellt, kann dem Monocarben-Komplex das Signal bei 7.46 ppm zugeordnet werden.



Abbildung 27: Chemische Verschiebungen der zwei Carbengold(I)-Komplexe in MeOD-d₄.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich Gold(I)-Komplexe mit monodentaten Imidazolyl-2-yl-phosphanliganden wie (3)AuCl und (9)AuCl, unabhängig von dem jeweiligen Substitutionsmuster, in protischen Lösungsmitteln zu ihren korrespondierenden Bis(carben)gold(I)-Komplexen zersetzen. Entsprechend den beiden TIP-Komplexen zeigen die korrespondierenden BIP-Komplexe mit den über die 2-Position verknüpften Liganden identische Zersetzungsprodukte. Neben den Bis(carben)gold(I)-Komplexen entsteht hierbei das Phenylphosphonit (C₆H₅P(OCH₃)₂), dass im Gegensatz zum P(OCH₃)₃ im ³¹P{¹H}-NMR-Spektrum bei 159 ppm erscheint. Allerdings zeigen sich starke Unterschiede in den Zersetzungsgeschwindigkeiten zwischen den Mono-, Bis- und Trisimidazol-2-yl-phosphanen. Während die 2-MIP-Goldkomplexe in protischen Lösungsmitteln über Monate stabil sind beobachtet man bei den 2-BIP-Komplexen erst innerhalb von vier Wochen erste Anzeichen von Zersetzung. Dagegen zersetzen sich die jeweiligen Tris-Imidazolylphosphan-Komplexe bereits nach einem Tag vollständig.



Stabilität

Die deutlich höhere Stabilität der MIP- und BIP-Komplexe gegenüber protischen Lösungsmitteln kann durch die Mesomeriestabilisierung der zusätzlichen Phenylringe am Phosphoratom erklärt werden.

Anfang 2010 berichteten *Chauvin et al.* über die heterolytische P-C Bindungsspaltung von BIMIONAP, bei dem sich das entsprechende Phosphan abspaltet und ein NHC-Phosphin-Komplex entsteht (Abb. 28).⁵⁸

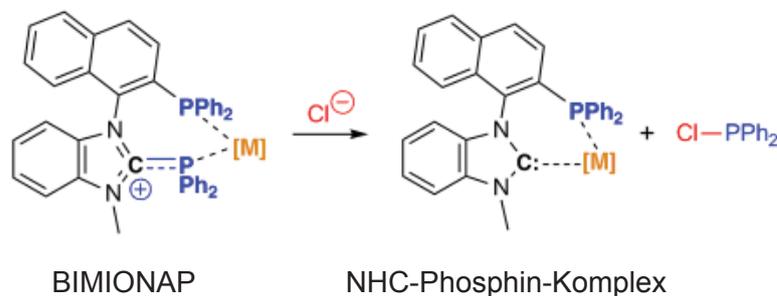


Abbildung 28: P-C Bindungsspaltung von BIMIONAP zum Metall-carben-Komplex.⁵⁸

Anhand dieser Beobachtungen und Untersuchungen der Solvolyse von Diphenylimidazol-2-yl-phosphanliganden in Rutheniumkomplexen von *Caballero*⁵⁹ kann ein Mechanismus zur Gold-katalysierten Solvolyse von Imidazol-2-yl-phosphan-Goldkomplexen vorgeschlagen werden (Abb. 29). Dabei stellt der erste Schritt die Protonierung des Imidazolyl-Imin Stickstoffes dar. In Folge dessen kann das Gold in die P-C-Bindung insertieren, wobei direkt ein nucleophiler Angriff des Solvens an das Phosphoratom erfolgt und sich das Phosphit abspaltet und der entsprechende Gold(I)-carben-Komplex entsteht.

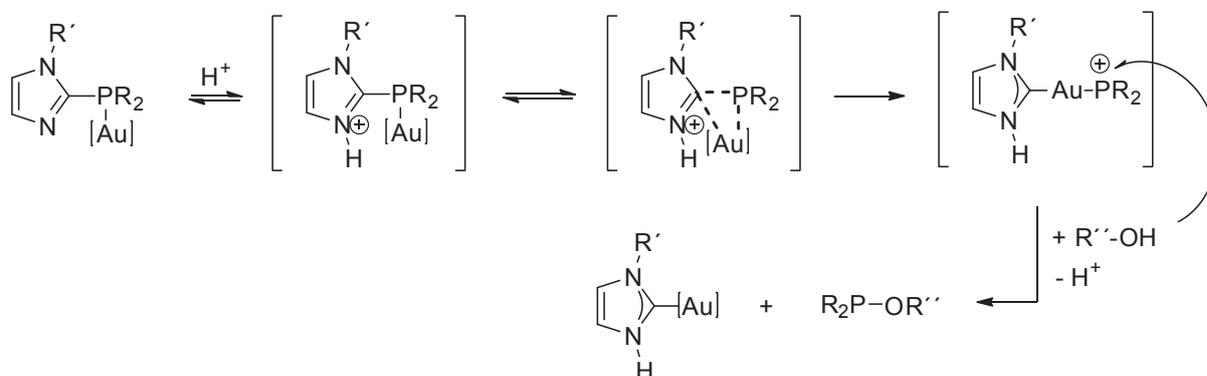


Abbildung 29: Gold(I)-katalysierte Solvolyse von Imidazol-2-yl-phosphanen.

Neben den Zersetzungsexperimenten der Gold(I)-Komplexe (**3**)AuCl und (**9**)AuCl wurde auch der Einfluss eines anderen Metallzentrums auf die Stabilität des Liganden untersucht. Dazu wurde der Silberkomplex mit dem N-methylierten Liganden **3** synthetisiert und vollständig charakterisiert. Der Silber(I)-Komplex wurde durch die äquimolare Umsetzung von Silbernitrat und **3** in Methanol als farbloser Feststoff erhalten, der in Wasser und anderen protischen Lösungsmitteln gut löslich ist. Die NMR-Spektren

zeigen deutlich, dass sich im Vergleich zu dem korrespondierenden Gold(I)-Komplex $(\mathbf{3})\text{AuCl}$ nicht der monomere Silberkomplex $(\mathbf{3})\text{AgNO}_3$ gebildet hat. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind zwei deutlich unterschiedliche Signale für die N-Methylgruppen bei 2.89 und 3.77 ppm im Verhältnis 1:2 und eine Aufspaltung der Signale im aromatischen Bereich zu erkennen (Abb. 30).

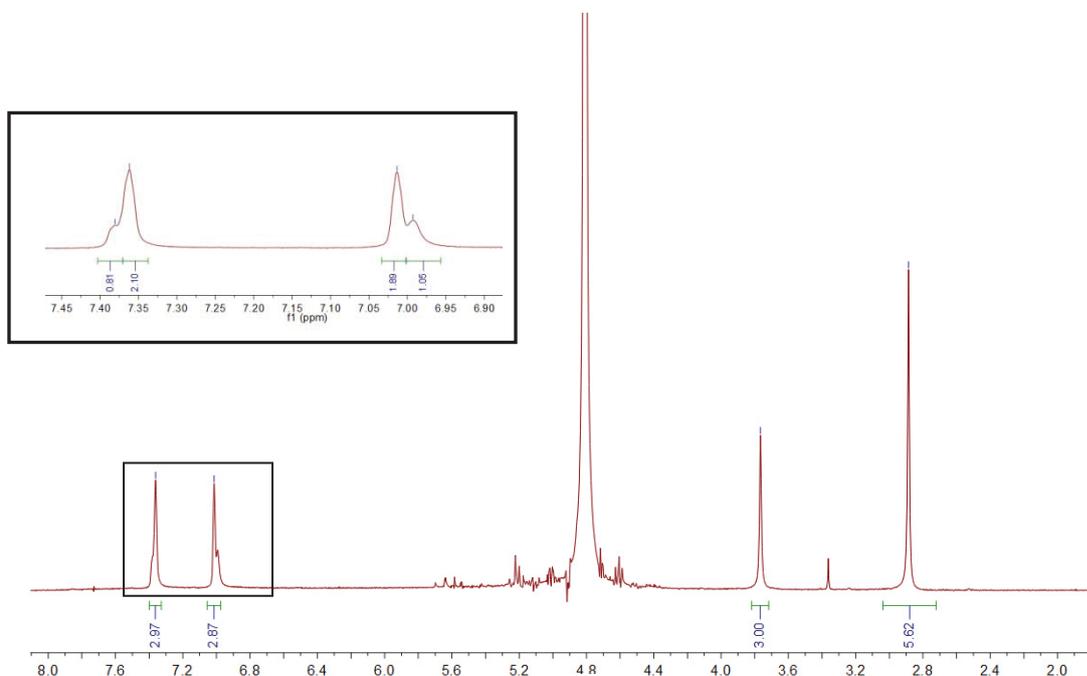


Abbildung 30: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $[\mathbf{2-TIP}^{\text{NMe}}\text{Ag}]_2(\text{NO}_3)_2$ in D_2O .

Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass das Silberion mit dem Liganden $\mathbf{3}$ ein verbrücktes Dimer $[(\mathbf{3})_2\text{Ag}_2](\text{NO}_3)_2$ mit einer $\kappa^2\text{P,N}$ -Koordination ausbildet, was das Auftreten der beiden unterschiedlichen Methylgruppen-Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erklärt. In dem Dimer ist der TIP^{NMe} -Ligand $(\mathbf{3})$ an einer Seite über das Phosphoratom und an der anderen Seite über das Stickstoffatom eines Imidazolylsubstituenten an die jeweiligen Silber-Kerne koordiniert (Abb. 31).

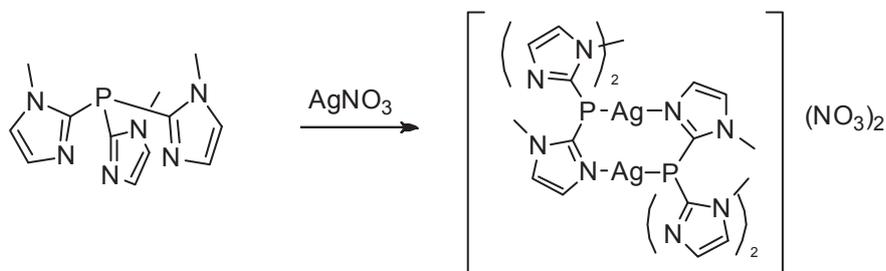


Abbildung 31: $\kappa^2\text{P,N}$ -Koordination von $[(\mathbf{2-TIP}^{\text{NMe}})_2\text{Ag}_2](\text{NO}_3)_2$.

Durch die Koordination eines Heteroaromaten ändert sich die chemische Verschiebung der N-Methylgruppe am Stickstoff im ^1H -NMR-Spektrum von 2.89 auf 3.77 ppm deutlich im Vergleich zu den nicht koordinierten Substituenten.

Das $\kappa^2\text{P},\text{N}$ -Koordinationsmuster ist analog zu den Verbindungen des Typs $[(2\text{-MIP}^{\text{NR}})_2\text{Ag}_2]^{2+}$ ($\text{R}=\text{Me},\text{bn}$) und dem zuvor diskutierten Goldkomplex $[(\text{TIP}^{i\text{Pr}})_2\text{Au}_2]^{2+}$.^{60,61} Die Bevorzugung des verbrückten Dimers gegenüber einer $\kappa^3\text{N},\text{N},\text{N}$ Koordination, wie im $[(2\text{-TIP}^{\text{NBu}})_2\text{Ag}]^+$, kann vermutlich auf den geringen sterischen Anspruch des Imidazolylsubstituenten des Liganden zurückgeführt werden.⁶² Auch das $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum zeigt ein $[\text{AX}]_2$ -System was auf die Ausbildung des verbrückten Dimers schließen lässt (Abb. 32).

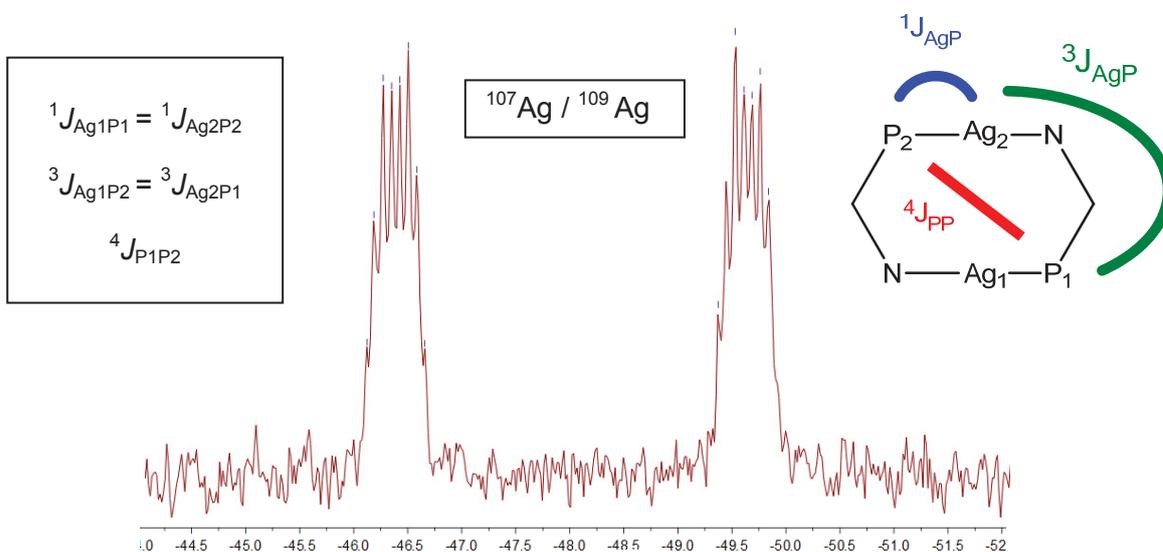


Abbildung 32: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von $[(3)_2\text{Ag}_2](\text{NO}_3)_2$ in D_2O .

Das beobachtete Dublett besitzt ein symmetrisches Aufspaltungsmuster. Die Feinaufspaltung kommt aufgrund der unterschiedlichen Kopplungskonstanten in dem System zu Stande. Aufgrund der Tatsache, dass Silber zwei Isotope (^{107}Ag , 51.84%, $I=1/2$; ^{109}Ag , 48.16%, $I=1/2$) mit einer nahezu gleichen relativen Häufigkeit und gleichem Spin besitzt, überlagern sich die entsprechenden Spektren ($^{107}\text{Ag}/^{107}\text{Ag}$; $^{107}\text{Ag}/^{109}\text{Ag}$; $^{109}\text{Ag}/^{109}\text{Ag}$) und das $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum wird noch um einiges komplexer. Für die direkte Kopplung $^1J_{\text{AgP}}$ erhält man einen Wert von ca. 260 Hz. Allgemein liegen die Werte der $^1J_{\text{AgP}}$ – Kopplung zwischen 200 und 700 Hz.⁶³ In der Literatur berichtete Shaw, dass die Werte der Kopplungskonstante in der Reihe der mono-, bis-, tris- und tetrakis-Phosphan-Komplexe systematisch abnehmen (Tab. 7).^{64,65}

Tabelle 7: Abhängigkeit der $^1J_{\text{AgP}}$ Kopplungskonstante vom Koordinationsmuster.⁶⁴

Komplex	Koordination	$^1J_{\text{AgP}}$ [Hz]
[AgPEt ₃]BF ₄	AgP ⁺	712
[Ag(PEt ₃) ₂]BF ₄	AgP ₂ ⁺	482
[Ag(PEt ₃) ₃]BF ₄	AgP ₃ ⁺	304
[Ag(PEt ₃) ₄]BF ₄	AgP ₄ ⁺	218

Untersucht man die Stabilität des Silberkomplexes [(**3**)₂Ag₂](NO₃)₂ zeigt sich im Gegensatz zu (**3**)AuCl, dass dieser über Monate hinweg in protischen Lösungsmitteln stabil ist. Durch Diffusion von Dioxan in eine wässrige Lösung des Silberkomplexes [(**3**)₂Ag₂](NO₃)₂ konnten nach acht Monaten gelbe Kristalle isoliert werden. Die Festkörperstruktur konnte nicht mit befriedigendem R-Wert bestimmt werden. Allerdings zeigt sich nicht der gewünschte Silberkomplex [(**3**)₂Ag₂](NO₃)₂ sondern das entsprechende Silber(I)-stabilisierte Hydroxy-bis(imidazol-2-yl)phosphan als Hydrolyseprodukt (Abb. 33).

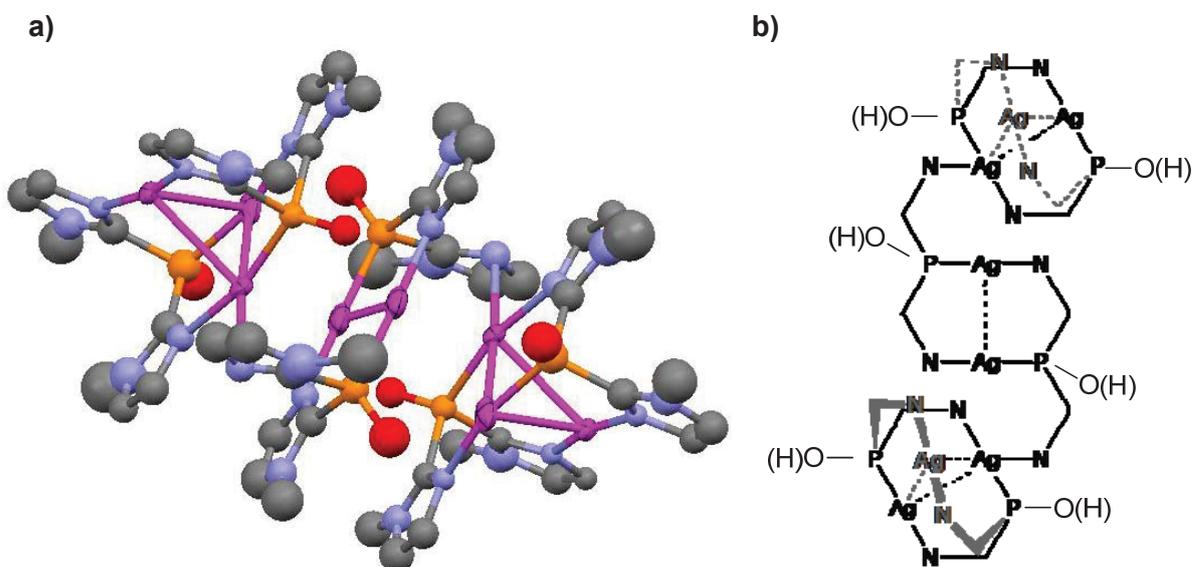


Abbildung 33: a) Festkörperstruktur; b) Schematische Darstellung des Hydrolyseproduktes von [2-TIP^{NMe}Ag]₂(NO₃)₂

Die Festkörperstruktur bestätigt, dass im ersten Schritt der Hydrolyse der Tris(imidazol-2-yl)phosphane eine P-C Bindungsspaltung stattfindet, sich ein Imidazolylsubstituent abspaltet und ein nucleophiler Angriff des Solvens erfolgt. In der Festkörperstruktur findet man in der Grundeinheit den zuvor vermuteten κ^2P,N -Bindungsmodus. Man erkennt drei übereinander gestapelte Einheiten, die jeweils durch die Koordination eines

der Suspension. Die Suspension wird 72 h bei Raumtemperatur gerührt, um sicher zu gehen, dass sich der gesamte Ligand zu dem entsprechenden Gold(I)-Komplex umgesetzt hat. Zur Aufarbeitung wird der entstandene hellgraue Feststoff abzentrifugiert und mehrmals mit Diethylether gewaschen. Der Komplex konnte vollständig charakterisiert werden und sowohl die $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR- als auch die ^1H -NMR-Spektren zeigen keinerlei Anzeichen von Zersetzung (Abb. 34).

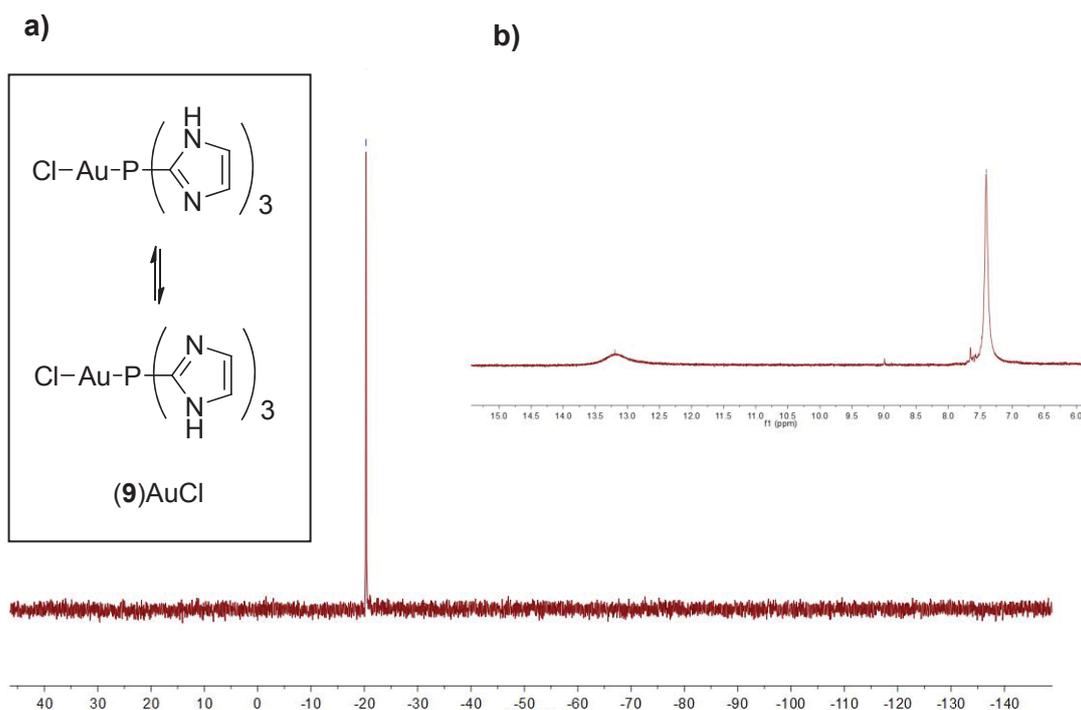


Abbildung 34: a) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum, b) Ausschnitt ^1H -NMR-Spektrum von (9)AuCl in DMSO- d_6 .

Das ^1H -NMR-Spektrum, aufgenommen in DMSO- d_6 , zeigt aufgrund der Tautomerie ein Signal für die sechs vorhandenen Imidazolylprotonen bei 7.41 ppm und ein breites Signal bei 13.21 ppm für die NH-Funktion. Im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum ist ein Singulett bei -20 ppm zu sehen, was im Einklang mit den chemischen Verschiebungen der anderen TIP^R-Komplexe steht.

3. Gold(I)-Komplexe des Typs LAuCl in der Katalyse

Eine Reihe von Arbeitsgruppen haben über die hohe katalytische Aktivität von Phosphangold(I)-Derivaten und speziell von $[\text{Au}(\text{PR}_3)]^+$ Kationen in verschiedenen chemischen Prozessen berichtet.^{35,36,37} Dabei katalysieren Gold(I)phosphan-Komplexe des Typs LAuCl u.a. die Reaktion von Benzaldehyd, Piperidin und Phenylacetylen unter Bildung von Propargylaminen, die wichtige Bausteine in der organischen Synthese darstellen (Abb. 35).

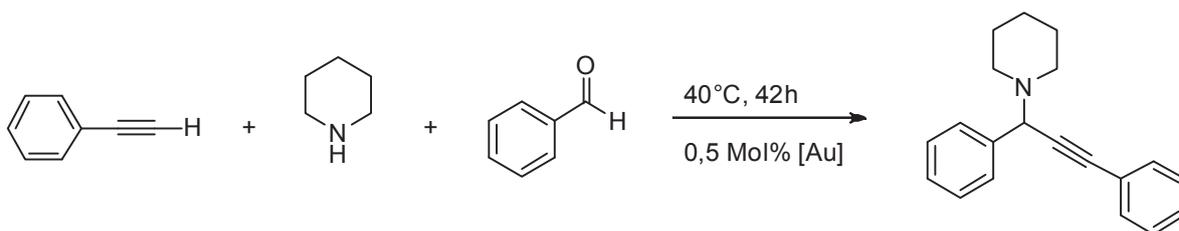


Abbildung 35: Kupplungsreaktion von Aldehyden, Aminen und Alkinen zur Darstellung von Propargylaminen.

Schon vor geraumer Zeit wurden Gold-Salze wie AuCl oder AuBr₃ erfolgreich als Katalysatoren bei der oben aufgezeigten Kupplungsreaktion eingesetzt; jedoch stellen die stark sauren Eigenschaften und die hohe Hygroskopie einen limitierenden Faktor dar. *Elie* und *Levine* untersuchten Gold(I)-Komplexe mit wasserlöslichen sulfonierten Triphenylphosphan-Liganden als mögliche Katalysatoren für diese Drei-Komponenten-Kupplungsreaktion (Abb. 36).⁷⁰

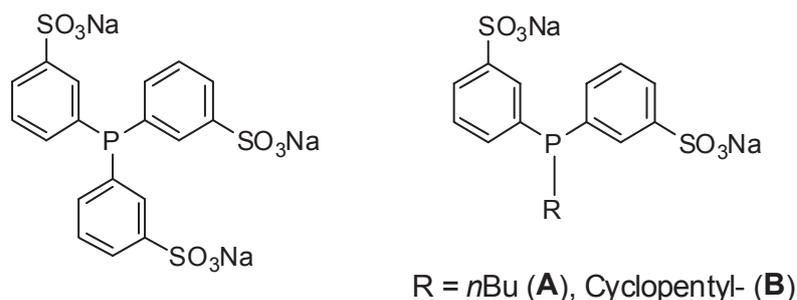


Abbildung 36: Eingesetzte Liganden für Gold(I)-Komplexe.

Die Komplexe werden in Wasser gelöst, die organischen Ausgangsverbindungen zugegeben und ihre katalytische Aktivität bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen untersucht. Unter biphasigen Bedingungen zeigte der Goldkomplex mit dem trisulfonierten Phosphanliganden bei einem Einsatz von 5 Mol% Katalysator und einer Reaktionszeit von 42 h bei 40°C das beste Ergebnis mit einem Umsatz von >99% (Tab. 8). Wird die Reaktionstemperatur auf 100°C erhöht um die Reaktionszeit zu verringern, beobachtet

man einen Zerfall der Goldkomplexe und der Umsatz zum gewünschten Produkt nimmt deutlich ab.

Tabelle 8: Ergebnisse der Katalyse der literaturbekannten Komplexe unter biphasigen Bedingungen.⁷⁰

Katalysator	Mol %	Temp. [°C]	Zeit [h]	Umsatz [%]
(TPPTS)AuCl	5	40	42	100
(TPPTS)AuCl	1	100	12	54
(A)AuCl	7	r.t.	42	70
(B)AuCl	7	r.t.	42	97

Angelehnt an diese Ergebnisse wurden die neu synthetisierten monodentaten Gold(I)-Komplexe des Typs $(PR_3)AuCl$ auf ihre katalytische Aktivität zur Darstellung von Propargylaminen nach Abbildung 35 getestet. Dabei werden die Goldkomplexe (**1**)AuCl – (**12**)AuCl in der gewünschten Menge Wasser aufgenommen, mit den organischen Kupplungsreagenzien versetzt und 42 h bei 40°C gerührt. Die Aufarbeitung der Katalyselösung erfolgt durch Extraktion mit Diethylether und Wasser, anschließender Trocknung über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels. Das resultierende gelbe Öl wird in $CDCl_3$ aufgenommen und NMR-spektroskopisch untersucht. Um den Umsatz zu bestimmen werden im 1H -NMR-Spektrum die Integrale der Signale des Protons am quartären Kohlenstoff bei 4.84 ppm mit dem Integral des charakteristischen Benzaldehydprotons bei 10.07 ppm ins Verhältnis gesetzt (Abb. 37).

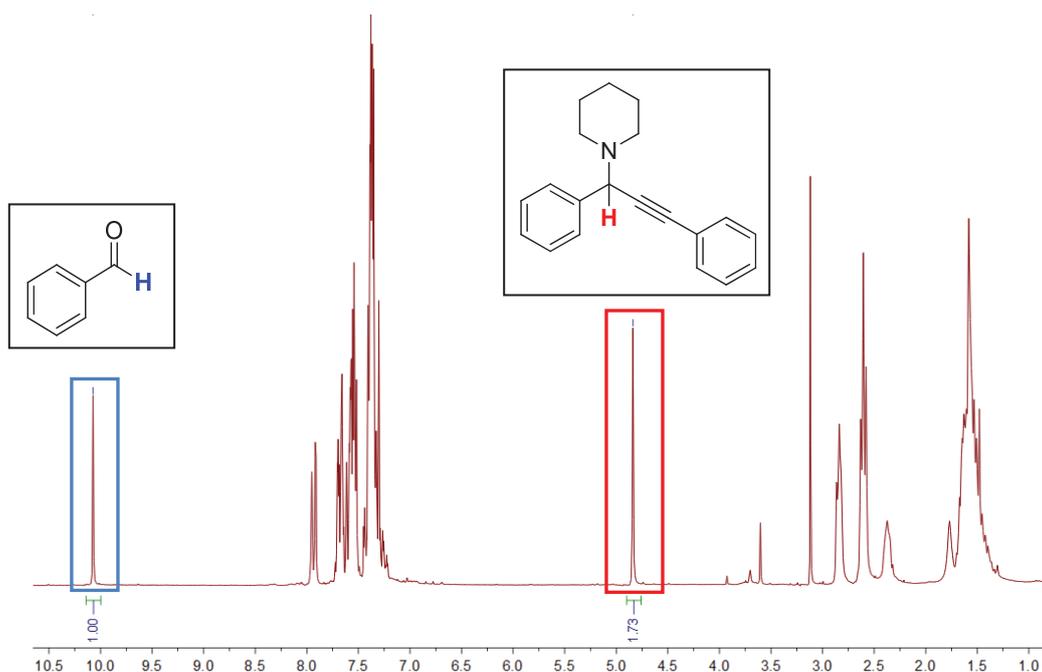


Abbildung 37: 1H -NMR-Spektrum der Katalyselösung von (1**)AuCl in $CDCl_3$.**

Im Gegensatz zu den sulfonierten literaturbekannten Komplexen lösen sich nicht alle der neu synthetisierten Imidazolylphosphangold(I)-Komplexe gut in Wasser, so dass ein Rückstand in der Katalyselösung verbleibt und somit nicht die gesamte Katalysatormenge zur Verfügung steht. Desweiteren muss auch hier berücksichtigt werden, dass sich die über die 2-Position verknüpften TIP^R-Goldkomplexe innerhalb von 42 h in protischen Lösungsmitteln zu den jeweiligen Bis(carben)gold(I)-Komplexen zersetzen. Einen weiteren Einfluss auf den Umsatz hat auch die Rührgeschwindigkeit bei der biphasigen Katalyse. Es wurden Experimente durchgeführt, die belegen, dass durch unterschiedliche Rührgeschwindigkeiten bei dem Einsatz des gleichen Katalysators unterschiedliche Umsetzungen erhalten werden. Um diesen Einfluss weitestgehend zu unterdrücken, wurden alle biphasigen Katalysen mit dem gleichen Magnetrührer und Magnetrührstäbchen bei vorher genau eingestellter Rührgeschwindigkeit durchgeführt.

Die Ergebnisse der biphasigen Katalyse mit den N-methylierten Komplexen (1)AuCl – (3)AuCl und den Komplexen (10)AuCl – (12)AuCl sind in Tabelle 9 und 10 zusammengefasst. Die Katalysebedingungen von 40°C und 42h wurden bei jedem Durchgang beibehalten und eine Variation erfolgte nur anhand der Art und der eingesetzten Menge an Katalysator.

Tabelle 9: Katalytische Aktivität der Komplexe mit N-methylierten Imidazolylphosphan-Liganden unter biphasigen Bedingungen.

Ligand	Katalysator	Mol %	Umsatz [%]
2-TIP ^{NMe}	(3)AuCl	0.5	65 ± 3
2-TIP ^{NMe}	(3)AuCl	5	97 ± 1
2-BIP ^{NMe}	(2)AuCl	0.5	75 ± 5
2-MIP ^{NMe}	(1)AuCl	0.5	63 ± 1

Die experimentellen Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen der katalytischen Aktivität und den Zersetzungsgeschwindigkeiten der entsprechenden Imidazol-2-ylphosphan-goldkomplexe. Die Stabilität der Komplexe in protischen Lösungsmitteln nimmt von (1)AuCl nach (3)AuCl stark ab. Während sich (3)AuCl schon innerhalb eines Tages bei Raumtemperatur zu dem korrespondierenden Bis(carben)gold(I)-Komplex zersetzt, ist der entsprechende MIP-Komplex über Monate stabil. Somit ist im Gegensatz zum (1)AuCl die Katalysatormenge des intakten 2-TIP^{NMe}-Komplexes ((3)AuCl) nicht über den gesamten Zeitraum verfügbar und zeigt somit keine aussagekräftigen Ergebnisse.

Untersucht man die katalytische Aktivität des Bis(carben)gold(I)-Komplexes unter den gegebenen Katalysebedingungen, ist kein Umsatz zum gewünschten Propargylamin zu

beobachten. Erhöht man jedoch die Menge an Katalysator von **(3)**AuCl um das Zehnfache, erhält man einen Umsatz von 97%. Dieser Befund kann dadurch erklärt werden, dass sich die gesamte Menge an Katalysator nicht in dem vorgegebenen Volumen Wasser löst. Aufgrund dessen steht über einen längeren Zeitraum der Katalyse intakter Komplex zur Verfügung, wodurch sich der Umsatz deutlich erhöht.

Tabelle 10: Katalytische Aktivität der Komplexe **(10)AuCl, **(11)**AuCl und **(12)**AuCl unter biphasigen Bedingungen.**

Ligand	Katalysator	Mol %	Umsatz [%]
4-TIP ^{iPr}	(12) AuCl	0.5	37 ± 3
4-BIP ^{iPr}	(11) AuCl	0.5	40 ± 2
4-MIP ^{iPr}	(10) AuCl	0.5	16 ± 1

Vergleicht man die Ergebnisse der über die 4-Position verknüpften nicht N-alkylierten Liganden mit denen über die 2-Position verknüpften N-methylierten Verbindungen, erkennt man eine drastische Abnahme des Umsatzes zu dem gewünschten Propargylamin. Die Komplexe mit den über die 4-Position verknüpften Imidazolylsubstituenten sind zwar in protischen Lösungsmitteln stabil, jedoch ist die Löslichkeit in Wasser aufgrund der zusätzlichen Isopropylgruppen deutlich schlechter.

Aufgrund der schlechteren Löslichkeit in Wasser und der möglichen Zersetzungsreaktion einiger Gold(I)phosphan-Komplexe ist es anhand dieser Ergebnisse nicht möglich, eine quantitative Aussage über die katalytische Aktivität zu treffen. Demnach müssen andere Reaktionsbedingungen gewählt werden um repräsentative Daten erhalten zu können. Da Wasser als Lösungsmittel aufgrund der geringen Löslichkeit und der Zersetzung der Komplexe nicht geeignet ist, wurde in ersten Versuchen Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet. Da sich die organischen Reaktanden in Dichlormethan lösen, würde der Einfluss der Rührgeschwindigkeit bei diesen Bedingungen minimiert und eine Zersetzung ausgeschlossen werden. Allerdings besteht auch hier das Problem der Löslichkeit. Nicht alle Goldkomplexe sind gut in Dichlormethan löslich und somit sind die experimentell ermittelten Umsetzungen ebenfalls nicht repräsentativ.

Um das Problem der Löslichkeit und der Zersetzung zu umgehen wurden die nachfolgenden Katalysen ohne Lösungsmittel durchgeführt. Als Nebenprodukt entsteht bei der Kupplungsreaktion Wasser, allerdings in so kleinen Mengen, dass es hier von geringer Bedeutung sein sollte. Der zu untersuchende Goldkomplex wird als Feststoff eingewogen und mit den organischen Reagenzien versetzt. Bei der Erwärmung auf 40°C

ist bereits der Großteil des Feststoffes gelöst, so dass nach 42 h eine homogene gelbe Lösung zurückbleibt. Ohne weitere Aufarbeitung wird das Produkt NMR-spektroskopisch untersucht und der Umsatz aus den Integralen der spezifischen Signale bestimmt. Die Ergebnisse aus der homogenen Katalyse sind in Tabelle 11 zusammengefasst und zeigen abhängig von dem Substitutionsmuster der eingesetzten Komplexe unterschiedliche Umsetzungen.

Tabelle 11: Ergebnisse der homogenen Katalyse der Komplexe des Typs LAuCl.

Ligand	Katalysator	Mol %	Umsatz [%]
2-MIP ^{NMe}	(1)AuCl	0.5	70 ± 2
2-BIP ^{NMe}	(2)AuCl	0.5	82 ± 2
2-TIP ^{NMe}	(3)AuCl	0.5	95 ± 2
2-TIP ^{NMe}	(3)AuCl	5	98 ± 1
2-MIP ^{NH}	(7)AuCl	0.5	46 ± 1
2-BIP ^{NH}	(8)AuCl	0.5	74 ± 2
2-TIP ^{NH}	(9)AuCl	0.5	87 ± 1
4-MIP ^{iPr}	(10)AuCl	0.5	26 ± 2
4-BIP ^{iPr}	(11)AuCl	0.5	35 ± 4
4-TIP ^{iPr}	(12)AuCl	0.5	74 ± 1

Allgemein lässt sich sagen, dass die Umsätze der getesteten Gold(I)-komplexe aus der homogenen Katalyse verglichen mit denen der biphasigen Katalyse signifikant höher sind. Es wird deutlich, dass bei der biphasigen Katalyse die Zersetzung von (3)AuCl in Wasser ausschlaggebend für den deutlich geringeren Umsatz war. Dieser konnte durch den Verzicht von Wasser um 30 % erhöht werden. Aufgrund der langsameren Zersetzungsgeschwindigkeiten von (1)AuCl bzw. (2)AuCl ist der Unterschied von 7% deutlich geringer. Vergleicht man die Ergebnisse der homogenen Katalyse aller eingesetzten Gold(I)-Komplexe miteinander, fällt auf, dass die Goldkomplexe mit den TIP-Liganden unabhängig vom Substitutionsmuster innerhalb ihrer Reihe jeweils die höchste katalytische Aktivität besitzen (Abb. 38).

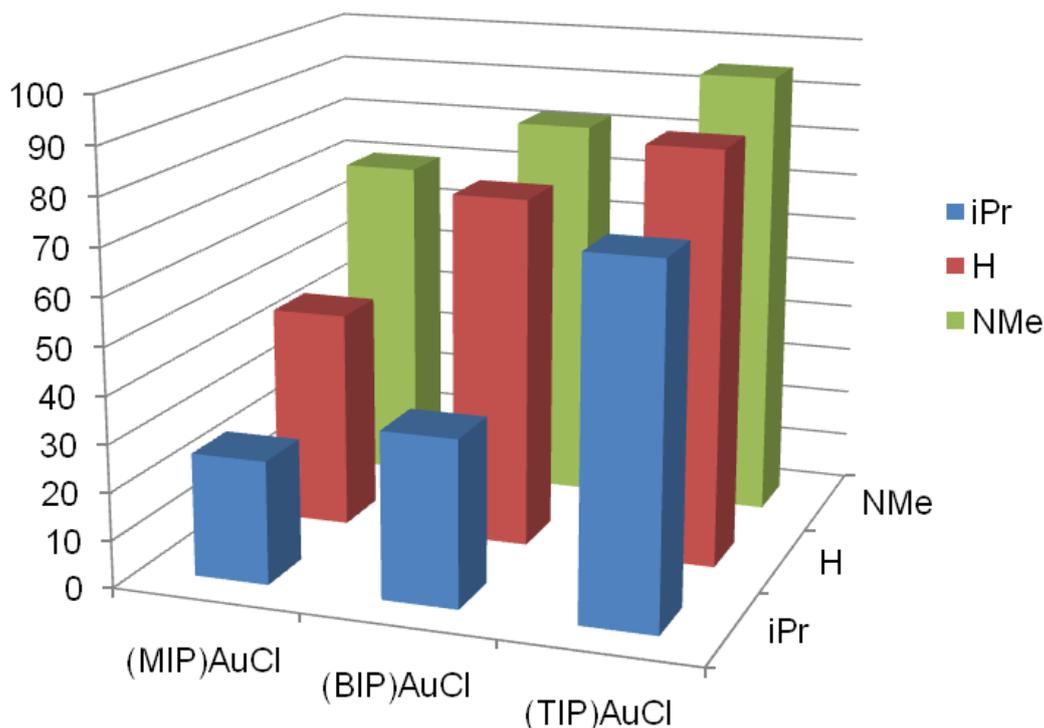


Abbildung 38: Ergebnisse der homogenen Katalyse der Gold(I)phosphan-Komplexe.

Darunter zeigt der über die 2-Position verknüpfte N-methylierte Komplex (**3**)AuCl bei einer Katalysatormenge von nur 0.5 Mol% den besten Umsatz mit 95%. Im Gegensatz dazu sind sowohl die Umsetzungen mit dem über die 4- und 2-Position verknüpften Komplexen (**9**)AuCl und (**12**)AuCl mit 87 und 74% geringer. Bei dem Komplex (**9**)AuCl ist vermutlich das aus der Reaktion entstandene Wasser ein Grund für den etwas geringeren Umsatz. Da die Zersetzung von (**9**)AuCl zum entsprechenden Bis(carben)gold(I)-Komplex in protischen Lösungsmitteln im Gegensatz zu (**3**)AuCl schon bereits nach wenigen Stunden beginnt, ist das System um einiges instabiler in Gegenwart von Wasser. Somit steht auch bei der homogenen Katalyse von (**9**)AuCl nicht mehr die gesamte Menge an Katalysator für die Reaktion zu dem gewünschten Propargylamin zur Verfügung und es resultiert ein geringerer Umsatz. Der Einfluss ist jedoch aufgrund der geringen Menge an Wasser nicht sehr groß, so dass noch immer ein Umsatz von 87% erreicht werden kann.

Unabhängig vom Substitutionsmuster nehmen die Umsätze der Gold(I)-Komplexe in der Reihe von MIP < BIP < TIP signifikant zu. Desweiteren zeigen die Gold(I)-Komplexe mit dem über die 4-Position verknüpften nicht N-alkylierten Liganden die geringsten Umsätze. Aus den gesammelten Ergebnissen kann man schließen, dass unter anderem die Anzahl der Imidazoly substituenten, sowie das Verknüpfungsmuster in den Liganden und der damit verbundenen Löslichkeit der Komplexe einen Einfluss auf die katalytische Aktivität haben.

Um sicher zu stellen, dass die Verknüpfungsstelle der Imidazoly substituenten in den Liganden eine entscheidene Rolle für die katalytische Aktivität der Komplexe spielt, werden die Umsätze der Komplexe mit gleichem Substitutionsmuster aber unterschiedlichen Verknüpfungspositionen bestimmt. Dabei werden die ermittelten Umsätze der Gold(I)-Komplexe [(2-MIP^{NMe}(**1**))AuCl], [(4-MIP^{NMe}(**4**))AuCl] sowie der über die 5-Position verknüpfte Komplex [(5-MIP^{NMe}(**5**))AuCl] miteinander verglichen (Tab. 12).

Tabelle 12: Katalytische Aktivität der unterschiedlich verknüpften N-methylierten Imidazolyphosphan-Liganden.

Ligand	Katalysator	Mol %	Umsetzung [%]
2-MIP ^{NMe}	(1)AuCl	0.5	70 ± 2
4-MIP ^{NMe}	(4)AuCl	0.5	61 ± 3
5-MIP ^{NMe}	(5)AuCl	0.5	92 ± 1

Die Tabelle 12 zeigt die Abhängigkeit zwischen der katalytischen Aktivität und dem Verknüpfungsmuster der Gold(I)-Komplexe. Dabei beobachtet man bei dem Komplex mit dem über die 5-Position verknüpften Liganden mit einem Umsatz von 92% den größten Umsatz.

Um die katalytische Aktivität der gesamten Gold(I)-Komplexe (**1**)AuCl – (**12**)AuCl mit den sulfonierten Phosphanliganden von *Elie* und *Levine* zu vergleichen wurden diese nach literaturbekannten Synthesevorschriften^{71,72} hergestellt und deren Umsätze in der modifizierten Katalyse bestimmt. Anhand der Ergebnisse wird auch hier deutlich, dass die Anzahl sulfonierter Phenylsubstituenten der Liganden eine große Rolle für die katalytische Aktivität spielt. Der Umsatz nimmt in der Reihe TPPMS < TPPBS < TPPTS stetig zu und zeigt beim (TPPTS)AuCl das Maximum mit 39% bei einer Katalysatormenge von 0.5 Mol%. Als weitere Referenzverbindung zeigte der Prototyp der Phosphangold(I)-Komplexe, das (Ph₃P)AuCl eine katalytische Aktivität von 26 %.

Tabelle 13: Katalytische Aktivität der sulfonierten Goldkomplexe und (Ph₃P)AuCl in der homogenen Katalyse.

Katalysator	Mol %	Umsetzung [%]
(TPPMS)AuCl	0.5	25 ± 1
(TPPDS)AuCl	0.5	32 ± 5
(TPPTS)AuCl	0.5	39 ± 4
(Ph ₃ P)AuCl	0.5	26 ± 3

Im Vergleich zu den Referenz-Verbindungen zeigen die gesamten Gold(I)-Komplexe eine höhere oder gleich gute katalytische Aktivität in der homogenen Katalyse (Tab. 13).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Katalysebedingungen der in der Literatur beschriebenen biphasigen Kupplungsreaktion von Benzaldehyd, Phenylacetylen und Piperidin zu dem entsprechenden Propargylamin in der Katalyse mit den neu synthetisierten Gold(I)-Komplexen (1)AuCl – (12)AuCl aufgrund der geringen Löslichkeit in Wasser verändert werden mussten. Dabei zeigte der Verzicht von jeglichen Lösungsmitteln die besten Ergebnisse, da mögliche Zersetzungsreaktionen und der Einfluss der Rührgeschwindigkeit minimiert werden können. Anhand der experimentell ermittelten Umsätze kann man schließen, dass sowohl die Anzahl der Imidazolylsubstituenten als auch die Verknüpfungsstelle der Imidazolylsubstituenten an den Phosphor in den entsprechenden Liganden eine entscheidene Rolle bei der Katalyse spielen. Bei dem Komplex (3)AuCl beobachtet man unter allen getesteten Gold(I)-Komplexen mit 95 % den höchsten Umsatz. Im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Literatur stellt man fest, dass der Gold(I)-Komplex (3)AuCl bei modifizierten Katalysebedingungen mit einem Zehntel der Katalysatormenge einen nahezu gleichen Umsatz zeigt wie der [(TPPTS)AuCl]-Komplex mit 5 Mol% unter biphasigen Bedingungen.

Ein möglicher Katalysemechanismus für die Gold-katalysierte Kupplungsreaktion von Benzaldehyd, Piperidin und Phenylacetylen ist in Abbildung 39 dargestellt.⁷³

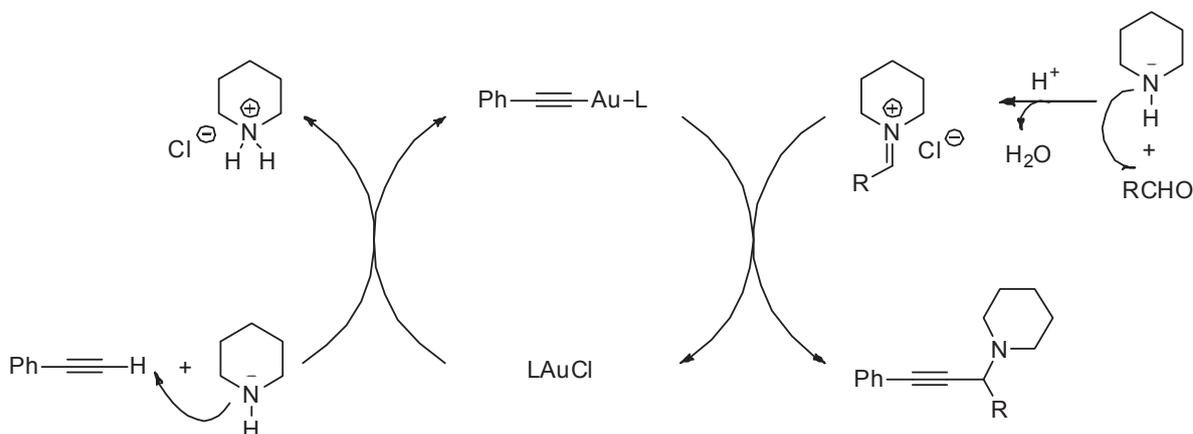


Abbildung 39: Möglicher Katalysemechanismus für die Gold-katalysierte Kupplung von Benzaldehyd, Piperidin und Phenylacetylen.

Der Katalysator bildet in Gegenwart von Piperidin mit dem terminalen Alkin den entsprechenden Goldacetylid-Komplex. Währenddessen erfolgt *in situ* eine Kondensationsreaktion zwischen dem sekundären Amin und dem Aldehyd, wobei das korrespondierende Iminiumion entsteht und Wasser abgespalten wird. Anschließend

erfolgt ein nucleophiler Angriff des Goldacetylid-Komplexes an das Iminiumion zu dem gewünschten Propargylamin.

Anhand der gesammelten Ergebnisse aus der Gold-katalysierten Drei-Komponenten-Kupplungsreaktion konnte gezeigt werden, dass die katalytische Aktivität der Goldkomplexe in der Reihe MIP < BIP < TIP zunimmt. Generell zeigten die verschiedenen TIP-Liganden innerhalb ihrer Reihen die besten Konversionen. Daher liegt der Gedanke nahe, dass die Anzahl der vorhandenen Imidazolylsubstituenten eine zusätzliche Funktion in der Katalyse einnehmen. Die eingesetzten Imidazolylphosphan-Goldkomplexe könnten somit bifunktionelle Katalysatoren darstellen. Ausgehend von den Imidazolylsubstituenten kann neben elektronischen Effekten auch die Bifunktionalität der Liganden eine wichtige Rolle spielen (Abb. 40).

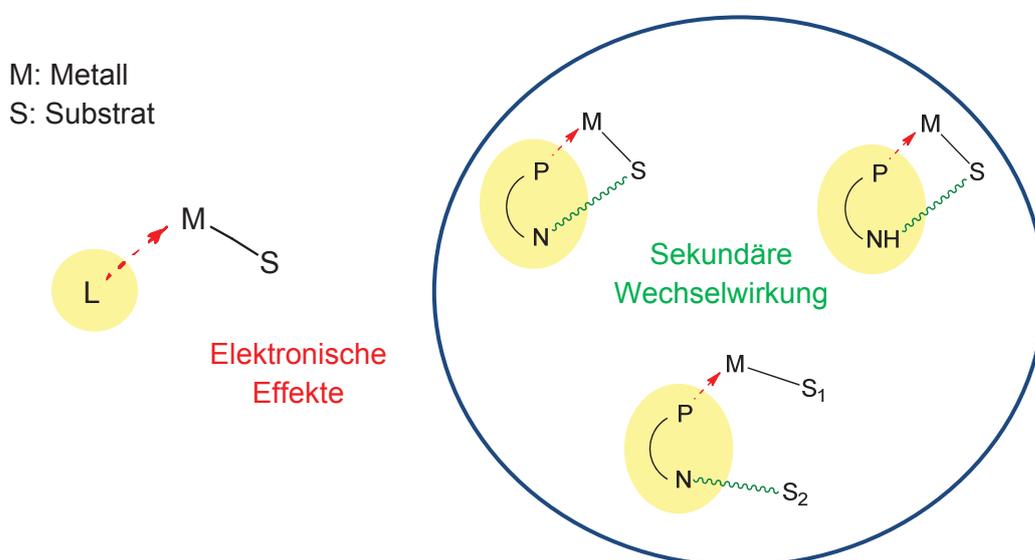


Abbildung 40: Einfluss der Imidazolylsubstituenten in der Katalyse zur Darstellung von Propargylaminen.

Grotjahn berichtete bereits über Pyridinyl- und Imidazolylphosphanliganden, die bei der Hydratisierung von Wasser an Alkine und bei Isomerisierungsreaktionen von Alkenen als bifunktionelle Katalysatoren eingesetzt wurden.⁷⁴ Dabei können die Stickstoffatome als Lewis-Basen angesehen werden, die den Übergangszustand z. B. durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken stabilisieren können.^{75,76}

4. Imidazolylphosphan-Goldkomplexe als Therapeutika

Gold(I)-Komplexe mit monodentaten Phosphanliganden stellen neben ihren katalytischen Eigenschaften interessante Systeme für die medizinische Anwendung dar.^{77,78,79} Schon seit längerer Zeit ist bekannt, dass einige Verbindungen des Typs $(PR_3)AuCl$ und deren Kationen das Wachstum bestimmter Krebszellen inhibieren, was sie neben ihrem Einsatz zur Behandlung von bakteriellen Krankheiten auch zu potentiellen Antitumor-Präparaten macht.⁹ Der Wirkmechanismus solcher Phosphangold-Komplexe wird derzeit noch immer intensiv untersucht. Als potentielle Wirkziele dienen hier u.a. die Systeme Glutathion/Glutathion-Reduktase und die Thioredoxin/Thioredoxin-Reduktase.²⁹ Unter Ligandenaustausch binden Phosphangold-Verbindungen aufgrund der hohen Thiophilie von Gold an die Thiolat-Gruppen des Cysteins und inhibieren so das aktive Zentrum.

4.1 Bestimmung der Zytotoxizität

Der Nachweis einer Zytotoxizität oder Wachstumshemmung kann anhand verschiedener Verfahren erfolgen. So ist es möglich durch die Bestimmung der Zahl lebender Zellen, die Ermittlung des von der Zellzahl abhängigen Gesamtproteingehaltes oder durch Bestimmung der metabolischen Aktivität der Zellen die zytotoxische Aktivität einer Testverbindung zu ermitteln. Zur Anwendung kommen sowohl Screening-Tests wie der Neutralrot- und Trypanblautest als auch Testsysteme zur Erfassung der Zellproliferation, wie der MTT-Test, der im Folgenden näher erläutert wird.

Der MTT Assay wurde erstmals von *Mosmann et al.* (1983) beschrieben.⁸⁰ Es handelt sich um einen kolorimetrischen Test, bei dem das wasserlösliche MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) die Zellmembranen durch Endocytose passieren kann und in der Zelle durch mitochondriale Dehydrogenasen lebender Zellen unter Verbrauch von NADH und NADPH metabolisiert wird (Abb. 41). Durch die enzymatische Spaltung kommt es zur Bildung von violetten Formazan-Kristallen, die nicht mehr membrangängig sind und sich in proliferierenden, ungeschädigten Zellen akkumulieren. Die Reduktion ist somit ein Maß für den Redox-Status einer Zellpopulation und kann als Lebensfähigkeit oder metabolische Aktivität wiedergegeben werden.

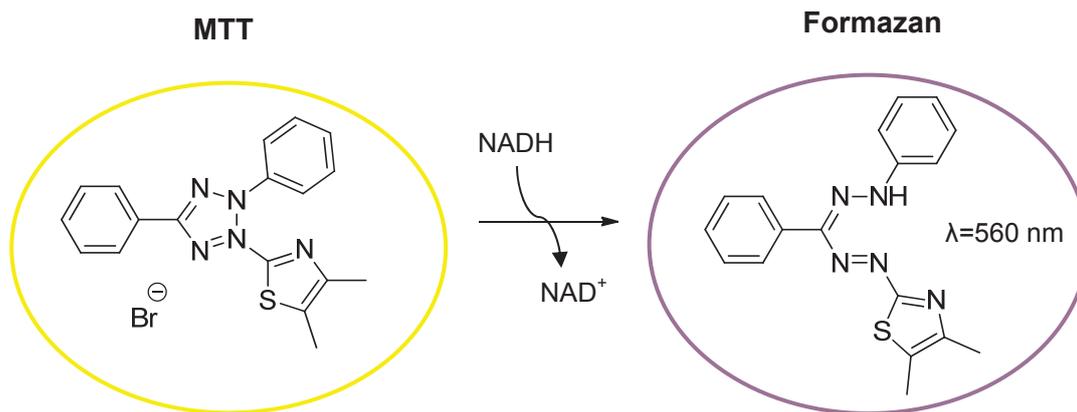


Abbildung 41: Metabolisierung des MTT-Farbstoffes (gelb) zum MTT-Formazan (blau).

Nach Lyse der Zellen und Solubilisierung der Formazan-Kristalle kann der Farbstoff anschließend durch kolorimetrische Messung bei 560 nm in einem Multiwell-Spektrophotometer (ELISA-Reader) quantifiziert werden. Die Bildung der dunkelblauen Formazan-Kristalle ist dabei direkt proportional zu der Anzahl an lebenden Zellen. Es werden mehrere Konzentrationen einer Substanz auf die jeweiligen Zellen aufgebracht und die gemessene Absorption gegen den Logarithmus der Konzentrationen aufgetragen. Normalerweise ergibt sich ein sigmoider Kurvenverlauf. Der Wendepunkt entspricht dabei der Konzentration bei halbmaximaler Absorption und somit dem IC_{50} -Wert. Der IC_{50} -Wert gibt die maximale Konzentration einer Substanz an, bei der 50% der behandelten Zellen abgetötet worden sind und stellt somit ein Maß für die Wirksamkeit der Substanz dar.

Ein Beispiel ist in den Abbildungen 42 und 43 gezeigt.⁸¹ Zu sehen ist eine Mikrowellplatte, bei denen verschiedene Zytostatika in zunehmenden Konzentrationen aufgetragen sind. Dabei bilden sich durch die enzymatische Spaltung von MTT blaue Formazan-Kristalle, die ein Maß für die Anzahl lebender Zellen sind. Je höher die Dichte an blauen Formazan-Kristallen, desto höher die Anzahl an überlebenden Zellen und desto geringer die zytotoxische Aktivität der zu untersuchenden Substanz.

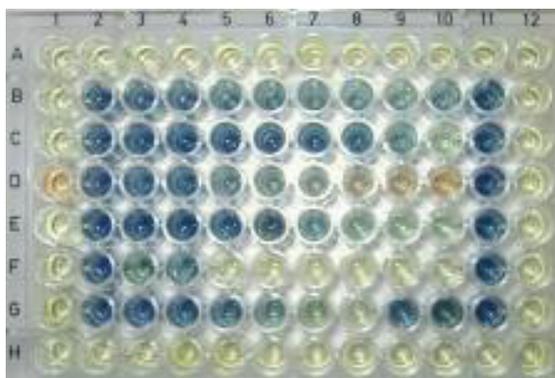


Abbildung 42: MTT-Test: Die Reihen zeigen verschiedene Zytostatika in zunehmenden Konzentrationen. Dabei sind die überlebenden Zellen durch die Formazan-Kristalle blau gefärbt.⁸¹



Abbildung 43: MTT-Test für 5-Fluorouracil bei verschiedenen Konzentrationen. B) Kontrolle, C) geringe Konzentration 3mg/ml, D) hohe Konzentration 10mg/ml.⁸¹

Für die Screenings der neu synthetisierten Komplexe wurden sechs unterschiedliche Zelllinien verwendet, um ein breites Spektrum verschiedener Tumorzellen abzudecken. Neben den cisplatin-sensitiven und cisplatin-resistenten Ovarial-Zelllinien A2780 wurden die Verbindungen auch an zwei unterschiedlichen Leukämie-Zelllinien (HL 60 und K562) getestet.

In unserem Arbeitskreis wurden bereits fünf solcher Imidazolylphosphangold(I)-Komplexe an verschiedenen Zelllinien hinsichtlich ihrer zytotoxischen Aktivität getestet (Abb. 44).⁵¹

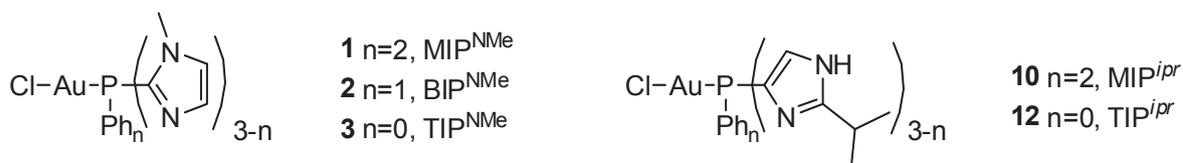


Abbildung 44: Literaturbekannte Imidazolylphosphangold(I)-Komplexe

Die Ergebnisse der Screening Reihe haben gezeigt, dass unabhängig von ihrem Substitutionsmuster, die MIP-Komplexe mit IC₅₀-Werten im unteren mikromolaren Bereich die höchsten zytotoxischen Aktivitäten aufweisen (Tab. 14). Die Erhöhung der Hydrophilie der Verbindungen durch Substitution der Phenylringe gegen weitere Imidazoly substituenten beeinflusst im hohen Maße die zytotoxische Aktivität.

Tabelle 14: MTT-basierte Zytotoxizitäten. IC₅₀-Werte [µM]. n.e. keine Aktivität bis 10 µM.⁵¹

	A2780 sens.	A2780 cis.	HL60	K562
Cisplatin	1.56	13.4	1.55	18.0
(1)AuCl	1.04	1.61	4.21	3.54
(2)AuCl	5.34	10.2	10.9	11.2
(3)AuCl	13.2	n.e.	17.5	15.2
(10)AuCl	2.31	6.78	0.49	12.1
(12)AuCl	11.5	14.5	16.9	21.6

Aufgrund zu hoher Hydrophilie können die Goldkomplexe den gewünschten Zielort nur schwer erreichen, da die Überschreitung der Zellmembran für solche Verbindungen ein Problem darstellt. Daher ist es möglich, dass die eingesetzten Goldverbindungen nicht an dem gewünschten Target binden, sondern zuvor durch Bindung an andere Proteine inaktiviert werden. Interessant ist der nahezu gleiche IC_{50} -Wert von **(1)**AuCl an cisplatin-sensitiven und -resistenten Zellen. Damit stellt das Design von Phosphangold(I)-Verbindungen eine Strategie dar, Cisplatinresistenzen zu übergehen, so dass solche Imidazolylphosphan-gold(I)-Komplexe vielversprechende Verbindungen für medizinische Anwendungen, speziell als Zytostatika darstellen.⁵¹

In der Literatur wird berichtet, dass die zytotoxische Aktivität von Gold(I)-Komplexen mit monodentaten Phosphanliganden durch den Austausch der Chlorido- gegen Schwefel-Liganden, insbesondere Dithiocarbamate, deutlich erhöht werden kann.⁸² Durch Ligandenaustausch mit verschiedenen Dithiocarbamaten erhält man aus Komplexen des Typs $(PR_3)AuCl$ die korrespondierenden Dithiocarbamatokomplexe. Da der Komplex $(4-MIP^{iPr})(10)AuCl$ in dem zuvor diskutierten Screening annähernd gleiche IC_{50} -Werte wie Cisplatin zeigte, wurden zwei Dithiocarbamatokomplexe des Typs $(10)Au(S_2CNR_1R_2)$ synthetisiert und an den gleichen Zelllinien auf ihre zytotoxischen Aktivitäten getestet um die Ergebnisse miteinander zu vergleichen.

Einschub: Synthese und Charakterisierung der Komplexe $[(4-MIP^{iPr})Au(S_2CNR_1R_2)]$

Ausgehend von dem Gold(I)-Komplex $(10)AuCl$ wurden zwei Dithiocarbamatokomplexe synthetisiert, die sich anhand ihrer Substituenten am Stickstoffatom unterscheiden (Abb. 45).

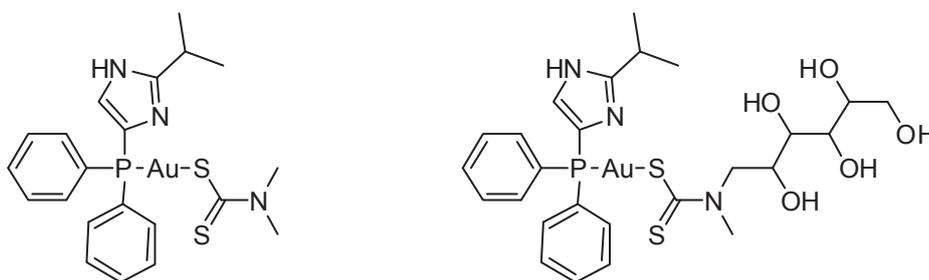


Abbildung 45: Dithiocarbamatokomplexe des Typs $[(10)Au(S_2CNR_1R_2)]$.

Der Ligandenaustausch von $(10)AuCl$ erfolgt in Methanol durch Zugabe der entsprechenden Natriumsalze der Dithiocarbamate. Bereits nach der Zugabe färbt sich die Reaktionslösung gelb und wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel entfernt wird. Der ölige Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen um

das entstandene Natriumchlorid über einen Spritzenvorsatzfilter abzutrennen. Erneut wird das Lösungsmittel entfernt und in beiden Fällen konnte ein hellgelber Feststoff isoliert werden.

Die synthetisierten Dithiocarbamatokomplexe zeigen in den $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren mit einem Signal bei 17 ppm im Vergleich zu dem Gold(I)-Komplex des Typs LAuCl (14 ppm) einen Shift von 3 ppm zu höherem Feld. Auch in dem ^1H -NMR-Spektrum von $(\mathbf{10})\text{Au}(\text{S}_2\text{CNMe}_2)$ ist eine Verschiebung der Signallagen von den entsprechenden Isopropylgruppen zu höherem Feld zu beobachten. Neben den Signalen der Isopropylgruppe, die bei 1.31 ppm als Dublett und bei 3.11 ppm als Septett mit Kopplungskonstanten von 7 Hz erscheint, ist durch Einführung des Dithiocarbamatliganden die N-Methylgruppe bei 3.49 ppm als Singulett zu beobachten. Die Imidazolyl- und Phenyl-Protonen zeigen zusammen ein breites Multiplett zwischen 7.45 und 7.8 ppm (Abb. 46).

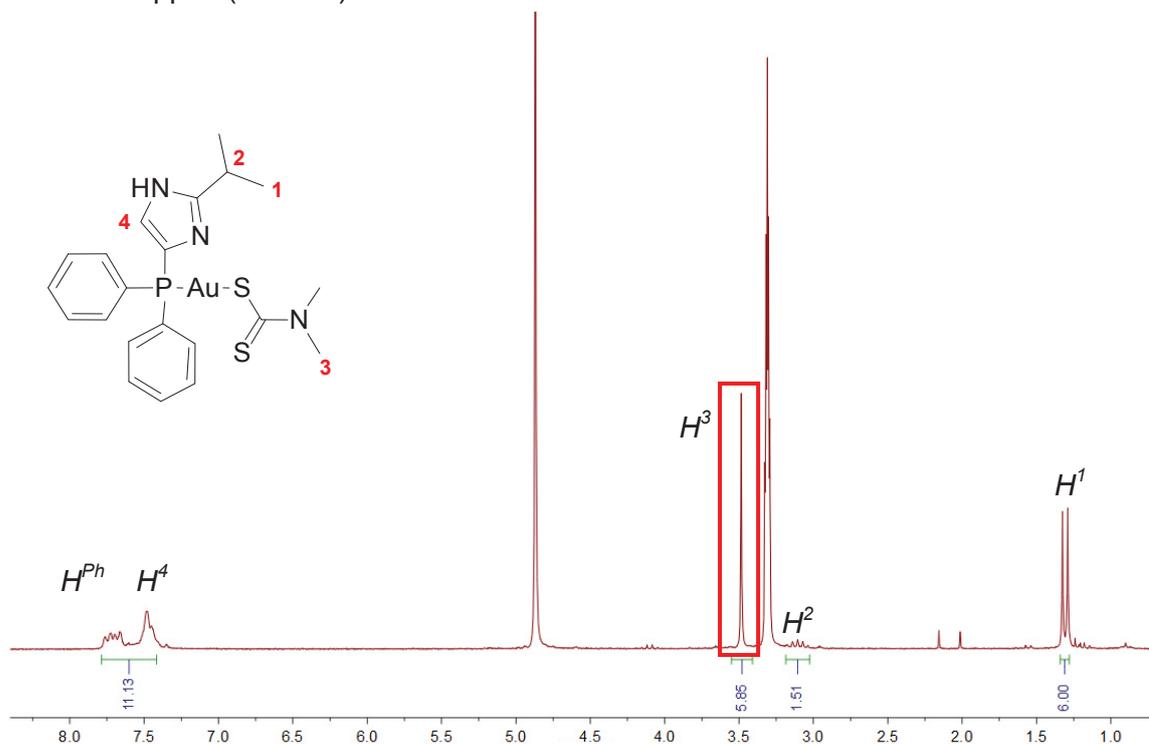


Abbildung 46: ^1H -NMR-Spektrum von $(\mathbf{10})\text{Au}(\text{S}_2\text{CNMe}_2)$ in Methanol-d_4 .

Das ^1H -NMR-Spektrum von $[(\mathbf{10})\text{Au}(\text{S}_2\text{CNMe}(\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_5))]$, aufgenommen in Methanol-d_4 ist aufgrund der langen Alkylkette um einiges komplexer. Neben den Signalen der Isopropylgruppen sind die Signale für den eingeführten Dithiocarbamat-Liganden bei den charakteristischen Verschiebungen zu sehen. Dabei erscheint die N-Methylgruppe des Dithiocarbamates als Singulett bei 3.55 ppm und die restlichen Signale der Hydroxyalkyl-Kette als Multipletts.

Anhand des ESI-Spektrums kann bestätigt werden, dass das Chloratom gegen den entsprechenden Dithiocarbamatligand ausgetauscht werden konnte. Neben dem Signal für den freien Liganden bei $m/z = 293$ ist auch der Molekülpeak von $[(10)\text{Au}(\text{S}_2\text{CNMe}_2)]^+$ bei $m/z = 610$ zu erkennen. Ein weiterer Fragmentierungspeak zeigt sich bei $m/z = 535$, wobei ein Phenylring der Zielstruktur abgespalten wurde. Interessant ist das Auftreten anderer Peaks bei Betrachtung des ESI^+ -Spektrums. Dabei ist der Molekülpeak von $[(10)\text{Au}(\text{S}_2\text{CNMe}_2)]$ nur mit geringer Intensität zu beobachten. Neben dem Aquokomplex von $[(10)\text{Au}]\text{Cl}$ bei $m/z = 509$ sind auch Verbindungen mit einem höheren Goldanteil bei $m/z = 809$ und 1138 zu erkennen (Abb. 47).

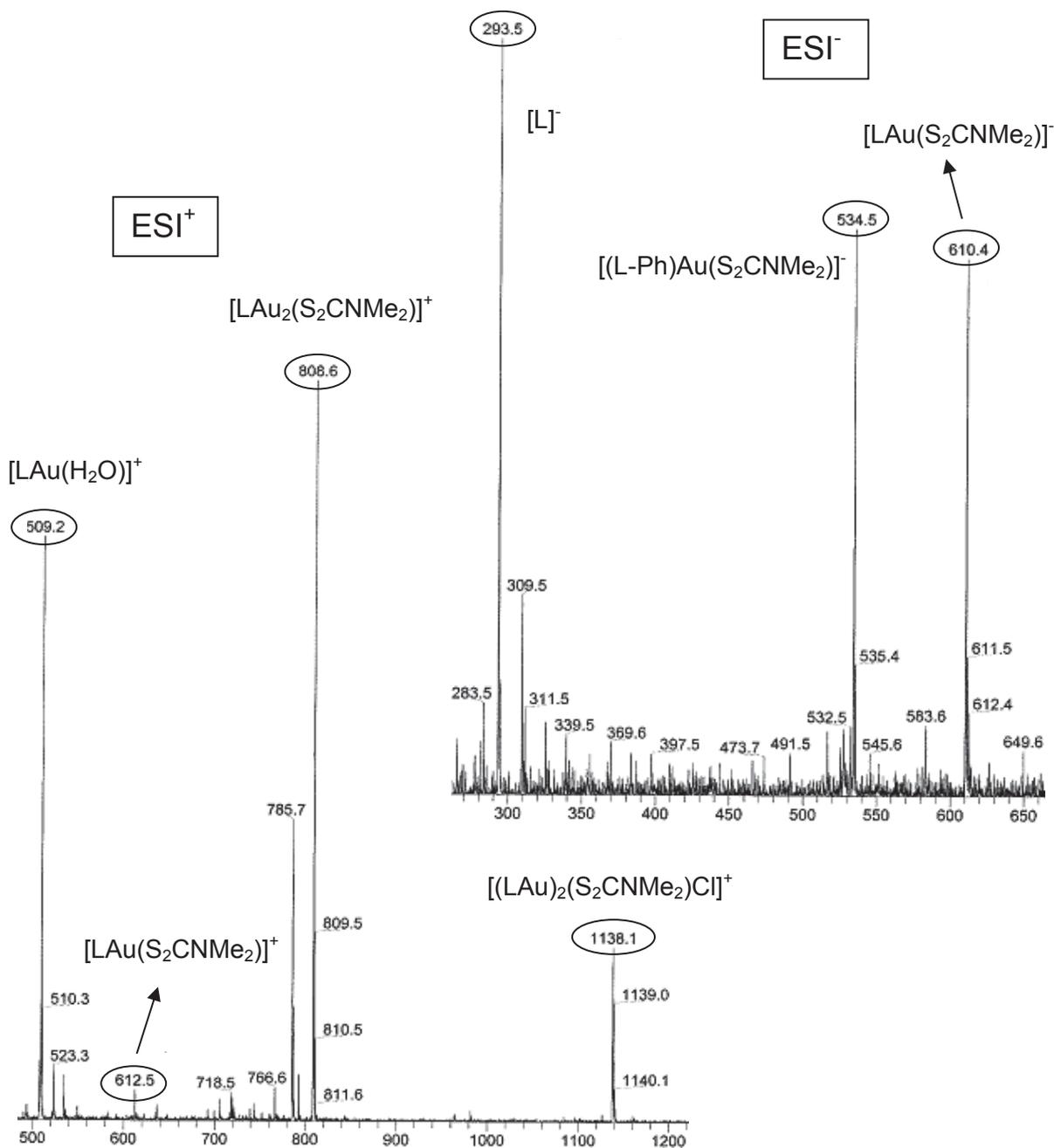


Abbildung 47: ESI-MS-Spektren von $(10)\text{Au}(\text{S}_2\text{CNMe}_2)$.

Durch Diffusion von Diethylether in eine methanolische Lösung von **(10)**AuS₂CNMe₂ konnten farblose Kristalle erhalten und deren Festkörperstruktur bestimmt werden (Abb. 48).

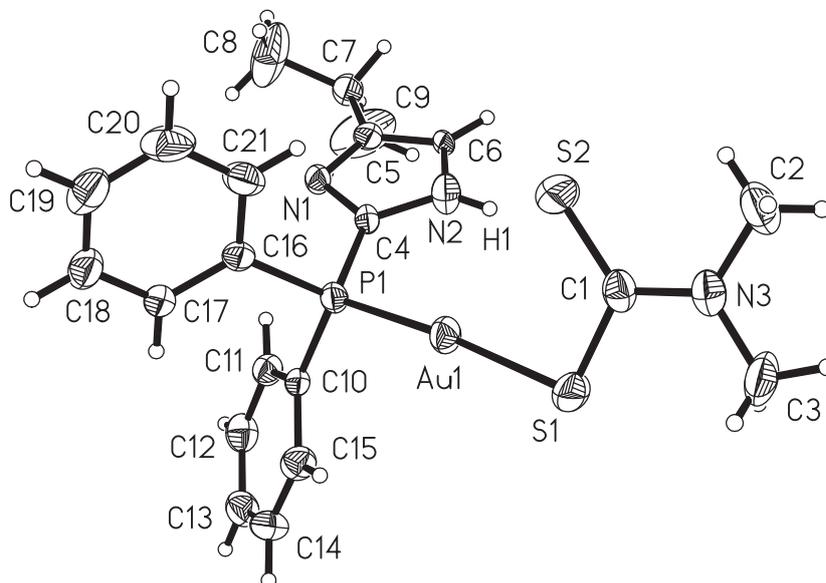


Abbildung 48: Struktur von **(10)**AuS₂CNMe₂ im Festkörper.

In der Festkörperstruktur von **(10)**AuS₂CNMe₂ ist das Goldatom mit einem Winkel von $\alpha(\text{P}_1\text{-Au}_1\text{-S}_1) = 172.28^\circ$ nahezu linear von dem Imidazolylphosphan-Liganden und dem Dithiocarbamatliganden umgeben. Die Bindungslängen und -winkel der Struktur ähneln Beispielen aus der Literatur, wie dem Diethyldithiocarbamato(triethylphosphan)gold(I).⁸³ Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Struktur sind in Tabelle 15 zusammengefasst. In der Kristallpackung von **(10)**AuS₂CNMe₂ wurden weder aurophile Kontakte, noch Wasserstoffbrücken über die freie NH-Funktion des Imidazolylsubstituenten beobachtet.

Tabelle 15: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von **(10)**AuS₂CNMe₂ im Vergleich zu Diethyldithiocarbamato(triethylphosphan)gold(I).⁸³

Bindungslängen [Å]	(10) AuS ₂ CNMe ₂	(P(Et) ₃)AuS ₂ CNEt ₂
d(Au ₁ - P ₁)	2.249	2.243
d(Au ₁ - S ₁)	2.325	2.338
d(S ₁ - C ₁)	1.722	-
d(S ₂ - C ₁)	1.687	-
Bindungswinkel [°]		
$\alpha(\text{P}_1\text{-Au}_1\text{-S}_1)$	172.28	172.77

Die zwei synthetisierten Dithiocarbamatokomplexe werden mittels des MTT-Assays auf ihre zytotoxische Aktivität untersucht, um die Ergebnisse mit dem entsprechenden Komplex **(10)**AuCl zu vergleichen. Die Substanzen wurden neben den vier bereits bekannten Zelllinien (A2780 sens./cis., HL60 und K562), noch auf einer Brust- (MCF-7) sowie einer Darmkrebszelllinie (HT29) getestet, um ein breites Spektrum unterschiedlich lokalisierter Tumorzellen abzudecken.

Die Ergebnisse der Screening Reihe ist in Tab. 16 zusammengefasst und mit der korrespondierenden Verbindung **(10)**AuCl⁵¹ verglichen.

Tabelle 16: IC₅₀- Werte der Dithiocarbamatokomplexe im Vergleich zu Cisplatin und der Chlorido-Verbindung **(10)AuCl in μM . (n.b: nicht bestimmt), R=C₆H₁₃O₅**

	A2780 sens	A2780 cis	HL 60	MCF 7	HT 29	K 562
Cisplatin	1.56	13.4	1.55	16.8	12.5	18.0
[(10) Au]Cl	2.31	6.78	0.49	n.b.	n.b.	12.1
[(10) Au(S ₂ CNMe ₂)	0.30	0.72	0.24	0.31	0.89	0.40
[(10) Au(S ₂ CNMeR)]	1.28	4.70	2.06	3.63	8.83	1.02

Die Ergebnisse zeigen, dass die beiden Dithiocarbamatokomplexe **(10)**Au(S₂CNMe₂) und **(10)**Au(S₂CNMe(C₆H₁₃O₅)) bei einer Großzahl der getesteten Zelllinien deutlich höhere Zytotoxizitäten als der entsprechenden Komplex **(10)**AuCl und die Referenzverbindung Cisplatin, zeigen.

Speziell die Verbindung **[(10)**Au(S₂CNMe₂)] zeigt gegenüber den gesamten Zelllinien mit Werten <1 μM vielversprechende Ergebnisse. Der Komplex weist an allen getesteten Zelllinien annähernd einen gleichen IC₅₀-Wert auf, so dass die Verbindung gegenüber einer Reihe unterschiedlich lokalisierter Tumorzellen gleich aktiv ist.

Der Unterschied zwischen den IC₅₀-Werten von **(10)**Au(S₂CNMe₂) und **(10)**Au(S₂CNMe(C₆H₁₃O₅)) liegt vermutlich auch an der unterschiedlichen Lipophilie dieser Verbindungen. Der Komplex mit der langen Hydroxyalkyl-Kette an der Dithiocarbamat-Gruppe ist deutlich hydrophiler als der Komplex mit den zwei Methylgruppen. So können die beiden Komplexe unterschiedlich gut die Zellmembran passieren, woraus sich unterschiedliche Aktivitäten ergeben.

5. Diphosphanliganden

Phosphangold(I)-Komplexe des Typs $(PR_3)AuCl$ neigen dazu, vor Erreichen des eigentlichen Zielortes, unter Ligandenaustausch an andere Proteine zu binden und dadurch inaktiviert zu werden. Die Geschwindigkeit des Ligandenaustausches kann durch Verwendung von Chelatliganden deutlich reduziert werden, so dass die resultierenden Komplexe eine höhere Stabilität gegenüber Austauschreaktionen mit Proteinen aufweisen und so in höheren Konzentrationen an den eigentlichen Zielort gelangen können. Da für die zelluläre Aufnahme und der damit verbundenen Zytotoxizität, analog zu den einkernigen Imidazolyldiphosphangold-Komplexen, die Lipophilie der Verbindungen eine entscheidene Rolle spielt, wird in den folgenden Kapiteln eine neue Klasse von Diphosphanliganden und den dazugehörigen Goldkomplexen vorgestellt, die sich in ihren lipophilen Eigenschaften unterscheiden.

Angelehnt an die Arbeiten von *Berners-Price* soll die Lipophilie der neu synthetisierten Liganden und den entsprechenden Gold(I)-Komplexen durch Substitution der Phenylsubstituenten in *dppe* und $[Au(dppe)_2]^+$ durch hydrophilere Imidazolyl- bzw. Thiazolyldiphosphane verbessert werden. Um eine große Bandbreite solcher heteroaromatischen Diphosphane mit unterschiedlichen Löslichkeiten zu erhalten, können verschiedene Parameter in dem Ligandensystem variiert werden. Um die Hydrophilie der Liganden genau einstellen zu können, wird neben der Einführung verschiedener heteroaromatischer Substituenten auch die Länge der Brücke zwischen den Phosphoratomen sowie die Position der Verknüpfung der Heteroaromaten an das Phosphoratom variiert (Abb. 49).

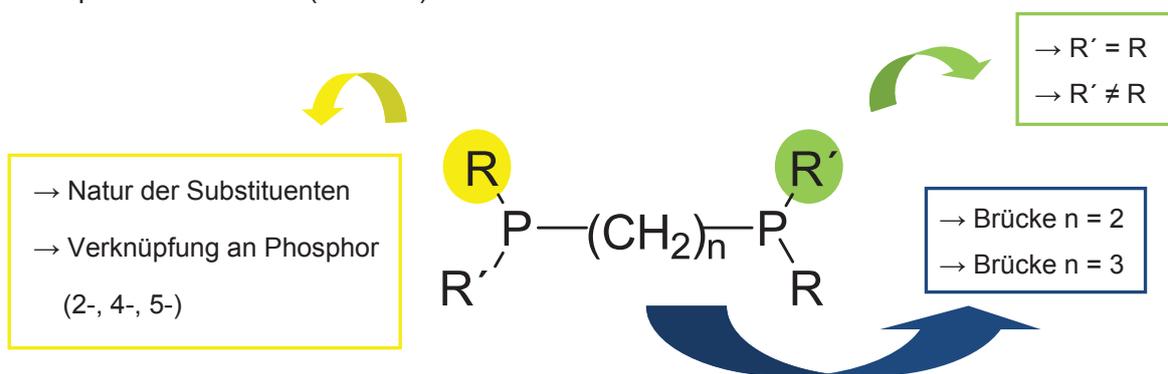


Abbildung 49: Variationsmöglichkeiten im Grundgerüst des Ligandsystems.

Aufgrund der vielen Variationsmöglichkeiten konnten neue symmetrische und asymmetrische Diphosphane des Typs $R'RP(CH_2)_nPRR'$ durch die Reaktion von 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan, 1,3-Bis(dichlorophosphino)ethanpropan oder 1,2-

Bis(chlorophenylphosphino)ethan mit den entsprechenden Nucleophilen hergestellt und vollständig charakterisiert werden.

Das Ausgangsprodukt Bis(dichlorophosphino)ethan wurde nach einer Synthese von *Burt* und *Chatt* dargestellt.⁸⁴ Die Umsetzung erfolgt durch Reaktion von Phosphortrichlorid, weißem Phosphor und Ethylen in einem Stahlautoklaven (Abb. 50).

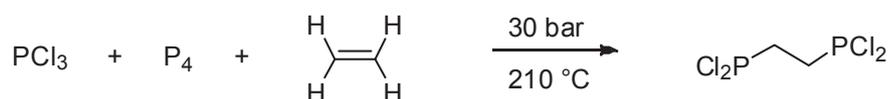


Abbildung 50: Synthese von 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan.

Das Reaktionsgemisch wird stufenweise auf 210 °C erhitzt, wobei der Druck auf 45 bar ansteigt. Bei der Reaktion entstehen zusätzlich ein oranger Feststoff und weitere Nebenprodukte, die sich spontan an der Luft entzünden können. Nach Destillation erhält man $\text{Cl}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PCl}_2$ als farblose Flüssigkeit, die unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt wird.

Diese Verbindung ist literaturbekannt und die phosphorchemischen Verschiebungen sind dokumentiert.⁸⁵ Die ^1H - und $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren wurden bislang jedoch nicht beschrieben und werden daher im folgenden Abschnitt kurz diskutiert. Im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum sieht man ein scharfes Singulett bei 191 ppm, wohingegen sich im ^{31}P -NMR-Spektrum dieses Signal zu einem schlecht aufgelöstem Quintett aufspaltet, was auf die Kopplung zwischen dem Phosphor und den Protonen der Ethylenbrücke zurückzuführen ist (Abb. 51).

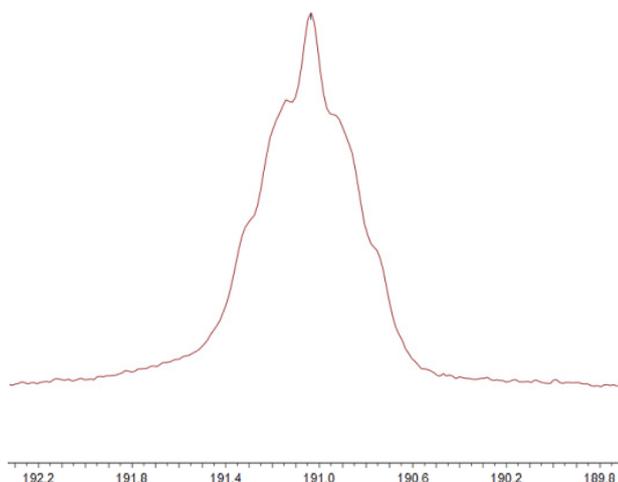


Abbildung 51: ^{31}P -NMR-Spektrum von 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan in CDCl_3 .

Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man ein komplexes Aufspaltungsmuster, welches durch ein $[[\text{A}]_2\text{X}]_2$ -System beschrieben werden kann. Dabei sind die beiden Phosphoratome und die

entsprechenden Protonen zwar chemisch, aber nicht magnetisch äquivalent, woraus sich unterschiedliche Kopplungskonstanten ergeben (Abb. 52a). Im $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum spaltet das $[[\text{A}]_2\text{X}]_2$ -System in ein Dublett vom Dublett mit J_{PC} Kopplungskonstanten von 8.7 und 49.6 Hz auf (Abb. 52b). Eine genaue Zuordnung der $^1J_{\text{PC}}$ - bzw. $^2J_{\text{PC}}$ -Kopplung kann dabei nicht erfolgen. Desweiteren ist es auffällig, dass keine $^3J_{\text{PP}}$ – Kopplung sichtbar ist. Sowohl das $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR- als auch das ^1H -NMR-Spektrum konnte mit dem Iterationsprogramm *WIN-DAISY*⁸⁶ gerechnet und simuliert werden. Durch Rechnung mit den experimentell ermittelten Kopplungskonstanten aus dem $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum konnte der Befund bestätigt werden, dass die Kopplungskonstante zwischen den beiden magnetisch nicht äquivalenten Phosphorkernen ≤ 0.2 Hz sein muss. Verändert man den Wert der $^3J_{\text{PP}}$ -Kopplung auf ≥ 0.2 Hz, zeigt sich ein neues Signal zwischen den Dublett-Signalen, was jedoch nicht in den experimentellen Daten zu erkennen ist.

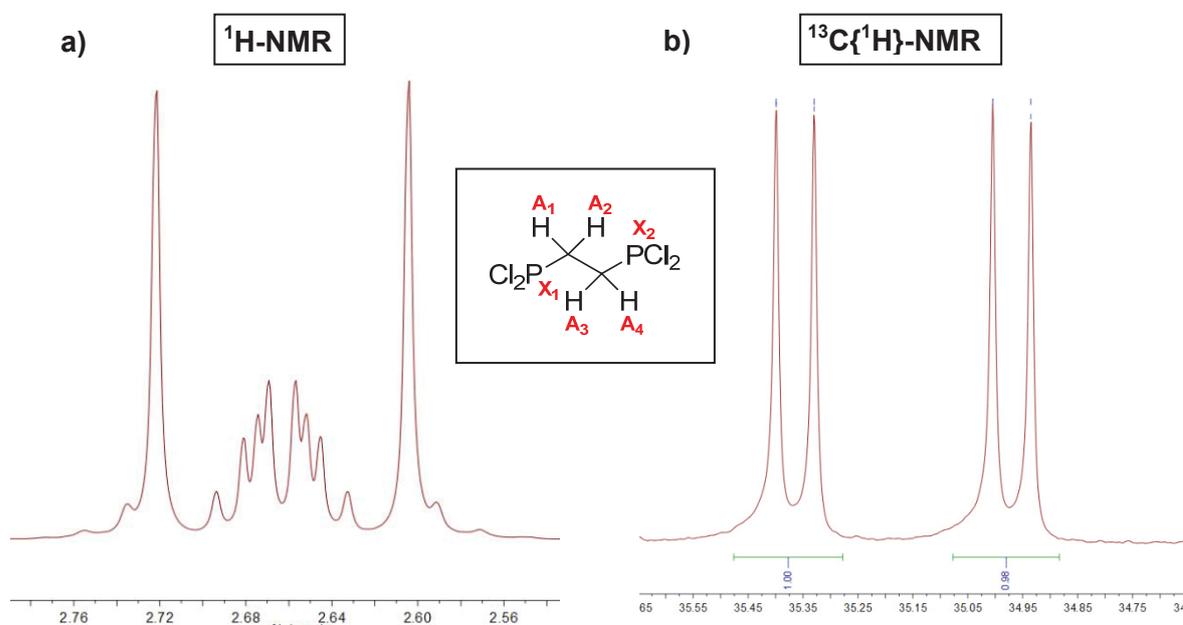


Abbildung 52: NMR-Ausschnitte von 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan in CDCl_3 . a) ^1H -NMR-Spektrum, b) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum.

Aufgrund der Tatsache, dass die Kopplung zwischen den beiden Phosphorkernen ≤ 0.2 Hz sein muss, konnten durch Rechnung und Simulation auch aus dem ^1H -NMR-Spektrum die Kopplungskonstanten zwischen den einzelnen Kernen ermittelt werden (Abb. 53a). Dabei wurde ein sechs Spinsystem angenommen und mittels *WIN-DAISY* die Kopplungskonstanten ermittelt, die in Abb. 54 zusammengefasst sind.

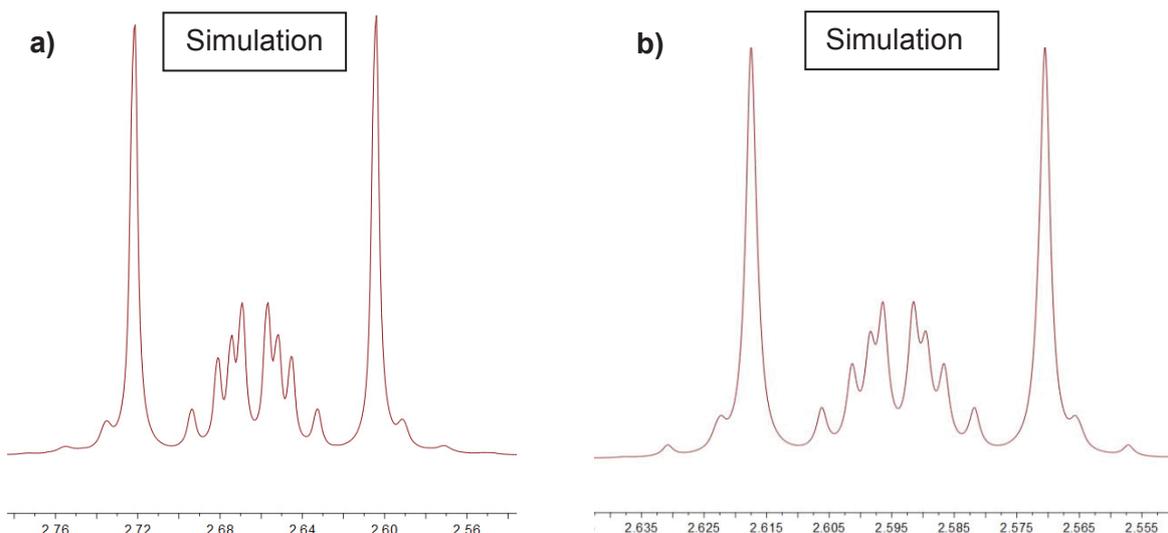


Abbildung 53: a) Simuliertes-, b) Experimentelles ^1H -NMR-Spektrum von 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan.

Bei der Betrachtung der Kopplungskonstanten fällt auf, dass für die geminale $^2J_{\text{HH}}$ -Kopplung ein negativer Wert von -14.32 Hz bestimmt wurde. Allgemein sind Kopplungskonstanten skalare, vorzeichenbehaftete Größen, die sowohl positive als auch negative Werte annehmen können. Allerdings ist in Spektren erster Ordnung nur der Betrag bestimmbar, wohingegen in Spektren höherer Ordnung Größe und Vorzeichen berechnet werden können.

$J_{\text{X1A1}} = J_{\text{X1A2}} = J_{\text{X2A3}} = J_{\text{X2A4}}$	→	$^2J_{\text{PH}}$ -Kopplungen = 5.32 Hz
$J_{\text{X1A3}} = J_{\text{X1A4}} = J_{\text{X2A1}} = J_{\text{X2A2}}$	→	$^3J_{\text{PH}}$ -Kopplungen = 18.19 Hz
$J_{\text{A1A2}} = J_{\text{A3A4}}$	→	$^2J_{\text{HH}}$ -Kopplungen = -14.32 Hz
J_{X1X2}	→	$^3J_{\text{PP}}$ -Kopplung = 0 Hz
$J_{\text{A1A3}} = J_{\text{A2A4}}$	→	$^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungen = 11.85 Hz
$J_{\text{A1A4}} = J_{\text{A2A3}}$	→	$^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungen = 4.32 Hz

Abbildung 54: Ermittelte Kopplungskonstanten aus dem simulierten ^1H -NMR-Spektrum von 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan.

Allgemein liegen geminale Kopplungen in einem Bereich von 0 bis -30 Hz, die mit zunehmender Elektronegativität der angeknüpften Substituenten immer positiver werden.⁸⁷ So beträgt z.B. die $^2J_{\text{HH}}$ Kopplungskonstante in Methan -12.4 Hz. Für die vicinale Kopplung $^3J_{\text{HH}}$ erhält man zwei deutlich unterschiedliche Werte von 4.32 und 11.85 Hz. Vicinale Kopplungen sind stark von der Größe des Diederwinkels des Moleküls abhängig und liegen in einem Bereich von 0 bis 20 Hz.

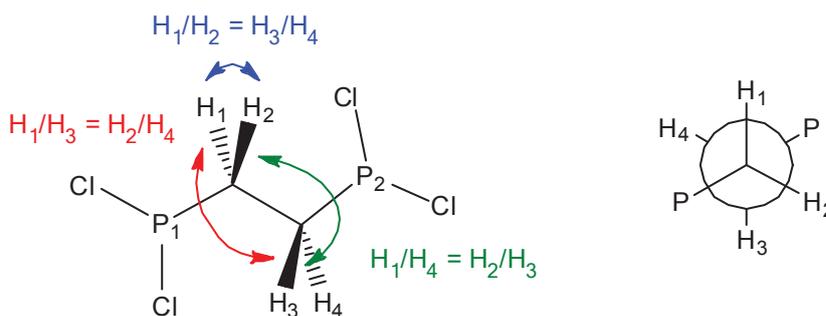


Abbildung 55: Verschiedene Kopplungswege in 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan.

Die Abhängigkeit des Torsionswinkels gibt die Karplus Kurve wieder, die zeigt, dass die Kopplungskonstanten bei einem Winkel von $\Phi = 90^\circ$ den kleinsten und bei $\Phi = 0^\circ$ und 180° den größten Wert annehmen. So kann man davon ausgehen, dass die Protonen H_1 und H_3 in trans-Stellung einen Torsionswinkel von nahezu 180° aufzeigen. Dies erklärt den großen Wert der berechneten Kopplungskonstante von ca. 12 Hz. Im Gegensatz dazu müssen die Protonen H_2 und H_3 einen deutlich kleineren Diederwinkel von ca. 40° aufspannen, um die errechnete Kopplungskonstante zu erhalten. Anhand der berechneten Daten konnte eine gute Näherung für die Kopplungskonstanten des tatsächlichen Spektrums und eine gute Vorstellung für die tatsächliche Struktur der Verbindung erhalten werden.

Ausgehend von Bis(dichlorophosphino)ethan konnten fünf neue Liganden synthetisiert und vollständig charakterisiert werden (Abb. 56). Die Umsetzung von Bis(dichlorophosphino)ethan mit 1-Methyl-2-trimethylsilylimidazol zum Bis(di-1-methylimidazol-2-ylphosphino)ethan (2-dimpe^{NMe}, **15**) erfolgte analog zu der Synthese von Tris(1-methylimidazol-2-yl)phosphan nach Moore und Whitesides.⁴⁷ Um im Weiteren die Hydrophilie/Lipophilie dieser Ligandensysteme variieren zu können wurde der nicht N-alkylierte Ligand **16** sowie der an Position 2 des Imidazolrings substituierte Ligand **17** synthetisiert. Die Synthesen von Bis(diimidazol-2-ylphosphino)ethan (2-dimpe^{NH}, **16**) und Bis(di-2-isopropylimidazol-4(5)-ylphosphino)ethan (4(5)-dimpe^{iPr}, **17**) erfordern die Verwendung geeigneter Schutzgruppen, bevor sie durch Lithiierung des entsprechenden Imidazols und nachfolgender Phosphanylierung dargestellt werden können. Die Einführung von Thiazolyl-Substituenten wie in Bis(dithiazol-4-ylphosphino)ethan (4-dthiape, **18**) und Bis(dithiazol-5-ylphosphino)ethan (5-dthiape, **19**) gelingt durch Metall-Halogen-Austausch mittels Ethylmagnesiumbromid an den korrespondierenden 4- und 5-Bromthiazolen.

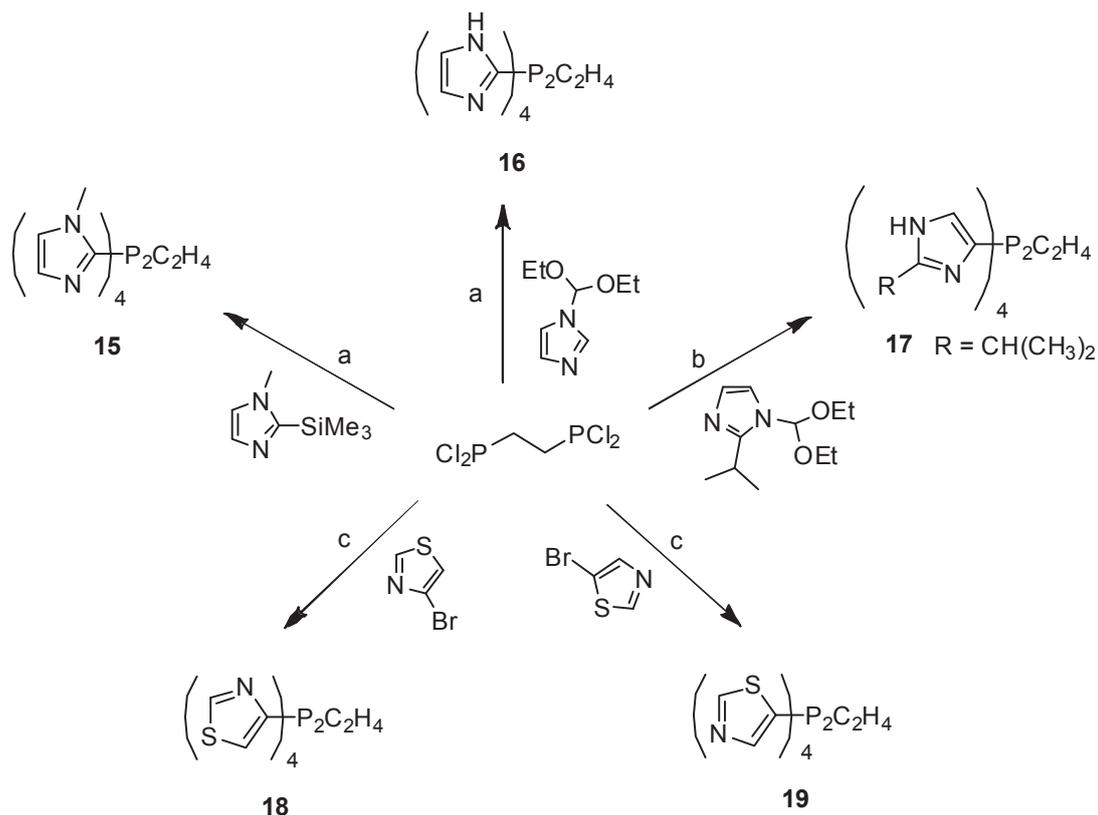


Abbildung 56: Syntheschema der Liganden 15-19. ^a *n*-BuLi, -78°C, ^b *tert*-BuLi, -78°C, ^c EtMgBr, 0°C.

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, die Kettenlänge zwischen den beiden Phosphoratomen zu variieren. So ist die Synthese des um eine Methyleneinheit erweiterten 1,3-Bis(dichlorophosphino)propan über die Arbusow-Route in akzeptablen Ausbeuten möglich, so dass die zuvor aufgezeigte Reaktion von **15** auf das kettenverlängerte Diphosphan **20** zu übertragen ist. Ausgehend von 1,3-Dibrompropan wurde in der Arbeitsgruppe in einer Arbusow-Reaktion der 1,3-Propandiphosphonsäuretetraethylester hergestellt, der mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diphosphan reduziert und anschließend mittels Triphosgen zum 1,3-Bis(dichlorophosphino)propan chloriert wird (Abb. 57).⁸⁸

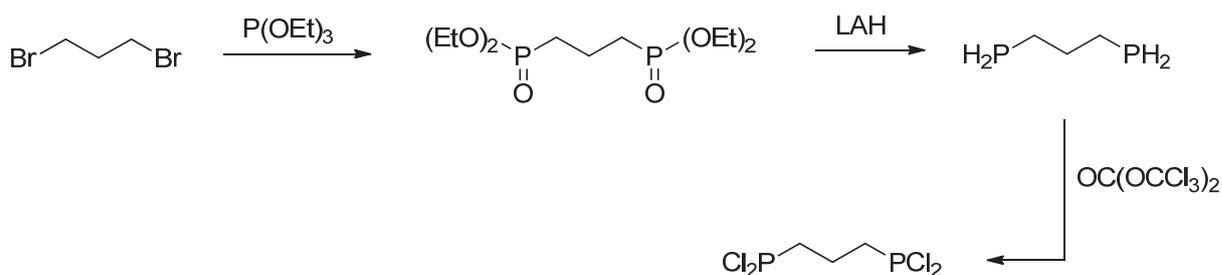


Abbildung 57: Syntheschema für 1,3-Bis(dichlorophosphino)propan.

Um weitere Liganden mit unterschiedlicher Lipophilie zu erhalten, wird der Ligand **21** synthetisiert, der nicht wie **15** vier gleiche Substituenten, sondern durch die Verwendung von Bis(chloro(phenyl)phosphino)ethan sowohl zwei Imidazolyl- als auch zwei Phenyl-Substituenten trägt (Abb. 58).

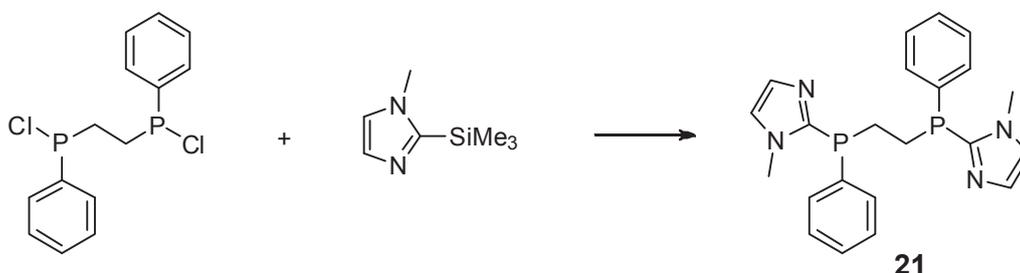


Abbildung 58: Synthese von Ligand 21.

Die verwandten Verbindungen **22**, **23**, **24** und **25** (Abb. 59) wurden im Arbeitskreis synthetisiert und bereits publiziert.⁸⁹ Die Verbindungen **15** - **25** wurden mit Hilfe von ^1H -NMR-, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-, ^1H - ^1H -COSY-NMR-, ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -COSY-NMR- und HMBC-NMR-Spektren sowie Massenspektren und Elementaranalysen charakterisiert.

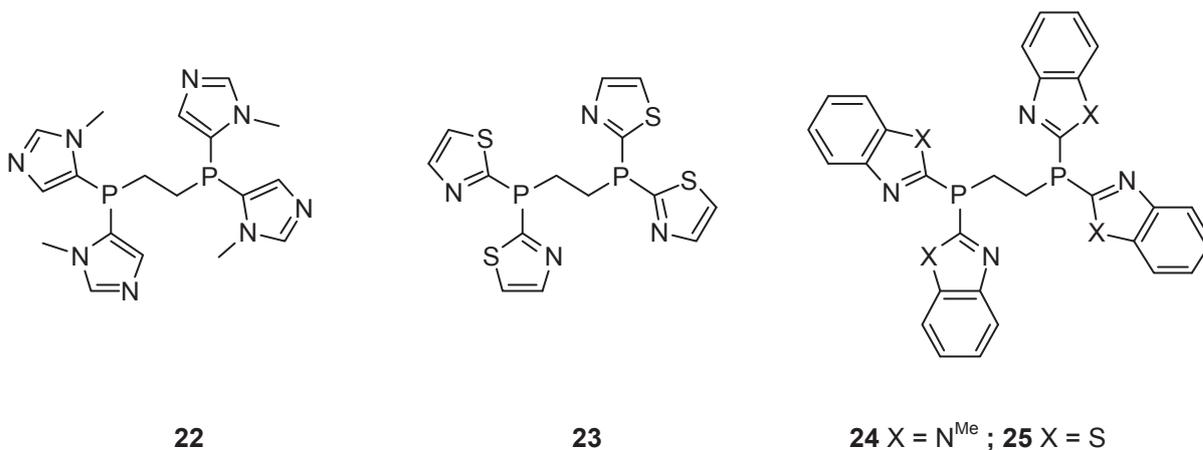


Abbildung 59: Strukturen der Liganden 22 - 25.

In den folgenden Kapiteln werden die α,ω -Bis(di-imidazolphosphino)alkyl- sowie die α,ω -Bis(dithiazolphosphino)alkyl-Liganden zur Vereinfachung als Bis(imidazolylphosphan)- bzw. Bis(thiazolylphosphan)-Liganden bezeichnet.

5.1 N-methylierte Bis(imidazolylphosphan)-Liganden des Typs $R_2P(CH_2)_nPR_2$

Im folgenden Kapitel werden die Synthesen und Eigenschaften der über die 2-Position verknüpften Bis(imidazolylphosphan)-Liganden beschrieben und ihre Strukturen diskutiert (Abb.60).

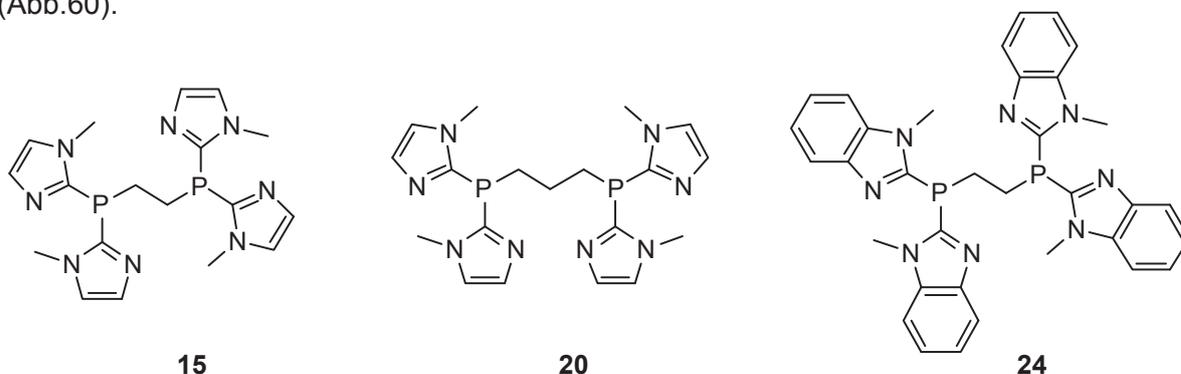


Abbildung 60: Strukturen der Liganden 15, 20 und 24.

5.1.1 Synthesen und Eigenschaften

Die Umsetzung von 1-Methyl-2-trimethylsilylimidazol mit 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan und 1,3-Bis(dichlorophosphino)propan zu **15** und **20** erfolgt ohne Lösungsmittel bei 0°C. Dabei wird 1-Methyl-2-trimethylsilylimidazol vorgelegt und das entsprechende Chlorphosphan langsam zutropft (Abb. 61). Es bildet sich bereits beim Zutropfen ein beiger Feststoff. Das entstandene Trimethylchlorsilan wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über Nacht in *n*-Hexan gerührt. Zur weiteren Reinigung wird der ausfallende farblose Feststoff abgetrennt und noch mehrmals mit *n*-Hexan gewaschen.

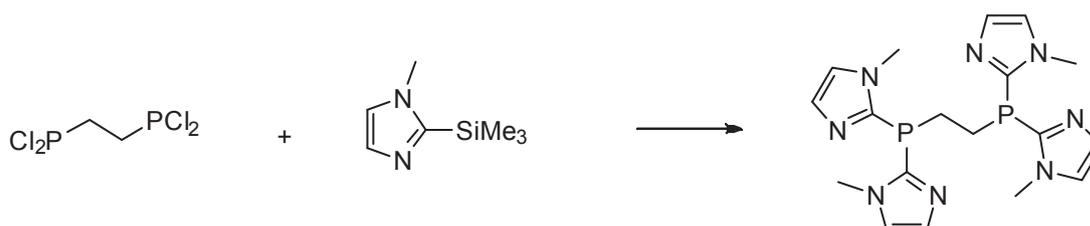


Abbildung 61: Synthese von 1,2-Bis(di-1-methylimidazol-2-yl-phosphino)ethan (**15**).

Die Liganden sind in Methanol, Wasser und chlorierten Lösungsmitteln sehr gut löslich. Allerdings wurde beobachtet, dass sich die Bis(imidazol-2-yl)phosphan-Liganden, analog der über die 2-Position verknüpften Imidazolylphosphane des Typs $(PR_3)_2$, in protischen Lösungsmitteln zersetzen. Es findet ebenfalls eine Solvolyse der P-C-Bindung statt, bei der die Imidazolylsubstituenten nach und nach abgespalten werden. In Wasser ist die Zersetzungsgeschwindigkeit deutlich schneller als in Methanol. In wässriger Lösung

zeigen die Liganden bereits nach Stunden erste Anzeichen die auf eine Zersetzung hindeuten, während die Verbindungen in Methanol mindestens einen Tag stabil sind. Wie bei den einkernigen Phosphanen, die sich zu der Phosphonsäure bzw. dem Phosphit abbauen, beobachtet man bei den entsprechenden Diphosphanliganden die Diphosphonsäure als Zersetzungsprodukt. Allerdings ist bei den Diphosphanen eine schrittweise Zersetzung zu erkennen, da die $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren im Laufe der Zersetzung zwei Signale neben dem Liganden zeigen. Die beiden Zersetzungsprodukte konnten anhand der phosphorchemischen Verschiebungen bei 17 und 31 ppm identifiziert werden.

Im ersten Schritt der Hydrolyse findet eine P-C Bindungsspaltung statt und es werden zwei der vier Imidazolylsubstituenten abgespalten. Im Anschluss erfolgt ein nucleophiler Angriff des Solvens und die entsprechende *P,P*-Bis(N-methylimidazol-2-yl)-diphosphinsäure entsteht. In unserer Arbeitsgruppe wurde bereits die entstandene *P,P*-Bis(N-methylimidazol-2-yl)ethylen-diphosphinsäure isoliert.⁹⁰ Dabei ist die phosphorchemische Verschiebung bei 17 ppm mit dem Signal aus der Zersetzung identisch. Im weiteren Verlauf der Zersetzung erfolgt erneut eine P-C-Bindungsspaltung der zwei übrigen Imidazolylsubstituenten zu der entsprechenden Diphosphonsäure. Durch den Vergleich mit literaturbekannten verschieden langkettigen Diphosphonsäuren konnte das Signal aus der Zersetzung bei 31 ppm der Diphosphonsäure zugeordnet werden (Abb. 62).⁹¹

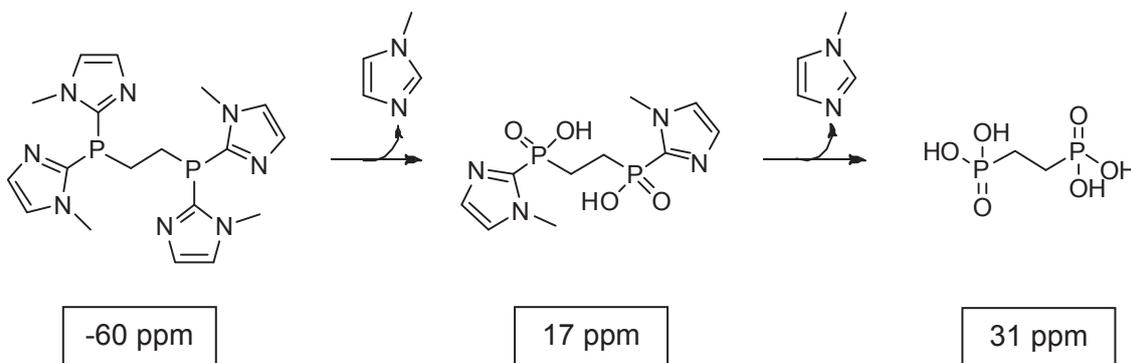


Abbildung 62: Zersetzung der Bis(imidazol-2-yl)phosphan-Liganden im wässrigen Medium.

Neben den charakteristischen phosphorchemischen Verschiebungen bestätigt das IR-Spektrum der Reaktionslösung ebenfalls die Zersetzung der Bis(imidazol-2-yl)phosphan-Liganden zu den entsprechenden Diphosphin- und Diphosphonsäuren. In dem IR-Spektrum ist eine intensive Bande bei 1277 cm^{-1} zu erkennen, die charakteristisch für die P=O Valenzschwingung von Phosphin- und Phosphonsäuren ist. Allgemein zeigen diese eine P=O Valenzschwingung in einem Bereich von $1250\text{ bis }1300\text{ cm}^{-1}$.⁸⁷

Anhand der Beobachtungen aus den NMR- und IR-Spektren kann für die Zersetzung der Imidazol-2-yl-Liganden ein ähnlicher Mechanismus wie bei der Gold-katalysierten Solvolyse vorgeschlagen werden (Abb. 63).

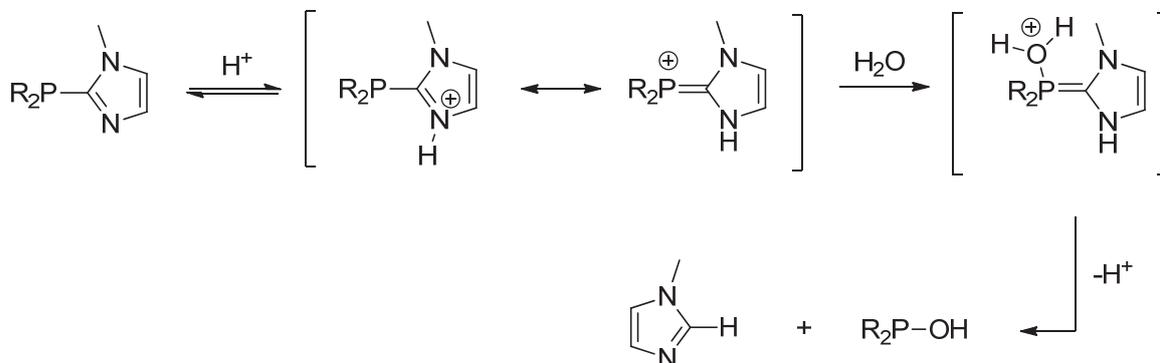


Abbildung 63: Möglicher Reaktionsmechanismus für die säurekatalysierte Solvolyse von Imidazol-2-yl-phosphanen.

Hierbei stellt ebenfalls der erste Schritt die Protonierung des Imidazolyl Imin-Stickstoff-Atoms dar. Im Anschluss erfolgt der nucleophile Angriff des Solvens, wodurch die instabilen Imidazol-2-ylidenphosphan Zwischenstufen zu den entsprechenden Phosphin- bzw. Phosphonsäuren und N-Methylimidazol zerfallen.

Die Verbindung **15** weist einen $\log D_{7,4}$ -Wert von -0.73 auf. Dieser Wert konnte mittels $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie bestätigt werden, indem der Ligand separat in *n*-Octanol und einer phosphatgepufferten Salzlösung (PBS-Puffer) gelöst und nacheinander mit PPh_3 als interner Standard vermessen wurde. Die Integrale der jeweiligen Signale für den Liganden werden miteinander ins Verhältnis gesetzt und man erhält einen Wert von -0.76.⁸⁹ Dieser stimmt mit dem Wert der UV/VIS-Messung gut überein. Der um eine Methylen-Einheit verlängerte Ligand **20** zeigt mit einem $\log D_{7,4}$ -Wert von -0.74 einen nahezu gleichen Wert wie **15**, so dass die Lipophilie der Liganden durch die Variation der Brückenlänge zwischen den Phosphoratomen nur geringfügig verändert werden kann. Die Zersetzung der beiden Liganden in wässriger Lösung kann bei der Bestimmung der Verteilungskoeffizienten vernachlässigt werden, da die Verbindungen innerhalb von 10 Minuten vermessen werden und in der Zeit noch keine Zersetzung zu erwarten ist.

In dem ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **15** zeigt sich in dem A-Teil des $[[\text{A}]_2\text{X}]_2$ -Spinsystems für die Protonen der Ethylenbrücke ein pseudo-Triplett (Abb. 64). Dies steht im Kontrast zu dem komplexen Signal, dass in 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan für diese Protonen gefunden wird. In dem Pseudo-Triplett beträgt der Abstand der beiden äußeren Linien 11 Hz. Dieser Abstand entspricht der Summe der $^2J_{\text{PH}}$ und $^3J_{\text{PH}}$ -Kopplungskonstanten ($J = ^2J_{\text{PH}} + ^3J_{\text{PH}}$).⁹² Durch Simulation konnte gezeigt werden, dass

die Kopplungskonstanten ${}^2J_{\text{PH}}$ und ${}^3J_{\text{PH}}$ in etwa gleich groß (${}^2J_{\text{PH}}, {}^3J_{\text{PH}} = 4\text{-}7\text{ Hz}$) sein müssen, um das beobachtete Pseudo-Triplett mit den Intensitäten und Signalhöhen von 1:2:1 zu erhalten. Werden die Kopplungskonstanten deutlich unterschiedlich, z.B. 3 und 8 Hz, so erhält man immer noch ein pseudo-Triplett mit den Intensitätsverhältnissen 1:2:1, allerdings sind die äußeren Signale wesentlich breiter und die Signalhöhen verhalten sich eher wie 1:3:1. Wird in der Simulation die Differenz der Kopplungskonstanten noch größer gewählt (z.B. 1 und 10 Hz), so spalten die äußeren Signale weiter auf. Dieser Habitus ist typisch für das Signal der Protonen der Ethylenbrücke aller dppe-analogen Diphosphan-Liganden, die in dieser Arbeit diskutiert werden. In Folgenden wird dieses Signal als pseudo-Triplett bezeichnet und die zugehörigen Kopplungen nicht weiter diskutiert. Neben den Protonen der Ethylenbrücke bei 2.62 und der Methylgruppe bei 3.67 ppm, zeigen sich im aromatischen Bereich die Signale der beiden Imidazolylprotonen bei 7.26 (H^4) und 7.34 ppm (H^5), wobei nur das Signal von H^4 durch die Kopplung zum benachbarten Proton zu einem Dublett (${}^3J_{\text{HH}} = 1.23\text{ Hz}$) aufgespalten ist. Die genaue Zuordnung der einzelnen Protonen- und Kohlenstoff-Atome erfolgte über CH-Korrelationspektren.

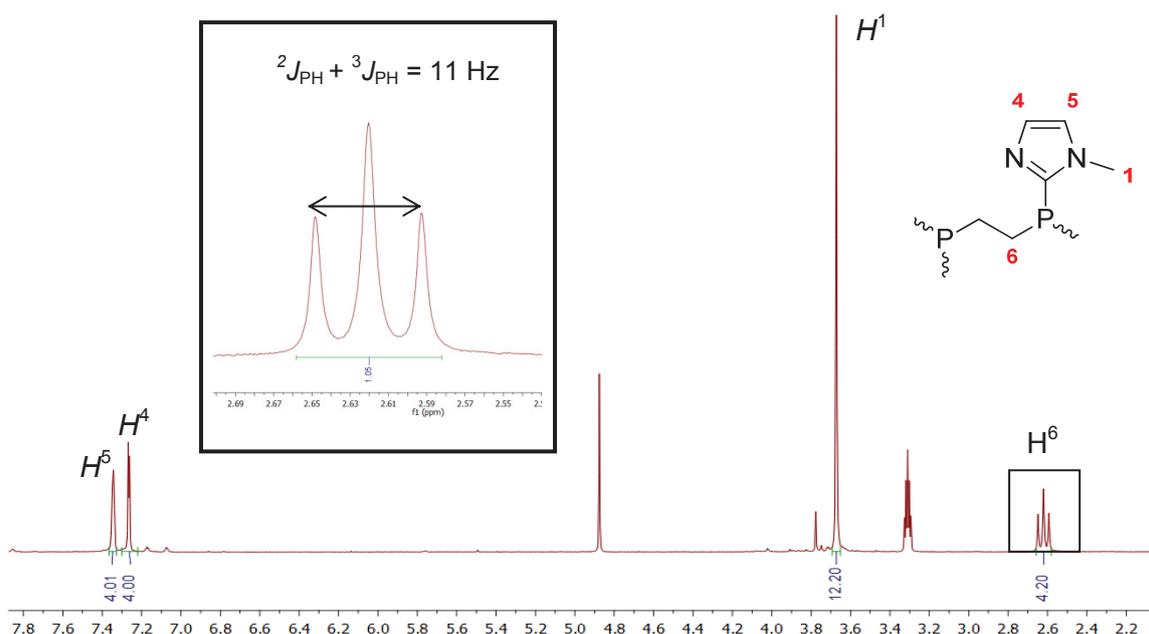


Abbildung 64: ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **15** in Methanol-d_4 .

Im ESI^+ -Massenspektrum von **15** findet sich der Molekülpeak bei $m/z = 415$ mit geringer Intensität. Das Hauptfragment zeigt sich bei $m/z = 333$ nach Abspaltung eines Imidazolylsubstituenten. Im MALDI-TOF Spektrum ist neben den beiden Signalen noch ein weiteres Signal bei $m/z = 477$ zu erkennen, das dem Kupferkomplex des Liganden zugeordnet werden kann. Das Auftreten solcher Metallkomplexe in dem MS-Spektrum lässt darauf schließen, dass diese Ligandenklasse gute Chelatliganden für Metallzentren

darstellen. Im MALDI-TOF Spektrum von **20** ist im Vergleich zu **15** keine Fragmentierung zu erkennen. Der Molekülpeak ist bei $m/z = 429$ ist mit einer Intensität von 100% der einzig sichtbare Peak.

Im Vergleich zu dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **15** zeigt die Verbindung **20** zwei Signale für die um eine CH_2 -Einheit erweiterte Brücke (Abb. 65). Die mittleren Protonen (H^2) in dem Brückenelement zeigen ein breites Multipllett bei 1.63 ppm, während die äußeren Protonen ($\text{H}^{1/1'}$) wie bei **15** als pseudo-Triplett bei 2.60 ppm erscheinen. Eine genaue Zuordnung der Protonen $\text{H}^{1/1'}$ und H^2 gelang neben der Integralbestimmung auch über HMBC-Korrelationsspektren. Im HMBC-Spektrum ist die $^3J_{\text{CH}}$ Kopplung zwischen den äußeren Brückenprotonen ($\text{H}^{1/1'}$) und dem quartären Kohlenstoff zu erkennen, wohingegen die $^4J_{\text{CH}}$ Kopplung zwischen den inneren Protonen H^2 zu dem quartären Kohlenstoff nicht sichtbar ist.

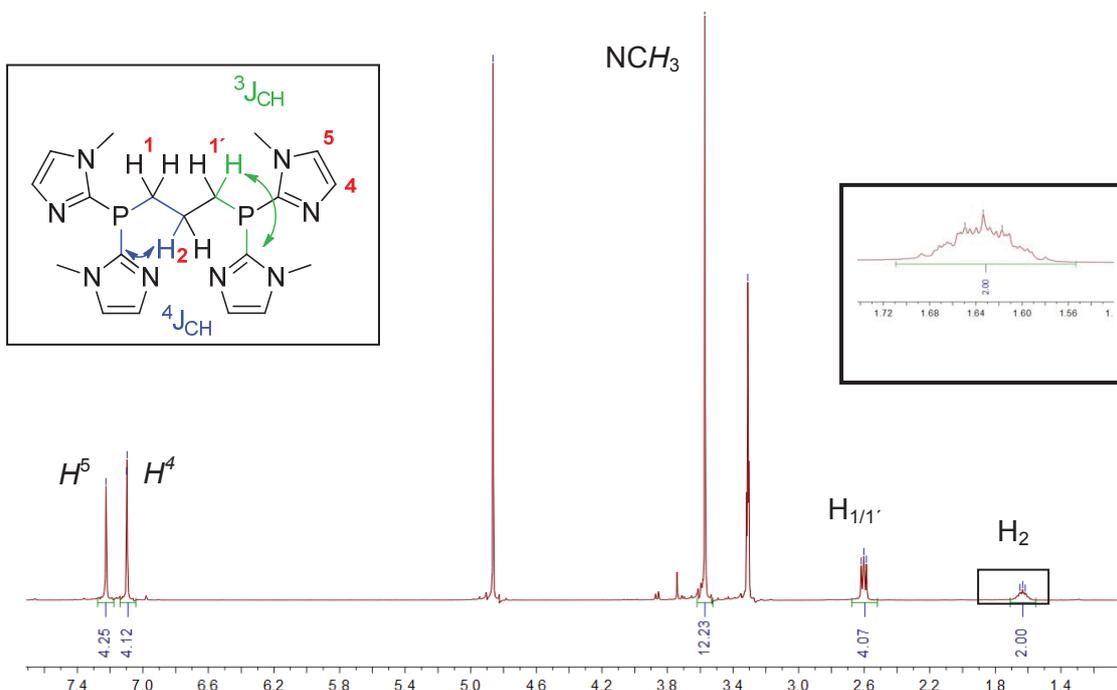


Abbildung 65: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Ligand **20** in Methanol-d_4 .

Die experimentell ermittelten chemischen Verschiebungen der Propylenbrückenprotonen von **20** zeigen ähnliche Lagen wie bei dem verwandten 1,3-Bis(di-pyridinylphosphino)propan von *Berners-Price*.⁹³ In der Arbeit wurde ebenfalls ein Multipllett für die beiden inneren Brückenprotonen bei 1.68 ppm und ein pseudo-Triplett bei 2.81 ppm beobachtet, was mit den experimentell beobachteten Daten von **20** gut übereinstimmt.

5.1.2 Festkörperstrukturen der Liganden **15** und **24**

Bei der Diffusion von Cyclopentan in Lösungen von **15** und **24** in Chloroform bildeten sich farblose Kristalle. Die Festkörperstrukturen der beiden Diphosphan Liganden sind in Abbildung 66 und 67 dargestellt.

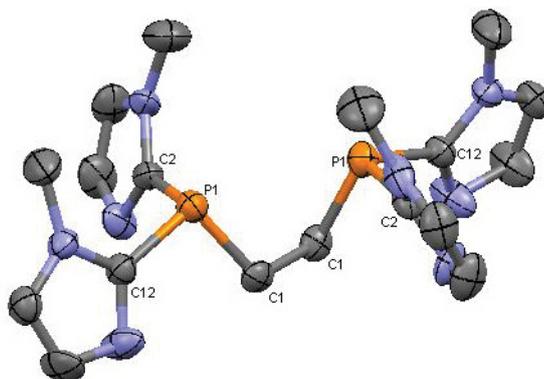


Abbildung 66: Struktur von **15** im Festkörper.

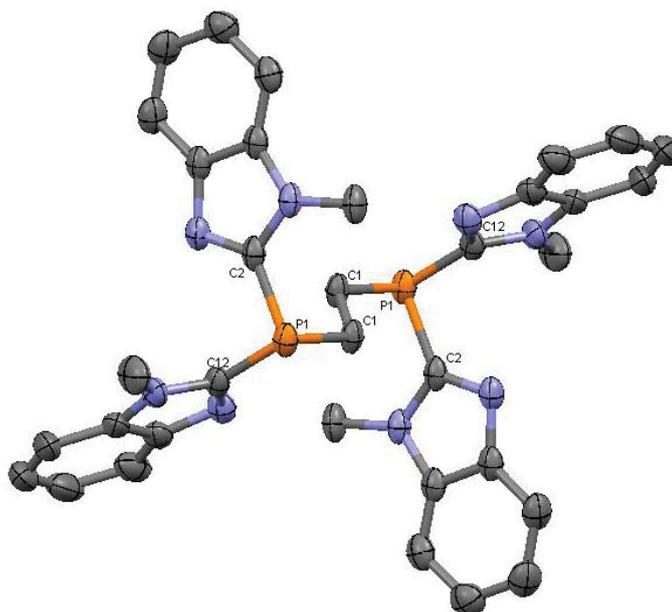


Abbildung 67: Struktur von **24** im Festkörper.

In der Festkörperstruktur von **15** liegt eine annähernd synclinale Anordnung der Phosphoratome mit einem Torsionswinkel von $\alpha(\text{P}_1\text{C}_1\text{C}_1\text{P}_1) = 48.2^\circ$ vor. Dagegen beobachtet man in **24** mit einem Winkel von $\alpha(\text{P}_1\text{C}_1\text{C}_1\text{P}_1) = 180^\circ$ eine antiperiplanare Konformation. Ein Argument für die unterschiedliche Anordnung der Phosphoratome an die Brücke bei **15** und **24** kann bei der genauen Betrachtung der Kristall-Packungen gesehen werden, die im kristallographischen Anhang ausführlich diskutiert werden.

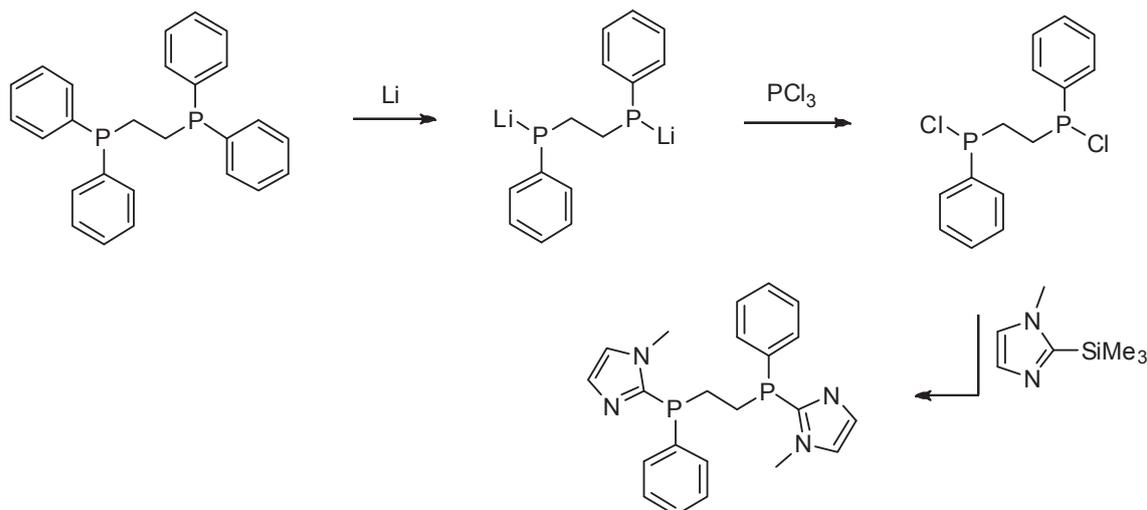
Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von den Liganden **15** und **24** sind in Tabelle 17 zusammengefasst und mit dem bekannten Bis(diphenylphosphino)ethan verglichen. Abgesehen von dem Torsionswinkel sind die strukturellen Parameter der beiden Liganden sehr ähnlich und zeigen annähernd gleiche Werte im Vergleich mit dem dppe-Liganden.

Tabelle 17: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von 15 und 24 im Vergleich mit dppe.

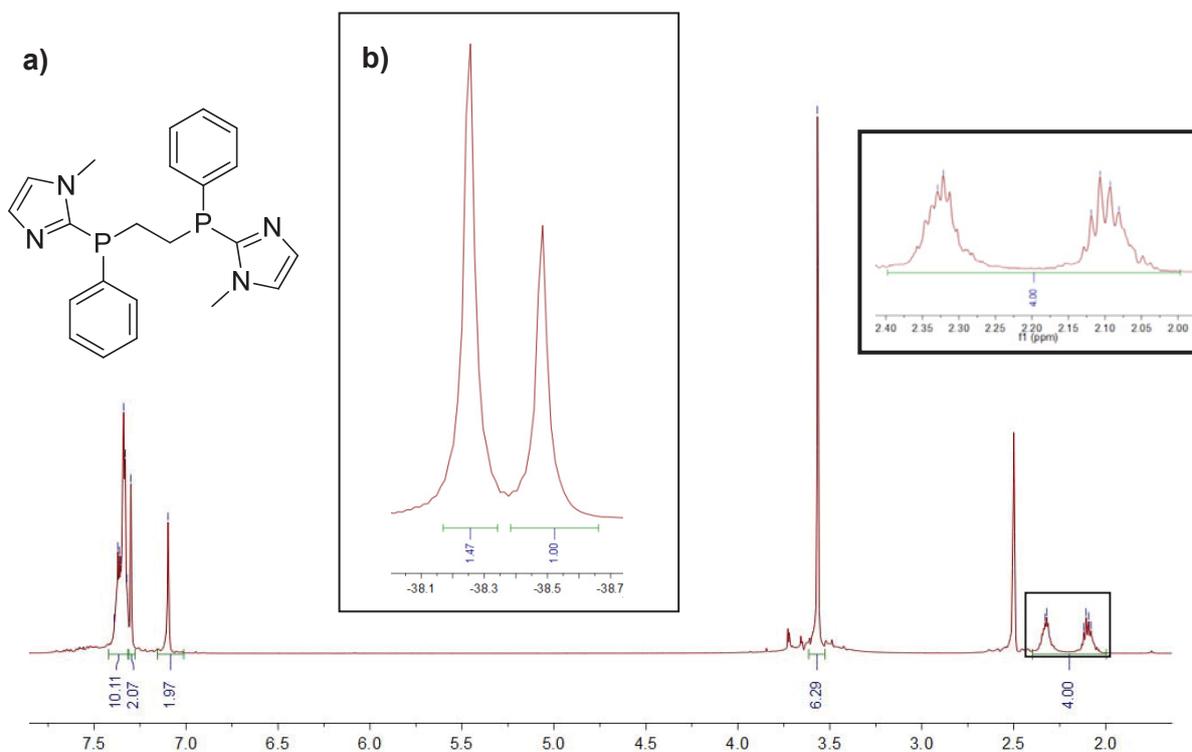
Bindungslängen [Å]	15	24	dppe ⁹⁴
d(C ₁ – C _{1'})	1.529(5)	1.519(4)	1.521(7)
d(P ₁ – C ₁)	1.832(4)	1.848(7)	1.829(3)
d(P ₁ – C ₂)	1.808(4)	1.825(4)	1.819(3)
d(P ₁ – C ₁₂)	1.821(5)	1.823(1)	1.825(7)
Bindungswinkel [°]			
α(P ₁ – C ₁ – C _{1'} – P _{1'})	48.2(3)	180.0(0)	180.0(0)
α(C ₁ – P ₁ – C ₂)	99.3(2)	98.7(8)	100.4(4)
α(C ₁ – P ₁ – C ₁₂)	99.1(2)	100.1(6)	102.7(4)
α(C ₂ – P ₁ – C ₁₂)	102.5(2)	97.7(7)	101.1(4)

5.2 N-methylierter Bis(imidazolylphosphan)-Ligand des Typs R'RP(CH₂)₂PRR'

Eine weitere Möglichkeit, die Lipophilie dieser Ligandenklasse zu verändern und dabei den Einsatz von Imidazolyl-Substituenten beizubehalten, zeigt der Ligand **21**. Dieser enthält durch Reaktion von Bis(chloro(phenyl)phosphino)ethan mit 1-Methyl-2-trimethylsilylimidazol analog der Synthesen von **15** und **20** zwei anstatt vier Imidazolyl-Substituenten in 2-Position. Die Darstellung der Ausgangsverbindung Bis(chlorophenylphosphino)ethan erfolgt über die Lithiumspaltung von Bis(diphenylphosphino)ethan und anschließender Umsetzung mit PCI₃ nach einer modifizierten Synthese von *Long* und *Jones* (Abb. 68).⁹⁵ Die Reaktion erfolgt in THF, wobei die lithiierte Spezies vor der Phosphanylierung nicht isoliert, sondern direkt mit PCI₃ umgesetzt wird. Unabhängig von der eingesetzten Menge an Lithium werden nur zwei der vier möglichen P-C Bindungen gespalten. Durch die nachfolgende Chlorierung mittels PCI₃ bei tiefen Temperaturen konnte nach Abtrennung des entstandenen Lithiumchlorids und Waschen mit Toluol das Produkt Bis(chlorophenylphosphino)ethan als hellgelbes Öl erhalten werden, das nach wenigen Minuten erstarrt. Durch die Umsetzung mit 1-Methyl-2-trimethylsilylimidazol wird der Ligand **21** als beiger Feststoff erhalten (Abb. 68).

Abbildung 68: Syntheschema von **21**.

Im Gegensatz zu den anderen Diphosphanliganden besitzen die beiden Phosphoratome durch die zwei unterschiedlichen Substituenten in **21** jeweils ein Stereozentrum. Dadurch entstehen Diastereomere (R/R (**a**), S/S (**b**), S/R = R/S (**c**)), die in Abb. 70 dargestellt sind. Diese zeigen in den NMR-Spektren zwei unterschiedliche Signale. Im ^1H -NMR-Spektrum von **21** sind für die Protonen der Ethylenbrücke zwei komplexe Multipletts bei 2.09 und 2.33 ppm zu sehen, so dass den Diastereomeren der *meso*- und der *rac*-Form jeweils ein Multiplett zugeordnet werden kann (Abb. 69a).

Abbildung 69: a) ^1H -NMR-Spektrum von **21**. b) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von **21** in DMSO-d_6 .

Auch im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum sind jeweils zwei Signale mit einem Abstand von ca. 0.25 ppm bei -38.25 und -38.48 ppm zu erkennen (Abb. 69b). Durch die Integration der Signale in den NMR-Spektren zeigt sich, dass die Stereoisomere nicht im äquimolaren Verhältnis sondern in einem Verhältnis von 1.5 : 1 vorliegen. In der Literatur findet man einige Beispiele unterschiedlich substituierter Diphosphanliganden, bei denen analog zu dem Ligand **21** aufgrund der stereogenen Zentren in den $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren zwei Signale zu beobachten sind.^{96,97} Dabei zeigen die Signale von Bis(6-*tert*-butyl(phenol)phenyl)phosphinoethan⁹⁵ als auch von Bis(phenylphosphino)ethan⁹⁶ Abstände zwischen 0.2 und 0.3 ppm auf, was im Einklang mit den beobachteten Daten von **21** steht.

Durch temperaturabhängige NMR-Spektroskopie wurde überprüft, ob sich die in Abbildung 70 dargestellten Diastereomere **a**, **b** und **c** ineinander umwandeln. Ausgehend vom Diastereomer **c** ändert sich durch Inversion eines der beiden Phosphoratome die relative Konfiguration des Stereoisomers. Aufgrund der daraus resultierenden ungünstigen Anordnung der Elektronenpaare erfolgt spontan eine Rotation um die C-C-Bindung, wobei die S/S-Konfiguration jedoch erhalten bleibt. Damit die Signale für die Protonen der Ethylenbrücke zusammenfallen und im ^1H -NMR-Spektrum das ursprüngliche Pseudotriplett erhalten wird, muss die Inversion des Phosphorzentrums allerdings sehr schnell erfolgen. Selbst durch Hochtemperaturmessung, bei der eine schnelle Inversion begünstigt wird, konnte für die Protonen der Ethylenbrücke kein Pseudotriplett erhalten werden.

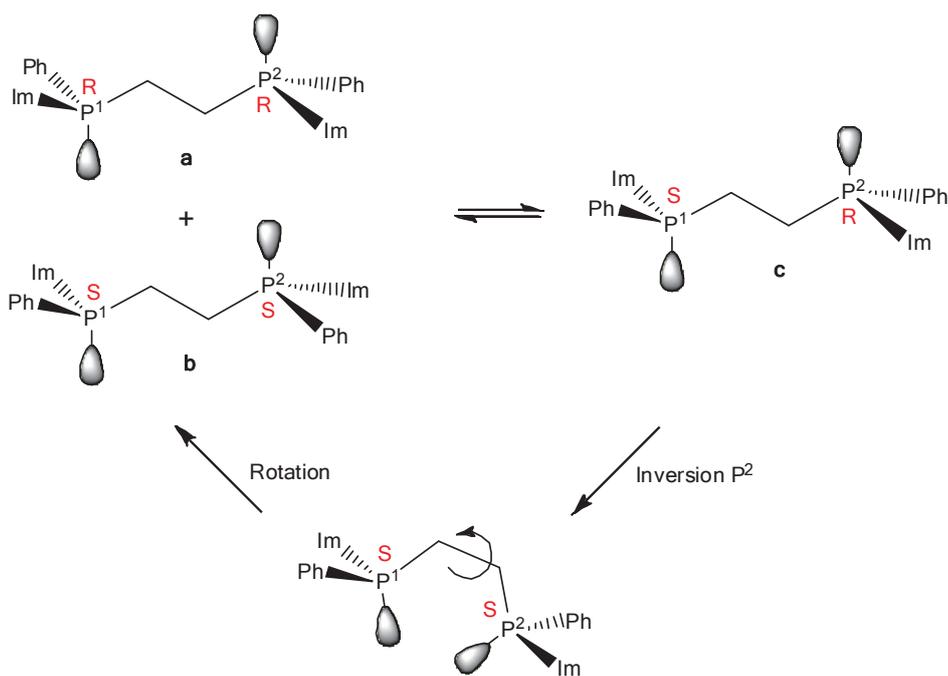


Abbildung 70: Diastereomere von Ligand 21.

Durch den Ersatz zweier Heteroaromaten durch Phenylsubstituenten konnte einerseits die Hydrophilie des verwandten Liganden **15** signifikant herabgesetzt ($\log D_{7,4} = 1.65$) werden und andererseits stereogene Zentren an den Phosphoratomen erzeugt werden.

5.3 Nicht N-methylierte Bis(imidazolylphosphan)-Liganden

Um im Weiteren die Lipophilie dieser Ligandensysteme variieren zu können, wurden die Liganden **16** und **17** synthetisiert (Abb. 71).

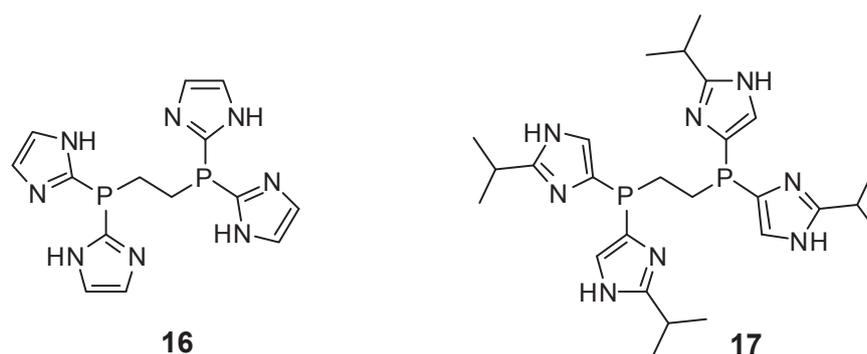


Abbildung 71: Strukturen der Liganden **16** und **17**.

Die Synthesen der Liganden **16** und **17** wurden unter Einsatz von Schutzgruppen durchgeführt. Die verwendete Schutzgruppe sollte durch einfache Reaktionen an die zu schützende Verbindung geknüpft und durch milde Bedingungen wieder abgespalten werden können. Diese Anforderungen werden von der Diethoxymethyl-Schutzgruppe (DEM) erfüllt. Die Schutzgruppe kann nach literaturbekannter Vorschrift leicht durch Reaktion von Imidazol mit Orthoameisensäuretriethylester eingeführt werden und durch Rühren in einem Aceton/Wasser-Gemisch (10:1) problemlos unter Bildung von flüchtigen Nebenprodukten abgespalten werden (Abb. 72).⁴⁹

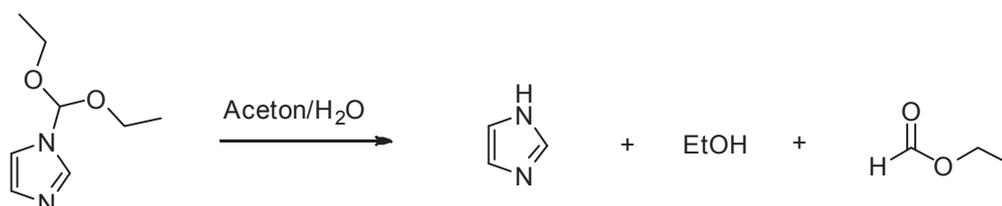


Abbildung 72: Entschützung von Diethoxymethylimidazol.

Die Liganden **16** und **17** unterscheiden sich in der Art der Verknüpfung ihrer Imidazolylsubstituenten an die Phosphoratome. Ausgehend von den entsprechenden geschützten Imidazolen konnten durch Lithiierung und nachfolgender Phosphanylierung mit 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan die jeweiligen Verbindungen isoliert werden. Da die

CH-Aciditäten der Imidazolylprotonen in der Reihenfolge 2 >> 5 > 4 abnimmt, kann die selektive Lithiierung bei **17** in 5-Position nicht ohne Blockierung der 2-Position erfolgen. Durch die Blockierung mit Alkyl- bzw. Aryl-Substituenten kann die 5-Position durch starke Basen selektiv metalliert werden. Während für die Metallierung in 2-Position die Basizität von *n*-BuLi ausreicht, ist für die Lithiierung in 4- bzw. 5-Position die Verwendung von *tert*-BuLi essentiell.

Nach der Lithiierung von 1-Diethoxymethyl-Imidazol und der Zugabe von Bis(dichlorophosphino)ethan entsteht ein farbloser Feststoff, der das gewünschte Produkt **16** und das aus der Reaktion entstehende Lithiumchlorid enthält. Um das Lithiumchlorid zu entfernen, wird die Reaktionslösung so lange mit wässriger Ammoniaklösung versetzt, bis sich der Niederschlag aufgelöst hat. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Chloroform oder Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernung der organischen Lösungsmittel werden die resultierenden hellgelben Öle in einem Aceton/Wasser Gemisch (10:1) aufgenommen und 72 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fallen die Liganden als farblose Feststoffe aus, die problemlos abgetrennt werden können.

Der Ligand **16** ist verglichen mit der entsprechenden N-methylierten Verbindung **15** mit einem $\log D_{7,4}$ -Wert von 0.19 deutlich lipophiler. Auch die Löslichkeit von **16** in protischen Lösungsmitteln wie Methanol und Wasser ist im Vergleich zu **15** deutlich schlechter. Dennoch beobachtet man nach mehreren Tagen, analog der N-methylierten Diphosphane, auch bei dem nicht N-alkylierten Liganden **16** die Zersetzung zu der Diphosphin- bzw. Diphosphonsäure.

Ein Grund für den positiven $\log D_{7,4}$ -Wert und die schlechte Löslichkeit in protischen Lösungsmitteln könnte die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den NH-Funktionen des Liganden und den Lösungsmittelmolekülen sein. Ein Hinweis dafür gibt auch das IR-Spektrum von **16**, das eine breite Bandengruppe im Bereich von 2500 bis 3100 cm^{-1} zeigt. Nach *Otting* ist diese Bandengruppe charakteristisch für die starke Assoziation der NH-Gruppen, die erst bei starker Verdünnung in Chloroform schwächer wird und erst dann eine Bande bei 3400 cm^{-1} für die freie NH-Funktion sichtbar wird.⁹⁸ Versuche die NH-Bande bei starker Verdünnung zu beobachten gelangen nicht, da die Verbindung **16** ausschließlich in Dimethylsulfoxid gut löslich ist, und dabei auch Wasserstoffbrücken ausgebildet werden, die ein breites Signal im charakteristischen Bereich zeigen. Im Gegensatz zu **16** ist der Ligand **17** gut in Methanol, aber schlecht in chlorierten Lösungsmitteln und Wasser löslich. Aufgrund der Isopropylgruppen und der Verknüpfung an 4-Position ist der Ligand **17** im Vergleich zu **15** und **16** deutlich lipophiler ($\log D_{7,4} = 0.85$).

Das ^1H -NMR-Spektrum von **17**, aufgenommen in Methanol- d_4 , zeigt neben dem Dublett und Septett der Isopropylgruppen bei 1.3 und 3.04 ppm mit Kopplungskonstanten von 7 Hz, im aromatischen Bereich das Signal des Imidazolylprotons bei 7.00 ppm. Die Brücke erscheint bei 2.03 ppm erneut als pseudo-Triplett (Abb. 73).

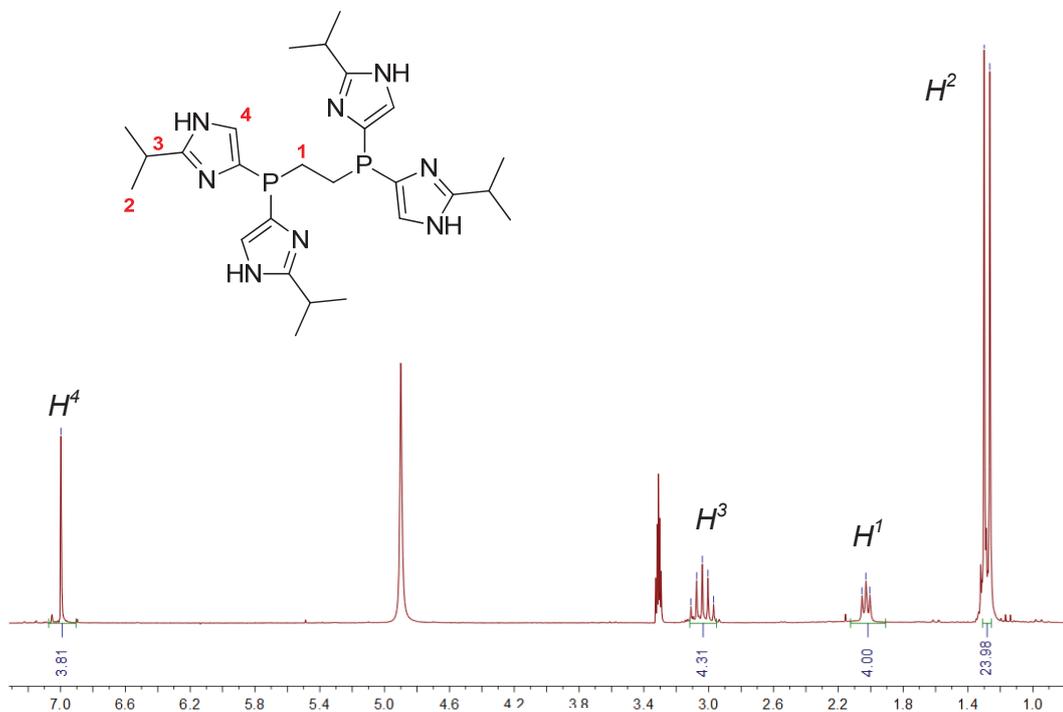


Abbildung 73: ^1H -NMR-Spektrum von **17** in Methanol- d_4 .

Das ^1H -NMR-Spektrum von **16**, aufgenommen in DMSO- d_6 , zeigt neben dem Signal der Protonen der Ethenbrücke bei 2.22 ppm aufgrund der Tautomerie nur ein Signal der beiden Imidazolylprotonen bei 7.17 ppm. Im EI-Massenspektrum von **16** zeigt sich der Molekülpeak bei $m/z = 358$ mit einer geringen Intensität von nur 0.4%. Zu erkennen sind Fragmentierungen, wobei der Ligand einen bzw. zwei Imidazolylsubstituenten abspaltet. Das Hauptfragment bei $m/z = 68$ mit einer relativen Intensität von 100% kann dem freien Imidazol zugeordnet werden.

5.4 Thiazolyl-substituierte Diphosphanliganden

Das nachfolgende Kapitel behandelt die Synthesen und Eigenschaften der Bis(thiazolylphosphan)-Liganden **18**, **19** und **23** und deren Strukturen (Abb. 74).

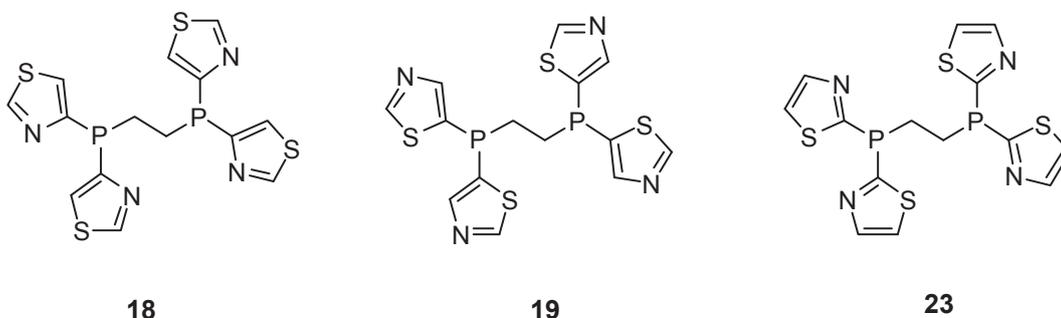


Abbildung 74: Strukturen der Liganden **18**, **19** und **23**.

5.4.1 Synthese und Eigenschaften

Die isomeren Thiazolyl-Liganden **18** und **19** konnten durch Metall-Halogen-Austauschreaktionen dargestellt werden. Ausgehend von 4- bzw. 5-Bromthiazol erfolgt die Synthese durch Zugabe von Ethylmagnesiumbromid und 1,2-Bis(dichlorphosphino)ethan in Dichlormethan bei 0°C (Abb. 75).

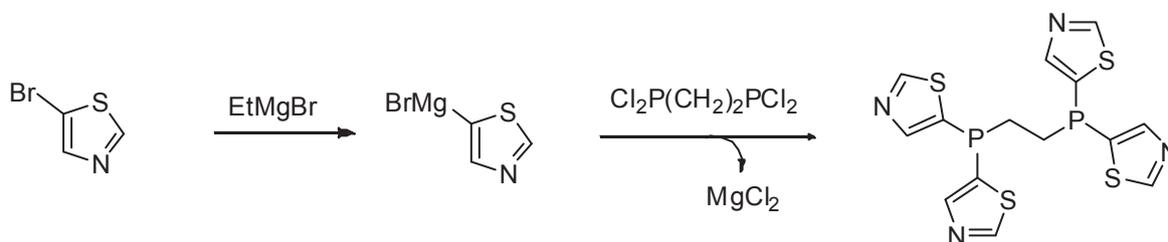


Abbildung 75: Reaktionsschema für den Liganden **19**.

Bei der Aufarbeitung der Reaktionslösungen stellt sich das Problem, die Produkte von dem aus der Reaktion ausfallenden Magnesiumsalz zu trennen. Durch gründliche Extraktion mit wässriger Ammoniaklösung und Wasser konnte zwar ein großer Teil der Magnesiumsalze entfernt werden, allerdings konnte der Ligand bei keinem Versuch als Reinstoff isoliert werden. Auch durch mehrmalige Extraktion konnte die Reinheit nicht erhöht werden. Wie schon bei anderen Ligandsynthesen beobachtet wurde, kann es auch hier möglich sein, dass die Stickstoffatome der Thiazolyl-Liganden mit dem Magnesium einen stabilen Komplex ausbilden und dies den Grund für die problematische Aufarbeitung darstellt. Erst durch intensives Rühren (72 h) in Wasser konnten die Liganden in guter Reinheit isoliert werden. Eine Vereinfachung der Aufarbeitung konnte

erreicht werden, indem man das Lösungsmittel von der Reaktionslösung entfernt und den Rückstand in mit Ammoniak gesättigtem Dichlormethan aufnimmt und 72 h bei Raumtemperatur rührt. Die dabei ausfallenden Magnesiumsalze können leicht abgetrennt werden und der Ligand kann durch Zugabe von Diethylether isoliert werden. Im Gegensatz zu **18** und **19** erfolgte die Synthese von **23** aufgrund der deutlich höheren CH-Acidität an der 2-Position durch Lithiierung von Thiazol und nachfolgender Phosphanylierung mit 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan.

Die Liganden **18**, **19** und **23** unterscheiden sich durch die Art der Verknüpfung der Thiazolylsubstituenten mit den Phosphoratomen und lösen sich alle in chlorierten Lösungsmitteln. Die Löslichkeit in Wasser ist hingegen deutlich schlechter. Während die Liganden **18** und **19** gegenüber protischen Lösungsmitteln stabil sind, beobachtet man bei dem über die 2-Position verknüpfte Ligand **23** die Zersetzung zur Diphosphonsäure und dem 2-Deuterothiazol.

Die $\log D_{7,4}$ -Werte von **18**, **19** und **23** zeigen, dass durch die unterschiedliche Verknüpfung der Heteroaromaten die Lipophilie der Liganden nur geringfügig variiert werden konnte (Tab. 18).

Tabelle 18: Experimentell ermittelte $\log D_{7,4}$ -Werte von **18, **19** und **23**.**

Ligand	Substituent	$\log D_{7,4}$
18	Thiazol-4-yl	0.61 ± 0.05
19	Thiazol-5-yl	0.97 ± 0.07
23	Thiazol-2-yl	0.73 ± 0.01

Die Unterscheidung der drei Regioisomere ist über NMR-spektroskopische Daten und andere gängige analytische Methoden problematisch. Durch den Vergleich der $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren konnte lediglich sichergestellt werden, dass drei unterschiedliche Verbindungen bei den Synthesen entstanden sind. Da die Differenz der phosphorchemischen Verschiebungen von **18** und **23** allerdings nur $\Delta\delta = 4$ ppm beträgt, konnte der Befund erst durch Hinzunahme der ^1H -NMR-Spektren bestätigt werden, da sich die Signale der Imidazolylprotonen deutlich unterscheiden (Tab. 19). Die Signallagen der Thiazolyl-Protonen (H^2), zwischen den beiden Heteroatomen bei **18** und **19** erscheinen im Vergleich zu den Thiazolyl-Protonen H^4 und H^5 von **23** aufgrund der hohen Abschirmung weiter tieffeldverschoben bei 8.99 und 8.93 ppm (Abb. 76).

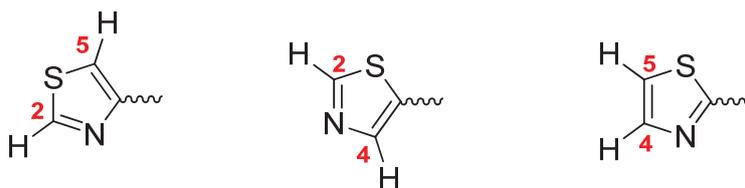


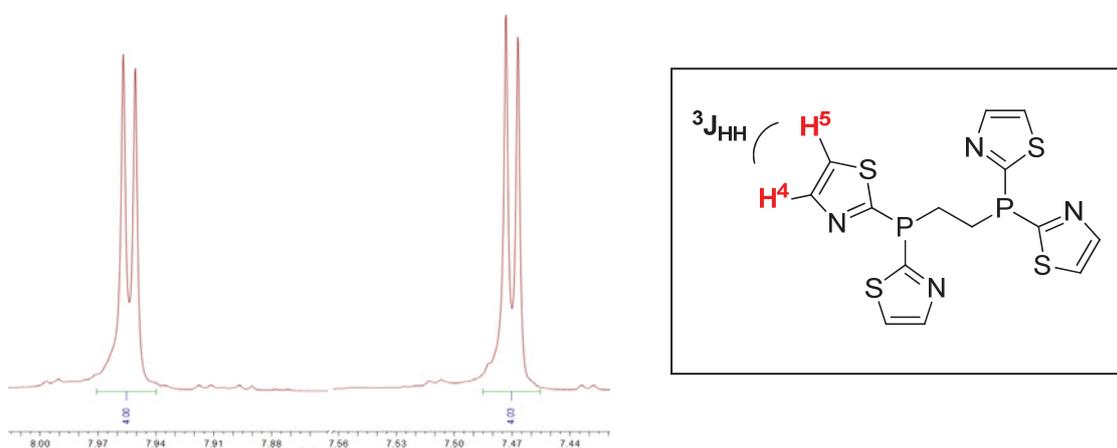
Abbildung 76: Thiazolyl-Protonen in den isomeren Bis(thiazolylphosphan)-Liganden.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob durch die gezielten Reaktionsführungen auch die drei gewünschten Regioisomere erhalten werden konnten. In der Literatur wird über Isomerisierungen solcher metallierter Thiazole im Laufe der Reaktion berichtet, so dass eine genaue Unterscheidung und Charakterisierung der Isomere wichtig ist.⁹⁹

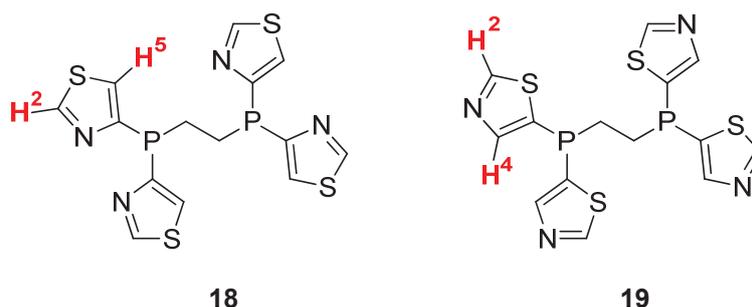
Tabelle 19: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ - und ^1H -NMR-Verschiebungen der Bis(thiazolylphosphan)-Liganden. ^{a)} CDCl_3 .

Position	Ligand	δ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	δ ^1H ($-(\text{CH}_2)_n-$)	δ ^1H (H_{th})
4-Thiazol	18 ^a	-19	2.64	7.43, 8.93
5-Thiazol	19 ^a	-52	2.15	8.02, 8.99
2-Thiazol	23 ^a	-23	2.73	7.52, 8.00

Einzig der Ligand mit der Verknüpfung über die 2-Position (**23**) kann anhand der Signalaufspaltung durch die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung der Imidazolylprotonen von den Liganden **18** und **19** sicher unterschieden werden (Abb. 77).

Abbildung 77: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **23** in CDCl_3 .

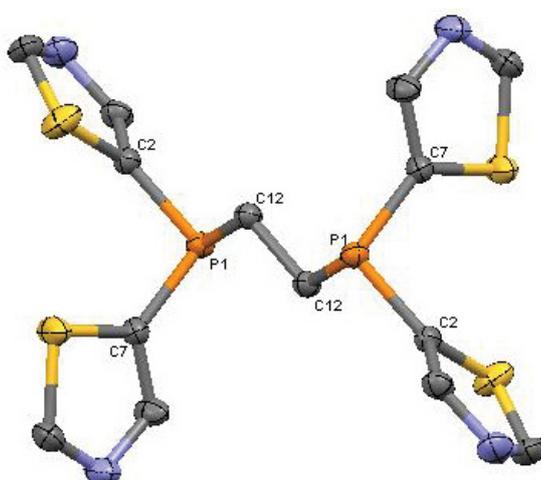
Dagegen ist eine Unterscheidung der beiden Regioisomere **18** und **19** anhand von NMR-Spektren nur schwer möglich (Abb. 78). Sowohl die Verbindung **18** als auch **19** zeigen aufgrund ihrer identischen Kopplungswege keine signifikanten Unterschiede in den NMR-Spektren.

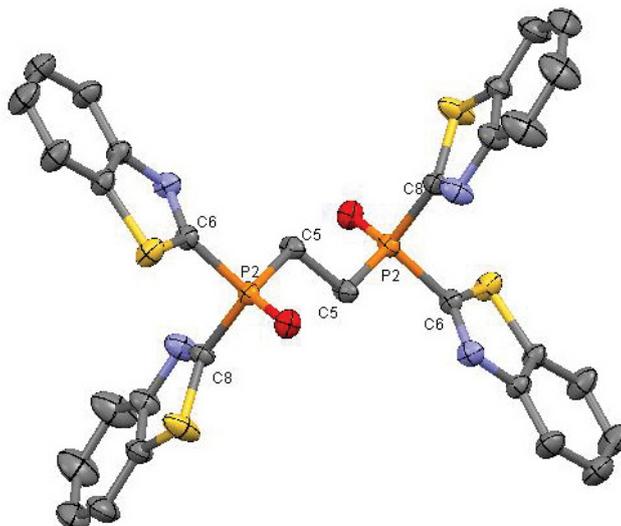
Abbildung 78: Identische Kopplungswege der Liganden **18** und **19**.

Eine endgültige Unterscheidung der drei Regioisomere **18**, **19** und **23** konnte durch die Bestimmung ihrer Festkörperstrukturen erfolgen.

5.4.2 Festkörperstrukturen von Bis(thiazolylphosphan)-Liganden

Bei der Diffusion von Cyclopentan in eine Lösung von **19** in Chloroform konnten farblose Kristalle erhalten und deren Festkörperstruktur bestimmt werden (Abb. 79). Desweiteren wurden auch Kristalle von dem Dioxid des Liganden **25** (**25-O₂**) erhalten. Die Festkörperstruktur von **25-O₂** wird im Folgenden mit der von **19** verglichen (Abb. 80). Die Daten der Strukturbestimmung von **23** lieferten bislang nur ein Modell der Struktur mit einem unzulänglichen R-Wert. Allerdings konnte die Topologie des Liganden bestätigt werden, so dass man sicher sagen kann, dass die Verknüpfung an der 2-Position erfolgt ist.

Abbildung 79: Struktur von **19** im Festkörper.

Abbildung 80: Struktur von 25-O₂ im Festkörper.

Die beiden Liganden **19** und **25-O₂** zeigen ebenso wie der benzenellierte Bis(imidazolylphosphan)-Ligand **24** eine antiperiplanare Anordnung der Phosphoratome im Festkörper mit einem Torsionswinkel von $\alpha(\text{PCCP}) = 180^\circ$.

Wie bei den korrespondierenden Bis(imidazolylphosphan)-Liganden **15** und **24** unterscheiden sich die Bindungslängen und -winkel der Thiazolyl-substituierten Liganden **19** und **25-O₂** nur geringfügig (Tab. 20).

Tabelle 20: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Liganden **19** und **25-O₂** im Vergleich.

Bindungslängen [Å]	19	25-O₂	
$d(\text{C}_{12} - \text{C}_{12})$	1.529(4)	$d(\text{C}_5 - \text{C}_{5'})$	1.533(4)
$d(\text{P}_1 - \text{C}_2)$	1.807(1)	$d(\text{P}_2 - \text{C}_5)$	1.801(9)
$d(\text{P}_1 - \text{C}_7)$	1.817(2)	$d(\text{P}_2 - \text{C}_6)$	1.801(6)
$d(\text{P}_1 - \text{C}_{12})$	1.848(1)	$d(\text{P}_2 - \text{C}_8)$	1.802(4)
Bindungswinkel [°]			
$\alpha(\text{P}_1 - \text{C}_{12} - \text{C}_{12'} - \text{P}_1)$	180.0(0)	$\alpha(\text{P}_2 - \text{C}_5 - \text{C}_{5'} - \text{P}_2')$	180.0(0)
$\alpha(\text{C}_2 - \text{P}_1 - \text{C}_7)$	103.6(5)	$\alpha(\text{C}_5 - \text{P}_2 - \text{C}_8)$	104.4(8)
$\alpha(\text{C}_2 - \text{P}_1 - \text{C}_{12})$	100.1(5)	$\alpha(\text{C}_6 - \text{P}_2 - \text{C}_5)$	104.5(6)
$\alpha(\text{C}_7 - \text{P}_1 - \text{C}_{12})$	100.5(9)	$\alpha(\text{C}_6 - \text{P}_2 - \text{C}_8)$	104.4(8)

Anhand der Festkörperstruktur von **19** und die Bestimmung der Topologie von **23** konnten zwei der drei Isomere sicher zugeordnet werden. Da sich die chemischen Verschiebungen in den ¹H- und ³¹P{¹H}-NMR-Spektren von **18** deutlich von denen der

anderen beiden unterscheiden, kann man davon ausgehen, dass durch gezielte Synthesen die drei gewünschten isomeren Bis(thiazolylphosphan)-Liganden dargestellt werden konnten.

5.5 Zusammenfassung aller Diphosphanliganden

Durch die Reaktion der jeweiligen Chlorphosphate mit den entsprechenden Nucleophilen konnten sieben neue Diphosphanliganden des Typs $RR'P(CH_2)_nPRR'$ mit heteroaromatischen Substituenten synthetisiert und vollständig charakterisiert werden.

Die chemischen Verschiebungen der $^{31}P\{^1H\}$ -NMR-Spektren sowie die Lage der Signale für die Protonen der Ethylen- bzw. Propylenbrücke in den einzelnen Liganden sind in Tabelle 21 zusammengefasst. Die Diphosphanliganden zeigen im $^{31}P\{^1H\}$ -NMR-Spektrum je nach Substitutionsmuster chemische Verschiebungen zwischen -15 und -73 ppm. Die Protonen der Ethylenbrücke erscheinen, mit Ausnahme von **21**, in einem Bereich von 2.1 bis 3.1 ppm als Pseudo-Triplett. Der Ligand **21**, besitzt jeweils ein stereogenes Zentrum an den Phosphoratomen, so dass die Diastereomere der *meso*- und *rac*-Form zwei komplexe Multipletts zeigen.

Tabelle 21: $^{31}P\{^1H\}$ - und 1H -NMR-Verschiebungen der Diphosphanliganden. ^{a)} $CDCl_3$, ^{b)} $MeOD-d_4$, ^{c)} $DMSO-d_6$.

Ligand	Substituent	$\delta^{31}P\{^1H\}$ [ppm]	δ^1H ($-(CH_2)_n$ -) [ppm]
15	1-Methylimidazol-2-yl	-54 ^b	2.62
20	1-Methylimidazol-2-yl	-59 ^b	1.63 ; 2.59
21	1-Methylimidazol-2-yl-phenyl	-33 ^a	2.08 / 2.35
22	1-Methylimidazol-5-yl ⁸⁹	-73 ^b	2.35
24	1-Methylbenzimidazol-2-yl	-45 ^a	3.07
16	Imidazol-2-yl	-50 ^c	2.20
17	2-Isopropylimidazol-4(5)-yl	-63 ^b	2.03
23	Thiazol-2-yl	-20 ^a	2.73
18	Thiazol-4-yl	-19 ^a	2.64
19	Thiazol-5-yl	-52 ^a	2.14
25	Benzothiazol-2-yl	-15 ^a	3.01

In der Reihe der N-Methylimidazol-2-yl-Substituenten zeigen der Ligand **15** und der um eine Methyleneneinheit verlängerte Ligand **20** nahezu gleiche Lagen in den 1H -NMR- und $^{31}P\{^1H\}$ -NMR-Spektren. Durch die Einführung von benzenellierten Heteroaromaten wie 1-

Methylbenzimidazol- sowie Benzothiazol-Substituenten wird in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren eine Verschiebung der Protonen der Ethylenbrücke zu tiefem Feld beobachtet. Bei den drei isomeren Thiazol-Liganden **18**, **19** und **23** verschiebt sich das Signal der Protonen der Ethylenbrücke im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in der Reihe 2- > 4- > 5-Position von 2.73 bis zu 2.14 ppm immer weiter zu hohem Feld. Des Weiteren beobachtet man bei **19** im Vergleich zu den anderen beiden Thiazolyl-Liganden **18** und **23** eine starke Änderung der Signallage im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum. Im Laufe der Synthesen wurde beobachtet, dass sich die Diphosphan-Liganden mit den über die 2-Position verknüpften Heteroaromaten, in protischen Lösungsmitteln langsam zu der Diphosphonsäure zersetzen. Dabei zeigen die N-methylierten Verbindungen **15** und **20** im Vergleich zu dem an den Imidazolylsubstituenten nicht N-alkylierten Liganden **16** und dem Thiazol-2-yl-Liganden **23** in Wasser die geringste Stabilität.

Allgemein konnte das Ligandsystem durch die Natur der Substituenten (Imidazolyl, Thiazolyl), die Variation der Position der jeweiligen Heteroaromaten an das Phosphoratom (2-, 4- oder 5-) und der Länge der Brücke ($-(\text{CH}_2)_n$; $n = 2, 3$) systematisch verändert werden. Die vielen Variationsmöglichkeiten ermöglichen einen Zugang für Liganden mit deutlich unterschiedlichen lipophilen Eigenschaften. Die $\log D_{7,4}$ -Werte reichen von -0.73 bis zu 1.65 (Abb. 81). Die $\log D_{7,4}$ -Werte der benzanellierten Liganden **24** und **25** konnten aufgrund der geringen Löslichkeit in Wasser und *n*-Octanol nicht bestimmt werden.

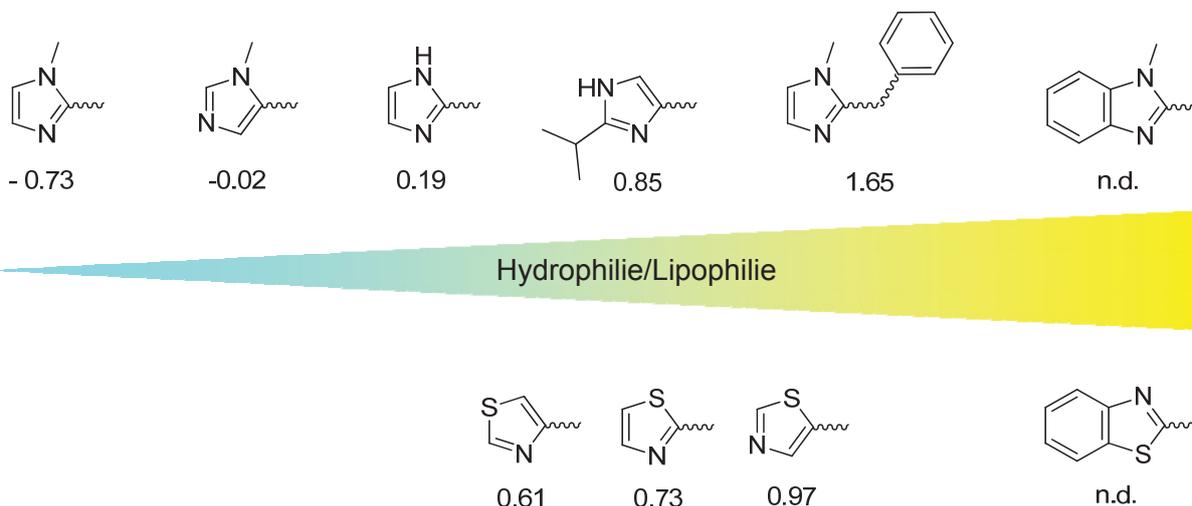


Abbildung 81: Experimentell ermittelte $\log D_{7,4}$ -Werte aller synthetisierten Diphosphanliganden 15-25.

Somit stellen Diphosphanliganden eine hervorragende Chelatligandenklasse dar, um die Balance zwischen den hydro- und lipophilen Eigenschaften zu synthetisierender Gold(I)-Komplexe genau einstellen zu können.

6. Gold(I)-Komplexe mit Diphosphanliganden

6.1 Synthese

Die synthetisierten Diphosphanliganden **15** - **25** werden durch Reaktion mit Tetrahydrothiophen-goldchlorid [(tth)AuCl] zu den entsprechenden Goldkomplexen umgesetzt. Abhängig von der stöchiometrisch eingesetzten Menge an [(tth)AuCl] können sowohl Komplexe der Zusammensetzung [(L)₂Au]Cl als auch (L)(AuCl)₂ synthetisiert werden (Abb. 82).

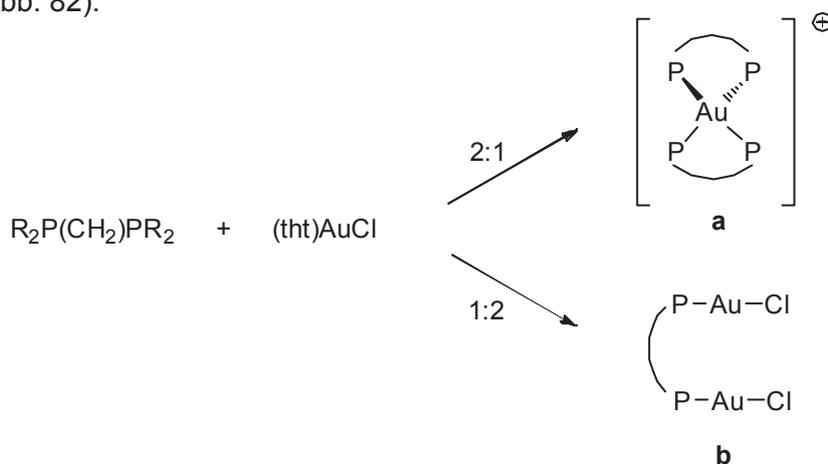


Abbildung 82: Synthese von Gold(I)-Komplexen der Zusammensetzung [(L)₂Au]Cl und (L)(AuCl)₂.

Dabei unterscheiden sich die Gold(I)-Komplexe anhand ihrer Koordinationsmuster. Während bei **a** das Goldatom tetraedrisch (KZ = 4) von zwei Diphosphanliganden umgeben ist, sind die beiden Goldatome bei **b** linear (KZ = 2) von einem Phosphor- und einem Chloratom koordiniert.

Für die Synthesen der Gold(I)-Komplexe konnte eine allgemeine Arbeitsvorschrift entwickelt werden. Unabhängig von dem resultierenden Koordinationsmuster wird der jeweilige Ligand je nach Löslichkeit in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und anschließend mit einer Lösung von [(tth)AuCl] in Dichlormethan versetzt. Abhängig von dem entsprechenden Liganden fällt der korrespondierende Gold(I)-Komplex entweder sofort als Feststoff aus der Reaktionslösung aus oder es bleibt eine klare Lösung zurück. Um den Goldkomplex aus der Lösung zu isolieren wird das Lösungsmittel auf 1/10 seines Volumens reduziert und das Produkt durch Zugabe von Diethylether ausgefällt. Der Feststoff wird abgetrennt und zur weiteren Reinigung nochmals mit Diethylether gewaschen.

6.2 Diphosphangold(I)-Komplexe des Typs $L(\text{AuCl})_2$

In dem folgenden Kapitel werden die zweikernigen Gold(I)-Komplexe des Typs $(L)(\text{AuCl})_2$ mit den zuvor diskutierten Liganden vorgestellt (Abb. 83). Die Gold(I)-Komplexe $(15)(\text{AuCl})_2$ und $(22)(\text{AuCl})_2$ stellen Regioisomere dar, bei denen die Heteroaromaten bei $(15)(\text{AuCl})_2$ über die 2-Position und bei $(22)(\text{AuCl})_2$ über die 5-Position an die Phosphoratome angeknüpft sind.

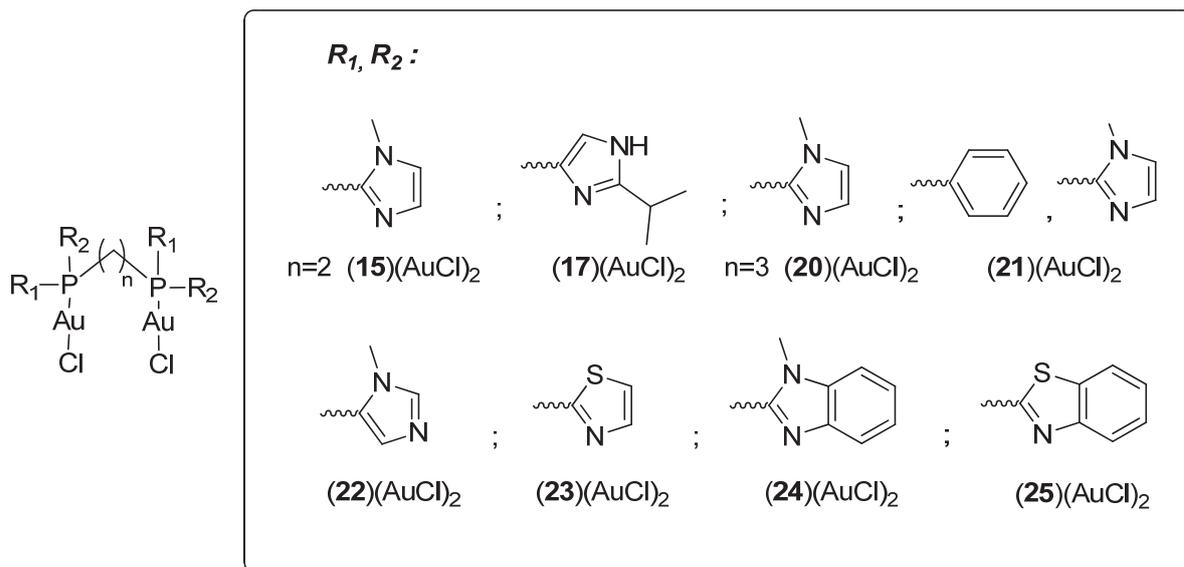


Abbildung 83: Diphosphan-Gold(I)komplexe des Typs $(L)(\text{AuCl})_2$.

6.2.1 Synthese und Charakterisierung

Die Komplexsynthesen werden, mit Ausnahme von $(16)(\text{AuCl})_2$ und $(17)(\text{AuCl})_2$, in Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Aufgrund der geringen Löslichkeit der Liganden **16** und **17** in chlorierten Lösungsmitteln werden die Gold(I)-Komplexe durch Umsetzung einer methanolischen Lösung der Liganden mit $[(\text{tht})\text{AuCl}]$ erhalten.

Bei der Darstellung der beiden isomeren Verbindungen $(15)(\text{AuCl})_2$ und $(22)(\text{AuCl})_2$ und der beiden Bis(thiazolylphosphan)gold(I)-Komplexe $(23)(\text{AuCl})_2$ und $(25)(\text{AuCl})_2$ tritt bereits nach Zugabe von $[(\text{tht})\text{AuCl}]$ ein farbloser Niederschlag auf, der direkt von der Reaktionslösung abgetrennt und anschließend getrocknet werden kann. Bei den Synthesen von $(17)(\text{AuCl})_2$, $(20)(\text{AuCl})_2$, $(21)(\text{AuCl})_2$ und $(24)(\text{AuCl})_2$ bildet sich im Laufe der Reaktion kein Niederschlag und eine klare Lösung bleibt zurück, aus der die Produkte mit Diethylether als beige Feststoffe ausgefällt werden konnten.

Anhand des MALDI-TOF-Spektrums des Gold(I)-Komplexes mit dem Liganden **16** wurde beobachtet, dass bei der Reaktion mit [(tth)AuCl] nicht der gewünschte linear koordinierte Komplex $(\mathbf{16})(\text{AuCl})_2$, sondern der korrespondierende vierfach koordinierte Goldkomplex $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$ entstanden ist. Unabhängig von der stöchiometrisch eingesetzten Menge an [(tth)AuCl] entsteht der tetraedrische Komplex $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$. Das MALDI-TOF-Spektrum zeigt neben dem Signal für den freien Liganden deutlich den Molekülpeak bei $m/z = 913$ der tetraedrischen Grundeinheit $[\text{L}_2\text{Au}]^+$ (Abb. 84).

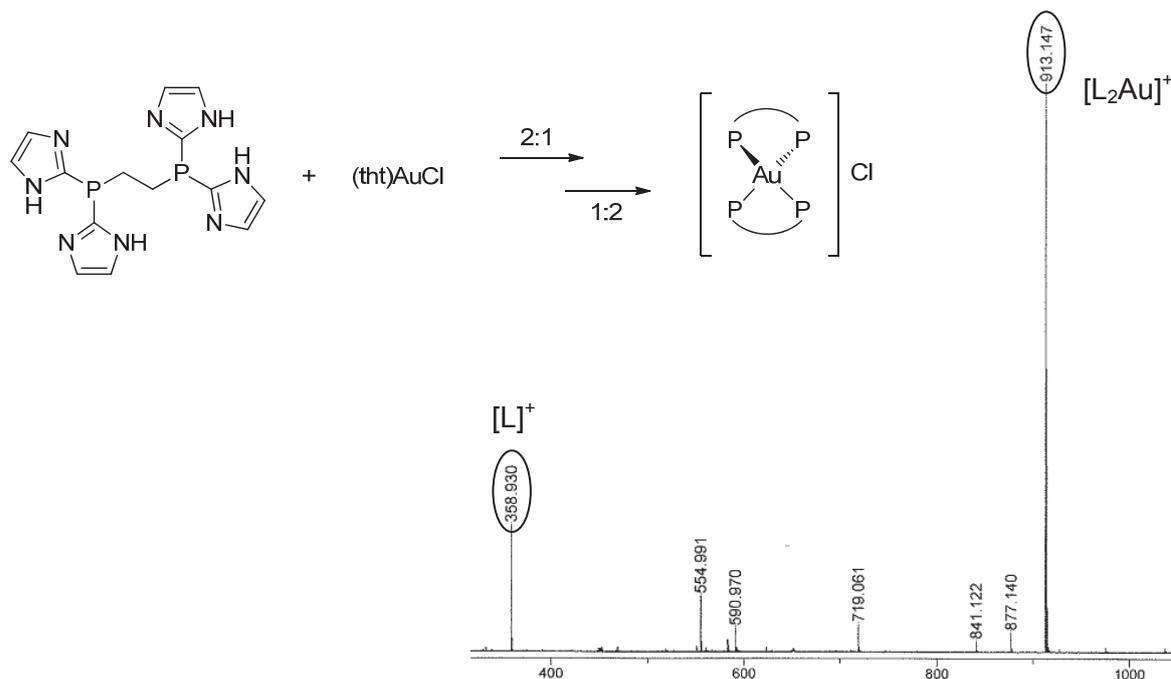


Abbildung 84: Synthese und MALDI-TOF-Spektrum von $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$.

Allgemein können in den MALDI-TOF-Spektren die Hauptsignale den linear koordinierten Goldkomplexen des Typs $(\text{L})(\text{AuCl})_2$ zugeordnet werden. In den Spektren von $(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2$ und $(\mathbf{24})(\text{AuCl})_2$ sind bei $m/z = 844$ ($(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2$) und 1043 ($(\mathbf{24})(\text{AuCl})_2$) ausschließlich die Signale der Komplexe zu beobachten, wobei jeweils ein Chlorid abgespalten ist.

Bei der Verbindung $(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$ ist neben dem Signal für den Komplex noch ein weiterer Peak bei $m/z = 625$ zu erkennen, welches dem $[\text{LAu}]^+$ -Fragment entspricht (Abb. 85a). Auch in dem Spektrum von $(\mathbf{21})(\text{AuCl})_2$ ist neben dem Peak für den Komplex ein weiteres Signal bei $m/z = 1705$ zu erkennen, dass dem Dimer $[(\text{LAu}_2\text{Cl}_2)_2 - \text{H}]^+$ zugeordnet werden kann (Abb. 85b).

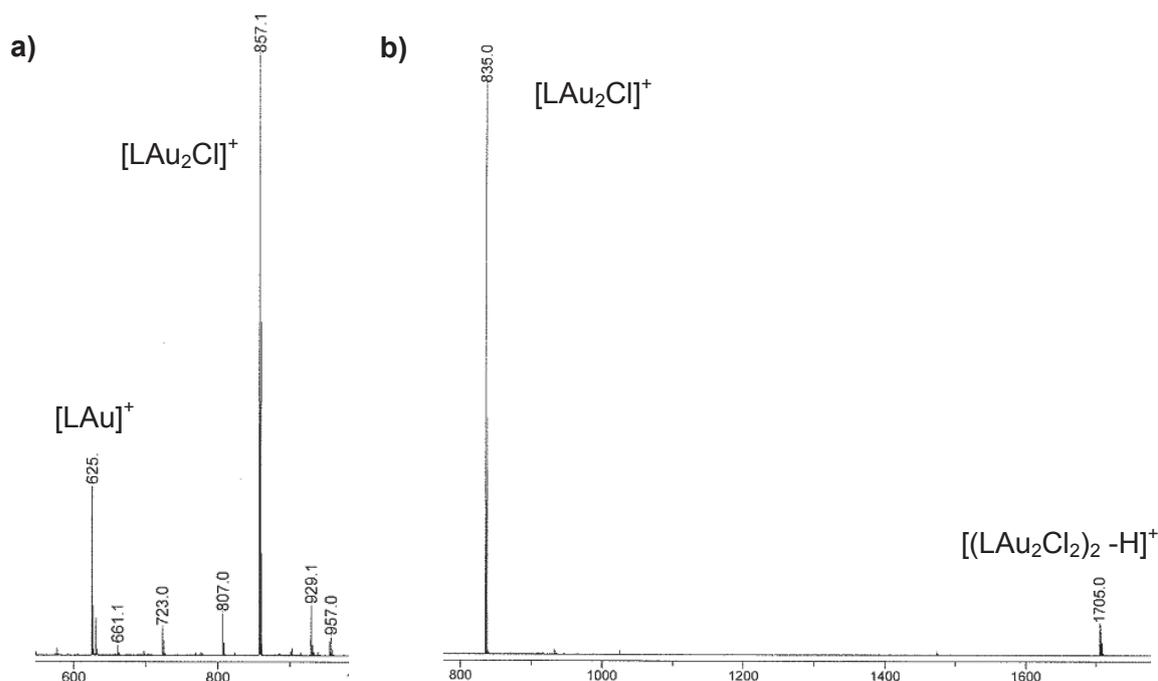


Abbildung 85: Ausschnitt aus dem MALDI-TOF-Spektrum von a) (20)(AuCl)₂ und b) (21)(AuCl)₂.

Die ³¹P{¹H}-NMR-Spektren der linear koordinierten Komplexe zeigen abhängig von ihren Liganden chemische Verschiebungen in einem Bereich von $\delta = 16$ bis -23 ppm. Verglichen mit den Signallagen der korrespondierenden freien Liganden weisen die Bis(imidazolylphosphan)-Komplexe eine Differenz ($\Delta\delta$) zwischen 40 und 50 ppm auf (Tab. 22).

Tabelle 22: Phosphorchemische Verschiebungen der Komplexe L(AuCl)₂ im Vergleich zu den entsprechenden Liganden und literaturbekannten Komplexen ^{a)} DMSO-d₆, ^{b)} MeOD-d₄, ^{c)} CDCl₃, ^{d)} DMF.

Substituent	Verbindung	δ_{Ligand}	δ_{Komplex}	$\Delta\delta_{\text{Komplex-Ligand}}$
1-Methylimidazol-2-yl	15	-54^b	-12^a	42
2-Isopropylimidazol-4(5)-yl	17	-63^b	-10^b	53
1-Methylimidazol-2-yl	20	-53^b	-10^a	43
1-Methylimidazol-2-yl-phenyl	21	-33^c	8^c	41
1-Methylimidazol-5-yl	22	-73^b	-23^a	50
1-Methylbenzimidazol-2-yl	24	-45^c	-6^c	39
Thiazol-2-yl	23	-20^a	10^a	30
Benzothiazol-2-yl	25	-15^a	16^a	31
Phenyl	dppp ¹⁰⁰	-19^c	26^c	45
Pyridin-4-yl	d4pyp ¹⁰¹	-15^d	30^d	45
Pyridin-2-yl	d2pypp ¹⁰¹	-16^b	29^c	45

Die Differenzen der chemischen Verschiebungen aller sechs Bis(imidazolylphosphan)gold(I)-Komplexe liegen mit Werten zwischen 40 und 50 ppm in einem ähnlichen Bereich wie die zweikernigen linearen Gold(I)-Komplexe mit den phenyl- oder pyridinyl-substituierten Diphosphanliganden von *Berners-Price*.^{100,101} Weiterhin ist zu beobachten, dass die Differenzen zwischen den phosphorchemischen Verschiebungen der elektronenreicheren Thiazolyl-substituierten Komplexen **(23)**(AuCl)₂ und **(25)**(AuCl)₂ und den freien Liganden, im Vergleich zu den Bis(imidazolylphosphan)gold(I)-Komplexen, mit $\Delta\delta \approx 30$ ppm kleiner sind.

In den ¹H-NMR-Spektren der Komplexe des Typs L(AuCl)₂ ist nach der Koordination von Gold an den Liganden für das Signal der Protonen für die Ethylenbrücke nicht mehr das zuvor beobachtete pseudo-Triplett (s. Abb. 64), sondern ein breites Signal zu erkennen. Als Beispiel ist in Abbildung 86 das ¹H-NMR-Spektrum von **(24)**(AuCl)₂ dargestellt. Neben dem Signal für die Protonen der Ethylenbrücke bei 3.67 ppm ist weiterhin das Signal für die N-Methylgruppe bei 4.14 ppm und im aromatischen Bereich die der Phenylprotonen zwischen 7.29 und 7.72 ppm zu beobachten.

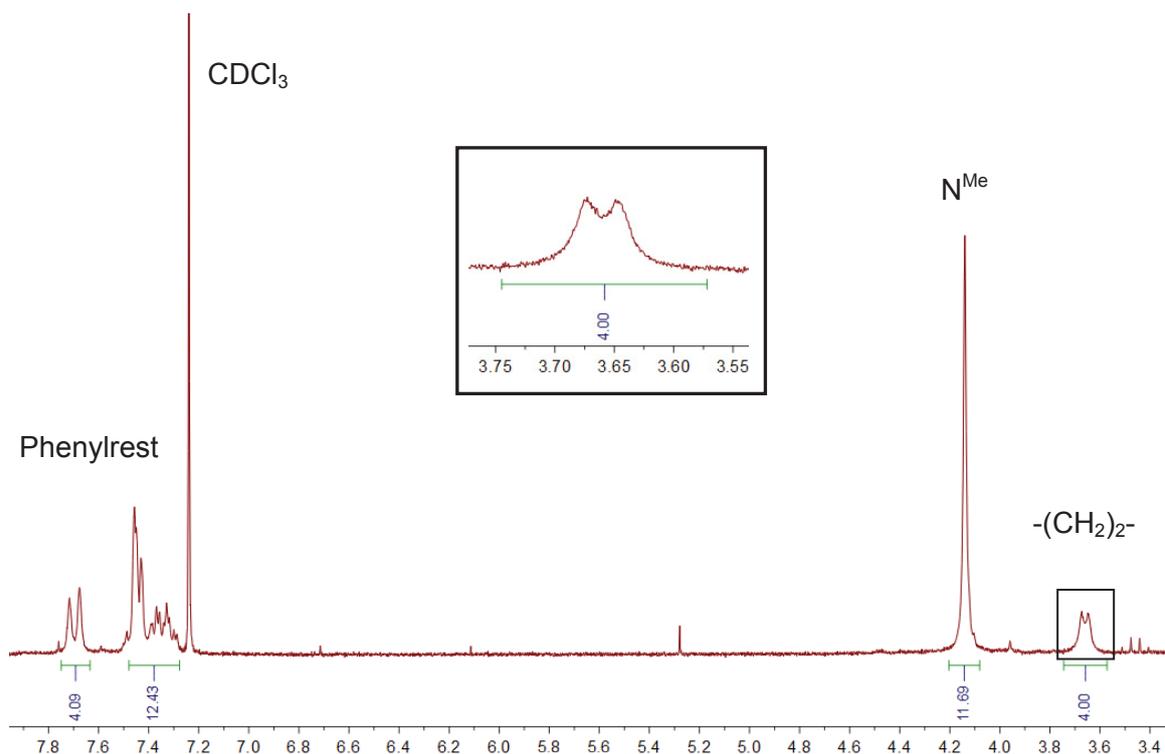


Abbildung 86: ¹H-NMR-Spektrum von **(24)**(AuCl)₂ in CDCl₃.

Vergleicht man die chemischen Verschiebungen in den ¹H-NMR-Spektren der linearen Gold(I)-Komplexe und der korrespondierenden freien Liganden, stellt man fest, dass durch die Koordination von Gold sowohl die Signale für die Protonen der Ethylen- bzw.

Propylenbrücke als auch die Signale der N-Methylgruppe an den Imidazolylsubstituenten zu tieferem Feld verschoben sind (Tab. 23).

Tabelle 23: ¹H-NMR-Vehiebungen der linear koordinierten Komplexe im Vergleich zu den jeweiligen Liganden. ^{a)} MeOD-d₄, ^{b)} DMSO-d₆, ^{c)} D₂O, ^{d)} CDCl₃.

Verbindung	$\delta_{\text{H}} (-(\text{CH}_2)_2^-)$	$\delta_{\text{H}} (-\text{NCH}_3)$
15^a (15)(AuCl) ₂ ^b	2.62 } $\Delta\delta=0.66$ 3.28 }	3.67 } $\Delta\delta=0.12$ 3.79 }
17^a (17)(AuCl) ₂ ^a	2.03 } $\Delta\delta=1.08$ 3.11 }	- -
20^a (20)(AuCl) ₂ ^b	1.63, 2.59 } $\Delta\delta=0.49$ 2.07, 3.08 }	3.57 } $\Delta\delta=0.16$ 3.73 }
21^d (21)(AuCl) ₂ ^d	2.08, 2.35 } $\Delta\delta=0.42$ 2.77 }	3.75 } $\Delta\delta=0.06$ 3.81 }
22^a (22)(AuCl) ₂ ^b	2.35 } $\Delta\delta=0.74$ 3.09 }	3.61 } $\Delta\delta=0.05$ 3.66 }
24^d (24)(AuCl) ₂ ^d	3.07 } $\Delta\delta=0.59$ 3.66 }	3.70 } $\Delta\delta=0.44$ 4.14 }
23^d (23)(AuCl) ₂ ^b	2.73 } $\Delta\delta=0.59$ 3.32 }	- -
25^d (25)(AuCl) ₂ ^b	3.01 } $\Delta\delta=0.42$ 3.43 }	- -
d2pype ^a (d2pype)(AuCl) ₂ ^d	2.44 } $\Delta\delta=0.71$ 3.15 }	- -
d3pype ^d (d3pype)(AuCl) ₂ ^d	2.16 } $\Delta\delta=1.05$ 3.21 }	- -

Dabei zeigen die Signale für die Protonen der Ethylen- bzw. Propylenbrücke in den Komplexen Differenzen von durchschnittlich $\delta = 0.6$ ppm gegenüber denen der entsprechenden freien Liganden. Dagegen zeigen die Signallagen der N-Methylgruppe nur geringe Verschiebungen zu tiefen Feld. Die Goldkomplexe mit den 2-, 3- und 4-pyridinylsubstituierten dppe-Derivaten von *Berners-Price* zeigen bei dem Vergleich der

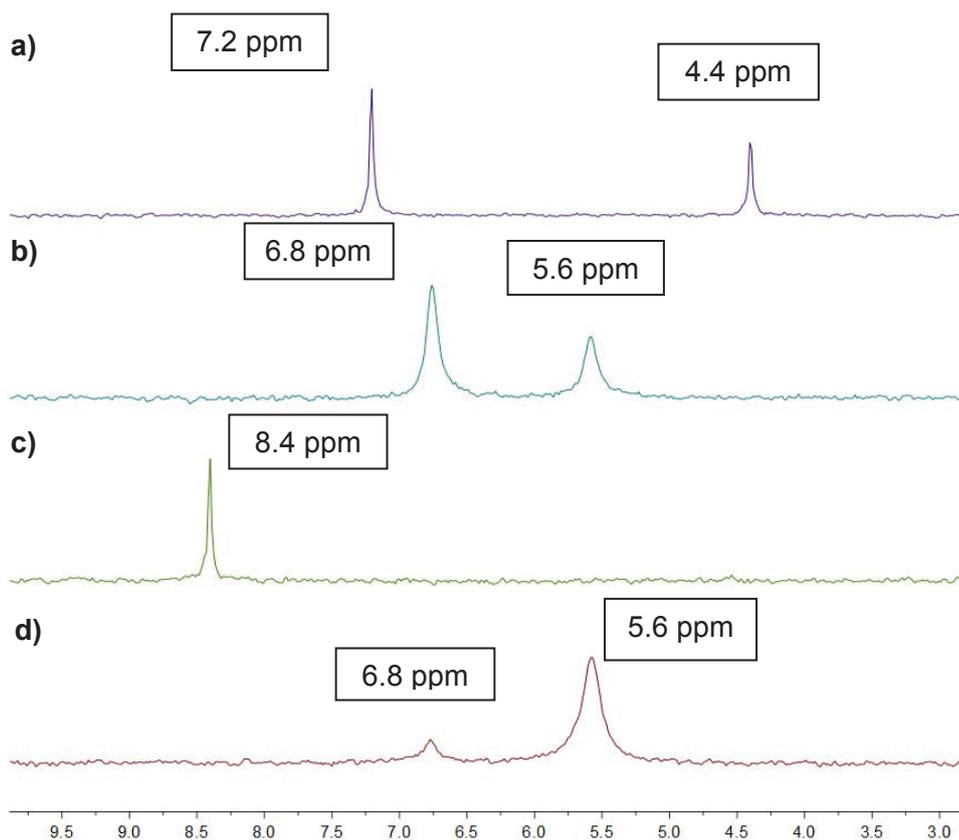


Abbildung 88: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von $(\mathbf{21})(\text{AuCl})_2$. a) Reaktionslösung in CH_2Cl_2 gemessen ohne Lock, b) isolierter Komplex $(\mathbf{21})(\text{AuCl})_2$ in DMSO-d_6 , c) $(\mathbf{21})(\text{AuCl})_2$ in CDCl_3 , d) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des in CDCl_3 unlöslichen Rückstands, gemessen in DMSO-d_6 .

Um die Konfigurationen und die dazugehörigen chemischen Verschiebungen der Stereoisomere zuordnen zu können, ist die Bestimmung der Festkörperstruktur unumgänglich. Durch Diffusionskristallisation mit Cyclopentan gelang es, Kristalle von dem in Chloroform löslichen Diastereomer zu erhalten und die Festkörperstruktur von *meso*- $(\mathbf{21})(\text{AuCl})_2$ zu bestimmen (Abb. 89).

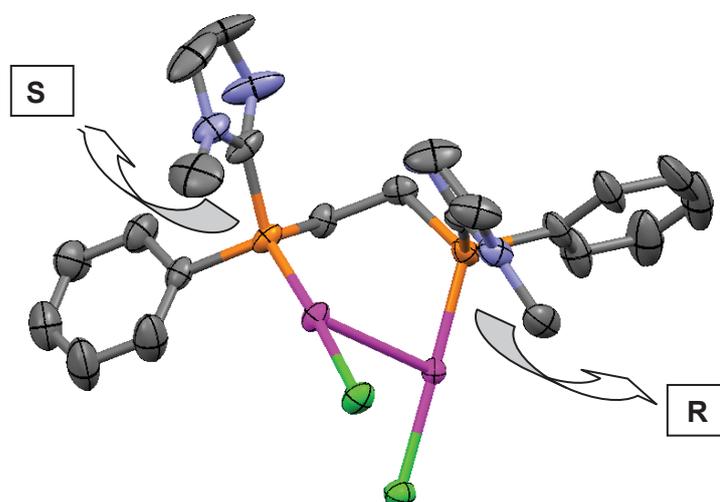


Abbildung 89: Struktur von *meso*- $(\mathbf{21})(\text{AuCl})_2$ im Festkörper.

Anhand der Festkörperstruktur konnte die Konfiguration des in Chloroform löslichen Diastereomers bestimmt werden. Sowohl die Imidazolylsubstituenten als auch die beiden Phenyl-Substituenten weisen dieselbe Orientierung auf, so dass hier die *meso*-Form des Komplexes (*meso*-**(21)**)(AuCl)₂ vorliegt. Durch die aus der Festkörperstruktur ermittelte Konfiguration können die zwei Signale in den ³¹P{¹H}-NMR-Spektren der *meso*- und *rac*-Form von **(21)**(AuCl)₂ zugeordnet werden (Tab. 24).

Tabelle 24: ³¹P{¹H}-NMR-Verschiebungen von *meso*-**(21)**(AuCl)₂ und *rac*-**(21)**(AuCl)₂.^a CDCl₃, ^b DMSO-d₆.

Verbindung	$\delta^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ [ppm]
<i>meso</i> - (21) (AuCl) ₂	8.4 ^a
<i>rac</i> - (21) (AuCl) ₂	5.6 ^b

Anhand der erhaltenen NMR-Spektren konnte bewiesen werden, dass die Diastereomere der *rac*- und der *meso*-Form aufgrund ihres unterschiedlichen Löslichkeitsverhaltens voneinander getrennt werden können (Abb. 90).

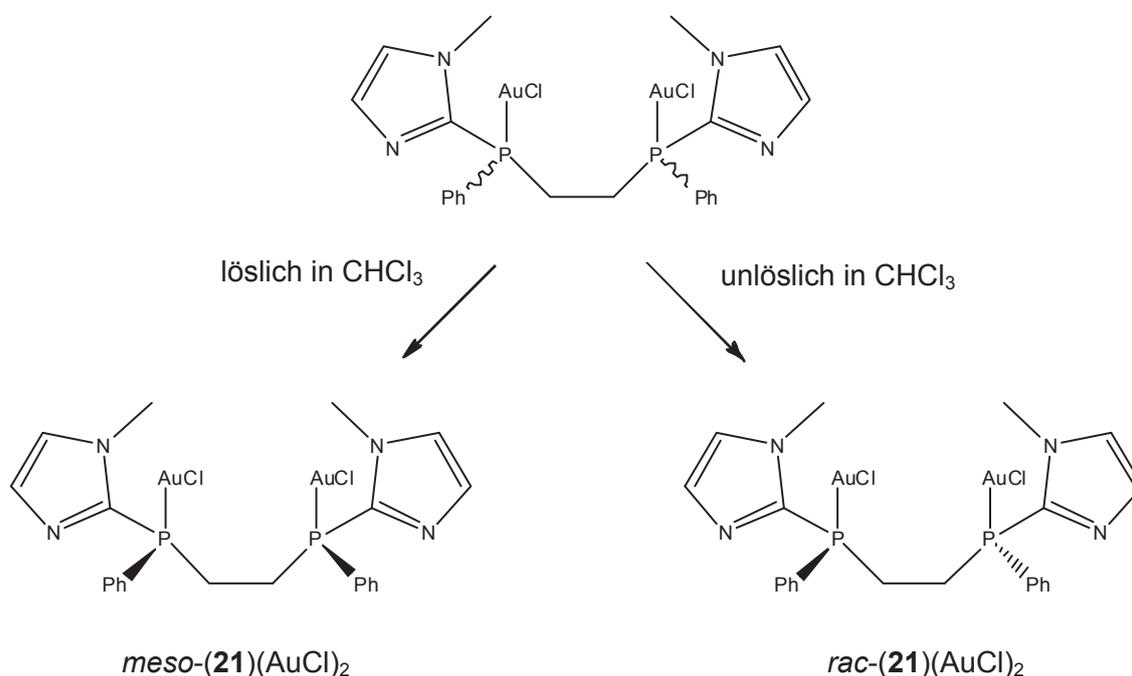


Abbildung 90: Trennung von *meso*-**(21)**(AuCl)₂ und *rac*-**(21)**(AuCl)₂ aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeit in CHCl₃.

6.2.3 Festkörperstrukturen der linearen Goldkomplexe (L)(AuCl)₂

Die Komplexe des Typs (L)(AuCl)₂ lassen sich leicht durch Diffusionskristallisation kristallisieren. Die Festkörperstruktur von *meso*-(**21**)(AuCl)₂ wurde bereits in Kapitel 6.2.2 vorgestellt.

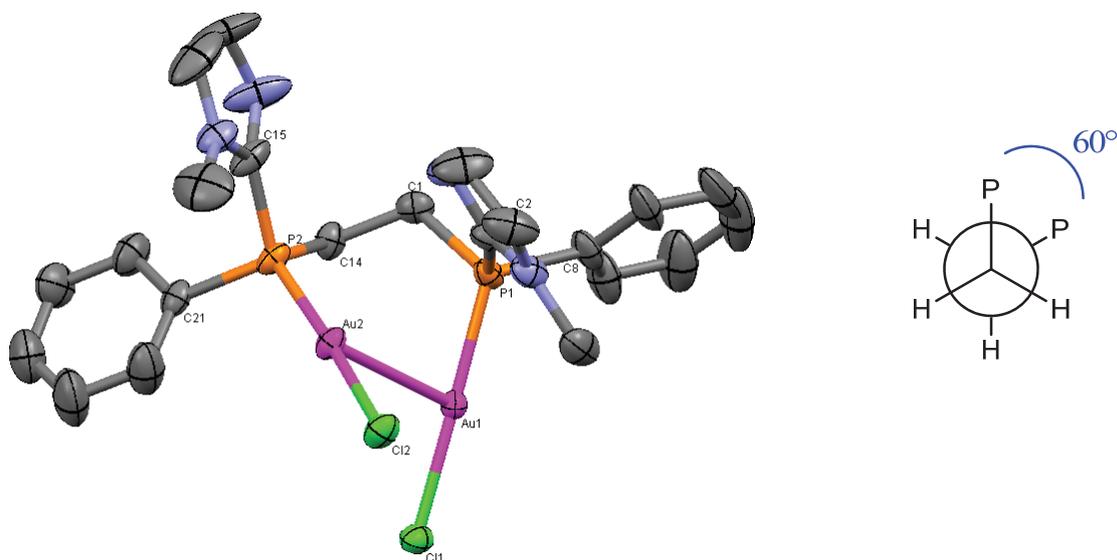
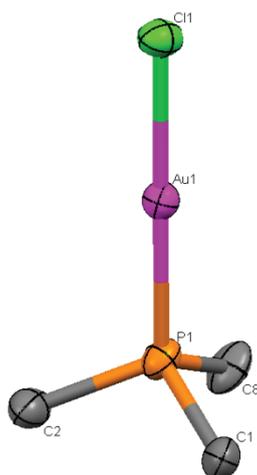


Abbildung 91: Struktur von *meso*-(**21**)(AuCl)₂ im Festkörper.

In der Festkörperstruktur von *meso*-(**21**)(AuCl)₂ ist eine synclinale Anordnung der Phosphoratome mit einem Torsionswinkel von $\alpha(\text{P-C-C-P}) = 64.1^\circ$ zu beobachten. Der Abstand zwischen den Goldatomen Au₁ und Au₂ liegt mit $d(\text{Au-Au}) = 3.122 \text{ \AA}$ in dem Bereich für starke aurophile Kontakte. Vergleichbare Systeme, bei denen aurophile Kontakte in verbrückten Goldkomplexen auftreten, zeigen $d(\text{Au-Au})$ -Abstände von 3.08 bis 3.28 \AA , so dass der experimentell ermittelte Wert von (**21**)(AuCl)₂ damit gut übereinstimmt.^{102,103,104,105} Die Goldatome sind mit Winkeln $\alpha(\text{P-Au-Cl})$ von 177° und 179° nahezu linear von jeweils einem Phosphor- und einem Chloratom umgeben.

Die beiden Phosphoratome sind in der Festkörperstruktur von (**21**)(AuCl)₂ verzerrt tetraedrisch von den umliegenden Atomen umgeben (Abb. 92).



Bindungswinkel [°]	
α (C ₁ -P ₁ -C ₂)	103.29
α (C ₁ -P ₁ -C ₈)	106.20
α (C ₂ -P ₁ -C ₈)	106.38
α (C ₁ -P ₁ -Au ₁)	113.13
α (C ₂ -P ₁ -Au ₁)	112.28
α (C ₈ -P ₁ -Au ₁)	114.83

Abbildung 92: Ausschnitt aus der Festkörperstruktur von **(21)**(AuCl)₂. Tetraedrische Umgebung des Phosphoratoms.

Für die verzerrt tetraedrische Umgebung des Phosphoratoms wurden Winkel mit Werten zwischen 104° und 114° beobachtet, die annähernd in dem Bereich des idealen Tetraederwinkels ($\alpha = 109.5^\circ$) liegen. Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Festkörperstruktur von **((21)(AuCl)₂)** sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

Des Weiteren konnten durch Diffusionskristallisation sowohl Kristalle von dem zweikernigen linearen N-methylierten Gold(I)-Komplex **(15)**(AuCl)₂ (Abb. 93), sowie von den benzanellierten Komplexen **(24)**(AuCl)₂ und **(25)**(AuCl)₂ (Abb. 94) erhalten werden, die sich in ihrer Struktur kaum unterscheiden.

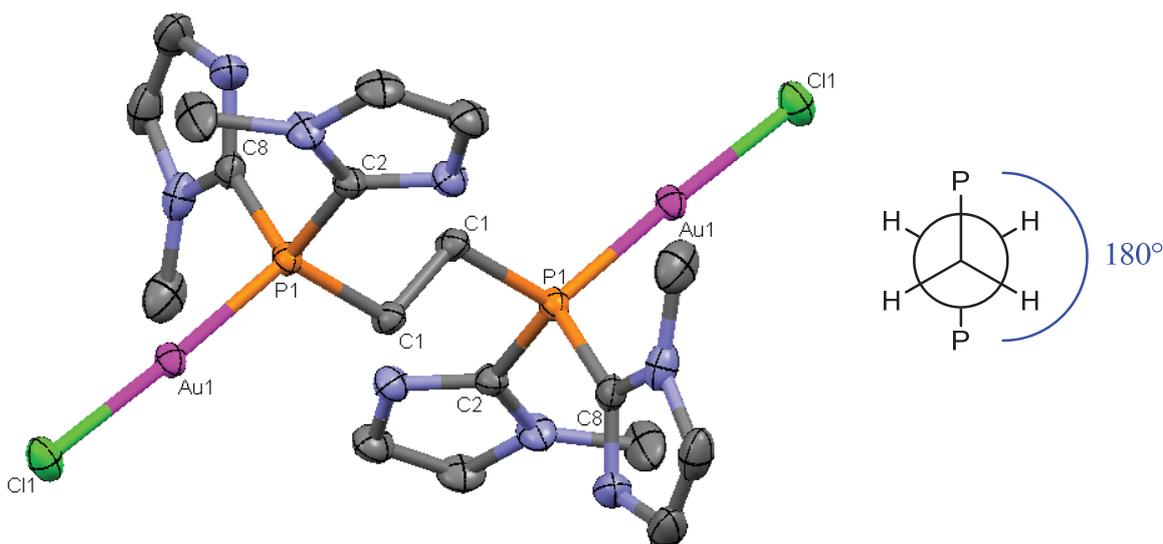


Abbildung 93: Struktur von **(15)**(AuCl)₂ im Festkörper.

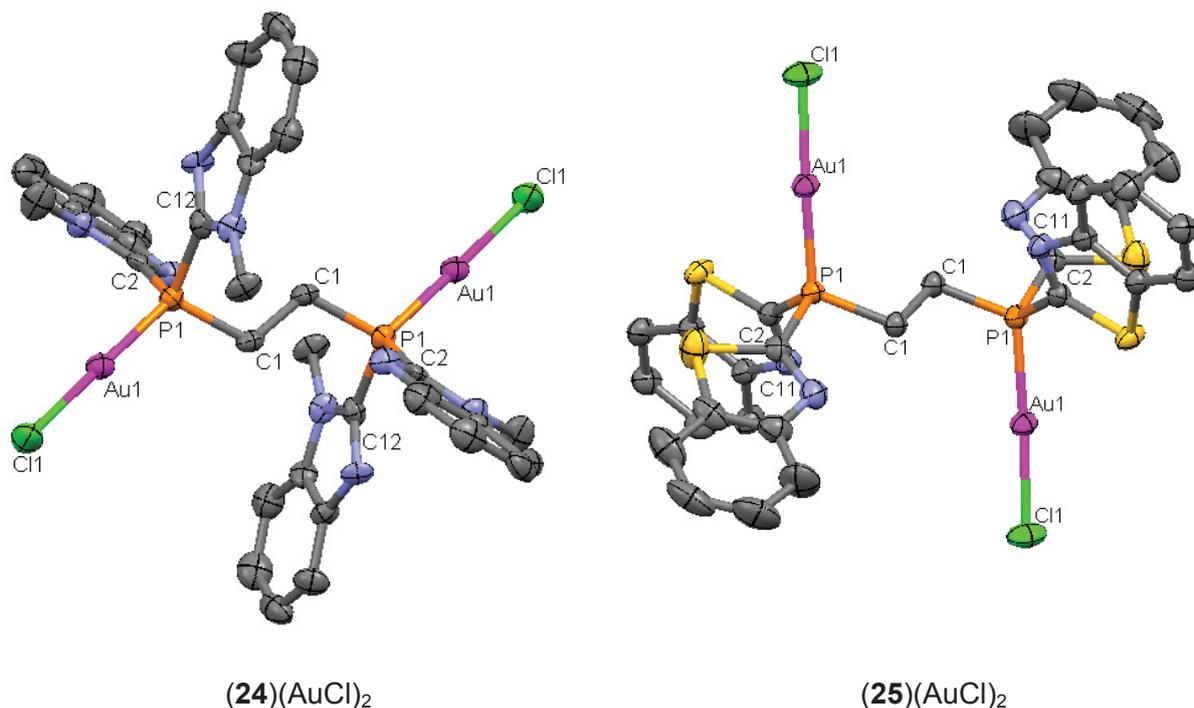


Abbildung 94: Struktur von **(24)**(AuCl)₂ und **(25)**(AuCl)₂ im Festkörper.

Im Gegensatz zu **(21)**(AuCl)₂ liegt bei den Komplexen **(15)**(AuCl)₂, **(24)**(AuCl)₂ und **(25)**(AuCl)₂ eine antiperiplanare Anordnung der Phosphoratome mit Torsionswinkeln $\alpha(\text{P-C-C-P}) = 180^\circ$ vor. Wie bei **(21)**(AuCl)₂ weisen die Goldatome mit Winkeln von 177° (**(15)**(AuCl)₂), 179° (**(24)**(AuCl)₂) und 174° (**(25)**(AuCl)₂) eine nahezu lineare Koordination auf. Die Bindungslängen $d(\text{Au-Cl})$ und $d(\text{Au-P})$ stimmen mit Beispielen aus der Literatur wie dem $(\text{dppe})(\text{AuCl})_2$ gut überein.¹⁰⁶ Im Vergleich zu den Bindungslängen der freien Liganden hat sich durch die Koordination von Gold die Bindungslänge der Kohlenstoffatome in dem Brückenelement $d(\text{C}_1\text{-C}_1)$ kaum verändert.

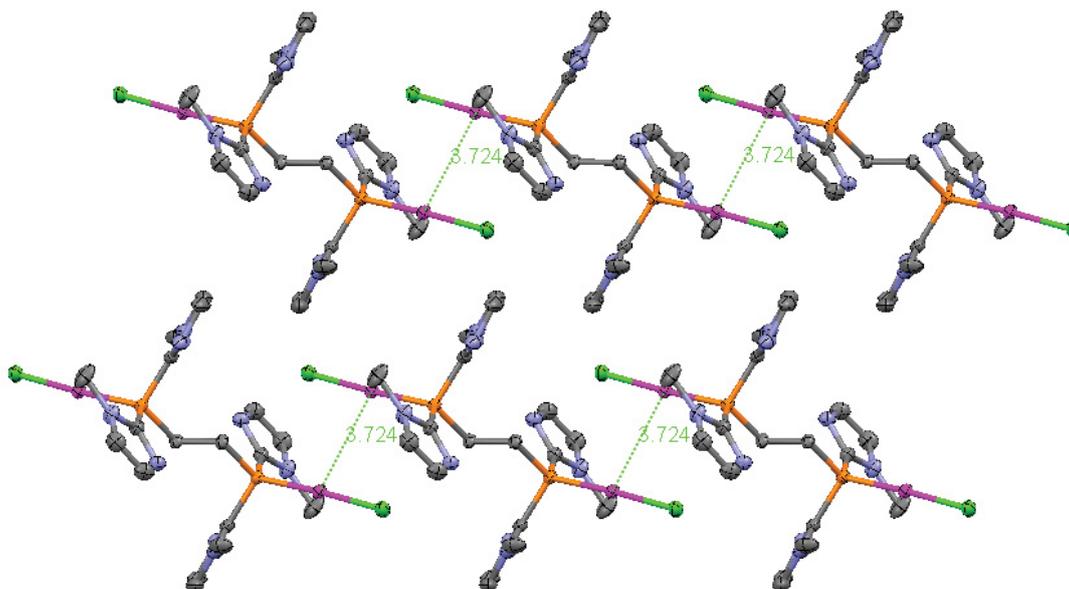
Analog zu der Festkörperstruktur von **(21)**(AuCl)₂ sind auch hier die Phosphoratome tetraedrisch umgeben und weisen nahezu identische Tetraederwinkel auf (Tab. 25 blauer Kasten). Die Bindungslängen und -winkel der linear koordinierten Gold(I)-Komplexe **(15)**(AuCl)₂, **(24)**(AuCl)₂ und **(25)**(AuCl)₂ sind in Tabelle 25 zusammengefasst und mit den Werten der entsprechenden freien Liganden, dem Komplex **(21)**(AuCl)₂ und der literaturbekannten Verbindung $(\text{dppe})(\text{AuCl})_2$ verglichen.¹⁰⁷ Dabei weisen die drei linearen Goldkomplexe annähernd gleiche Bindungslängen und -winkel im Vergleich zu $(\text{dppe})(\text{AuCl})_2$ auf. Weiterhin erkennt man, dass sich die strukturellen Parameter der freien Liganden, mit Ausnahme des Torsionswinkels von **15**, durch die Koordination von Gold nur geringfügig verändern.

Tabelle 25: Vergleich ausgewählter Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von (15)(AuCl)₂, (21)(AuCl)₂ (Mittelwerte), (24)(AuCl)₂ und (25)(AuCl)₂ im Vergleich mit (dppe)(AuCl)₂¹⁰⁷ und den jeweiligen Liganden.

Bindungslänge	15	24	(15) (AuCl) ₂	(21) (AuCl) ₂	(24) (AuCl) ₂	(25) (AuCl) ₂	(dppe) (AuCl) ₂
d(C ₁ – C ₁)	1.529	1.519	1.529	1.500	1.502	1.527	1.522
d(Au ₁ – Cl ₁)	-	-	2.285	2.298	2.277	2.278	2.282
d(Au ₁ – P ₁)	-	-	2.228	2.237	2.213	2.214	2.229
d(P ₁ – C ₁)	1.832	1.848	1.817	1.828	1.824	1.814	1.836
d(P ₁ – C ₂)	1.808	1.825	1.800	1.799	1.817	1.813	1.801
d(P ₁ – C _{8/11/12})	1.821	1.823	1.814	1.818	1.820	1.812	1.826
Bindungswinkel							
α (P ₁ -C ₁ -C ₁ -P ₁)	48.23	180	180	64.52	180	180	176.8
α (P ₁ -Au ₁ -Cl ₁)	-	-	177.03	177.86	178.64	174.05	176.65
α (P ₁ -C ₁ -C ₁)	113.22	116.21	113.42	116.53	114.09	111.46	110.5
α (C ₁ -P ₁ -C ₂)	99.1	98.78	104.19	102.80	103.19	103.86	105.1
α (C ₁ -P ₁ -C _{8/11/12})	102.49	100.16	106.46	105.23	104.34	102.00	108.7
α (C _{8/11/12} -P ₁ -C ₂)	99.3	97.77	104.11	105.23	102.53	102.35	103.8
α (C ₂ -P ₁ -Au ₁)	-	-	114.24	115.11	115.52	111.39	113.9
α (C _{8/11/12} -P ₁ -Au ₁)	-	-	110.53	112.64	116.86	118.94	110.8
α (C ₁ -P ₁ -Au ₁)	-	-	116.31	114.70	112.78	116.34	114.6

In der Kristallpackung von (15)(AuCl)₂ sind zwischen den monomeren Einheiten einzelner Moleküle aurophile Kontakte zu beobachten (Abb. 95). Wie zuvor erwähnt werden Abstände mit Werten von d(Au-Au) = 2.5 - 4 Å als aurophile Kontakte bezeichnet.⁵³ Bei dem Goldkomplex (15)(AuCl)₂ sind die Wechselwirkungen zwischen den Goldatomen zweier Einheiten mit Abständen von 3.724 Å daher als sehr schwach einzuordnen.

Bei den benzanellierten Diphosphan-Komplexen sind die Au-Au Abstände zwischen den monomeren Einheiten mit d(Au-Au) > 4 Å weitaus größer. Der Komplex mit dem über die 2-Position verknüpften Benzimidazol-Liganden zeigt dabei Abstände von d(Au-Au) = 4.197 Å, während der Komplex mit dem Benzthiazol-Liganden Abstände von 6.944 Å aufweist, so dass hier keine aurophilen Kontakte zwischen den Komplexen zu beobachten sind.

Abbildung 95: Ausschnitt aus der Kristallpackung von (15)(AuCl)₂.

6.2.4 Ligandenaustauschreaktionen mit Dithiocarbamaten

Analog zu den Goldkomplexen mit monodentaten Imidazolylphosphan-Liganden können die Chloridoliganden linearer Diphosphan-Goldkomplexe des Typs (L)(AuCl)₂ durch Umsetzung mit Dithiocarbamaten ausgetauscht werden.

Ein Dithiocarbamat-Ligand kann aufgrund seiner zwei Schwefelatome sowohl als monodentater als auch als bidentater Ligand fungieren. So kann neben der Koordination zweier Dithiocarbamat-Liganden über jeweils ein Schwefelatom auch eine verbrückte Koordination zwischen den beiden Goldatomen auftreten (Abb. 96).



Abbildung 96: Mögliche Koordinationsmodi von Dithiocarbamatliganden.

In der Literatur sind nur wenige Beispiele von Festkörperstrukturen bekannt, in denen der Dithiocarbamatligand monodentat gebunden ist. *Wijnhoven* berichtete 1972 als erster über die Festkörperstruktur von [Au(S₂CNEt₂)(PR₃)], in der das Dithiocarbamat mit nur einem Schwefelatom an das Goldatom bindet.¹⁰⁸ Einige Jahre später konnten *Jones et al.*

ausgehend von zweikernigen Goldchloridokomplexen durch Reaktion mit einem *N,N*-dialkyldithiocarbamat die entsprechenden Dithiocarbamatogoldkomplexe isolieren, bei denen jeweils ein Dithiocarbamat an einem der beiden Goldatome monodentat koordiniert ist (Abb. 97).¹⁰⁹

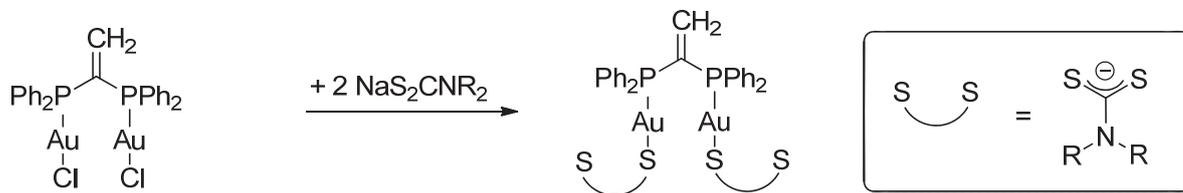


Abbildung 97: Dithiocarbamat als monodentater Ligand.

Dagegen existieren eine Reihe von Beispielen, bei denen der Dithiocarbamatligand als verbrückt bidentater Ligand zwischen zwei Goldatomen fungiert.^{110,111} Die Strukturen solcher kationischer Dithiocarbamato-gold(I)-Komplexe ähneln den im folgenden Kapitel vorgestellten tetraedrischen Gold(I)-Komplexen wie z.B. $[\text{Au}(\text{dppe})_2]^+$ und stellen somit ebenfalls lipophile delokalisierte Kationen dar (Abb. 98).



Abbildung 98: Vergleich der delokalisierten lipophilen Kationen. L_2AuCl (links), $[\text{Au}_2(\text{S}_2\text{CNR}_2)(\text{P-P})]$ (rechts).

Ausgehend von dem Gold(I)-Komplex (**15**)(AuCl)₂ erfolgt der Ligandenaustausch in Methanol durch Zugabe der stöchiometrisch doppelten Menge Natriumdimethyldithiocarbamat. Bereits nach Zugabe des Dithiocarbamats entsteht eine leuchtend gelbe Lösung. Um das entstandene Natriumchlorid vom Produkt abzutrennen, entfernt man das Lösungsmittel und der gelbe ölige Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser mehrmals extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der resultierende gelbe Feststoff (**15**)(Au₂S₂CNMe₂) getrocknet. Bedingt durch den Austausch der Liganden zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von (**15**)(Au₂S₂CNMe₂) neben den bekannten Signalen der Protonen für die Ethylenbrücke bei 3.06 ppm, der Imidazolylprotonen bei 7.11 und 7.17 ppm und der Methylgruppe der Imidazolylsubstituenten bei 3.92 ppm ein neues Signal bei 3.44 ppm für die beiden Methylgruppen des neu eingeführten Dithiocarbamatliganden (Abb. 99). Aufgrund der stöchiometrisch doppelten eingesetzten Menge an Dithiocarbamat erwartet man nach Integration der Signale für die jeweiligen Methylgruppen zwei nahezu gleich große Peakflächen. Allerdings beobachtet man in dem ¹H-NMR-Spektrum ein Verhältnis

von 1:2, was darauf schließen lässt, dass ein Dithiocarbamatligand bidentat mit jeweils einem Schwefelatom an ein Goldatom koordiniert.

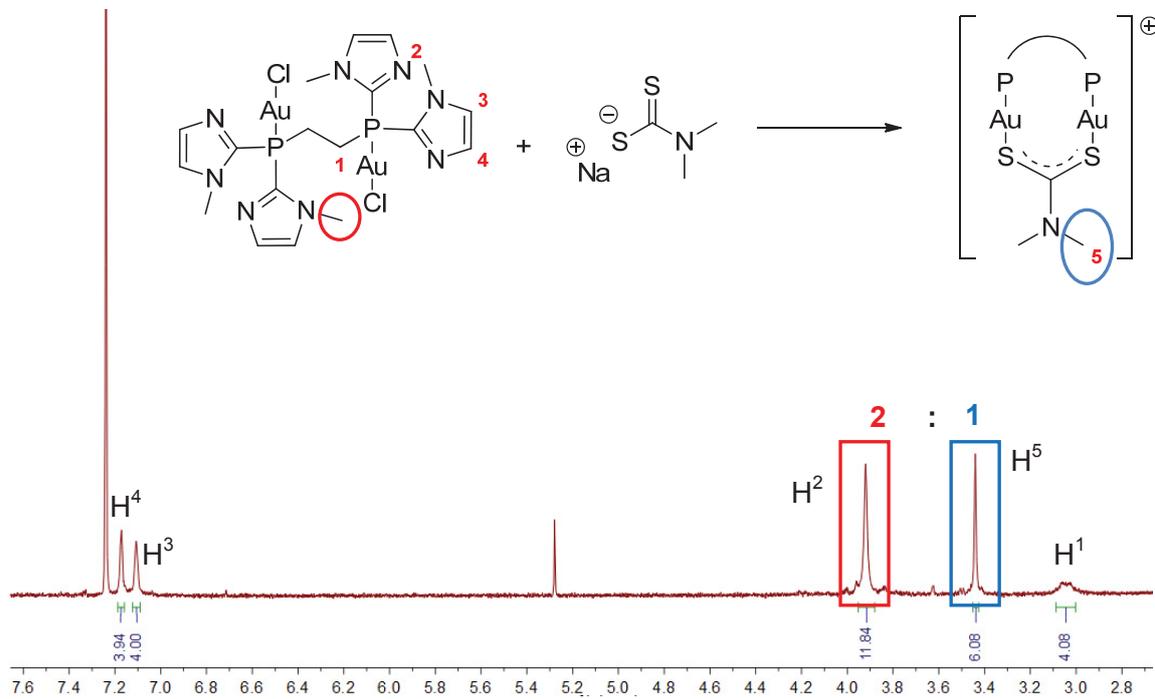


Abbildung 99: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(15)(\text{Au}_2\text{S}_2\text{CNMe}_2)$ in CDCl_3 .

Neben dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigt auch das MALDI-TOF-Spektrum das Auftreten einer verbrückten Spezies. Das Hauptfragment bei $m/z = 928$ zeigt den Komplex $(15)(\text{Au}_2\text{S}_2\text{CNMe}_2)$ bei dem beide Chloratome durch einen Dithiocarbamatligand ausgetauscht wurden (Abb. 100).

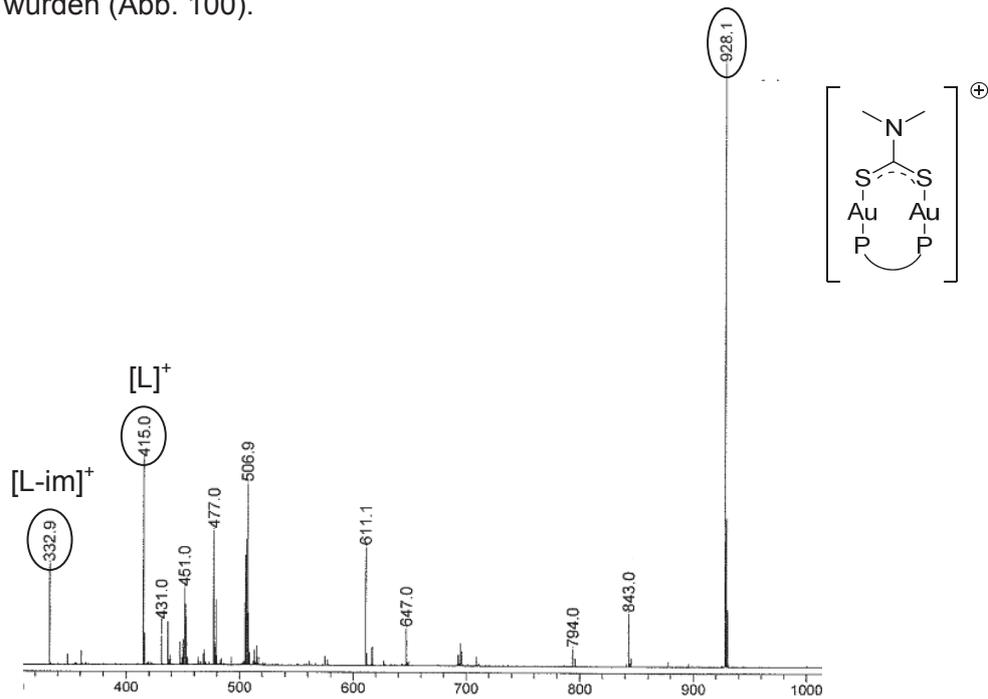


Abbildung 100: MALDI-TOF-Spektrum von $(15)(\text{Au}_2\text{S}_2\text{CNMe}_2)$.

Der Dithiocarbamat-Ligand fungiert mit seinen beiden Schwefelatomen als verbrückender Ligand zwischen den beiden Goldatomen und es resultiert ein Komplex mit der Formel $[\text{Au}_2(\mu\text{-S}_2\text{CNMe}_2)(\mu\text{-dimpe}^{\text{NMe}})]^+$. Weiterhin beobachtet man neben dem Molekülpeak auch Fragmente mit deutlich geringeren Intensitäten, die dem freien Liganden **15** zuzuordnen sind.

6.3 Diphosphangold(I)-Komplexe des Typs $[(\text{L})_2\text{Au}]\text{Cl}$

Analog zu den Synthesen der linearen Gold(I)-Komplexe konnten auch tetraedrisch koordinierte Komplexe des Typs $[(\text{L})_2\text{Au}]\text{Cl}$ synthetisiert werden (Abb. 101). Im nachfolgenden Kapitel werden die Synthesen und Strukturen dieser vierfach koordinierten Komplexe beschrieben und mit ihren korrespondierenden linearen Gold(I)-Komplexen $\text{L}(\text{AuCl})_2$ verglichen.

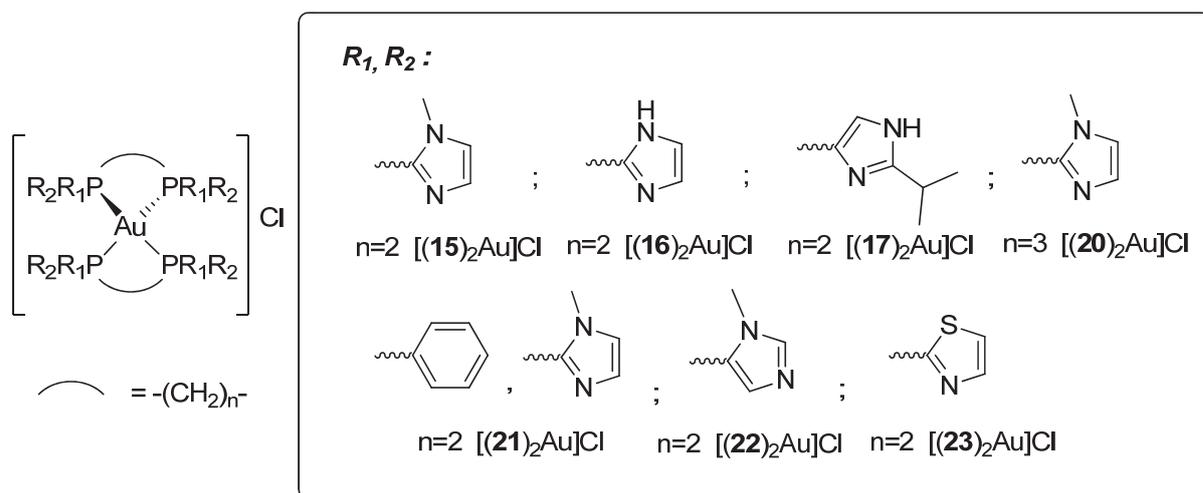


Abbildung 101: Gold(I)-Komplexe des Typs $[(\text{L})_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit Diphosphanliganden.

6.3.1 Synthese und Charakterisierung

Die vierfach koordinierten Gold(I)-Komplexe konnten analog zu den korrespondierenden linearen Komplexen des Typs $(\text{L})(\text{AuCl})_2$ durch Reaktion von $[(\text{tht})\text{Au}]\text{Cl}$ mit den entsprechenden Liganden in Dichlormethan oder Methanol dargestellt und durch Zugabe von Diethylether isoliert werden.

Anhand der MALDI-TOF-Spektren können die unterschiedlich koordinierten Komplexe $(\text{L})(\text{AuCl})_2$ und $[(\text{L})_2\text{Au}]\text{Cl}$ gut unterschieden werden. Die jeweiligen Komplexe stellen jeweils die Hauptsignale in den Spektren dar. Ein Beispiel ist in Abbildung 102 gezeigt. In

den Spektren der tetraedrisch koordinierten Goldkomplexe sind neben dem Hauptpeak oft noch zwei weitere Peaks zu erkennen, welche dem entsprechenden Liganden und dem $[\text{LAu}]^+$ -Fragment zugeordnet werden können.

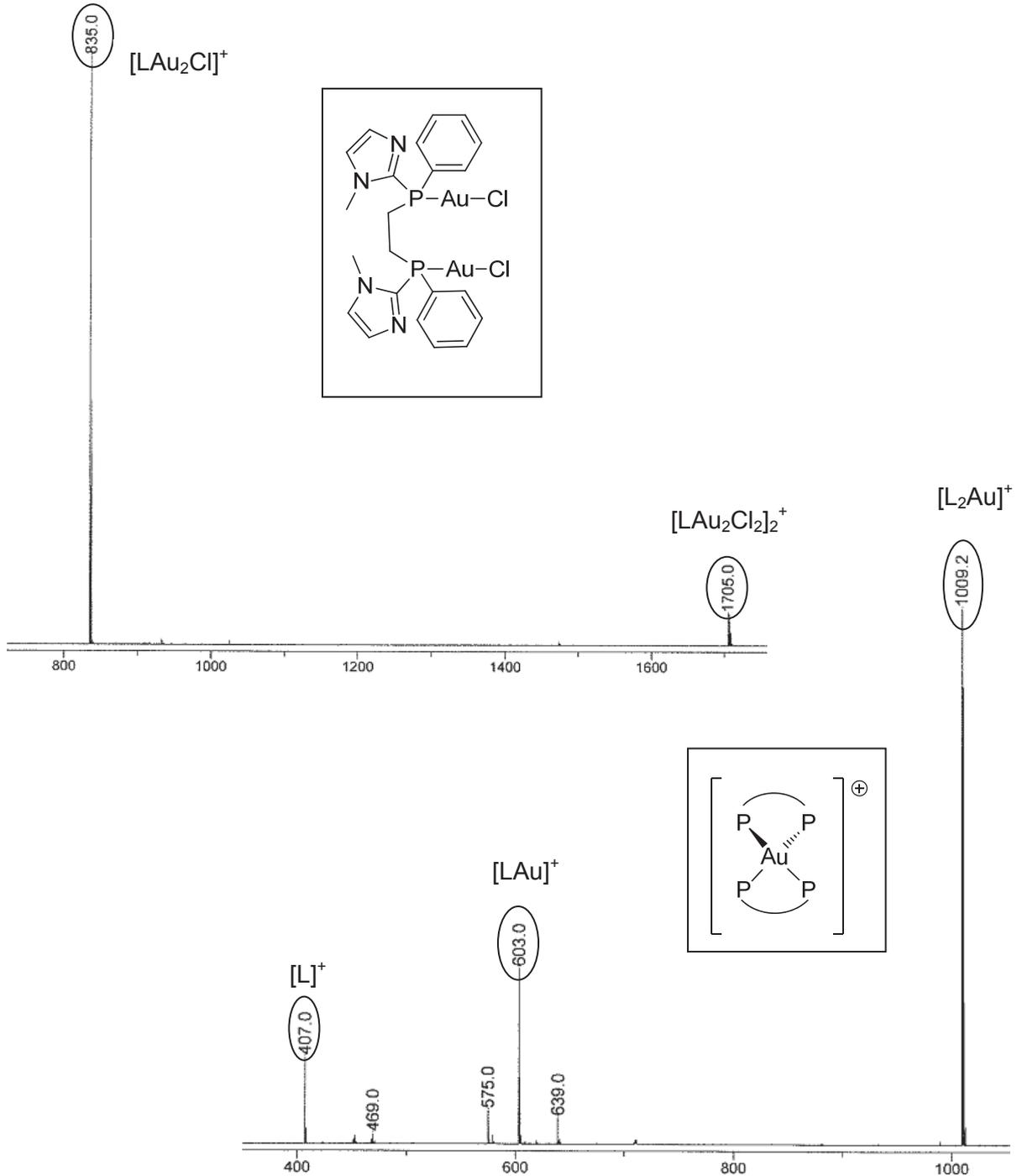


Abbildung 102: MALDI-TOF-Spektrum $(21)(\text{AuCl})_2$ und $[(21)_2\text{Au}]\text{Cl}$.

Interessant ist das MALDI-TOF-Spektrum von $[(22)_2\text{Au}]\text{Cl}$. In dem Spektrum sind drei unterschiedliche Spezies zu beobachten. Neben dem freien Liganden bei $m/z = 415$, sind

drei verschiedene stöchiometrische Zusammensetzungen des Goldkomplexes bei $m/z = 647$ $[\text{LAuCl}]^+$, 843 $[\text{LAu}_2\text{Cl}]^+$ und 1025 $[\text{L}_2\text{Au}]^+$ zu finden (Abb. 103).

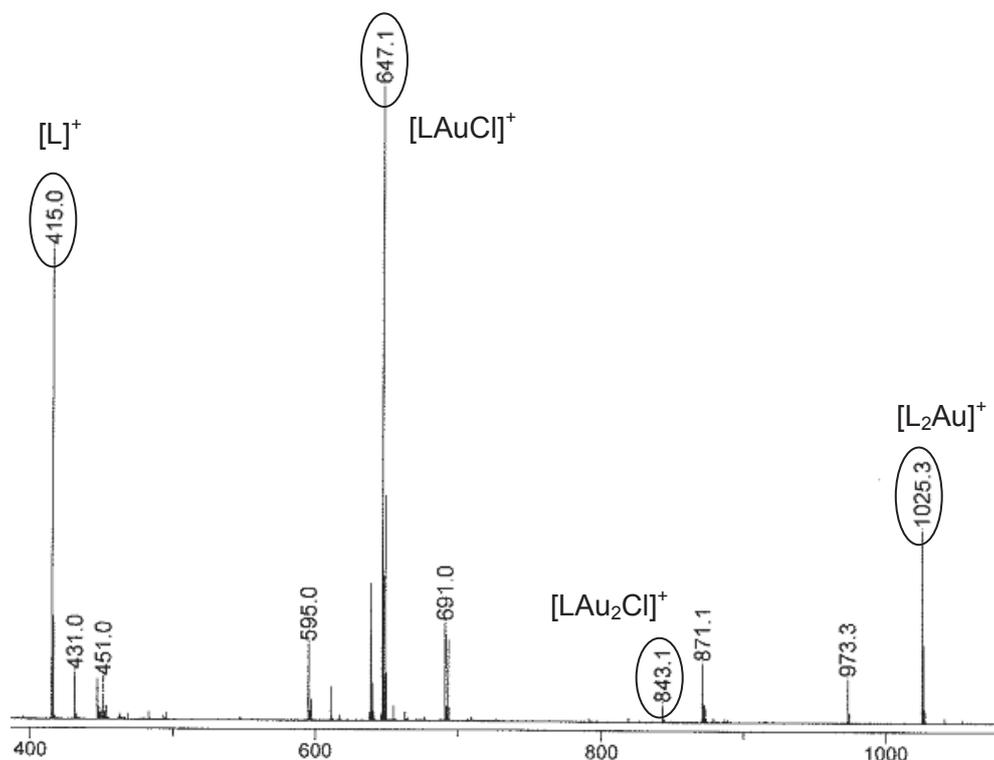


Abbildung 103: MALDI-TOF-Spektrum von $[(22)_2\text{Au}]\text{Cl}$.

Die vierfach koordinierten Goldkomplexe zeigen, analog zu den linear koordinierten Komplexen, scharfe Signale in den $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren. Abhängig von dem Substitutionsmuster der Goldverbindungen zeigen sich große Unterschiede in den Differenzen der phosphorchemischen Verschiebungen zwischen den linear und tetraedrisch koordinierten Komplexen $(\text{L})(\text{AuCl})_2$ und $[(\text{L})_2\text{Au}]\text{Cl}$. Jedoch weisen auch einige Komplexe unabhängig von dem jeweiligen Koordinationsmuster nahezu gleiche phosphorchemische Verschiebungen auf, so dass anhand von $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren keine eindeutige Unterscheidung möglich ist. Dabei zeigen die unterschiedlich koordinierten Komplexe mit den Liganden **15** und **21** mit einer Differenz von $\Delta\delta \approx 4$ ppm annähernd gleiche phosphorchemische Verschiebungen, wohingegen die Komplexe mit den Liganden **17** und **20** deutliche Unterschiede mit Differenzen von $\Delta\delta = 16$ und 27 ppm aufweisen (Tab. 26).

Tabelle 26: Phosphorchemische Verschiebungen der Komplexe L(AuCl)₂ und [(L)₂Au]Cl im Vergleich zu den jeweiligen Liganden. ^a DMSO-d₆, ^b MeOD-d₄, ^c CDCl₃, ^d D₂O, ^e DMF.

Verbindung	δ_{Ligand}	$\delta_{\text{Komplex(KZ=4)}}$	$\delta_{\text{Komplex(KZ=2)}}$	$\Delta\delta_{(\text{KZ=2})-(\text{KZ=4})}$
15	-54 ^b	-17 ^a	-12 ^a	5
16	-50 ^a	-18 ^c	-	-
17	-63 ^b	-26 ^b	-10 ^b	16
20	-53 ^b	-37 ^a	-10 ^a	27
21	-33 ^c	5 ^c	8 ^c	3
22	-73 ^b	-31 ^a	-23 ^a	8
23	-20 ^c	3 ^c	10 ^a	7
dppe	-13 ^c	21 ^c	32 ^c	11
d4pype	-15 ^e	21 ^b	30 ^e	9
dppp	-19 ^c	-3 ^c	26 ^c	29

Vergleicht man die phosphorchemischen Verschiebungen literaturbekannter linearer und tetraedrischer Komplexe von *Berners-Price* miteinander, weisen diese ebenfalls große Unterschiede in Abhängigkeit ihrer Substitutionsmuster auf.^{100,101} Dabei zeigt der Komplex [Au(dppe)₂]Cl und der 4-pyridinylsubstituierte Goldkomplex [Au(d4pype)₂]Cl im Vergleich zu den entsprechenden linearen Komplexen Differenzen von $\Delta\delta \approx 10$ ppm.¹⁰¹ Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen der synthetisierten Komplexe der Liganden **22** und **23** überein. Dagegen unterscheidet sich die phosphorchemische Verschiebung der unterschiedlich koordinierten Gold(I)-Komplexe [Au(dppp)₂]Cl und (dppp)(AuCl)₂ mit den um eine Methyleneinheit verlängerten Liganden mit $\Delta\delta = 29$ ppm, analog der entsprechenden Bis(imidazolylphosphan)-Goldkomplexe [(**20**)₂Au]Cl und (**20**)(AuCl)₂, deutlich mehr.

Analog der ³¹P{¹H}-NMR-Spektren sind in den ¹H-NMR-Spektren ebenfalls Unterschiede in den chemischen Verschiebungen zwischen den unterschiedlich koordinierten Goldkomplexen zu erkennen. Die Signale für die Protonen der Ethylen- bzw. Propylenbrücke in den Komplexen [(L)₂Au]Cl sind wie bei den Komplexen des Typs (L)(AuCl)₂ gegenüber den freien Liganden zu tiefem Feld verschoben. Allerdings ist die Differenz gegenüber den Liganden mit durchschnittlich $\Delta\delta = 0.3$ ppm deutlich kleiner als bei den korrespondierenden linearen Komplexen, welche durchschnittlich eine Differenz von $\Delta\delta = 0.6$ ppm zeigen (Tab. 27).

Tabelle 27: ¹H-NMR-Verschiebungen der tetraedrischen Komplexe [(L)₂Au]Cl im Vergleich zu den entsprechenden Liganden. ^a MeOD-d₄, ^b DMSO-d₆, ^c D₂O, ^d CDCl₃, ^e DMF.

Verbindung	$\bar{\delta}_H$ (-(CH ₂) _n -)	$\Delta\bar{\delta}$ (-(CH ₂) _n -)	$\bar{\delta}_H$ (-NCH ₃)
15^a	2.62	-	3.67
(15)(AuCl) ₂ ^b	3.28	0.66	3.79
[(15) ₂ Au]Cl ^a	3.02	0.4	3.44
16^b	2.20	-	-
[(16) ₂ Au]Cl ^d	2.84	0.46	-
17^a	2.03	-	-
(17)(AuCl) ₂ ^a	3.11	1.08	-
[(17) ₂ Au]Cl ^a	2.52	0.49	-
20^a	1.63, 2.59	-	3.57
(20)(AuCl) ₂ ^b	2.07, 3.08	0.49	3.73
[(20) ₂ Au]Cl ^b	1.78, 2.77	0.18	3.57
21^d	2.08, 2.35	-	3.75
(21)(AuCl) ₂ ^d	2.77	0.42	3.81
[(21) ₂ Au]Cl ^c	2.58	0.23	3.05
22^a	2.35	-	3.61
(22)(AuCl) ₂ ^b	3.09	0.74	3.66
[(22) ₂ Au]Cl ^b	2.59	0.24	3.15
23^d	2.73	-	-
(23)(AuCl) ₂ ^b	3.32	0.59	-
[(23) ₂ Au]Cl ^d	3.09	0.36	-
d4pype ^d	2.12	-	-
(d4pype)(AuCl) ₂ ^e	3.45	1.33	-
(d4pype) ₂ AuCl ^a	2.91	0.79	-

Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen der 2-, 3- und 4-pyridinylsubstituierten Goldkomplexe von *Berners-Price*.¹⁰¹ Auch hier wird bei den vierfach koordinierten Komplexen eine kleinere Differenz im Vergleich zu den linearen Komplexen beobachtet.

Des Weiteren lassen sich Unterschiede in den chemischen Verschiebungen der N-Methylgruppe an den Imidazoly substituenten in den verschiedenen koordinierten

Komplexen feststellen. Im Gegensatz zu den linear koordinierten Goldkomplexen, bei denen das Signal der N-Methylgruppe gegenüber den freien Liganden leicht tieffeldverschoben erscheint, zeigt das Signal in den Komplexen des Typs $[(L)_2Au]Cl$, mit Ausnahme von $[(\mathbf{20})_2Au]Cl$, eine Verschiebung zu hohem Feld.

Anhand der gesammelten Ergebnisse konnten die unterschiedlich koordinierten Komplexe $[(L)(AuCl)_2]$ und $[(L)_2Au]Cl$ mittels gängiger analytischer Methoden unterschieden werden. Anhand von MALDI-TOF-Spektren konnten sowohl die vierfach koordinierten als auch die linearen Gold(I)-Komplexe identifiziert werden. Die Ergebnisse aus der NMR-Spektroskopie zeigen, dass einige Komplexe unabhängig von dem jeweiligen Koordinationsmuster nahezu gleiche phosphorchemische Verschiebungen aufweisen, so dass anhand der $^{31}P\{^1H\}$ -NMR-Spektren nicht immer eine genaue Zuordnung möglich ist. Auch in den 1H -NMR-Spektren ist es nur schwer möglich die verschiedenen Koordinationsmodi der Komplexe zu unterscheiden. Man erkennt zwar anhand der Verschiebungen der Protonen der Ethylen- bzw. Propylenbrücke eine Tendenz, allerdings kann dies nicht zur eindeutigen Unterscheidung herangezogen werden. Endgültig kann die genaue Unterscheidung durch die Bestimmung von Festkörperstrukturen zweier unterschiedlich koordinierter Komplexe mit gleichen Liganden getroffen werden.

6.3.2 Kristallisation der Goldkomplexe $[(L)_2Au]Cl$

Während durch Diffusionskristallisation von verschiedenen Komplexen des Typs $[(L)(AuCl)_2]$ leicht Kristalle erhalten werden konnten, gestaltet sich die Kristallisation der vierfach koordinierten Gold(I)-Komplexe jedoch äußerst schwierig. Bislang gelang es nicht, einen der kationischen tetraedrisch koordinierten Imidazolylphosphan-goldkomplexe mit Chlorid als Gegenion zu kristallisieren. Auch in der Literatur findet man hauptsächlich Festkörperstrukturen tetraedrischer Goldkomplexe bei denen voluminöse Anionen als Gegenionen fungieren.¹¹² Daher wurde das Chlorid-Gegenion gegen voluminöse nicht koordinierende Anionen ausgetauscht, um so bessere Kristallisationseigenschaften der Verbindungen zu erzielen.

Der Gegenionenaustausch erfolgte mit Hexafluorophosphat (PF_6^-) und Hexafluoroantimonat (SbF_6^-) auf unterschiedlichen Synthesewegen. Die Substitution des Chloridions gegen SbF_6^- gelingt durch Umsetzung der Gold(I)-Komplexe $[(L)_2Au]Cl$ mit dem entsprechenden Silbersalz $AgSbF_6$ (Abb. 104).

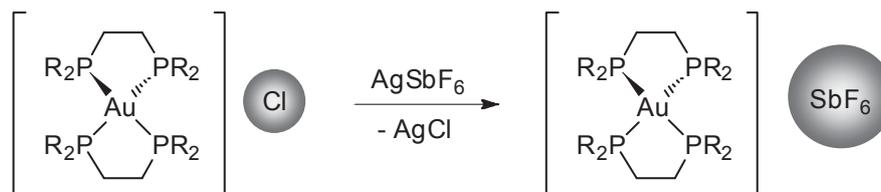


Abbildung 104: Gegenionenaustausch der tetraedrischen Goldkomplexe mit AgSbF_6 .

Dabei wird der Ausgangskomplex in Methanol gelöst und mit einer methanolischen Lösung von AgSbF_6 im äquimolaren Verhältnis versetzt. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur in der Dunkelheit gerührt, wobei sich im Laufe der Reaktion ein farbloser Niederschlag von AgCl bildet. Dieser wird abzentrifugiert und das Produkt durch Zugabe von Diethylether als farbloser Feststoff ausgefällt.

Unter Verwendung der gängigen Analysenverfahren wie NMR-Spektroskopie oder Massenspektrometrie ist es nicht möglich nachzuweisen, ob der Austausch des Gegenions mit SbF_6^- erfolgreich war. Weder im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR- noch im ^1H -NMR-Spektrum sind Unterschiede gegenüber dem Ausgangskomplex $[(\text{L})_2\text{Au}]\text{Cl}$ zu erkennen. Einzig die Elementaranalyse sowie eine Festkörperstruktur können Aufschluss darüber geben. Die Kristallisationseigenschaften haben sich durch das voluminöse Gegenion deutlich verbessert. Durch Diffusion von Cyclopentan in eine Lösung von $[(\mathbf{22})_2\text{Au}]\text{SbF}_6$ in Dichlormethan konnten Kristalle erhalten werden. Die Daten der Strukturbestimmung lieferten bislang nur ein Modell der Struktur mit einem unzulänglichen R-Wert. Allerdings konnte die Topologie der Struktur ermittelt werden, die bestätigt, dass es sich um den tetraedrischen Gold(I)-Komplex $[(\mathbf{22})_2\text{Au}]\text{SbF}_6$ handelt.

Neben dem Austausch durch SbF_6^- gelang auch die Substitution des Chloridions durch PF_6^- . Die Synthese zum vierfach koordinierten Goldkomplex $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ erfolgt nicht wie bei $[(\mathbf{22})_2\text{Au}]\text{SbF}_6$ ausgehend von dem bereits vorhandenen tetraedrischen Gold(I)-Komplex, sondern in situ ausgehend von dem Liganden **21** durch Reaktion von $[(\text{tht})\text{AuCl}]$ und Ammoniumhexafluorophosphat NH_4PF_6 im äquimolaren Verhältnis (Abb. 105).

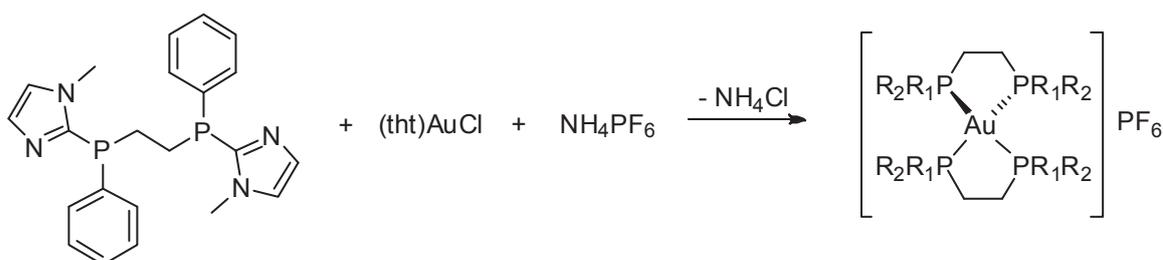


Abbildung 105: Syntheschema von $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$.

Der Ligand und der Goldprecursor $[(\text{tht})\text{AuCl}]$ werden in Dichlormethan gelöst bevor eine methanolische Lösung von Ammoniumhexafluorophosphat zugegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird 17 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Produkt $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ durch Zugabe von Diethylether als beiger Feststoff ausgefällt werden kann. Das $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum zeigt neben dem Signal für den Gold(I)-Komplex bei 4 ppm auch das charakteristische Septett von PF_6^- bei -143 ppm mit einer $^1J_{\text{PF}}$ -Kopplungskonstante von 709 Hz, was somit die Einführung des neuen Gegenions beweist.

Durch den Austausch mit PF_6^- konnten die Kristallisationseigenschaften von Gold(I)-Komplexen des Typs $[(\text{L})_2\text{Au}]\text{Cl}$ deutlich gesteigert werden. In einem Kristallisationsansatz konnten Kristalle isoliert werden, wobei mittels Röntgenstrukturanalyse eine neue Kristallmodifikation von $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ als Hydrolyseprodukt des eingesetzten NH_4PF_6 ermittelt werden konnte.¹¹³

In einem weiteren Versuch konnten durch Diffusion von Cyclopentan in eine Lösung von $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ in Chloroform Kristalle ausreichender Güte für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden. Die Festkörperstruktur ist in Abbildung 106 dargestellt und zeigt den kationischen vierfach koordinierten Gold(I)-Komplex $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$.

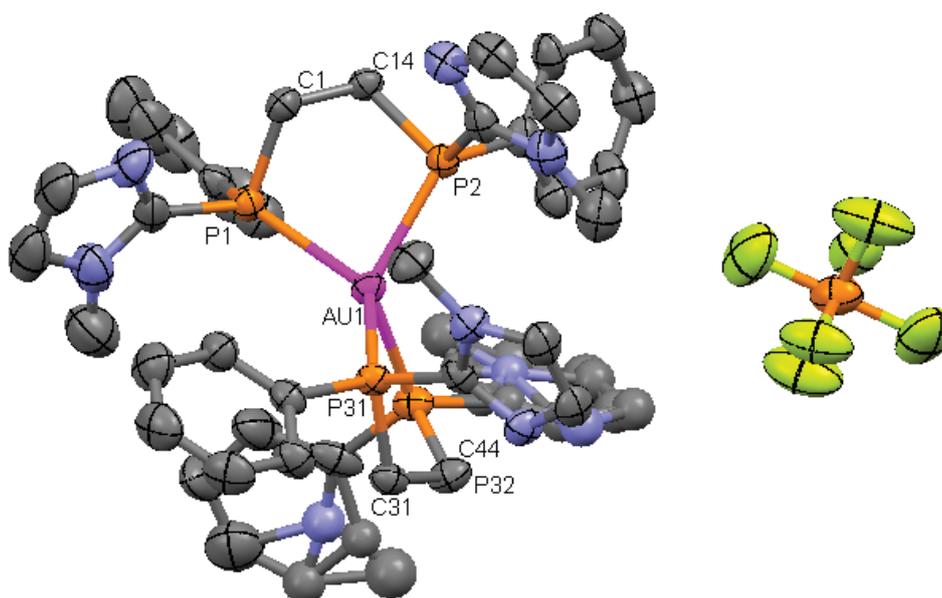


Abbildung 106: Struktur von $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ im Festkörper.

In der Festkörperstruktur ist das Goldatom von jeweils zwei Phosphoratomen der bidentaten Diphosphanliganden tetraedrisch umgeben. So bildet das Goldatom mit jedem Diphosphanliganden einen fünfgliedrigen Chelatring aus. Die koordinierten Liganden weisen Torsionswinkel von α (P-C-C-P) = 57.21° und 58.89° auf.

Die strukturellen Parameter des $[\text{AuP}_4]$ -Fragmentes von $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ sind in Tabelle 28 zusammengefasst und mit den Bindungslängen und -winkeln anderer tetraedrischer monomerer $[\text{Au}(\text{P-P})_2]^+$ -Komplexe verglichen.^{101,114} Gegenüber den Phenyl- bzw. pyridinylsubstituierten Gold(I)-Komplexen von *Berners-Price* beobachtet man geringfügig längere $d(\text{Au-P})$ -Bindungslängen. Die Werte der ermittelten Bindungslängen und -winkel in dem AuP_4 -Gerüst liegen dennoch in einem ähnlichen Bereich.

Tabelle 28: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der AuP_4 -Geometrie für monomere $[\text{Au}(\text{P-P})_2]^+$ -Komplexe im Vergleich mit $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$.

Bindungslänge [Å]	$[\text{Au}(\text{dppe})_2]^+$ ¹¹⁴	$[\text{Au}(\text{d4pype})_2]^+$ ¹⁰¹	$[(\mathbf{21})_2\text{Au}]^+$
$d(\text{Au}_1 - \text{P}_1)$	2.389	2.381	2.4300(9)
$d(\text{Au}_1 - \text{P}_2)$	2.416	2.361	2.4195(9)
$d(\text{Au}_1 - \text{P}_{31})$	2.416	2.417	2.4130(10)
$d(\text{Au}_1 - \text{P}_{32})$	2.392	2.376	2.4199(9)
$d(\text{Au} - \text{P})_{\text{mittel}}$	2.401	2.383	2.4131
Bindungswinkel [°]	$[\text{Au}(\text{dppe})_2]^+$	$[\text{Au}(\text{d4pype})_2]^+$	$[(\mathbf{21})_2\text{Au}]^+$
$\alpha(\text{P}_1\text{-Au-P}_2)$	86.11	86.03	84.94(3)
$\alpha(\text{P}_1\text{-Au-P}_{31})$	121.31	129.73	120.25(3)
$\alpha(\text{P}_1\text{-Au-P}_{32})$	129.61	112.83	127.29(4)
$\alpha(\text{P}_2\text{-Au-P}_{31})$	117.81	111.33	121.54(3)
$\alpha(\text{P}_2\text{-Au-P}_{32})$	120.51	137.53	122.04(3)
$\alpha(\text{P}_{31}\text{-Au-P}_{32})$	85.41	86.53	85.44(3)

So konnte anhand der beiden Festkörperstrukturen von $(\mathbf{21})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ eindeutig bewiesen werden, dass trotz nahezu identischer phosphorchemischer Verschiebungen ($\Delta\delta = 3$), Komplexe mit verschiedenen Koordinationsmustern vorliegen.

6.3.3 Eigenschaften der Komplexe $(\text{L})(\text{AuCl})_2$ und $[(\text{L}_2)\text{Au}]\text{Cl}$

Die Goldkomplexe weisen abhängig von ihrem Koordinationsmuster unterschiedliche Löslichkeiten in protischen Lösungsmitteln auf. Allgemein zeigen die vierfach koordinierten Goldkomplexe $[(\text{L}_2)\text{Au}]\text{Cl}$ gegenüber den korrespondierenden linearen Komplexen $(\text{L})(\text{AuCl})_2$ deutlich bessere Löslichkeiten in protischen Lösungsmitteln wie Methanol oder Wasser. Während die linear koordinierten Komplexe, mit Ausnahme von den Komplexen mit den über die 2-Position verknüpften Imidazolylliganden $(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$ und $(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2$, ausschließlich in Dimethylsulfoxid gut löslich sind, zeigen die

entsprechenden tetraedrischen Komplexe $[(\mathbf{15-23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ eine gute Löslichkeit in protischen Lösungsmitteln wie Methanol oder Wasser.

Ausnahmen stellen dabei die Goldkomplexe mit den über die 2-Position verknüpften Liganden dar. Sowohl der lineare als auch tetraedrisch koordinierte Komplex $(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{20})_2\text{Au}]\text{Cl}$ lösen sich hervorragend in Wasser und Methanol. Ebenso ist der linear koordinierte Komplex $(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2$ nach längerem Rühren in Methanol und Wasser löslich. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass sich analog der Imidazol-2-ylphosphangold(I)-Komplexe des Typs $(\text{PR}_3)\text{AuCl}$ auch die Komplexe mit den entsprechenden Diphosphanliganden in protischen Lösungsmitteln zersetzen.

Weiterhin wurde beobachtet, dass die Gold(I)-Komplexe $[(\mathbf{15})_2\text{Au}]\text{Cl}$, $[(\mathbf{20})_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$ stark hygroskopisch sind. Die farblosen Feststoffe müssen unter Stickstoff aufbewahrt werden, weil sie sich an der Luft durch Feuchtigkeitsaufnahme innerhalb kurzer Zeit in ein gelbes Öl umwandeln. Eine ähnliche Beobachtung konnte auch bei den tetraedrischen Komplexen $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ sowie bei dem linear koordinierten Komplex $(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2$ gemacht werden, wobei diese deutlich stabiler sind. Die farblosen Feststoffe zeigen erst nach mehreren Tagen eine leichte Gelbfärbung. Bei dem tetraedrischen Goldkomplex $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$ bleibt nach mehreren Wochen ein gelb fluoreszierender Feststoff zurück, der sich in Methanol und Wasser gut löst. Im Gegensatz zu den Komplexen mit den über die 2-Position verknüpften Liganden können die Komplexe mit den über die 4- und 5-Position verknüpften Liganden **17** und **22** an der Luft aufbewahrt werden, ohne dass sich ihre Eigenschaften verändern.

Da die genaue Einstellung der Lipophilie solcher Diphosphan-Goldkomplexe eine entscheidende Rolle für die angestrebte medizinische Anwendung darstellt, wurde der lipophile Charakter der Verbindungen durch die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten in *n*-Octanol/Wasser bestimmt. Die experimentell ermittelten $\log D_{7,4}$ -Werte sind in Tabelle 29 zusammengefasst. Allgemein beobachtet man, dass durch die Koordination von Gold an die Liganden die Lipophilie stark herabgesetzt wird. Dabei sind die kationischen vierfach koordinierten Gold(I)-Komplexe $[(\text{L})_2\text{Au}]\text{Cl}$ deutlich hydrophiler als die korrespondierenden linearen Komplexe $(\text{L})(\text{AuCl})_2$. Eine Ausnahme stellen die Komplexe mit den Liganden **16** und **17** dar. Hier weisen die entsprechenden Gold(I)-Komplexe eine höhere Lipophilie gegenüber den freien Liganden auf. Eine Ursache dafür kann die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen über die freien NH-Funktionen und die hier zusätzlich vorhandenen Chloridionen sein, was das Verhalten der Verbindungen stark beeinflussen kann.

Tabelle 29: $\log D_{7,4}$ -Werte der Gold(I)-Komplexe im Vergleich zu den entsprechenden Liganden.

Komplex	$\log D_{7,4}(\text{Ligand})$	$\log D_{7,4}(\text{linear})$	$\log D_{7,4}(\text{tetraedrisch})$
15	-0.73 ± 0.03	-1.05 ± 0.03	-1.73 ± 0.03
16	0.19 ± 0.09	-	0.38 ± 0.03
17	0.85 ± 0.04	n.b	1.89 ± 0.09
20	-0.74 ± 0.05	-1.51 ± 0.09	-1.38 ± 0.01
21	1.65 ± 0.03	0.79 ± 0.08	0.25 ± 0.03
22	-0.02 ± 0.05	n.b	-1.97 ± 0.06
23	0.73 ± 0.01	n.b	0.21 ± 0.02
24	n.b	n.b	-
25	n.b	n.b	-

Aufgrund der schlechten Löslichkeit der zweikernigen linear koordinierten Gold(I)-Komplexe konnten die $\log D_{7,4}$ -Werte bei den Verbindungen **(22)**(AuCl)₂, **(23)**(AuCl)₂ sowie die Komplexe mit den benzanellierten Liganden **24** und **25** nicht bestimmt werden.

Allerdings muss auch bei der Auswertung der $\log D_{7,4}$ -Werte die Zersetzung der Komplexe mit den über die 2-Position verknüpften Liganden berücksichtigt werden. Da die Messung in wässriger Lösung durchgeführt wird, sind die ermittelten $\log D_{7,4}$ -Werte bei den, gegenüber Feuchtigkeit sehr empfindlichen Komplexen [(**15**)₂Au]Cl, [(**20**)₂Au]Cl und **(20)**(AuCl)₂ nicht aussagekräftig, da sich diese sofort bei der Zugabe von Wasser gelb verfärben und eine Zersetzung stattfindet. Aufgrund dessen kann der lipophile Charakter der intakten Komplexe anhand der $\log D_{7,4}$ -Werte nicht ermittelt werden. Die beiden unterschiedlich koordinierten Komplexe [(**20**)₂Au]Cl und **(20)**(AuCl)₂ weisen einen annähernd gleichen $\log D_{7,4}$ -Wert auf, so dass man davon ausgehen kann, dass durch die Zersetzung identische Abbauprodukte gebildet werden. Dagegen kann man bei den weniger empfindlicheren Komplexe **(15)**(AuCl)₂, [(**23**)₂Au]Cl und [(**16**)₂Au]Cl davon ausgehen, dass innerhalb der Messung noch keine Zersetzung stattfindet und die $\log D_{7,4}$ -Werte den lipophilen Charakter der intakten Komplexe widerspiegeln.

6.3.4 Stabilität der Diphosphangold(I)-Komplexe

Anhand von NMR- und ESI-MS-Spektren wurde bestätigt, dass sich die über die 2-Position substituierten Goldkomplexe (L)(AuCl)₂ und [(L)₂Au]Cl, analog der Mono(imidazol-2-ylphosphan)gold(I)-Komplexe, in protischen Lösungsmitteln zersetzen. Die hygroskopischen Eigenschaften der Verbindungen sowie das identische

Löslichkeitsverhalten der unterschiedlich koordinierten Komplexe $(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{20})_2\text{Au}]\text{Cl}$ unterstützen diese Beobachtung.

An Luft zeigen die anfangs farblosen Komplexe mit der Zeit eine deutliche Gelbfärbung. Dabei sind die tetraedrisch koordinierten Komplexe $[(\mathbf{15})_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(\mathbf{20})_2\text{Au}]\text{Cl}$, im Vergleich zu den korrespondierenden linearen deutlich empfindlicher gegenüber Luftfeuchtigkeit, so dass bereits innerhalb weniger Minuten ein gelbes Öl zurück bleibt. Des Weiteren fällt auf, dass sich die Komplexe in protischen Lösungsmittel wie Wasser und Methanol gelb verfärben, wohingegen in aprotischen Lösungsmitteln eine farblose Lösung zu beobachten ist.

In den $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren weisen die unterschiedlich koordinierten Goldkomplexe $(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{20})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in DMSO-d_6 eine Differenz in den phosphorchemischen Verschiebungen von $\Delta\delta = 27$ ppm auf. In D_2O zeigen die beiden Komplexe identische Signallagen. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass die Komplexe $(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{20})_2\text{Au}]\text{Cl}$ identische Zersetzungsprodukte in wässrigen Lösung ausbilden. Die Zersetzung der Diphosphangold(I)-Komplexe wird im Folgenden an dem Beispiel der Komplexe $(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{15})_2\text{Au}]\text{Cl}$ sowie $(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{20})_2\text{Au}]\text{Cl}$ näher erläutert. Die Komplexe wurden sowohl in aprotischen als auch in protischen Lösungsmitteln NMR-spektroskopisch untersucht (Tab. 30).

Tabelle 30: Phosphorchemische Verschiebungen von $(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2$, $(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$, $[(\mathbf{15})_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(\mathbf{20})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in unterschiedlichen Lösungsmitteln. Angegeben in ppm.

Komplex	$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ [dmsO-d ₆]	$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ [D ₂ O]
$(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2$	-12	-12, -3, 16, 31
$[(\mathbf{15})_2\text{Au}]\text{Cl}$	-17	-17, -3, 17, 31
$(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$	-10	-1, 19, 31
$[(\mathbf{20})_2\text{Au}]\text{Cl}$	-37	-1, 19, 31

In dem $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von $[(\mathbf{15})_2\text{Au}]\text{Cl}$, aufgenommen in DMSO-d_6 , zeigt der Komplex ein scharfes Signal bei -17 ppm. Misst man das Spektrum direkt nach Zugabe von D_2O zeigt sich anfangs ebenfalls ein scharfes Singulett bei -16 ppm (Abb. 107). Nach weiteren fünf Minuten erscheint jedoch neben dem Signal für den intakten Komplex, ein neues Signal bei -3 ppm. Im Laufe der Zersetzung nimmt die Intensität des Signals für $[(\mathbf{15})_2\text{Au}]\text{Cl}$ ab und bereits nach kurzer Zeit sind zwei neue Signale bei 17 und 31 ppm zu erkennen (Abb. 107). Nach einer Woche beobachtet man ausschließlich die Signale bei 17 und 31 ppm, die aus den zuvor beobachteten Ergebnissen der Diphosphin- bzw.-

Diphosphonsäure zugeordnet werden können. Analog dazu verhält sich der entsprechende linear koordinierte Komplex $[(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2]$, dessen Zersetzung jedoch durch die mäßige Löslichkeit in Wasser deutlich langsamer verläuft.

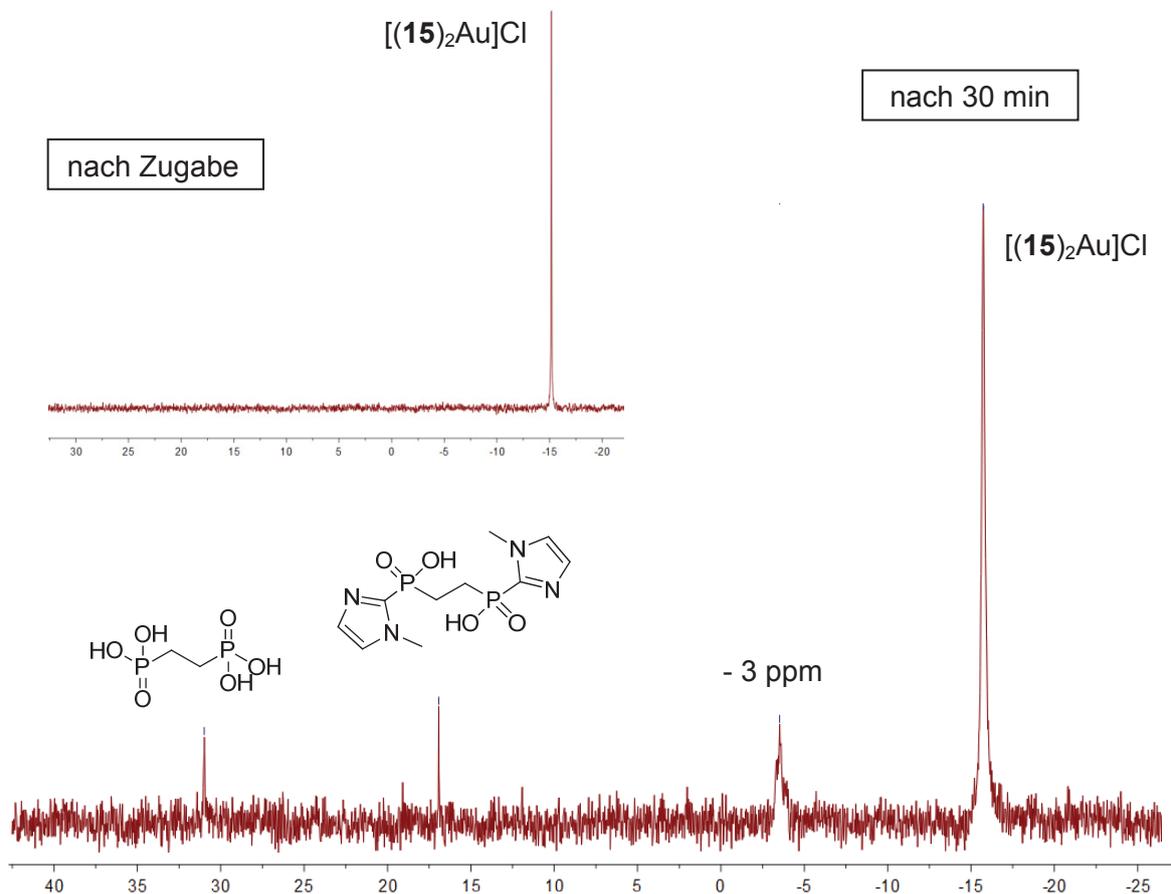


Abbildung 107: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von $[(\mathbf{15})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in D_2O .

Im Vergleich zu $(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{15})_2\text{Au}]\text{Cl}$, zersetzen sich die Komplexe $(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{20})_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit dem um eine Methylen­einheit verlängerten Liganden in Wasser deutlich schneller. In den $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren sind im Laufe der Zersetzung nahezu identische Signallagen wie bei den Komplexen mit den Liganden $\mathbf{15}$ zu erkennen. Allerdings sind im Gegensatz zu $(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{15})_2\text{Au}]\text{Cl}$ die Signale der Ausgangskomplexe $(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{20})_2\text{Au}]\text{Cl}$ bereits nach Zugabe von D_2O nicht mehr zu erkennen.

Die phosphorchemischen Verschiebungen bestätigen, dass sowohl die Komplexe mit dem Liganden $\mathbf{15}$ als auch mit dem um eine Methylen­einheit verlängerten Liganden $\mathbf{20}$ nahezu identische Zersetzungsprodukte in wässriger Lösung aufweisen. Analog zu den entsprechenden Diphosphan-Liganden, sind die Komplexe in aprotischen Lösungsmitteln über Wochen stabil.

Die Signale bei -1 bzw. -3 ppm stellen Zwischenprodukte der Zersetzung dar, die am Ende der Abbaureaktion nicht mehr zu beobachten sind. Es ist möglich, dass sich die jeweiligen Goldkomplexe unterschiedlich schnell in monomere oder zweikernige Goldkomplexe des Typs $(L)AuCl$ oder $(L)_2Au_2Cl_2$ mit der Zusammensetzung 1:1 umwandeln, die in Lösung instabil sind und zerfallen (Abb. 108).

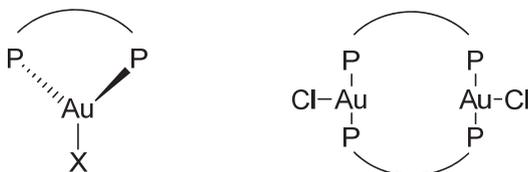
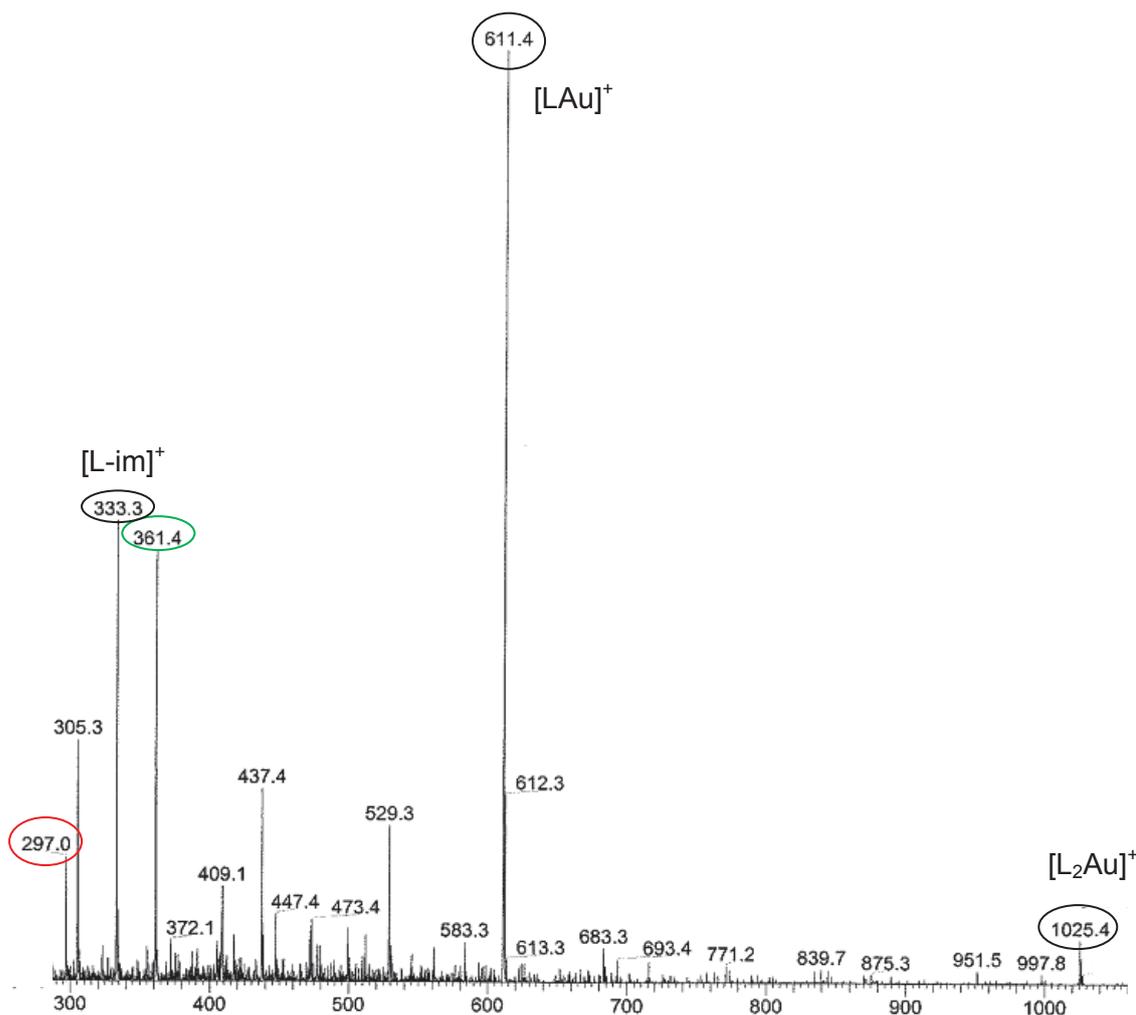


Abbildung 108: Mögliche Koordinationsmuster von Goldkomplexen mit der Zusammensetzung 1:1.

In der Literatur gibt es ein Beispiel von einem trigonal koordinierten Komplex mit Bis(diphenylphosphino)butan als Ligand. Analog zu unseren Ergebnissen zeigt der Komplex in dem $^{31}P\{^1H\}$ -NMR-Spektrum eine Differenz in den phosphorchemischen Verschiebungen gegenüber den freien Liganden von $\delta \approx 50$ ppm, was die Vermutung, dass solche dreifach koordinierten Goldkomplexe vorliegen, bestärken.¹⁰⁰ In der Literatur wird berichtet, dass solche trigonal koordinierten Goldkomplexe mit dppe und dppp als Ligand in Lösung nicht stabil sind. Auch in den Zersetzungsspektren sind die breiten Signale bei -1 bis -3 ppm nicht über den gesamten Zeitraum der Zersetzung zu erkennen, so dass man davon ausgehen kann, dass die Zwischenprodukte in der Abbaureaktion ebenfalls schnell zerfallen.

Anhand der ESI-MS-Spektren können weitere Zersetzungsprodukte der Diphosphangold(I)-Komplexe ermittelt werden. Die ESI-MS-Spektren von $[(\mathbf{15})_2Au]Cl$ und $(\mathbf{15})(AuCl)_2$ zeigen das $[LAu]^+$ -Fragment bei $m/z = 611$ als Hauptsignal. Neben den Molekülionenpeaks und den Signalen für den freien Liganden sind zwei weitere Peaks bei $m/z = 297$ und 361 zu erkennen, die den weiteren Abbauprodukten der Komplexe zugeordnet werden können (Abb. 109). Die Signale bei $m/z = 297$ und 361 stehen in einem Zusammenhang mit der Zersetzung der Liganden zu den entsprechenden Diphosphin- und Diphosphonsäuren. Die aus der Zersetzung resultierenden Imidazolylsubstituenten bilden mit den vorhandenen Goldatomen, analog der monodentaten Imidazolylphosphangold(I)-Komplexen, stabile Carbenkomplexe aus. Die Signale bei $m/z = 297$ und 361 entsprechen dabei dem Monocarben-Goldkomplex $[(C_4H_6N_2)(H_2O)Au]$ und dem bereits bekannten Bis(carben)gold(I)-Komplex $[(C_4H_6N_2)_2Au]^+$.

Abbildung 109: ESI-MS-Spektrum von $[(15)_2Au]Cl$ in Wasser.

Betrachtet man im Vergleich dazu die ESI-MS-Spektren von $(20)(AuCl)_2$ und $[(20)_2Au]Cl$ sind ebenfalls die Mono- bzw. Bis(carben)gold(I)-Komplexen bei $m/z = 297$ und 361 zu erkennen (Abb. 110). Allerdings sind im Gegensatz zu den ESI-MS-Spektren von $(15)(AuCl)_2$ und $[(15)_2Au]Cl$, die Molekülpeaks der Komplexe $(20)(AuCl)_2$ und $[(20)_2Au]Cl$ nicht zu erkennen. Beide Verbindungen zeigen nahezu identische Spektren, wobei neben den bekannten Signalen ein weiterer Peak bei $m/z = 708$ zu erkennen ist. Das Signal kann einem weiteren Abbauprodukt zugeordnet werden, bei dem das $[LAu]^+$ -Fragment einen Imidazol-Liganden koordiniert. Das Auftreten dieser $[LAu(Imidazol)]$ -Spezies unterstützt die Vermutung, dass sich die jeweiligen Verbindungen in monomere Goldkomplexe des Typs $(L)AuX$ umwandeln können und diese die Signale bei -1 und -3 ppm widerspiegeln.

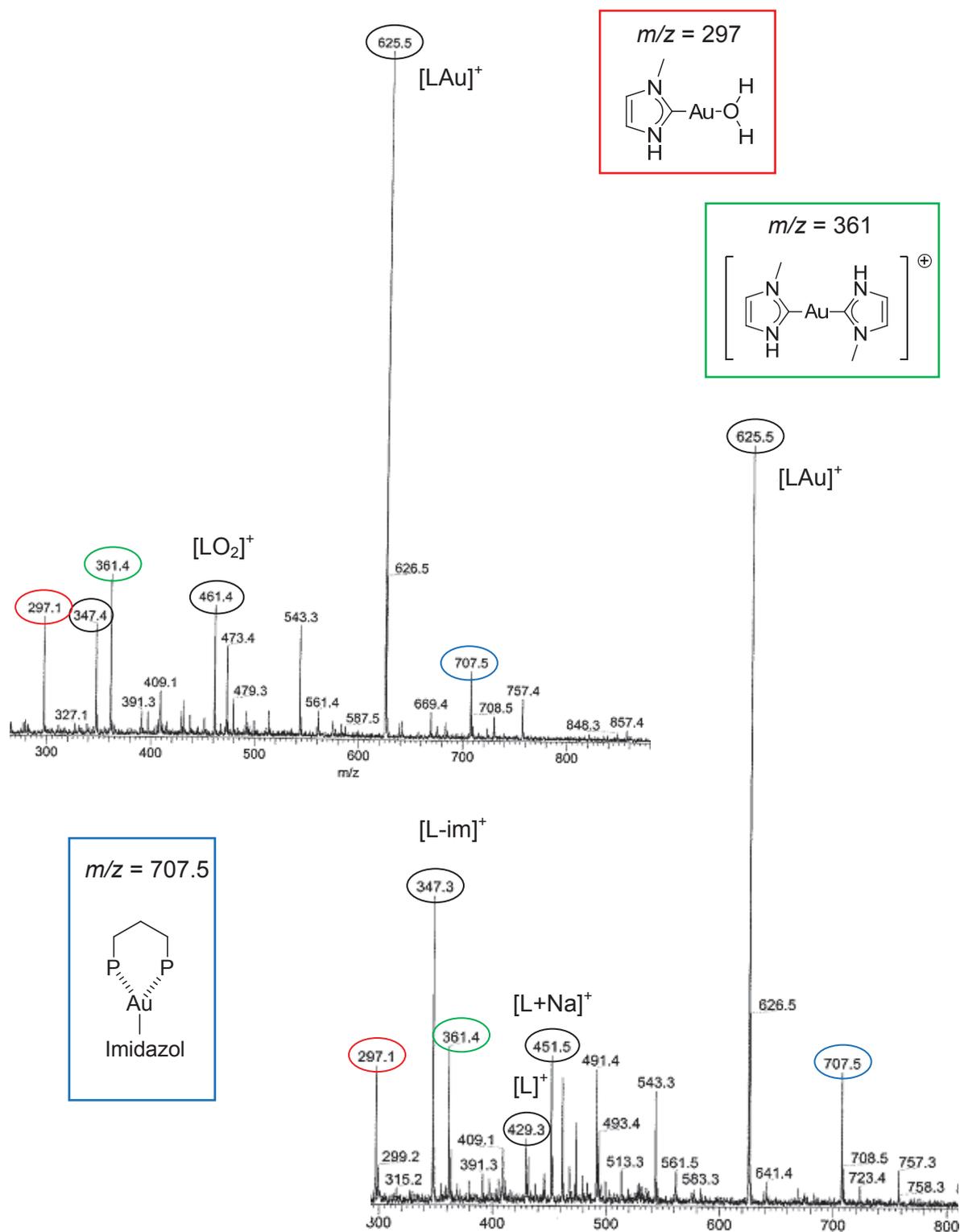
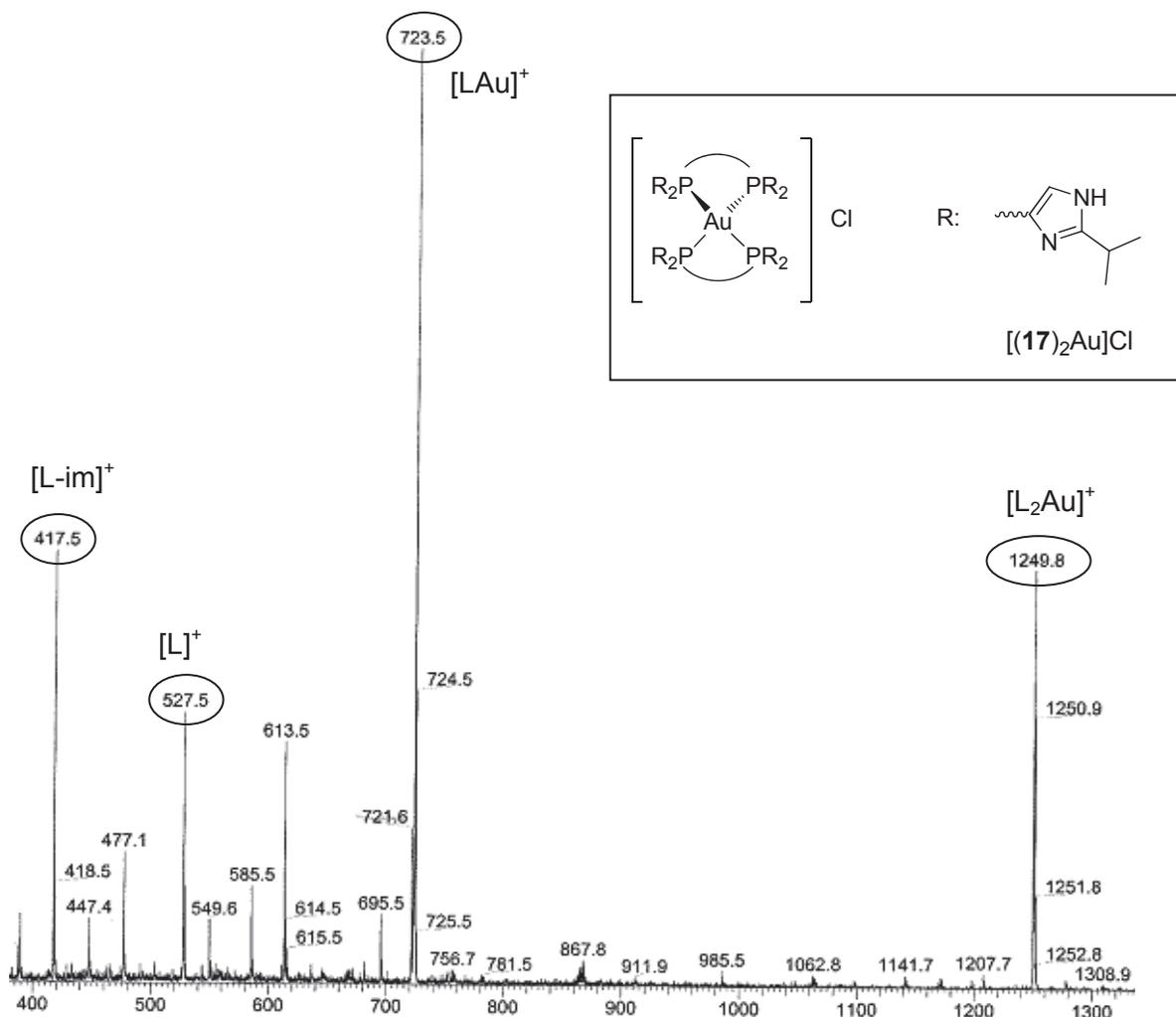


Abbildung 110: ESI-MS-Spektren von $(20)(AuCl)_2$ (links) und $[(20)_2Au]Cl$ (rechts) in Wasser.

Anhand der $^{31}P\{^1H\}$ -NMR- und ESI-MS-Spektren lassen sich Unterschiede in den Stabilitäten der Diphosphan gold(I)-Komplexe erkennen. Dabei zeigen die unterschiedlich koordinierten Komplexe mit dem um eine Methyleneinheit verlängerten Liganden **20** in protischen Lösungsmitteln die geringste Stabilität. Bereits nach der Zugabe von Wasser

sind in den $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren die ursprüngliche Signale der Komplexe nicht mehr zu erkennen und die Signale der Diphosphin- bzw. Diphosphonsäure erscheinen. Dagegen ist bei der Verbindung $[(\mathbf{15})_2\text{Au}]\text{Cl}$ sowohl in den $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR- als auch in den ESI-MS-Spektren das Signal für den intakten vierfach koordinierten Gold(I)-Komplex über mehrere Tage zu sehen, was bedeutet, dass der Komplex $[(\mathbf{15})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in Wasser eine deutlich höhere Stabilität aufweist. Die tetraedrisch koordinierten Komplexe, mit dem Liganden **16** und dem Thiazolyl-substituierten Liganden **23**, zersetzen sich deutlich langsamer als die N-methylierten Komplexe. Nach zwei Wochen können neben den Abbauprodukten noch immer die Signale der intakten Komplexe in den $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren beobachtet werden. Im Gegensatz dazu, zeigen sowohl die tetraedrischen als auch die linearen Komplexe mit den über die 4- und 5-Position verknüpften Liganden, in protischen Lösungsmitteln keine Zersetzung. In den NMR- und ESI-MS-Spektren zeigen sich neben den charakteristischen Signalen der Komplexe, keine Peaks die auf eine Zersetzung hindeuten (Abb. 111).

Abbildung 111: ESI-MS-Spektrum von $[(\mathbf{17})_2\text{Au}]\text{Cl}$.

In dem ESI-MS-Spektrum von $[(\mathbf{17})_2\text{Au}]\text{Cl}$ ist neben dem $[\text{LAu}]^+$ -Fragment bei $m/z = 723$ und den Signalen für den freien Liganden, der Moleküllionenpeak bei $m/z = 1250$ zu erkennen.

Bei den linear koordinierten Komplexen gibt zusätzlich das Löslichkeitsverhalten der Verbindungen Aufschluss über die Stabilität. Generell wurde beobachtet, dass die Löslichkeit der linear koordinierten Komplexe in protischen Lösungsmitteln wie Methanol und Wasser, im Gegensatz zu den korrespondierenden tetraedrischen Komplexen, schlecht ist. Dabei zeigt der zweikernige lineare Komplex mit dem über die 5-Position verknüpften Liganden **22** ausschließlich eine gute Löslichkeit in DMSO, wohingegen der korrespondierende Komplex $[(\mathbf{22})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in Methanol gut löslich ist und keine Anzeichen von Zersetzung zeigt. Auch der lineare Komplex $(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2$ löst sich nur in DMSO gut. Jedoch lässt sich der Komplex nach längerem Rühren und leichtem Erwärmen in Methanol lösen, wobei sich dieser langsam unter leichter Gelbfärbung zu dem entsprechenden Bis(carben)-Komplex zersetzt. Im Gegensatz zu $(\mathbf{22})(\text{AuCl})_2$ und $(\mathbf{15})(\text{AuCl})_2$ löst sich der lineare Komplex $(\mathbf{20})(\text{AuCl})_2$ hervorragend in Methanol und Wasser und das NMR-Spektrum zeigt bereits nach wenigen Minuten die Zersetzungsprodukte. Anhand der gesamten Ergebnisse kann bei den Bis(imidazol-2-ylphosphan)gold(I)-Komplexen eine Stabilitätsreihe erstellt werden:



Stabilität

Bei der Zersetzung der monodentaten Imidazol-2-yl-phosphan-Goldkomplexe zu den entsprechenden Mono- und Bis(carben)gold(I)-Komplexen wurde bereits ein möglicher Reaktionsmechanismus diskutiert (Abb. 112).

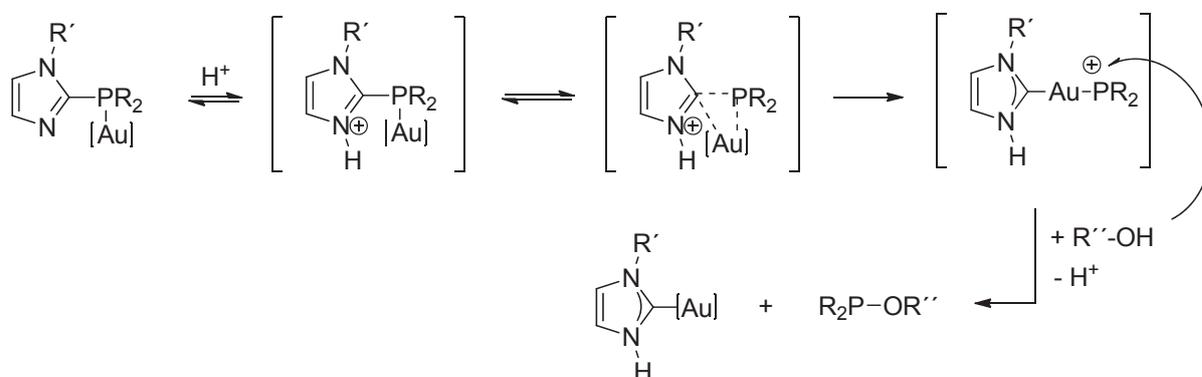


Abbildung 112: Gold(I)-katalysierte Solvolyse von Imidazol-2-yl-phosphanen.

Anhand des vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus lässt sich die Stabilität des Komplexes mit dem über die 5-Position verknüpften Liganden **22** erklären. Durch die unterschiedliche Position der Stickstoffatome ist die Ausbildung der instabilen Imidazol-2-ylidenphosphan Zwischenstufen nicht möglich. Auch die Komplexe mit dem über die 2-Position verknüpften Liganden **21** zeigen über mehrere Wochen keine Zersetzung in protischen Lösungsmitteln. Die Stabilität kann dabei durch die zusätzlichen Phenyl-Substituenten am Phosphoratom erklärt werden. Diese Beobachtung kann mit Hilfe der Ergebnisse aus Stabilitätsuntersuchungen verschiedener monodentater Phosphanliganden und deren Komplexe verglichen werden (Abb. 113). Die entsprechenden Bis- und Mono(imidazol-2-yl)phosphanliganden (MIP/ BIP) sind in Methanol und Wasser deutlich stabiler und zeigen erst nach mehreren Wochen erste Anzeichen, die auf Zersetzung hindeuten.

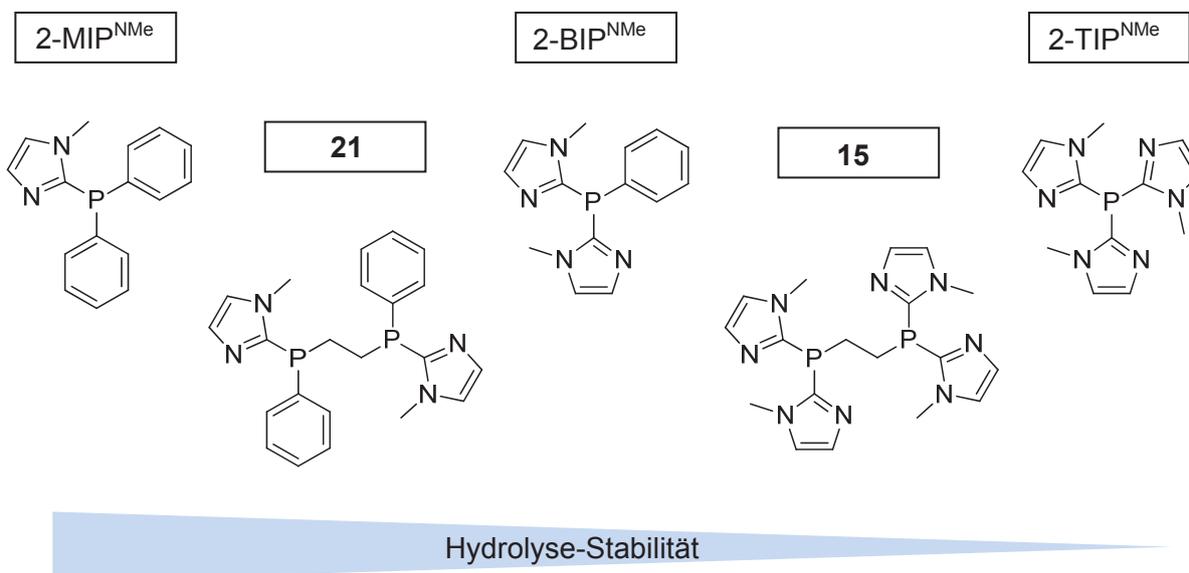


Abbildung 113: Stabilität der Imidazol-2-yl-phosphanliganden in protischen Lösungsmitteln.

6.3.5 Lumineszente Eigenschaften von [(**16**)₂Au]Cl

Aus den zuvor diskutierten Ergebnissen geht hervor, dass sich der tetraedrische Gold(I)-Komplex [(**16**)₂Au]Cl, entsprechend den anderen Bis- und Mono-(imidazol-2-yl-phosphan)gold(I)-Komplexen, langsam zu der Bis(carben)gold(I)-Verbindung zersetzt.

Suspendiert man den Goldkomplex [(**16**)₂Au]Cl in Wasser, beobachtet man einen intensiv gelb fluoreszierenden Feststoff, der mit der Zeit eine orangene Farbe annimmt. Löst man den gelben Feststoff in Methanol oder anderen gängigen Lösungsmitteln erhält man eine

klare hellgelbe Lösung, welche dagegen keine Fluoreszenz aufweist. Lagert man den Komplex $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$ über mehrere Monate an der Luft beobachtet man in Abhängigkeit von der Zeit unterschiedlich farbige fluoreszierende Feststoffe (Abb. 114). Zu Anfang zeigt der Feststoff eine blaue Fluoreszenz, deren Farbe im Laufe der Zeit nach grün wechselt. Nach Monaten ist ein intensiv gelb fluoreszierender Feststoff zu sehen, der auch bei der Zugabe von Wasser zu $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$ beobachtet wurde. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass sich die Farbe mit zunehmender Aufnahme von Feuchtigkeit aus der Luft ändert.

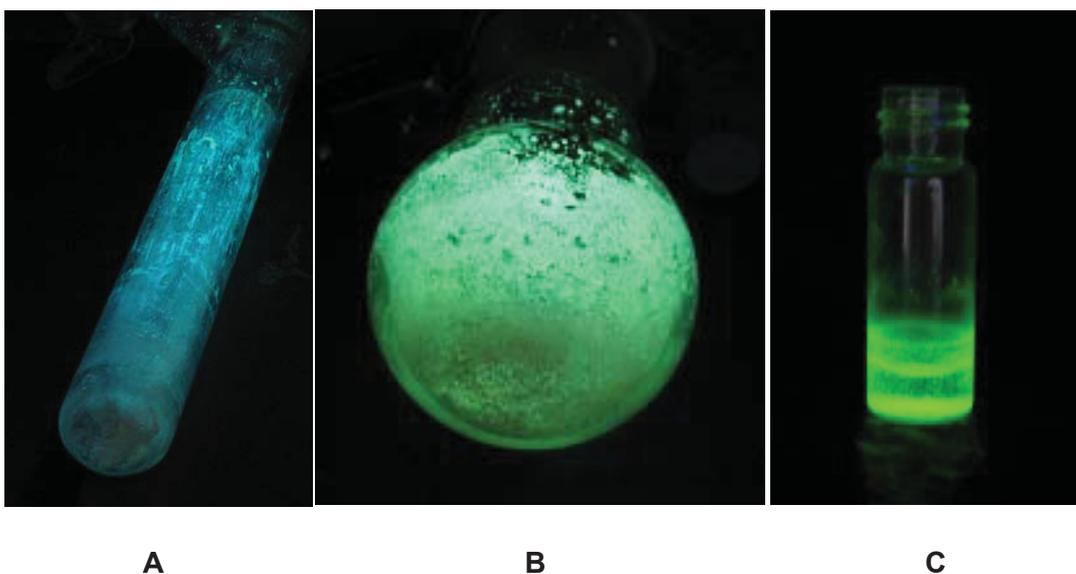


Abbildung 114: Komplex $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in Wasser. a) blau fluoreszierender Feststoff b) grün fluoreszierender Feststoff c) gelb fluoreszierender Feststoff nach Zugabe von Wasser.

Der in Wasser beobachtete orangene Rückstand wurde von der wässrigen Lösung abgetrennt und der Feststoff, sowie die verbleibende Lösung massenspektrometrisch untersucht (Abb. 115).

Die MALDI-TOF-Spektren zeigen, dass der aus der Zersetzung resultierende Bis(carben)gold(I)-Komplex ausschließlich in der wässrigen Lösung vorliegt. Dagegen ist in dem MALDI-TOF-Spektrum des orangenen Feststoffes in Chloroform hauptsächlich der intakte tetraedrische Goldkomplex $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]^+$ bei $m/z = 913$ zu sehen. Weiterhin wird auch ein Peak bei $m/z = 1109$ beobachtet, der einem mehrkernigen Goldkomplex des Typs $[\text{L}_2\text{Au}_2]^+$ zugeordnet werden kann.

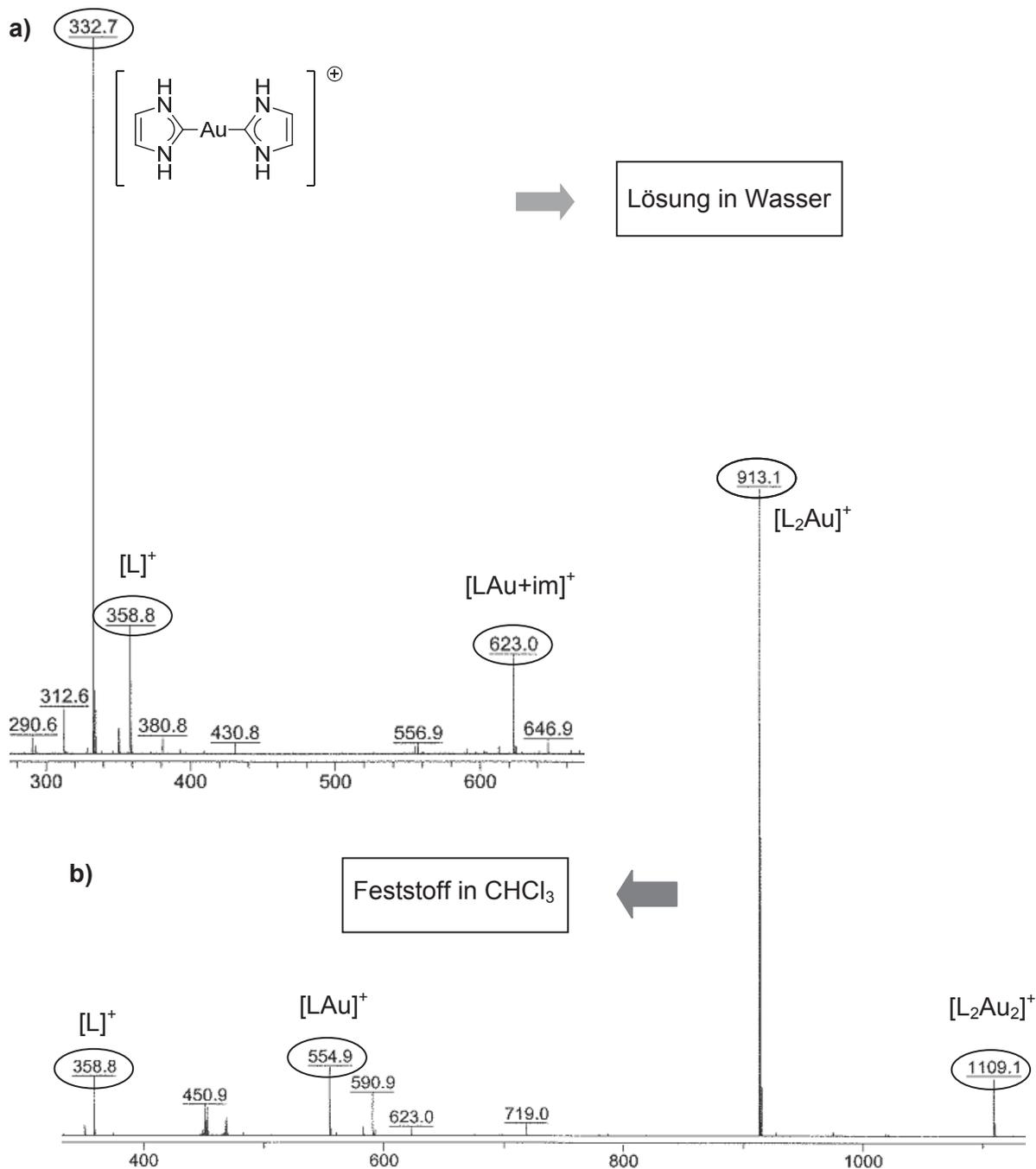


Abbildung 115: Gelb fluoreszierender Feststoff in Wasser. MALDI-TOF-Spektrum von a) überstehende Lösung, b) gelber Feststoff in CHCl_3

Ein möglicher Grund für die lumineszenten Eigenschaften von $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$ kann eine Symmetrieänderung der tetraedrischen Grundstruktur im Festkörper sein. Abhängig von dem jeweiligen Gegenion (X) zeigen Goldkomplexe des Typs $[\text{L}_2\text{Au}]\text{X}$ verschiedene Symmetrien und damit unterschiedliche lumineszente Eigenschaften. Diese Beobachtung machte *Osawa et al.* an dem tetraedrischen Gold(I)-Komplex $[\text{Au}(\text{dppb})_2]^+$ (dppb = 1,2-Bis(diphenylphosphino)benzol), indem er Komplexe mit unterschiedlich großen Gegenionen synthetisierte und diese hinsichtlich ihrer lumineszenten Eigenschaften

untersuchte.¹¹⁵ Die Ergebnisse zeigten, dass in der Festkörperstruktur von $[\text{Au}(\text{dppb})_2]^+$ mit kleinen Gegenionen (Cl^- , I^- , Br^- , BF_4^- , NO_3^-) eine symmetrische Koordination der $[\text{AuP}_4]$ -Einheit vorliegt und diese eine starke blaue Fluoreszenz aufweisen. Dagegen beobachtet man entweder durch die Einführung großer Gegenionen (PF_6^-) oder durch den Einbau von Lösungsmittelmolekülen ($\text{NO}_3^- \cdot 3\text{MeOH}$) eine asymmetrische Koordination der Liganden an das Goldatom und es resultiert eine gelb/orangene Fluoreszenz (Abb. 116).

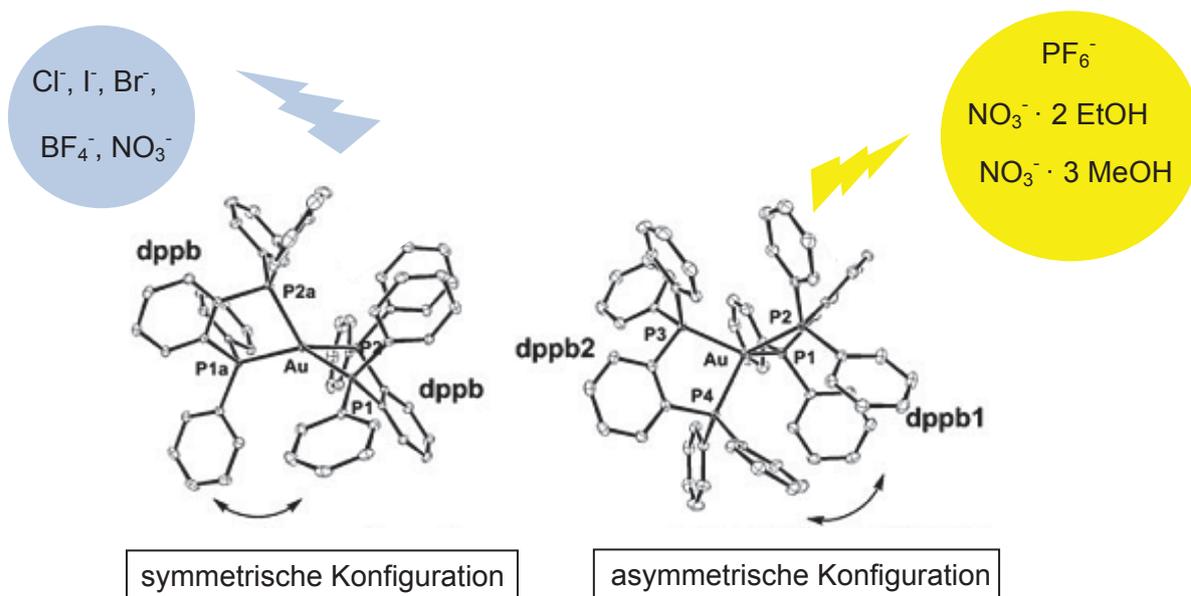


Abbildung 116: Symmetrische und asymmetrische Konfiguration von $[\text{Au}(\text{dppb})_2]^+$ in Abhängigkeit vom Gegenion.¹¹⁵

In dem Fall von $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$ beobachtet man zu Anfang ebenfalls eine blaue Fluoreszenz im Festkörper, die darauf schließen lässt, dass der Komplex $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]^+$ mit Chlorid als Gegenion vorliegt. Es wurde beobachtet, dass sich die Farbe durch längere Lagerung an Luft ändert. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass, durch die Aufnahme von Feuchtigkeit zusätzlich Wassermoleküle in die Festkörperstruktur von $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$ eingebaut werden und dadurch eine Symmetrieänderung der tetraedrischen Grundstruktur $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]^+$ erfolgt und eine gelbe Fluoreszenz resultiert. Diese Vermutung wird anhand der Ergebnisse von *Osawa et al.* unterstützt. Im Falle von $[\text{Au}(\text{dppb})_2]\text{NO}_3$ konnte ebenfalls eine Symmetrieänderung der $[\text{AuP}_4]$ -Einheit durch den zusätzlichen Einbau von Lösungsmittelmolekülen beobachtet werden.

Weiterhin ist es auch möglich, dass im Laufe der Zersetzung von $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in wässriger Lösung eine Symmetrieänderung der tetraedrischen Grundstruktur $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]^+$ stattfindet. In den zuvor diskutierten Ergebnissen konnte anhand von NMR- und MS-Daten bewiesen werden, dass sich $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in Wasser zu der Diphosphin- bzw. Diphosphonsäure zersetzt. Daher ist es möglich, dass aufgrund der Zersetzung in wässriger Lösung

Phosphinate bzw. Phosphonate vorliegen, die als mögliche Gegenionen fungieren und aufgrund ihrer Größe eine Symmetrieänderung der AuP_4 -Einheit hervorrufen können.

Bislang gelang es nicht Kristalle der unterschiedlichen Spezies zu erhalten, um die mögliche Konfigurationsänderung als Ursache für die unterschiedlichen lumineszenten Eigenschaften zu beweisen.

7. N-heterozyklische Bis(carben)gold(I)-Komplexe

Da sich sowohl die Mono- als auch die Bis(imidazol-2-yl-) bzw. Bis(thiazol-2-ylphosphan)gold(I)-Komplexe mit den Liganden **3**, **9**, **15**, **16**, **20** und **23** in protischen Lösungsmitteln zu den entsprechenden Bis(carben)gold(I)-Verbindungen zersetzen, wurde eine Syntheseroute entwickelt, die es ermöglicht, diese zum Teil neuartigen Goldcarbenkomplexe, in guten Ausbeuten zu synthetisieren.

Schon seit Jahren sind Bis(carben)gold(I)-Komplexe bekannt, bei denen alle Stickstoff-Atome der Imidazolyli- bzw. Thiazolyli- Liganden mit sterisch anspruchsvollen Substituenten substituiert sind.¹¹⁶ Ebenso gibt es Beispiele bei denen nur eines der beiden Stickstoffatome alkyliert und das andere Stickstoffatom protoniert ist.⁵⁶ Eines dieser Beispiele stellt der von *Raubenheimer et al.* synthetisierte Bis(N-methylimidazolyli- den)gold(I)-Komplex⁵⁶ dar, der eines der Zersetzungsprodukte darstellt (Abb.117).

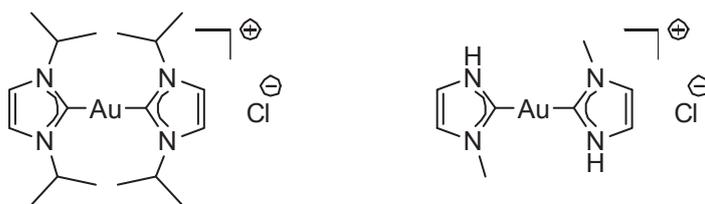


Abbildung 117: Verschieden substituierte Bis(imidazolyli- den)gold(I)-Komplexe.

Jedoch wurden bis dato, die aus der Zersetzung von $(\mathbf{9})AuCl$, $[(\mathbf{16})_2Au]Cl$ und $[(\mathbf{23})_2Au]Cl$ resultierenden Bis(carben)gold(I)-Komplexe $[(\mathbf{27})_2Au]Cl$ und $[(\mathbf{29})_2Au]Cl$, bei denen alle vorhandenen Stickstoffatome protoniert vorliegen, noch nicht beschrieben (Abb. 118). In der Literatur findet man ausschließlich ein Beispiel eines Mono(benzimidazolyli- den)gold(I)-Komplexes, der durch Addition von Anilin an μ -(1,2-Diisocyanobenzol)-bis(chlorogold) synthetisiert werden konnte.¹¹⁷

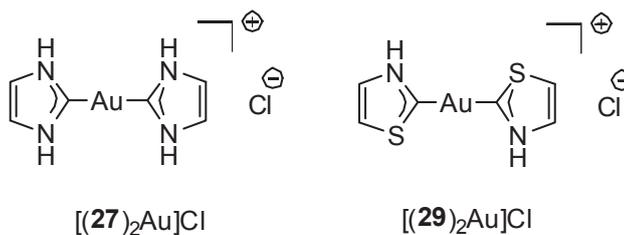


Abbildung 118: Bis(carben)gold(I)-Komplexe $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$.

Über die Jahre haben sich, neben der gut bekannten *Arduengo*¹¹⁸ Route, auch andere Methoden zur Darstellung von Metall-NHC-Komplexen etabliert, die auf eine vorherige Erzeugung des entsprechenden stabilen Carbens verzichten. Außer der *in situ* Reaktion eines Imidazoliumsalzes mit einem basischen Metallsalz^{119,120} und der oxidativen Addition^{121,122}, ist hier vor allem die von *Wang* und *Lin* entwickelte Methode der Silber-NHC-Komplex vermittelten Transmetallierung zu nennen, die bis heute immer noch in vielen Synthesen Anwendung findet (Abb.119).¹²³

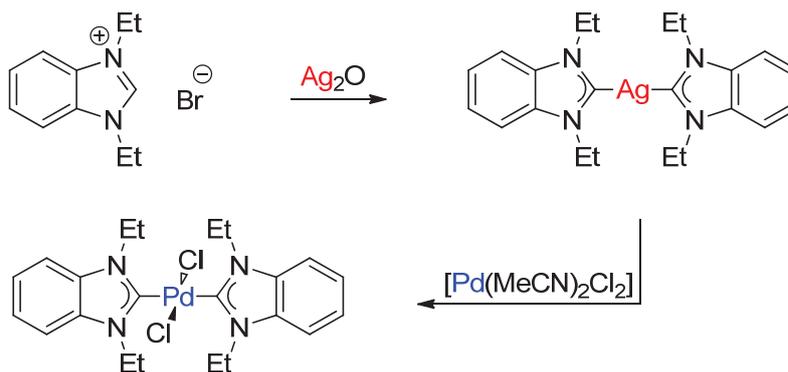


Abbildung 119: Silber-NHC-Komplex vermittelte Transmetallierung nach *Wang* und *Lin*.¹²³

Die Synthese der Bis(carben)gold(I)-Komplexe $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ ist über die *Arduengo* Route durch Deprotonierung des Imidazoliumsalzes nicht möglich. Somit wurde eine Syntheseroute ausgehend von Imidazol bzw. Thiazol entwickelt, um deren spektroskopischen und strukturellen Eigenschaften zu untersuchen und diese mit den entsprechenden Zersetzungsprodukten zu vergleichen.

7.1 Synthesen und Eigenschaften

7.1.1 Synthese von Bis(imidazol-2-yliden)gold(I)-Chlorid [(27)₂Au]Cl

Die Synthese des NH,NH-Bis(carben)gold(I)-Komplexes [(27)₂Au]Cl erfordert die Verwendung von Schutzgruppen. Analog zu der Synthese der Imidazolylphosphan-Liganden **9** und **16** wurde auch hier die Diethoxymethyl-Gruppe als Schutzgruppe gewählt. Nach Einführung der Schutzgruppe wird das geschützte Imidazol in THF vorgelegt und bei -78°C mit *n*-BuLi lithiiert (Abb. 120).

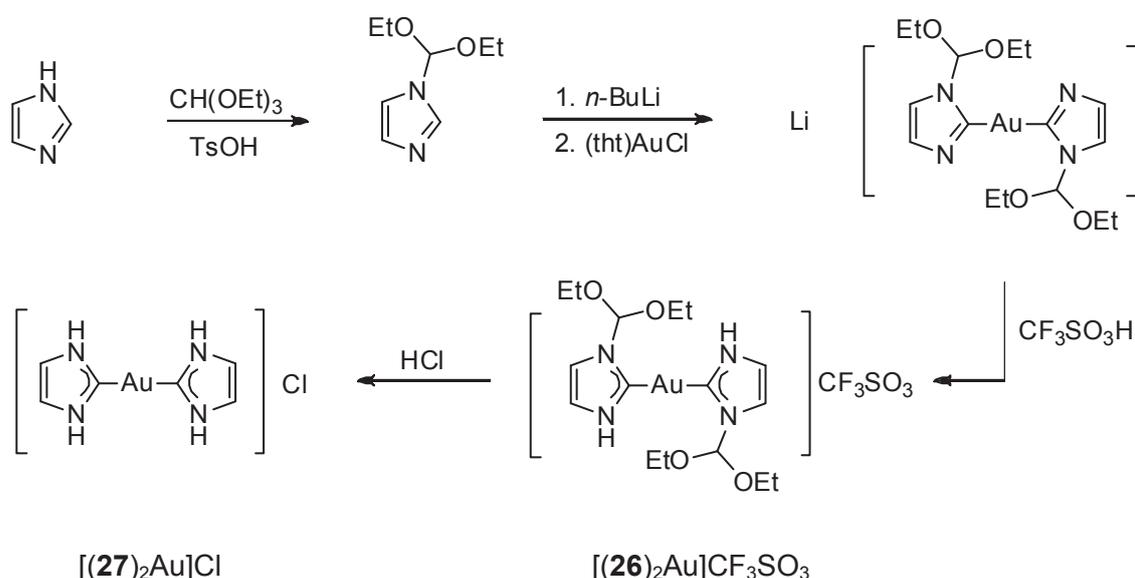


Abbildung 120: Syntheschema für die Darstellung Bis(carben)gold(I)-Komplexe.

Die zunächst farblose klare Lösung wird eine Stunde bei tiefer Temperatur gerührt, bevor man eine Lösung von $[(\text{tth})\text{AuCl}]$ in THF langsam zugibt. Bei der Zugabe von $[(\text{tth})\text{AuCl}]$ wurde beobachtet, dass bei Anwesenheit von Wasserspuren in der Reaktionslösung sich das resultierende anionische Gold(I)bis(imidazolid) zersetzt. Arbeitet man hingegen mit zuvor frisch destillierten Lösungsmitteln färbt sich die Lösung innerhalb von 15 min golden. Wasserfreie Trifluormethansulfonsäure wird in kleinen Portionen durch eine Glaspipette zugegeben. Dabei tritt keine Farbveränderung auf und die Reaktionslösung wird 30 min bei tiefer Temperatur und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei nach und nach der Bis(diethoxymethylimidazol-2-yliden)-Komplex $[(26)_2\text{Au}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ als farbloser Feststoff ausfällt.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $[(26)_2\text{Au}]\text{CF}_3\text{SO}_3$, aufgenommen in MeOD-d_4 , zeigt die charakteristischen Signale für die Diethoxymethyl-Schutzgruppe (Abb. 121). Das Signal

für die Methylgruppe H^1 erscheint bei 1.25 ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz. Im Gegensatz zu der Methylgruppe H^1 sind die Protonen der Methylengruppe H^2 diastereotop und zeigen dadurch ein Multiplett bei 3.71 ppm. Desweiteren ist das weit tieffeldverschobene Proton H^3 am tertiären Kohlenstoff bei 6.61 ppm zu erkennen, welches als Singulett erscheint. Neben den Signalen der Schutzgruppe sind noch die Signale der Imidazolyliden-Protonen bei 7.35 und 7.57 ppm zu sehen, die durch die Kopplung zu dem jeweiligen anderen Proton zu einem Dublett mit einer Kopplungskonstante von 2 Hz aufgespalten sind.

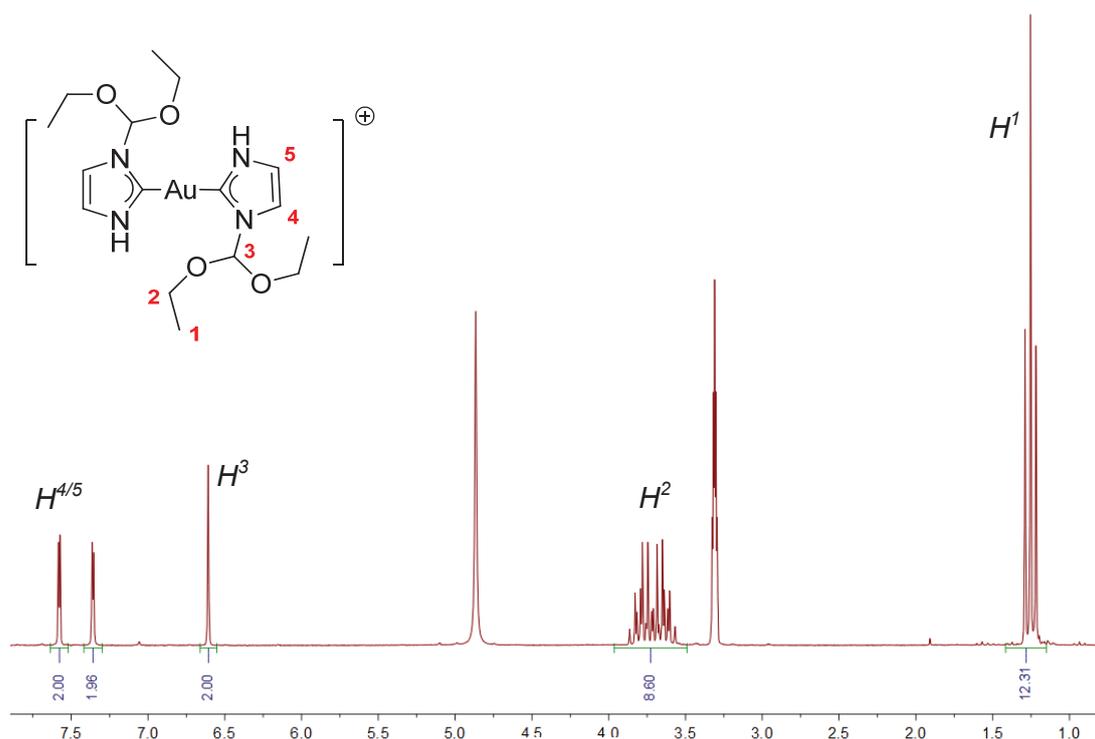
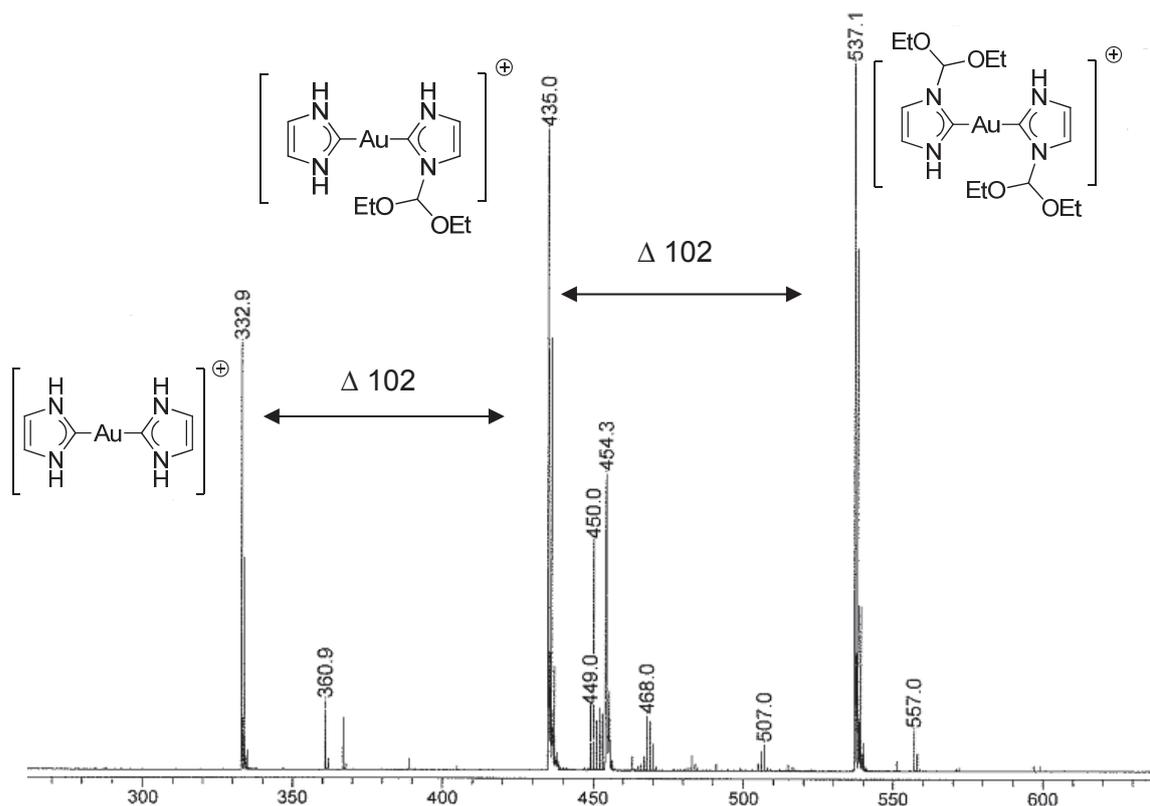


Abbildung 121: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $[(\mathbf{26})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in Methanol- d_4 .

Das ESI-MS-Spektrum von $[(\mathbf{26})_2\text{Au}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ zeigt den Molekülionenpeak bei $m/z = 333$ des entschützten Bis(imidazol-2-yliden)gold(I)-Kations. Im Gegensatz dazu finden sich im MALDI-TOF-Spektrum drei Peaks, zwischen denen jeweils eine Differenz von $m/z = 102$ zu erkennen ist (Abb. 122). Dadurch konnten drei Spezies identifiziert werden, wobei neben der Verbindung $[(\mathbf{26})_2\text{Au}]^+$, die das Hauptsignal bildet, durch Abspaltung einer bzw. zwei Diethoxymethyl-Schutzgruppen auch ein Peak für den „freien“ Bis(carben)-Komplex zu finden ist.

Abbildung 122: MALDI-TOF-Spektrum von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$.

Analog der Entschützung der Liganden **9** und **16** wurde der Bis(NHC)-Komplex $[(26)_2\text{Au}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ in einem Aceton/ H_2O -Gemisch (10:1) aufgenommen und 72 h gerührt. Im Gegensatz zu den Liganden, die unter diesen Bedingungen entschützt werden und aus der Reaktionslösung ausfallen, musste hier zuvor das Lösungsmittel entfernt werden, um einen farblosen Feststoff zu erhalten. Allerdings zeigt sich in den NMR- und MS-Spektren, dass die Schutzgruppe nicht entfernt werden konnte. Grundsätzlich wird die Diethoxymethyl-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen abgespalten.^{124,125} Jedoch blieb auch der Versuch die Schutzgruppe mit 2 N Salzsäure zu entfernen ohne Erfolg und es wurde erneut der geschützte Bis(NHC)-Komplex $[(26)_2\text{Au}]^+$ zurückgewonnen. So wurden drastischere Bedingungen gewählt und der isolierte Feststoff $[(26)_2\text{Au}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ in 10 ml Wasser und 4 ml konzentrierter Salzsäure aufgenommen und sechs Stunden bei 70°C erhitzt. Der zeitliche Reaktionsverlauf kann mit den bloßen Augen verfolgt werden, da die Verbindung $[(26)_2\text{Au}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ in Wasser/HCl nicht löslich ist und somit zu Anfang eine Suspension vorliegt. Sobald sich das „freie“ NH,NH-Bis(imidazol-2-yliden)gold(I)chlorid gebildet hat, entsteht eine klare farblose Lösung und der Bis(carben)-Komplex $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ kann durch Entfernung des Lösungsmittels als farbloser mikrokristalliner Feststoff erhalten werden.

In dem ^1H -NMR-Spektrum von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$, aufgenommen in Methanol- d_4 , ist im Vergleich zu $[(26)_2\text{Au}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ ein Signal bei 7.35 ppm für die Imidazolyliiden-Protonen und ein breites Signal bei 12.59 ppm für die vier NH-Funktionen zu sehen (Abb. 123). In dem ^1H -NMR-Spektrum zeigt sich in dem A-Teil des $[\text{AX}]_2$ -Spinsystems für die Imidazolyliiden-Protonen ein pseudo-Triplett. Neben der Kopplung zwischen den Imidazolyliiden-Protonen H^1 und H^2 ist auch eine Kopplung zwischen den Protonen H^1 bzw. H^2 und den Protonen der Amin Gruppe zu erkennen. Das H,H-COSY-NMR-Spektrum bestätigt diese Kopplung, da ein Korrelationspeak zwischen den beiden Resonanzen beobachtet wird.

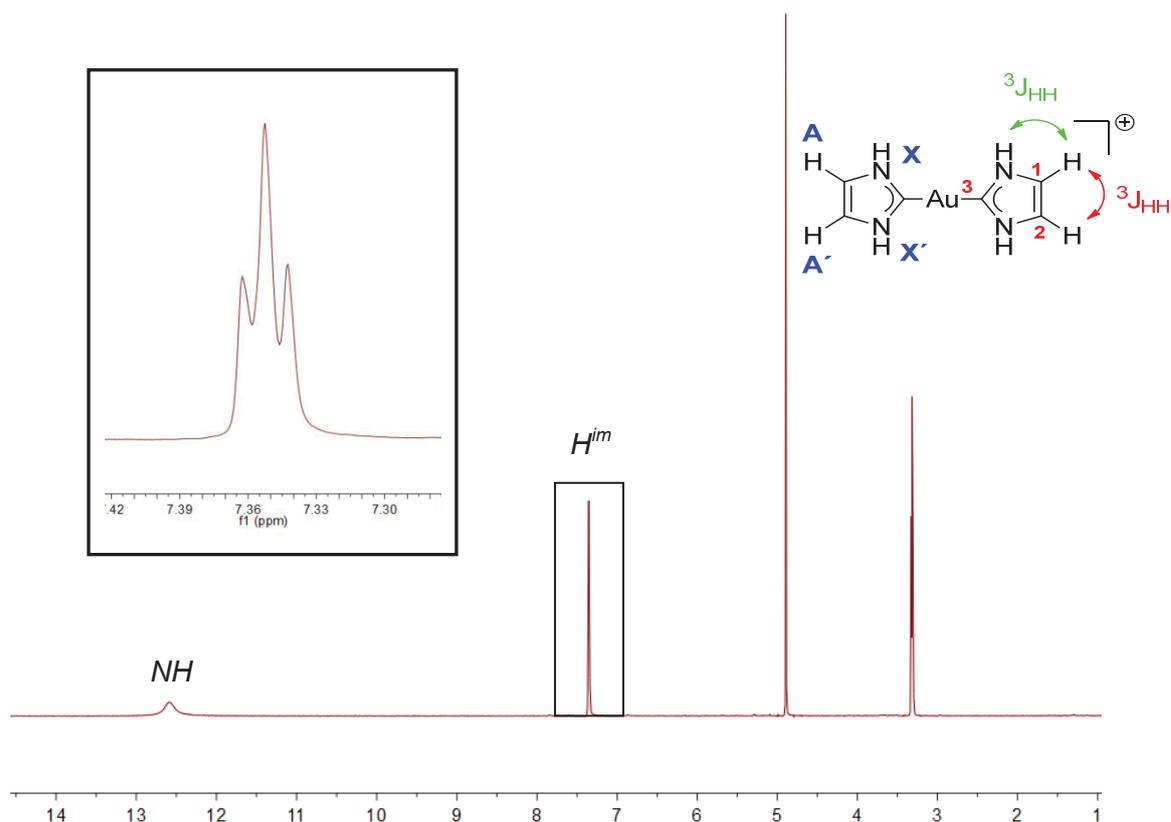


Abbildung 123: ^1H -NMR-Spektrum von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ in Methanol- d_4 .

Auch in dem $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ ist neben den Signalen der $\text{C}^{1/2}$ -Kohlenstoff-Kerne bei 118.8 ppm auch das für ein Carben-Kohlenstoff charakteristische Signal bei 179.9 ppm zu erkennen (Abb. 124b). Auch im HMBC-Korrelationsspektrum ist die $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung zwischen dem $\text{H}^{1/2}$ und dem quartären Kohlenstoff zu erkennen (Abb. 124a). Die chemischen Verschiebungen sind mit dem Zersetzungsprodukt aus dem Kapitel 2.5 und 6.3.4 identisch, so dass man sicherstellen kann, dass es sich um die gleiche Verbindung handelt.

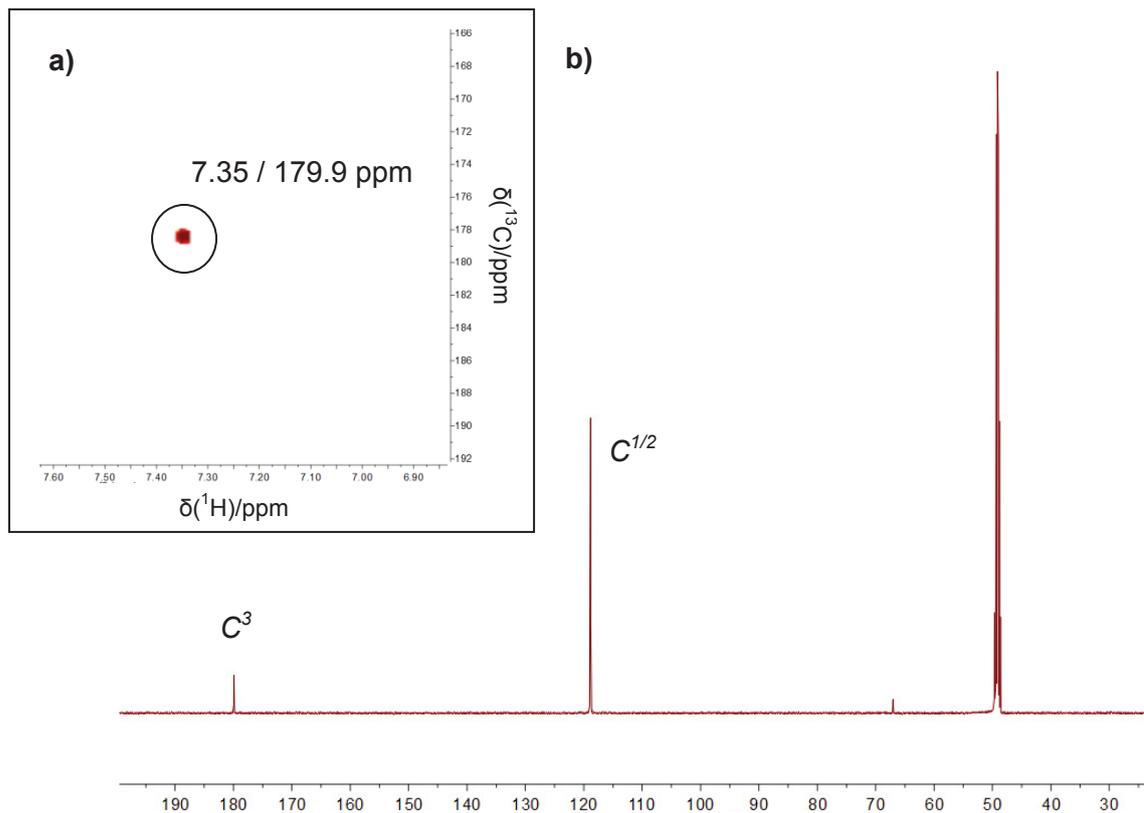


Abbildung 124: a) HMBC-Spektrum und b) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ in Methanol- d_4 .

Sowohl im ESI- als auch MALDI-TOF-Spektrum ist nach der Entschützung ein Signal bei $m/z = 333$ zu sehen, welches dem NH,NH- Bis(imidazol-2-yliden)gold(I)-Kation zugeordnet werden kann.

Die Übertragung der Synthesestrategie für die Darstellung „anormaler“ Bis(imidazol-4(5)-yliden)gold(I)-Verbindungen ist nicht gelungen. Die Umsetzung von 1-Diethoxymethyl-2-isopropylimidazol mit *tert*-BuLi und $[(\text{tht})\text{AuCl}]$ lieferte das C-C Kupplungsprodukt 4(5)-Di-2-isopropylimidazol als Hydrochlorid, welches durch NMR- und Massendaten belegt werden konnte (Abb. 125). Desweiteren konnte über Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) bestätigt werden, dass kein Gold in dem isolierten Produkt vorhanden ist.

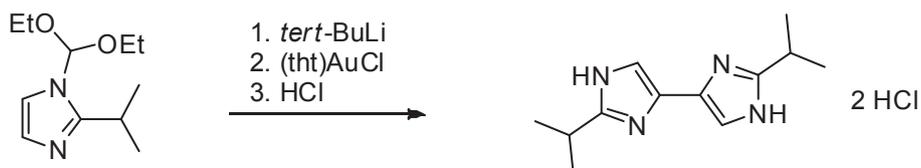


Abbildung 125: Umsetzung von 1-Diethoxymethyl-2-isopropylimidazol mit *tert*-BuLi und $(\text{tht})\text{AuCl}$ und der anschließenden Entschützung mit HCl .

Ausgehend von der Basisstruktur $[(27)_2Au]Cl$, kann das Bis(Imidazol-2-yliden)gold(I)chlorid beliebig modifiziert werden. Es können verschiedene Alkyl-Substituenten an die vier vorhandenen Amin-Funktionen angeknüpft werden, um zu bereits literaturbekannten Imidazolyliden-Komplexen zu gelangen.⁵⁶ So wurde der Komplex $[(27)_2Au]Cl$ durch Umsetzung mit einem geringen Überschuß Methyljodid unter Anwesenheit von Kalium-*tert*-butanolat an den vier NH-Funktionen alkyliert (Abb. 126).



Abbildung 126: Methylierung von $[(27)_2Au]Cl$.

Dabei wird die Ausgangsverbindung in Tetrahydrofuran gelöst und die freien NH-Funktionen bei 0°C mit Kalium-*tert*-butanolat deprotoniert. Zu der Suspension gibt man einen kleinen Überschuss an Methyljodid und die Reaktionslösung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor der resultierende farblose Feststoff abgetrennt und getrocknet wird. Das Produkt wurde NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch identifiziert (Abb. 127).

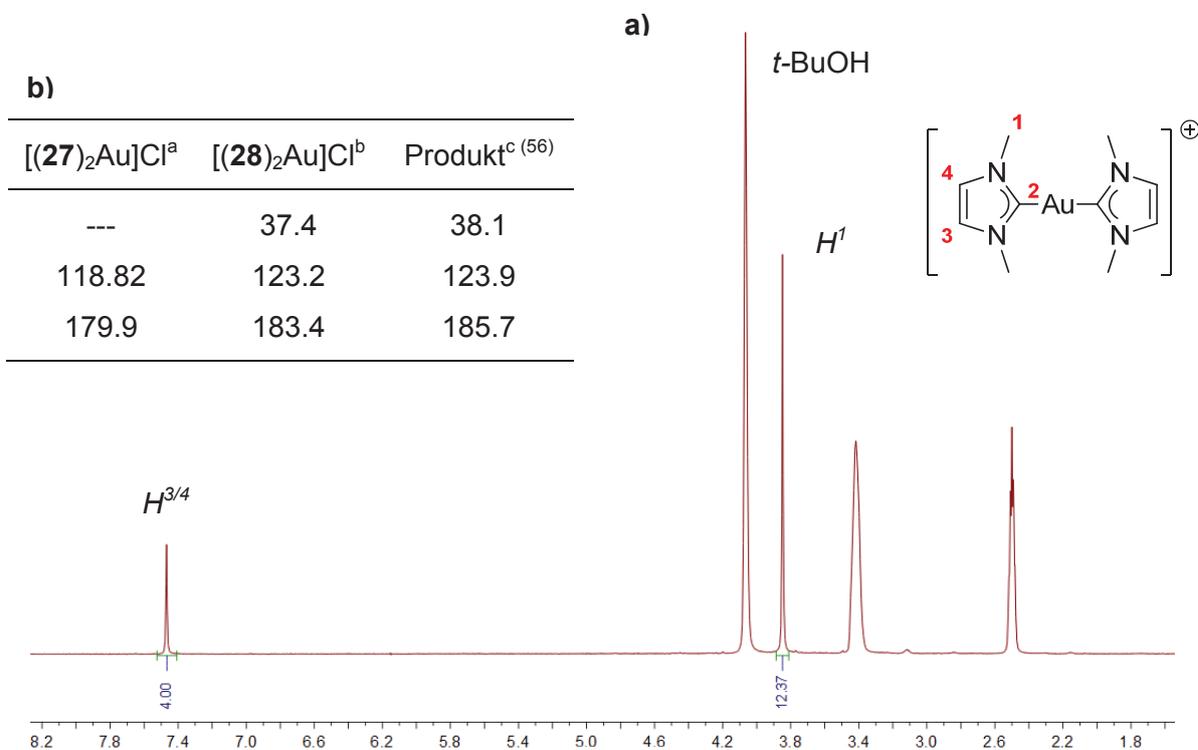


Abbildung 127: a) 1H -NMR-Spektrum von $[(28)_2Au]Cl$ in DMSO- d_6 . b) Vergleich der $^{13}C\{^1H\}$ -Verschiebungen von $[(27)_2Au]Cl$ und $[(28)_2Au]Cl$ in ppm. ^a MeOD- d_4 , ^b DMSO- d_6 , ^c Aceton- d_6 .

Das ^1H -NMR-Spektrum von $[(\mathbf{28})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in DMSO-d_6 zeigt die charakteristischen Signale des Bis(1,3-Dimethylimidazolylden)gold(I)-Komplexes bei 3.85 und 7.47 ppm, die mittels Korrelationsspektren sicher zugeordnet werden konnten. Desweiteren sind neben den Lösungsmittelsignalen auch der entstandene *tert*-Butylalkohol bei 4.19 ppm zu sehen.

Der Vergleich der $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit den von *Raubenheimer et al.* synthetisierten Bis(1,3-Dimethylimidazolyden)gold(I)-Komplex⁵⁶, beweist die Methylierung von $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$. Auch im ESI-Spektrum sieht man einzig den Molekülionenpeak bei $m/z = 388$, der dem kationischen Gold(I)-carben-Komplex $[(\mathbf{28})_2\text{Au}]^+$ zugeordnet werden kann.

7.1.2 Synthese von Bis(thiazol-2-yliden)gold(I)-Chlorid $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$

Analog der Vorschrift für das Bis(imidazol-2-yliden)gold(I)-Chlorid konnte der entsprechende Thiazol-substituierte Goldcarbenkomplex durch die Lithiierung von Thiazol, nachfolgender Umsetzung mit $[(\text{tht})\text{AuCl}]$ und anschließender Säurezugabe ohne Verwendung von Schutzgruppen, in guter Ausbeute synthetisiert werden (Abb. 128).

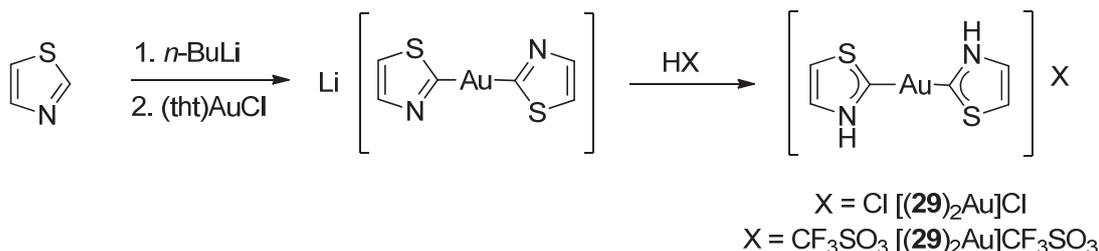
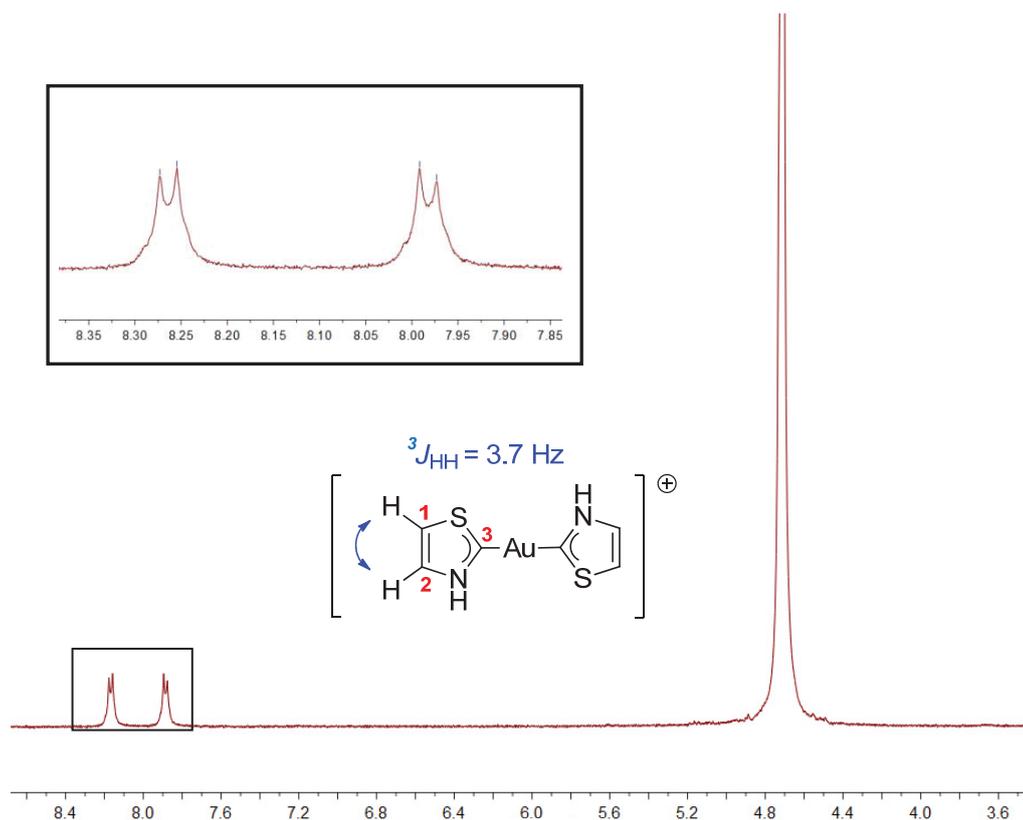


Abbildung 128: Syntheschema vom Bis(thiazol-2-yliden)gold(I)-Komplex.

Durch die Variation der Säure können Bis(carben)gold(I)-Komplexe mit unterschiedlichen Gegenionen isoliert werden. Die Protonierung der Stickstoffatome der Thiazoly substituenten gelang mit HCl und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, so dass sowohl Komplexe mit Cl^- als auch CF_3SO_3^- isoliert werden konnten. Beide Produkte konnten aus der Reaktionslösung als beige Feststoffe abgetrennt werden. Die Komplexe sind gut in Dimethylsulfoxid und Methanol löslich. Aufgrund der unterschiedlich großen Gegenionen ist die Löslichkeit von $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ (4g/l), im Vergleich zu $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ (7g/l) in Wasser etwas schlechter.

Die ^1H -NMR- und MALDI-TOF-Spektren der beiden Komplexe $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ zeigen keine signifikanten Unterschiede. Das MALDI-TOF-Spektrum von $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ zeigt ausschließlich ein Signal bei $m/z = 366$, welches dem gewünschten Produkt zugeordnet werden kann. In dem ^1H -NMR-Spektrum von $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in D_2O sind die zwei Signale der verschiedenen Thiazolylden-Protonen H^1 und H^2 bei 7.99 und 8.27 ppm mit einer Kopplungskonstante von 3.7 Hz zu erkennen (Abb. 129).

Abbildung 129: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ in D_2O .

Auch in dem $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ ist neben den Signalen des $\text{C}^{1/2}$ bei 123.1 und 134 ppm das für ein Carben-Kohlenstoff C^3 charakteristische Signal bei 205 ppm zu erkennen. Im Vergleich zu den Bis(imidazol-2-yliden)gold(I)-Komplexen $[(26)_2\text{Au}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ und $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ ist das Signal aufgrund des elektronenreicheren Thiazolyliden-Substituenten deutlich weiter zu tiefen Feld verschoben. Dennoch stimmt die Signallage des quartären Kohlenstoffes mit denen anderer verschieden substituierten Bis(thiazolyliden)gold(I)-Komplexe gut überein.¹¹⁶

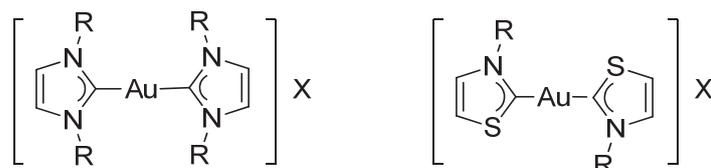
7.1.3 Eigenschaften der Bis(carben)gold(I)-Komplexe

Sowohl das Zwischenprodukt $[(26)_2\text{Au}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ als auch die Komplexe $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ wurden vollständig charakterisiert und hinsichtlich ihrer Eigenschaften untersucht. Im Vergleich zu $[(26)_2\text{Au}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ ist die Verbindung $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit 185 g/l sehr gut in Wasser sowie in anderen polaren Lösungsmitteln löslich. Mit einem $\log D_{7.4}$ -Wert von -0.87 ist die Verbindung im Vergleich zu anderen literaturbekannten Bis(NHC)gold(I)chloriden deutlich hydrophiler (Tab. 31).¹²⁶ Dennoch ist der $\log D_{7.4}$ -Wert im Vergleich mit dem Bis(1,3-di-isopropylimidazol-2-yliden)gold(I)-Komplex, der vier lipophile Alkyl-Gruppen trägt und einen ähnlichen Wert aufweist noch erstaunlich hoch.

Diese Beobachtung kann wahrscheinlich auch hier mit der Ausbildung von Wasserstoffbrücken über die „freien“ NH-Funktionen und Chloridionen begründet werden.

Dagegen ist der entsprechende Thiazolyliiden-Goldkomplex $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit 7 g/l deutlich schlechter in Wasser und Methanol löslich. Der Verteilungskoeffizient spiegelt den lipophilen Charakter der Verbindung wider. Mit einem $\log D_{7,4}$ -Wert von 0.39 ist der Komplex $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ deutlich lipophiler als der NH,NH-Bis(carben)-Komplex $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$.

Tabelle 31: Vergleich der $\log D_{7,4}$ -Werte von $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit anderen literaturbekannten Bis(NHC)gold(I)-Komplexen.¹²⁶



Substituent	Komplex	$\log D_{7,4}$
Imidazolyliiden	R = Me, X = Br	-1.09
Imidazolyliiden	R = H ($[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$), X = Cl	-0.87
Imidazolyliiden	R = <i>iPr</i> , X = Cl	-0.83
Thiazolyliiden	R = H ($[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$), X = Cl	0.39
Imidazolyliiden	R = <i>nBu</i> , X = Cl	1.09

Die Bis(carben)gold(I)-Komplexe $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ wurden hinsichtlich ihrer Stabilität in verschiedenen Lösungsmitteln NMR-spektroskopisch untersucht. Die NMR-Spektren zeigen, dass die Komplexe in Wasser über Wochen keine Veränderungen aufweisen. Auch in aprotischen Lösungsmitteln zeigt der Bis(imidazolyliiden)gold(I)-Komplex $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$ über mehrere Tage keine Zersetzung. Im Gegensatz dazu, lagert sich der Bis(thiazolyliiden)gold(I)-Komplex $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid innerhalb kurzer Zeit in den korrespondierenden Mono(carben)gold(I)-Komplex um (Abb. 130).

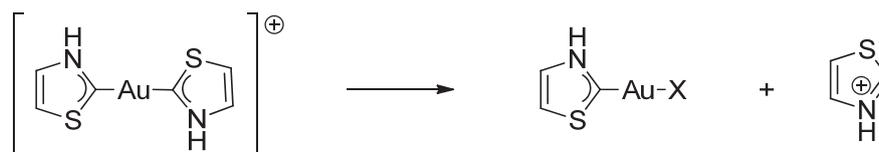


Abbildung 130: Umlagerung vom Bis(thiazolyliiden)gold(I)-Komplex zum korrespondierenden Mono(thiazolyliiden)gold(I)-Komplex.

Die Umlagerung von $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in DMSO-d_6 wurde NMR-spektroskopisch verfolgt und die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in Abbildung 131 dargestellt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ zeigt direkt nach der Zugabe von DMSO-d_6 die beiden Signale für die Thiazolylidenprotonen bei 8.27 und 8.55 ppm, die zu einem Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz aufgespalten sind. Allerdings erkennt man bereits nach fünf Minuten schon zwei weitere kleine Signale bei 8.17 und 8.42 ppm, die ebenfalls zu einem Dublett aufgespalten sind und auf eine Umlagerung von $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ hindeuten. Im Laufe der Zersetzung nimmt die Intensität des synthetisierten Bis(carben)gold(I)-Komplexes deutlich ab und die zuvor beobachteten kleinen Signale steigen an. Des Weiteren ist nach zwei Tagen eine weitere Signalgruppe bei 7.8, 7.97 und 9.15 ppm zu erkennen. Die Signale konnten durch Vergleichsspektren dem Thiazolium-Ion zugeordnet werden, so dass man davon ausgehen kann, dass sich der Bis(carben)gold(I)-Komplex zu dem entsprechenden Monocarben umlagert.

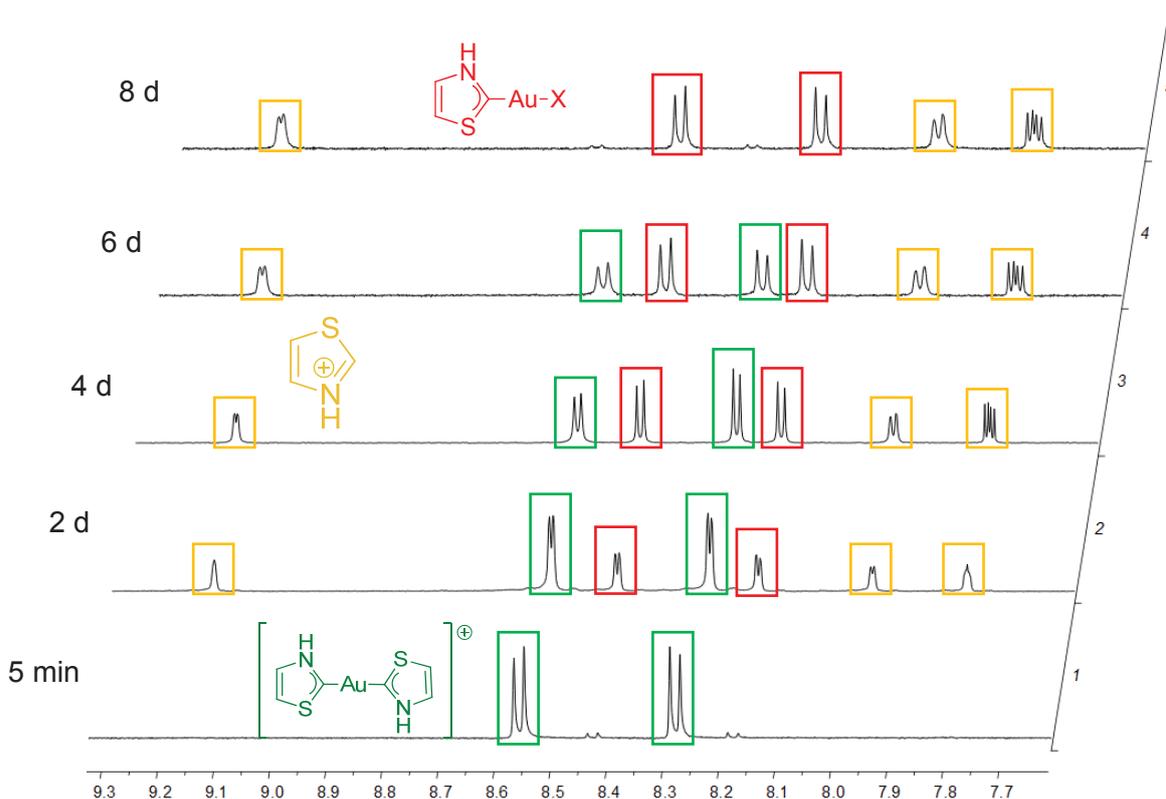


Abbildung 131: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in DMSO-d_6 .

Nach acht Tagen sind die Signale für den Bis(carben)gold(I)-Komplex nicht mehr zu erkennen. Vielmehr stellen die Signale bei 8.17 und 8.42 ppm die Hauptsignale in dem Spektrum dar, die mit großer Wahrscheinlichkeit dem Monocarben-gold(I)-Komplex $[(\mathbf{29})\text{Au}]\text{X}$ zugeordnet werden können.

Die Umlagerung von $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in DMSO zu dem entsprechenden Mono(carben)gold(I)-Komplex zeigt, dass der Komplex $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$, im Vergleich zu der stabilen Imidazolyliiden-Verbindung $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$, seine Thiazolyliiden-Liganden leicht abspaltet. Diese Beobachtung stellt eine gute Voraussetzung für die zytotoxischen Eigenschaften der Verbindung dar, da ein rascher Ligandenaustausch mit Thiolgruppen von Proteinen eine entscheidene Rolle für die Zytotoxizität spielt.

Bislang konnten die entsprechenden Monocarben-Komplexe $[(\mathbf{29})\text{Au}]\text{X}$ und $[(\mathbf{27})\text{Au}]\text{X}$ über die zuvor diskutierte Syntheseroute nicht hergestellt werden. Daher stellt die Umlagerung von $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in DMSO ebenso eine neue interessante Syntheseroute für die Darstellung solcher Mono(carben)gold(I)-Komplexe dar.

7.2 Festkörperstrukturen von $[(\mathbf{26})_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$

Durch Diffusion von Diethylether in methanolische Lösungen der jeweiligen Verbindungen konnten sowohl von $[(\mathbf{26})_2\text{Au}]\text{Cl}$ als auch von $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$ farblose Kristalle isoliert werden. Die Festkörperstrukturen sind in Abbildung 132 und 133 dargestellt.

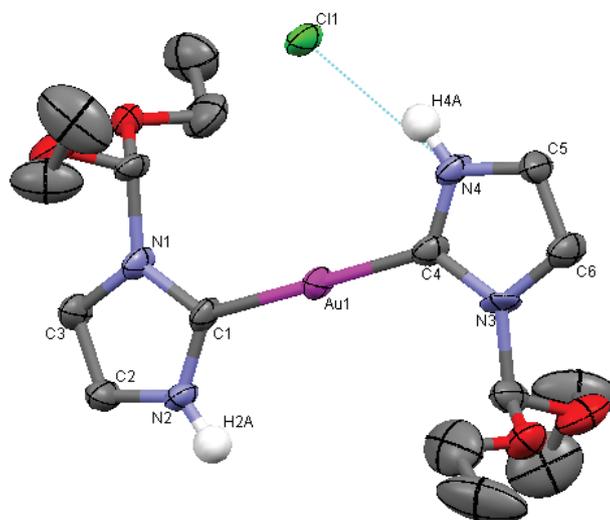


Abbildung 132: Struktur von $[(\mathbf{26})_2\text{Au}]\text{Cl}$ im Festkörper.

In der Festkörperstruktur von $[(\mathbf{26})_2\text{Au}]\text{Cl}$ ist das Gold-Atom nahezu linear von den zwei Carben-Kohlenstoffatomen mit einem Winkel von 179.08° umgeben. Ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 32 zusammengefasst. Der Abstand zwischen dem Goldatom und dem Carben-Kohlenstoffatom beträgt ca. 2.00 \AA und liegt in dem Bereich der Bindungslängen anderer literaturbekannter NHC-Komplexe.^{126,127} Ausgehend von den NH-Funktionen der Imidazolyliiden-Liganden werden über die Chlorid-

Gegenionen Wasserstoffbrücken ausgebildet, die im kristallographischen Anhang näher diskutiert werden.

Tabelle 32: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von [(26)₂Au]Cl.

Bindungslängen [Å]	
d(Au ₁ – C ₁)	2.008
d(Au ₁ – C ₄)	2.000
d(N ₁ – C ₁)	1.359
d(N ₂ – C ₁)	1.361
d(N ₃ – C ₄)	1.384
d(N ₄ – C ₄)	1.322
Bindungswinkel [°]	
α(C ₁ – Au ₁ – C ₄)	179.08
α (Au ₁ – C ₁ – N ₁)	130.77
α (Au ₁ – C ₁ – N ₂)	125.98
α (Au ₁ – C ₄ – N ₃)	129.43
α (Au ₁ – C ₄ – N ₄)	125.45

Vergleicht man die Festkörperstrukturen des DEM-geschützten Bis(carben)-Komplexes [(26)₂Au]Cl mit der des NH,NH-Bis(carben)-Komplexes [(27)₂Au]Cl fällt auf, dass in der Elementarzelle von [(27)₂Au]Cl zwei asymmetrische Einheiten vorliegen, die um 60° verkippt sind und unterschiedliche Bindungslängen und -winkel aufzeigen (Abb. 133). Auch hier beobachtet man die Ausbildung von Wasserstoffbrücken in Richtung der Chlorid-Gegenionen. Dabei wird deutlich, dass sich die zwei Einheiten in der Fähigkeit Wasserstoffbrücken auszubilden voneinander unterscheiden. Während eine der Einheiten nur über zwei der vier möglichen NH-Funktionen Wasserstoffbrücken ausbildet, sind bei der zweiten Einheit alle vier NH-Funktionen an der Ausbildung von Wasserstoffbrücken beteiligt (s. kristallographischer Anhang).

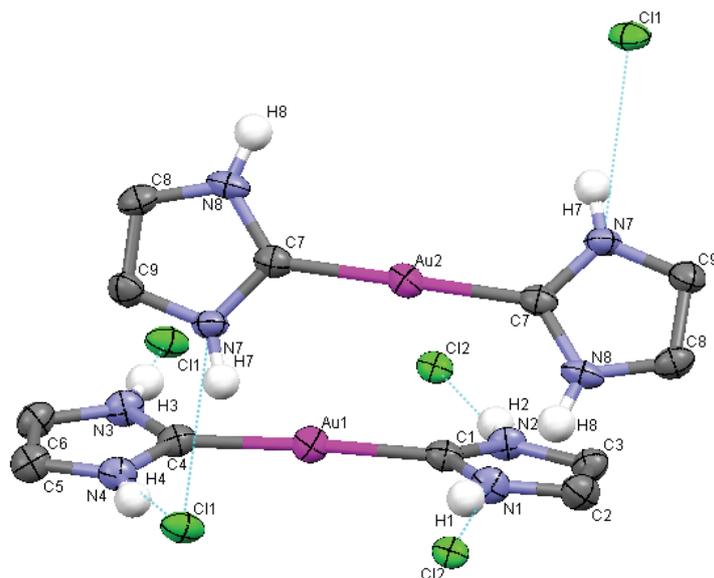


Abbildung 133: Struktur von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ im Festkörper.

Auch in der Festkörperstruktur von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ ist das Goldatom linear von den Imidazolyliden-Liganden mit Bindungslängen von ca. 2.015 Å umgeben. Dieser Wert stimmt mit dem von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ und anderen bekannten (NHC)-Gold(I)-Komplexen überein.¹²⁶ Ebenso liegt in beiden Einheiten eine nahezu lineare Koordination des Goldatoms mit den Winkeln $\alpha(\text{C}-\text{Au}-\text{C}) = 176.67^\circ$ und 178.30° vor (Tab. 33). Allgemein stimmen alle experimentell ermittelten metrischen Parameter der Verbindung $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit denen von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ und anderen aus der Literatur bekannten Bis(NHC)gold(I)-Komplexen gut überein.¹²⁸

Schon vor geraumer Zeit zeigten *Raubenheimer et al.* und *Frenking et al.* großes Interesse an dem Bis(imidazol-2-yliden)gold(I)-Kation. Sie berechneten mit Hilfe unterschiedlicher Methoden (*Raubenheimer* HF/DFT (B3LPP/LANL2DZ und BHANH/LANL2DZ) und *Frenking* DFT (BP86)) die strukturellen und elektronischen Parameter dieser Verbindung.^{129,130} Die errechneten Parameter gelten allerdings für die Gasphase, werden aber dennoch als Vergleich mit den experimentell beobachteten Werten aus der Festkörperstruktur von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ herangezogen. Erstaunlicherweise stimmen die experimentell aus der Festkörperstruktur ermittelten Parameter sehr gut mit denen für die Gasphase berechneten Daten überein. Tabelle 33 zeigt ausgewählte Bindungslängen und -winkel von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ im Vergleich mit den berechneten Parametern von *Raubenheimer* und *Frenking*.

Eine genaue Betrachtung der Kristallpackung von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$, sowie eine ausführliche Diskussion über die auftretenden Wasserstoffbrücken sind im kristallographischen Anhang zu finden.

Tabelle 33: Bindungslängen [Å] und -winkel [°] von [(27)₂Au]Cl im Vergleich zu den berechneten Daten.

Bindungslänge	experimentell			berechnet	
	Einheit 1	Einheit 2	Mittel	HF/DFT ¹²⁹	DFT ¹³⁰
d(Au-C _{Carben})	2.012 2.018	2.015	2.015	2.042 / 2.011	2.030
d(C _{Carben} -N)	1.345 / 1.344 1.358 / 1.338	1.342	1.344	1.371 / 1.348	1.357
d(N-C)	1.374 / 1.375 1.362 / 1.375	1.378	1.375	1.403 / 1.383	1.385
d(C-C)	1.368 / 1.348	1.363	1.360	1.373 / 1.355	1.361
Winkel					
α(Au-C _{Carben} -N)	129.27 129.04	126.8 / 128.9	128.5	128.2 / 127.9	---
α (C _{Carben} -N-C)	112.20 / 11.85 112.23 / 11.29	112.4 / 111.6	111.9	111.9 / 111.8	---
α (N-C _{Carben} -N)	103.73 104.08	104.2	104.0	103.6 / 104.0	103.3
α (N-C-C)	106.56 / 05.66 105.27 / 07.12	105.4 / 106.4	106.0	106.2 / 106.2	---

8. Diphosphan-gold(I)-Komplexe als Zytostatika

Durch die Synthesen der Diphosphan-gold(I)-Komplexe mit verschiedenen substituierten und verknüpften Imidazolyl- und Thiazolylsubstituenten konnte eine große Bandbreite an analogen diphos-artigen Goldverbindungen mit unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten erhalten werden. Wie bereits erwähnt stellt die genaue Balance zwischen den hydro- und lipophilen Eigenschaften der neu synthetisierten Gold(I)-Komplexe eine entscheidene Rolle für die angestrebte medizinische Anwendung als Zytostatika dar. *Berners Price et al.* zeigten, dass die Zytotoxizität und die zelluläre Aufnahme von tetraedrischen Goldkomplexen, als lipophile delokalisierte Kationen mit ihrer Hydrophilie/Lipophilie korrelieren.²⁵ Es wird vermutet, dass solche Diphosphan-gold(I)-Verbindungen aufgrund der hohen Thiophilie von Gold an die SH- bzw. SeH-Gruppen bestimmter Enzyme binden und deren Inhibierung in der Folge zur Apoptose führen kann. Als potentielle Wirkziele werden hier die Systeme Glutathion/Glutathion-Reduktase (GR) und Thioredoxin/Thioredoxin-Reduktase (TrxR) diskutiert.

Die neu synthetisierten linear- als auch tetraedrisch koordinierten Gold(I)-Komplexe $[(L)_2Au]X$ und $(L)(AuCl)_2$, wurden hinsichtlich ihrer zytotoxischen Aktivität an unterschiedlichen Zelllinien getestet. Bei der Auswertung der Ergebnisse der Screening-Reihen muss jedoch die Zersetzung der Komplexe mit den über die 2-Position verknüpften Thiazolyl- bzw. Imidazolylsubstituenten zu den entsprechenden Bis(carben)gold(I)-Komplexen berücksichtigt werden. Es ist möglich, dass sowohl die linearen als auch die tetraedrischen Goldkomplexe als Prodrugs fungieren, die aufgrund der Zersetzungsreaktion in wässrigem Medium zu den entsprechenden Bis(carben)-Komplexen abgebaut werden.

8.1 Bestimmung der zytotoxischen Aktivität

Die synthetisierten Gold(I)-Komplexe wurden mittels MTT-Assay (siehe S.43) an unterschiedlichen Zelllinien getestet. Dabei wurden alle Testverbindungen sowohl an der Cisplatin-sensitiven (A2780 sens.) als auch an der Cisplatin-resistenten (A2780 cis.) Ovarialkrebslinie A2780 getestet. Des Weiteren wurden einige der Verbindungen an der Leukämie-Zelllinie K 562, sowie an der Leberkrebs-Zelllinie einer Ratte (H4IIE) getestet. Die Ergebnisse des Grobscreenings an der A2780 Zelllinie sind in Tabelle 34 zusammengefasst, als Referenzsubstanz dient Cisplatin.

Tabelle 34: MTT-Assay basierte Zytotoxizitäten in μM .

Ligand	$[(L)_2Au]X$		$L(AuCl)_2$	
	A2780 sens.	A2780 cis.	A2780 sens.	A2780 cis.
Cisplatin	1.56	13.42	1.56	13.42
15 (X=Cl)	25.94	34.73	18.93	15.29
16 (X=Cl)	2.49	>10	-	-
17 (X=Cl)	15.18	30.24	>10	>10
20 (X=Cl)	11.94	49.64	13.49	37.43
21 (X=PF ₆)	0.40	0.91	0.57	>10
22 (X=Cl)	17.6	>10	>10	>10
23 (X=Cl)	0.45	2.18	2.61	6.79
24 (X=Cl)	-	-	2.36	>10
25 (X=Cl)	-	-	6.88	>10

Die ermittelten IC_{50} -Werte der Imidazolyl- und Thiazolyl-substituierten Gold(I)-Komplexe zeigen an der A2780 Zelllinie deutlich unterschiedliche Werte. Ein Großteil der getesteten Komplexe zeigt sowohl an der cisplatin-sensitiven (A2780 sens.) als auch an der cisplatin-resistenten (A2780 cis.) Zelllinien mit IC_{50} -Werten >10 μM weitaus geringere zytotoxische

Aktivitäten als die Referenzsubstanz Cisplatin. Bei den Verbindungen $[(\mathbf{16})_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $(\mathbf{24})(\text{AuCl})_2$ beobachtet man mit Werten von 2.49 und 2.36 μM ähnliche IC_{50} -Werte. Dagegen weisen sowohl die tetraedrischen als auch die linear koordinierten Goldkomplexe mit den Liganden **21** und **23** sowohl an cisplatin-sensitiven als auch an cisplatin-resistenten Zellen vielversprechende Ergebnisse auf.

Unabhängig von dem Koordinationsmuster der Komplexe weisen die Verbindungen $(\mathbf{21})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ an der cisplatin-sensitiven Zelllinie nahezu identische Zytotoxizitäten mit IC_{50} -Werten von 0.40 und 0.57 μM auf und zeigen damit eine deutlich höhere Zytotoxizität als Cisplatin. Allerdings ist ein großer Unterschied an den cisplatin-resistenten Zellen zwischen den unterschiedlich koordinierten Komplexen zu erkennen. Während der tetraedrische Komplex $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ eine hohe zytotoxische Aktivität mit einem IC_{50} -Wert von 0.91 μM zeigt, ist der korrespondierende lineare Komplex $(\mathbf{21})(\text{AuCl})_2$ an cisplatin-resistenten Zellen inaktiv.

Bei den verschiedenen koordinierten Komplexen mit den Thiazolyl-substituierten Liganden $(\mathbf{23})(\text{AuCl})_2$ und $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ sind größere Unterschiede in den zytotoxischen Aktivitäten zu erkennen. Dabei zeigt der tetraedrische Komplex $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ annähernd gleiche IC_{50} -Werte wie der Imidazolyl-substituierte Komplex $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$. Der lineare Komplex $(\mathbf{23})(\text{AuCl})_2$ weist hingegen an beiden Zelllinien höhere IC_{50} -Werte als der entsprechende tetraedrische Komplex $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ auf, so dass hier das Koordinationsmuster der Komplexe vermutlich einen Einfluss auf die zelluläre Aufnahme und die daraus resultierende Zytotoxizität hat.

Während sich die IC_{50} -Werte von Cisplatin an den beiden Zelllinien um den Faktor 10 unterscheiden, weisen die beiden tetraedrisch koordinierten Komplexe $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ und $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ sowohl an der cisplatin-sensitiven als auch an der cisplatin-resistenten Zelllinie nahezu gleiche zytotoxische Aktivitäten auf, so dass diese Verbindungen in der Lage sind Cisplatinresistenzen zu überwinden (Abb. 134).

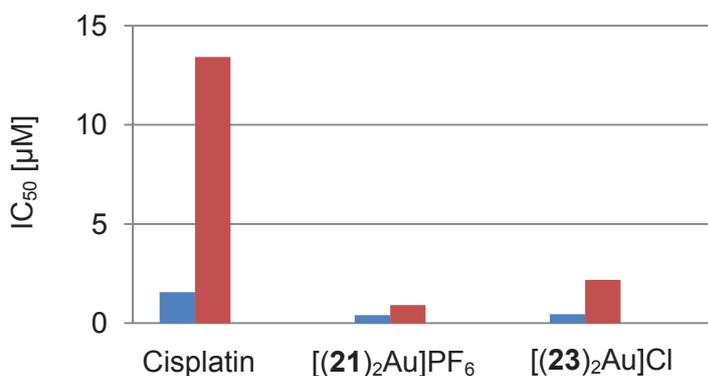


Abbildung 134: Überwindung von Cisplatinresistenzen der Verbindungen $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ und $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$.

Des Weiteren wurden die beiden tetraedrisch koordinierten Goldkomplexe $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ und $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ an der Leukämiezelllinie K 562 und an einer Leberkrebszelllinie der Ratte (H4IIE) getestet. Die Ergebnisse des Grobscreenings zeigen, dass sich die IC_{50} -Werte der beiden Verbindungen an diesen Zelllinien deutlich unterscheiden (Tab. 35).

Tabelle 35: MTT- basierte Zytotoxizitäten der Komplexe $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ und $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ (IC_{50} -Werte in μM).

Verbindung	A2780 sens	A2780 cis	K 562	H4IIE
Cisplatin	1.56	13.42	18.0	38.5
$[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$	0.40	0.91	> 10	32.5
$[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$	0.45	2.18	0.93	6.4

Der thiazolyl-substituierte Komplex $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ zeigt an den Zelllinien mit IC_{50} -Werten von 0.93 μM und 6.4 μM deutlich höhere Zytotoxizitäten als die Referenzsubstanz Cisplatin. Die Verbindung wirkt somit an allen vier getesteten Zelllinien (A 2780 sens./cis./K562/H4IIE) hoch toxisch. Dagegen zeigt der Imidazolyl-substituierte Komplex $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ ausschließlich an den Ovarialkrebszelllinien A2780 sens und A 2780 cis hohe zytotoxische Aktivitäten, was auf eine Selektivität gegenüber bestimmten Tumorzellen hinweist.

Anhand der gesamten Ergebnisse fällt auf, dass die zytotoxische Aktivität nicht bei allen Verbindungen unbedingt von dem Koordinationsmuster der Komplexe abhängt. Vielmehr ist ein Zusammenhang zwischen den experimentell ermittelten $\log D_{7,4}$ -Werten und der zytotoxischen Aktivität der Substanzen zu erkennen (Abb. 135).

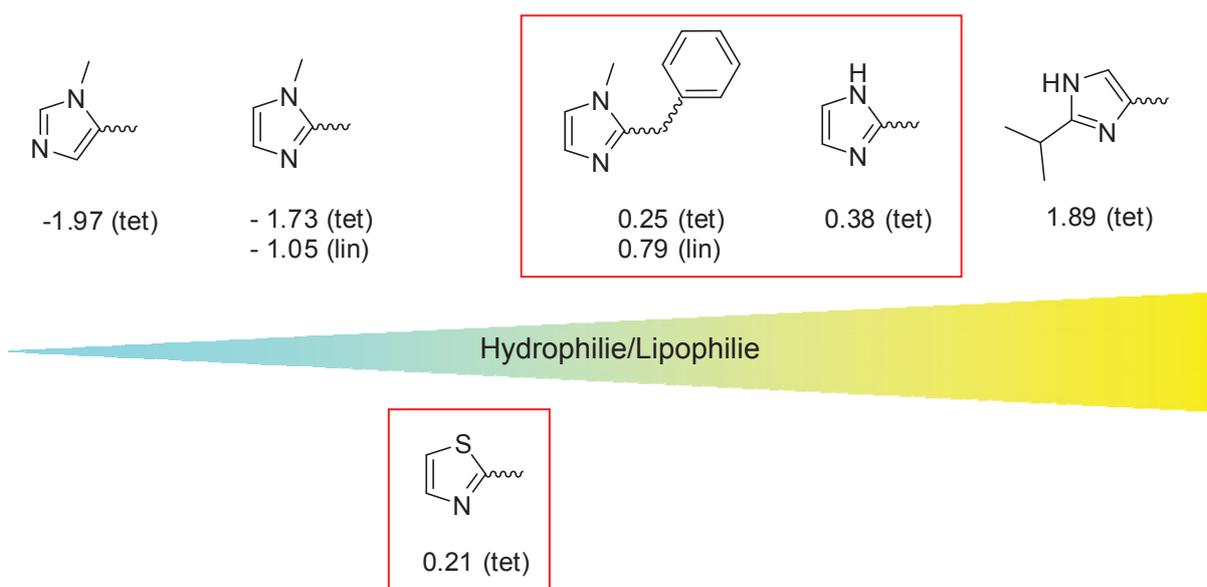


Abbildung 135: $\log D_{7,4}$ -Werte der synthetisierten linearen und tetraedrischen Goldkomplexe $[(\text{L})(\text{AuCl})_2]$ und $[(\text{L})_2\text{Au}]\text{X}$ mit den jeweiligen Liganden.

Dabei zeigt sich, dass bei einem $\log D_{7.4}$ -Wert zwischen 0.21 und 0.79 die getesteten Goldkomplexe des Typs $(L)(AuCl)_2$ und $[(L)_2Au]Cl$ eine hohe Zytotoxizität aufweisen. Weisen die Substanzen eine deutlich höhere Lipophilie oder Hydrophilie auf, hat dies eine Abnahme der Zytotoxizität zur Folge. Damit ist die optimale Einstellung zwischen der Lipophilie und Hydrophilie mitunter ein entscheidender Faktor für die zelluläre Aufnahme und die damit verbundene Zytotoxizität.

In Abbildung 136 ist die Auftragung der gemessenen $\log D_{7.4}$ -Werte von den unterschiedlich substituierten tetraedrischen Goldkomplexen des Typs $[(L)_2Au]X$ gegen die ermittelten IC_{50} -Werte an der A2780 cisplatin-sensitiven Zelllinie zu sehen. Analog zu der Beobachtung von *McKeage* und *Berners-Price* erkennt man auch anhand der Zytotoxizitäten der Bis(imidazolylphosphan)- bzw. Bis(thiazolylphosphan)gold(I)-Komplexe eine Korrelation zwischen der Zytotoxizität solcher lipophiler delokalisierten Kationen und ihrer Hydrophilie/Lipophilie. Dabei beobachtet man bei dem vierfach koordinierten Goldkomplex mit dem Liganden **21**, sowie bei dem entsprechenden Thiazoly-substituierten Goldkomplex $[(\mathbf{23})_2Au]Cl$ mit $\log D_{7.4}$ -Werten von 0.25 und 0.21 das Minimum. Eine deutlich höhere Lipophilie oder Hydrophilie hat hingegen eine drastische Abnahme der Zytotoxizität zur Folge.

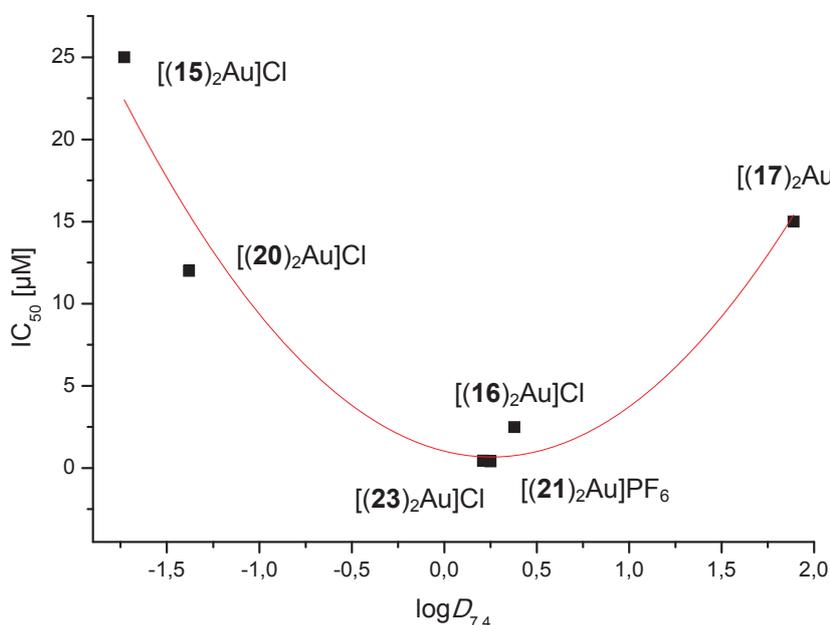


Abbildung 136: Korrelation zwischen der Lipophilie und den IC_{50} -Werten (A2780 sens.) der Goldkomplexe des Typs $[(L)_2Au]X$.

Bei den verwandten 2-, 3- und 4-pyridinylsubstituierten Komplexen von *Berners-Price et al.* ist ebenfalls eine große Abhängigkeit zwischen der Lipophilie und der Zytotoxizität zu erkennen.⁹³ Die $\log P$ -Werte der literaturbekannten Verbindungen sind in Tabelle 36 zusammengestellt.

Tabelle 36: log*P*-Werte der literaturbekannten Bis(pyridinylphosphan)gold(I)-Komplexe.⁹³

Verbindung	log <i>P</i>
[Au(d4pype) ₂]Cl	-1.77
[Au(d3pype) ₂]Cl	-1.44
[Au(d2pype) ₂]Cl	-0.92
[Au(d2pypp) ₂]Cl	-0.46
[Au(dppe) ₂]Cl	+1.44

Während die über die 4- und 3-Position verknüpften Bis(pyridinylphosphan)gold(I)-Komplexe mit log*P*-Werten von -1.77 und -1.44 sehr hydrophil sind, zeigen die Komplexe mit den über die 2-Position verknüpften Liganden mit log*P*-Werten von -0.92 und -0.46 eine deutlich höhere Lipophilie. Darunter zeigen ausschließlich die über die 2-Position verknüpften Bis(pyridinylphosphanalkyl)gold(I)-Komplexe gute zytotoxische Aktivitäten. Jedoch beobachtet man, analog zu der lipophilen Verbindung [Au(dppe)₂]Cl, dass der hydrophilere Komplex [Au(d2pype)₂]Cl im Vergleich zu [Au(d2pypp)₂]Cl, nicht selektiv gegen Tumorzellen wirkt. Somit ist die genaue Einstellung der Lipophilie nicht nur für die Toxizität sondern auch für die Selektivität von Tumorzellen ausschlaggebend.

8.2 Apoptosenachweis durch DNA-Leiter

Anhand der MTT-Assays wurden die zytotoxischen Aktivitäten der einzelnen Verbindungen ermittelt. Jedoch muss untersucht werden, ob ein extern induzierter Zelltod (Nekrose) oder ein durch die Zelle selbst induzierter Zelltod (Apoptose) die Ursache darstellt. In dem Zusammenhang mit dem programmierten Zelltod wird die DNA-Leiter als hoch-sensitiver Indikator für Apoptose verwendet. Dieses Phänomen wurde erstmals 1980 von *Wyllie* beschrieben.¹³¹

Intrazelluläre Endonukleasen spalten im Verlauf der Apoptose die DNA spezifisch zwischen den Nukleosomen und es entstehen DNA-Fragmente mit unterschiedlichen definierten Längen. Die DNA-Fragmente betragen jeweils ein Vielfaches von ca. 180 Basenpaaren, da die DNA in dem Bereich der Nukleosomen vor dem Abbau durch die DNase geschützt ist, so dass diese ausschließlich in den Zwischenbereichen hydrolysiert werden können (Abb. 137).

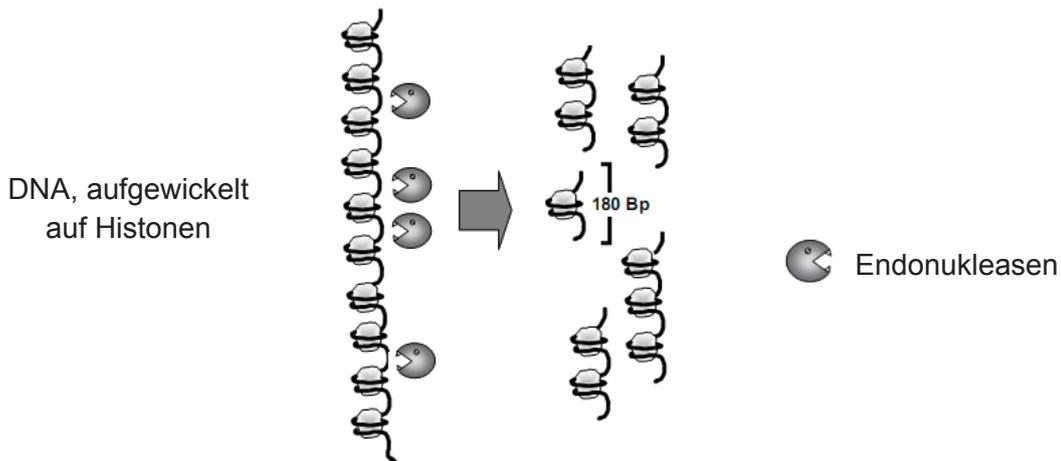


Abbildung 137: Schematische Darstellung der Entstehung der DNA-Fragmente durch Endonukleasen.

Die DNA-Bruchstücke unterschiedlicher Länge wandern in der Gelelektrophorese unterschiedlich weit, was zu einem regelmäßigen Leitermuster führt. Bei der Nekrose hingegen kommt es bei dem Abbau der DNA zu Fragmenten zufälliger Größe und es zeigt sich im Agarosegel keine charakteristische Leiter-Struktur. Somit stellt die „Apoptoseleiter“ eine qualitative Methode dar, um Apoptose von dem ischämischen oder toxischen Zelltod abzugrenzen.

Dieser Test wurde bislang nur an den potenten Verbindungen $[(21)_2\text{Au}]\text{PF}_6$ und $[(23)_2\text{Au}]\text{Cl}$ durchgeführt. Die Ergebnisse der Elektrophorese sind in Abbildung 138 dargestellt. In der ersten Reihe wurde der spezifische DNA-Größenmarker (M) aufgetragen. Neben der Substanz in verschiedenen Konzentrationen sind noch eine Negativ- (NK) sowie eine Positivkontrolle aufgetragen. Bei der Negativkontrolle handelt es sich um eine 1% ige DMSO-Lösung und bei der Positivkontrolle um Paraquat, eine quartäre Ammoniumverbindung aus der Familie der Bipyridin-Herbizide.

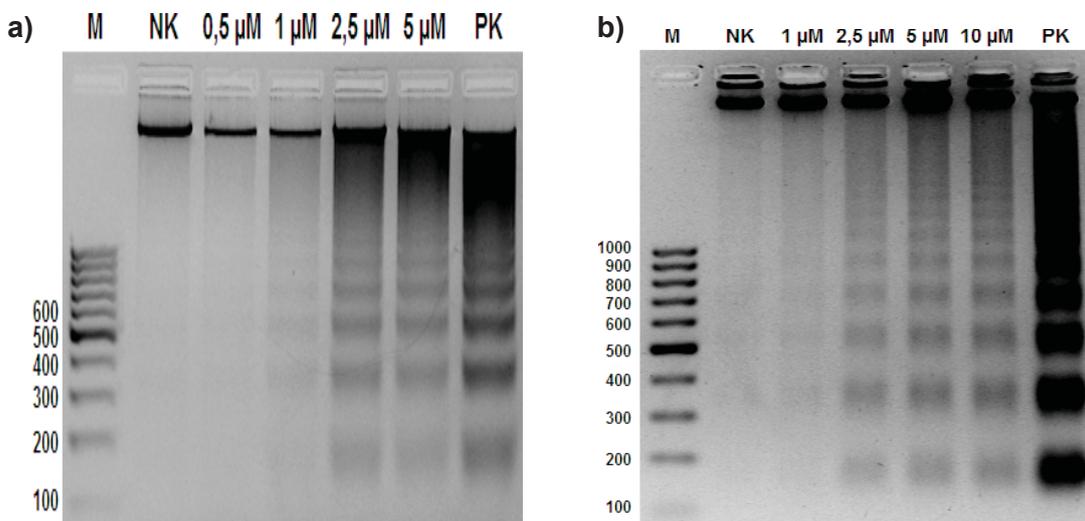


Abbildung 138: Qualitativer Nachweis für Apoptose durch spezifische DNA-Leiter. M: DNA-Größenmarker, PK: Positivkontrolle, NK: Negativkontrolle. a) $[(21)_2\text{Au}]\text{PF}_6$; b) $[(23)_2\text{Au}]\text{Cl}$.

Man erkennt ab einer Konzentration von 2.5 μM DNA-Banden bei den spezifischen Längen. Dieses charakteristische Leiternmuster ist ein eindeutiger Apoptosenachweis für die Verbindungen $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ und $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$.

8.3 Inhibition der Thioredoxin Reduktase und Glutathion Reduktase

In der Literatur wird vermutet, dass die Hemmung von Disulfid-Reduktasen wie der Glutathion- (GR) und Thioredoxin-Reduktase (TrxR) zur Zytotoxizität von Tumortherapeutika beiträgt.^{132,133} Die Enzyme Glutathion/Glutathion-Reduktase sowie Thioredoxin/Thioredoxin-Reduktase regulieren diverse intrazelluläre redoxabhängige Prozesse, die die Proliferation in normalen sowie in Tumorzellen stimulieren. Die Inhibition der Thioredoxin-Reduktase (TrxR) kann zur Apoptose von Krebszellen führen. Daher stellt speziell die TrxR ein wichtiges Target für die Entwicklung neuer Anti-Tumor Präparate dar. In der Literatur wird über eine Reihe unterschiedlicher Gold-Komplexe berichtet, die solche Disulfid-Reduktasen inhibieren. Verbindungen wie Auranofin und die bekannten Goldkomplexe $[\text{Au}(\text{dppe})_2]^+$ und $[\text{Au}(\text{dppp})_2]^+$ zeigen dabei vielversprechende Ergebnisse.¹³⁴ Die homodimeren Flavoenzyme TrxR und GR sind z.B. an Prozessen der antioxidativen Abwehr, der Redoxhomöostase, an der Regulation von Proteinen und am Nucleotidstoffwechsel beteiligt.^{135,136} Die beiden Enzyme unterscheiden sich durch die Anzahl ihrer redoxaktiven Zentren. Sowohl in der GR als auch in der TrxR befindet sich ein N-terminales redoxaktives Zentrum, welches innerhalb der FADH-Bindungsdomäne lokalisiert ist und aus den Aminosäuren Cystein-Valin-Asparagin-Valin-Glycin-Cystein (-Cys-Val-Asn-Val-Gly-Cys-) besteht. Dieses N-terminale Redoxzentrum kann aufgrund der vorhandenen Thiol-Gruppen reversibel Disulfidbrücken ausbilden. Im Gegensatz zu der GR besitzt die TrxR noch ein weiteres redoxaktives Zentrum am C-Terminus, das durch die Anwesenheit von Selenocystein charakterisiert ist. Das C-terminale Redoxzentrum besteht aus den Aminosäuren Glycin-Cystein-Selenocystein-Glycin (-Gly-Cys-Sec-Gly-) und ist für die katalytische Aktivität des Enzyms von essentieller Bedeutung.¹³⁷

Die vorhandenen Cystein-Thiofunktionen in dem aktiven Zentrum der beiden Enzyme sowie der redoxaktive Selenocystein-Rest der TrxR stellen des Weiteren interessante Ziele für Metallo-Chemotherapeutika dar.¹³⁸ Die verwandten Proteine Glutathion und Thioredoxin besitzen in ihren aktiven Zentren verschiedene Aminosäuresequenzen, die jeweils Cystein beinhalten und somit ebenfalls befähigt sind in ihrer oxidierten Form Disulfidbrücken auszubilden. Bei der Oxidation des Glutathion entsteht das für die Zelle toxische Dimer GSSG (Abb. 139). Dieses wird durch die Glutathion-Reduktase wieder reduziert, so dass das Verhältnis deutlich auf der Seite des GSH liegt.

Anschließend werden die Elektronen vom N-terminalen Redoxzentrum auf das C-terminale Redoxzentrum, bestehend aus den Aminosäuren Glycin-Cystein-Selenocystein-Glycin, übertragen und es findet eine Konformationsänderung statt. Im nächsten Schritt werden die Elektronen von dem Selenolthiol (SeH-SH) auf das Thioredoxin übertragen, wodurch das Disulfid des Thioredoxins reduziert und das Selenolthiol zu Selenenylsulfid (Se-S) oxidiert wird.

Die Inhibition der Disulfid-Reduktasen kann nur in der reduzierten Form erfolgen. Bei der Glutathion Reduktase können die freien Thiol-Gruppen in der aktivierten Spezies mit dem entsprechenden Gold(I)phosphan-Komplex wechselwirken. Der Gold-Inhibitor ist wegen der hohen Affinität von Gold für Thiolat-Liganden als Bindungspartner für die Reduktasen in Gegenwart des physiologischen Substrats bevorzugt. Dabei ist gesichert, dass das Goldatom langsam unter Austausch der Phosphanliganden an die Thiolgruppen bindet. *Urig* postulierte anhand von Festkörperstrukturen, einer mit einem Phosphol-Goldkomplex modifizierten GR, einen möglichen Mechanismus.¹⁴⁰ Zunächst greift der Inhibitor [(Phosphol)Au]Cl am Thiolat vom Cystein an, woran sich eine Chlorid-Abstraktion und die Bildung eines Cys-Au-Phosphol-Intermediats anschließt. Währenddessen greift der zweite Cysteinrest im aktiven Zentrum in seiner Thiolatform nucleophil am Goldatom des benachbarten Cys-Au-Phosphol-Intermediats an, was unter Freisetzung des Phospholliganden zu einer S-Au-S-Koordination im inaktiven GR-Produkt führt (Abb. 141). Somit agieren Phosphin-Goldchlorid-Komplexe als Wirkstoffvorstufen, indem sie ihre Liganden schrittweise austauschen.

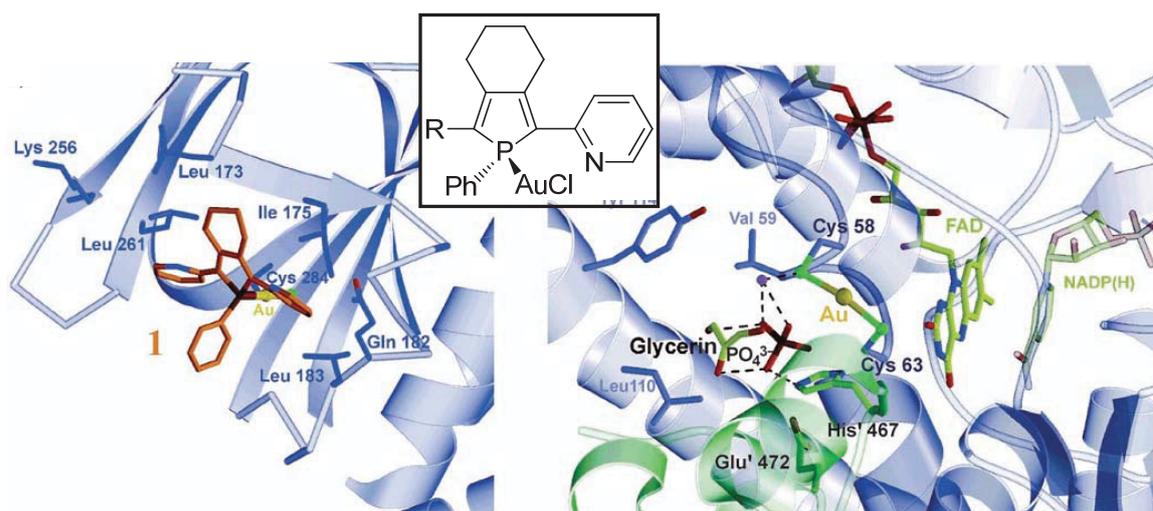


Abbildung 141: links: Cys-Au-Phosphol-Intermediat, rechts: aktives Zentrum Cys-Au-Cys als zentrale Einheit.¹⁴⁰

Die Wirkung der Goldkomplexe auf die TrxR ist komplexer, da zwei verschiedene aktive Zentren, in der FAD-Domäne des N-Terminus bzw. auf dem C-terminal verlängerten Teil

jeder Enzym-Untereinheit, vorliegen. Somit stellen beide Zentren potentielle Bindungsstellen für Substrate und Inhibitoren dar. Kleine Substrate wie z.B. DTNB (5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoat)) erreichen beide Stellen am Enzym und können somit in beiden Redoxzentren reduziert werden. Das 12 kDa große Protein Thioredoxin (Trx) wird hingegen nur am C-terminalen Redoxzentrum reduziert. Da die meisten Inhibitoren und kleinen Substrate mit beiden aktiven Zentren wechselwirken können, ist die eindeutige Zuordnung zu einem bestimmten Hemmtyp oft jedoch nicht leicht zu treffen. Selenocystein zeichnet sich durch eine höhere Nukleophilie im Vergleich zu Cystein aus. So liegt die Selenol-Gruppe bei einem pH von 6,5 bereits ionisiert vor; im Gegensatz dazu erfolgt die vollständige Deprotonierung bei Cysteinen erst ab einem pH-Wert von 8,0. Dadurch ist es wahrscheinlich, dass das C-terminale Zentrum für die Inhibierung der TrxR mit Gold-Komplexen von größerer Bedeutung ist. Es gibt eine Reihe von Goldkomplexen, die wirksame Inhibitoren für die TrxR darstellen, jedoch nicht die GR inhibieren, so dass davon auszugehen ist, dass das Selenocystein aufgrund der höheren Affinität zu Goldkomplexen, eine wesentliche Rolle spielt.

Es wurden vier der zuvor diskutierten tetraedrisch koordinierten Goldkomplexe hinsichtlich ihrer Eigenschaften als Inhibitoren für GR und TrxR1 getestet. Die vierfach koordinierten Goldkomplexe sind in der Lage, als delokalisierte lipophile Kationen die Zellmembran zu passieren und innerhalb der Zelle an die Disulfid-Reduktasen zu binden um diese zu inhibieren. In dem Screening wird das Enzym (TrxR oder GR) mit Goldkomplexen unterschiedlicher Konzentrationen versetzt und 75 min bei 37 °C inkubiert. Die Reaktion wird durch die Zugabe von NADPH + H⁺ und dem Substrat DTNB (5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoat)) gestartet und die Bildung des intensiv gelben 5-TNB (5-Thio-2-nitrobenzoat) in einem definierten Zeitintervall photometrisch verfolgt (Abb. 142).

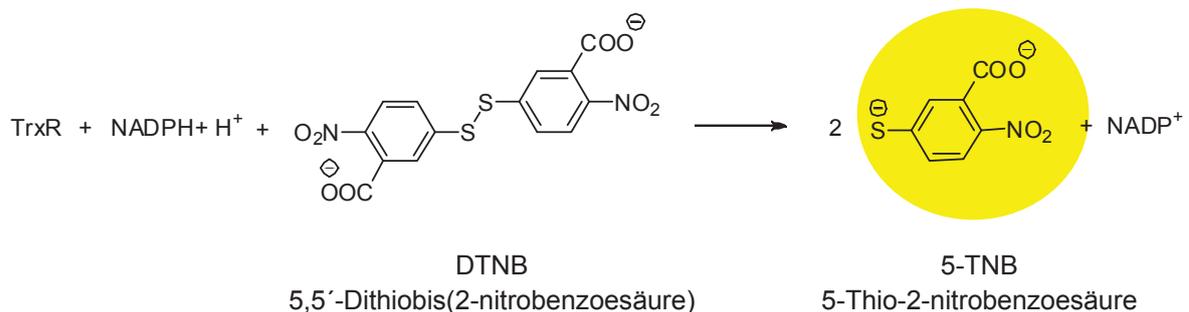


Abbildung 142: Prinzip des Thioredoxin- und Glutathion-Reduktase Assays.

Findet eine vollständige Inhibierung der Glutathion- bzw. Thioredoxin-Reduktase durch die Goldkomplexe statt, kann die Disulfidbrücke des Substrates DTNB nicht mehr gespalten werden und die Konzentration von 5-TNB ist minimal.

Die Ergebnisse des Screenings sind in Tabelle 37 zusammengefasst und werden im Folgenden diskutiert.

Tabelle 37: Inhibition der Glutathion- und Thioredoxin-Reduktase durch tetraedrisch koordinierte Gold(I)-Komplexe.

Verbindung		IC ₅₀ (TrxR)/ μ M	IC ₅₀ (GR)/ μ M	IC ₅₀ (GR)/ IC ₅₀ (TrxR)
[(2-dimpe ^{NMe}) ₂ Au]Cl	[(15) ₂ Au]Cl	0.140 \pm 0.028	0.600 \pm 0.088	4
[(2-dimpp ^{NMe}) ₂ Au]Cl	[(20) ₂ Au]Cl	0.116 \pm 0.006	1.13 \pm 0.127	10
[(2-dphimpe ^{NMe}) ₂ Au]Cl	[(21) ₂ Au]PF ₆	1.22 \pm 0.311	4.23 \pm 0.31	3
[(2-dthiape) ₂ Au]Cl	[(23) ₂ Au]Cl	0.143 \pm 0.010	0.455 \pm 0.054	3

Die Verbindungen zeigen allesamt IC₅₀-Werte im unteren mikromolaren Bereich. Dabei zeigen die drei Gold(I)-Komplexe, mit den symmetrischen, über die 2-Position verknüpften Liganden, an der TrxR nahezu identische IC₅₀-Werte, so dass die Wahl der heteroaromatischen Substituenten (Imidazolyl- bzw. Thiazolyl-) und die Verlängerung des Brückenelementes nur eine untergeordnete Rolle spielen. Dennoch scheint das Vorhandensein elektronenreicher heteroaromatischer Substituenten für die Aktivität der Goldkomplexe auf die TrxR essentiell zu sein, denn der Gold(I)-Komplex [(**21**)₂Au]PF₆ zeigt gegenüber den Komplexen mit vier identischen Substituenten einen 10-fach höheren IC₅₀-Wert.

Weiterhin ist zu beobachten, dass die IC₅₀-Werte an GR, im Vergleich zu TrxR, etwas höher sind. Die Gold(I)-Komplexe inhibieren 3-10 fach selektiver TrxR. Diese Beobachtung steht im Einklang mit Ergebnissen aus der Literatur. Bei unterschiedlich substituierten Auranofin-Derivaten beobachtet man ebenfalls Unterschiede zwischen der Inhibierung von TrxR und GR, die jedoch deutlich größer sind.¹⁴¹ In einigen Fällen hemmen die Goldkomplexe TrxR um den Faktor 1000 selektiver im Vergleich zu GR. Dieser Effekt wird durch das zusätzliche C-terminale Redoxzentrum in TrxR erklärt. Das in diesem aktiven Zentrum vorhandene Selenocystein scheint, im Vergleich zu der einfachen Cysteinfunktion in GR, aufgrund der höheren Affinität ein sensitives Target für Goldkomplexe zu sein, so dass dieses für die Inhibierung eine übergeordnete Rolle spielt.

Ein möglicher Wirkmechanismus für Diphosphangold(I)-Komplexe wurde von *Berners-Price* vorgeschlagen.²⁷ Tetraedrische Gold(I)-Komplexe mit Diphosphanliganden können als delokalisierte lipophile Kationen leicht die Lipiddoppelschicht von Membranen passieren. Diese können sich in dem Cytoplasma und in den Mitochondrien akkumulieren und dort unter Ligandenaustausch mit Enzymen wechselwirken. Solche vierfach

koordinierten Gold(I)-Komplexe können durch Öffnung der fünf- bzw. sechsgliedrigen Chelatringe die Thiolat-Gruppen der Enzyme angreifen und diese inhibieren (Abb. 143).²⁷

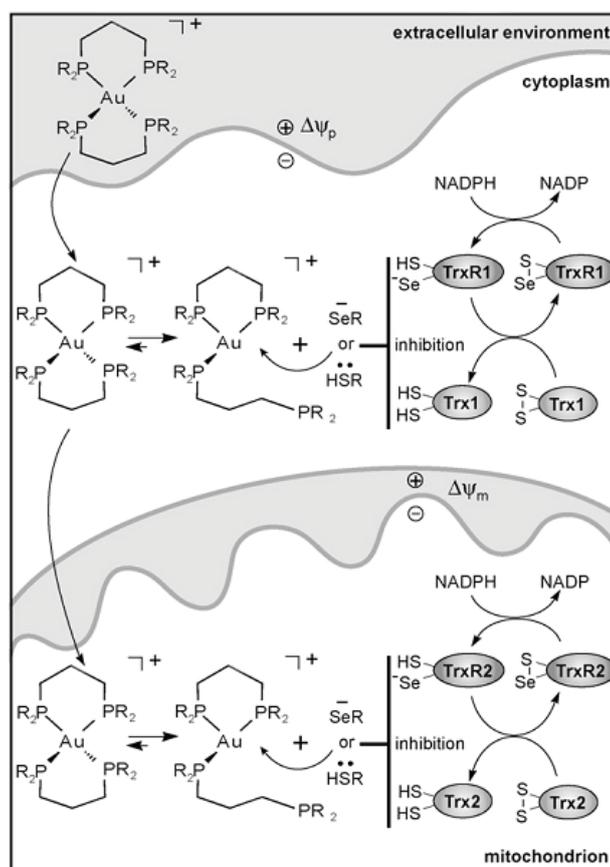


Abbildung 143: Schematische Darstellung der zellulären Aufnahme und Aktivität von $[\text{Au}(\text{P-P})_2]\text{Cl}$.²⁷

Dabei wurde beobachtet, dass die Geschwindigkeit des Ligandenaustauschs mit Thiolen abhängig von der Chelatringgröße ist. Die Ringöffnung der Komplexe mit der Propylenbrücke und dem daraus resultierenden sechsgliedrigen Chelatring ist im Vergleich zu den entsprechenden Komplexen mit der Ethylenbrücke leichter. So lässt sich durch Variation der Chelatringgröße die Geschwindigkeit des Ligandenaustausches und damit die Inhibierung der Enzyme steuern. Diese Beobachtung wurde allerdings bei den tetraedrischen Komplexen mit den unterschiedlich verbrückten Liganden **15** und **20** nicht gemacht. Daher stellt sich die Frage, ob in unserem Fall überhaupt noch die eigentlichen Komplexe durch „Aufklappen“ eines Diphosphanliganden an die Thiolat-Gruppen der Enzyme binden oder bereits die aus der Zersetzung resultierenden Bis(carben)gold(I)-Komplexe die aktive Spezies darstellen.

Aus diesem Grund werden in dem folgenden Kapitel die zytotoxischen Aktivitäten ausgewählter tetraedrischer Komplexe mit den Bis(carben)gold(I)-Komplexen als

entsprechenden Abbauprodukten verglichen und der Ligandenaustausch der Bis(carben)gold(I)-Komplexe mit biologisch relevanten Thiol-Gruppen untersucht.

8.4 Zytotoxizität der Bis(carben)gold(I)-Komplexe

Um zu überprüfen, ob die in wässrigem Medium hydrolyseanfälligen tetraedrischen Goldkomplexe $[(15)_2Au]Cl$, $[(16)_2Au]Cl$, $[(20)_2Au]Cl$ und $[(23)_2Au]Cl$ als Prodrugs angesehen werden können, die sich im Zellmedium zu den entsprechenden Bis(carben)gold(I)-Komplexen zersetzen, werden in einem separaten MTT-Screening die IC_{50} -Werte der Bis(carben)gold(I)-Komplexe bestimmt, um diese mit denen der Goldkomplexe zu vergleichen. Dabei wurde vorrangig die zytotoxische Thiazolyl-substituierte Verbindung $[(23)_2Au]Cl$ sowie der entsprechende Bis(thiazolyliden)gold(I)-Komplex $[(29)_2Au]Cl$ an der A2780 cisplatin-sensitiven Zelllinie untersucht. Die Ergebnisse können nicht mit den zuvor diskutierten Resultaten aus Tabelle 34 verglichen werden, da die Zellen während des MTT-Assays deutlich kürzer mit den zu testenden Substanzen inkubiert worden sind. Der aus den MTT-Assays resultierende Farbstoff Formazan hat ein Absorptionsmaximum zwischen 540 und 560 nm. In Abbildung 144 ist die Auftragung der Substanzkonzentration gegen die gemessene Absorption bei 560 nm in Balkendiagrammen zusammengefasst.

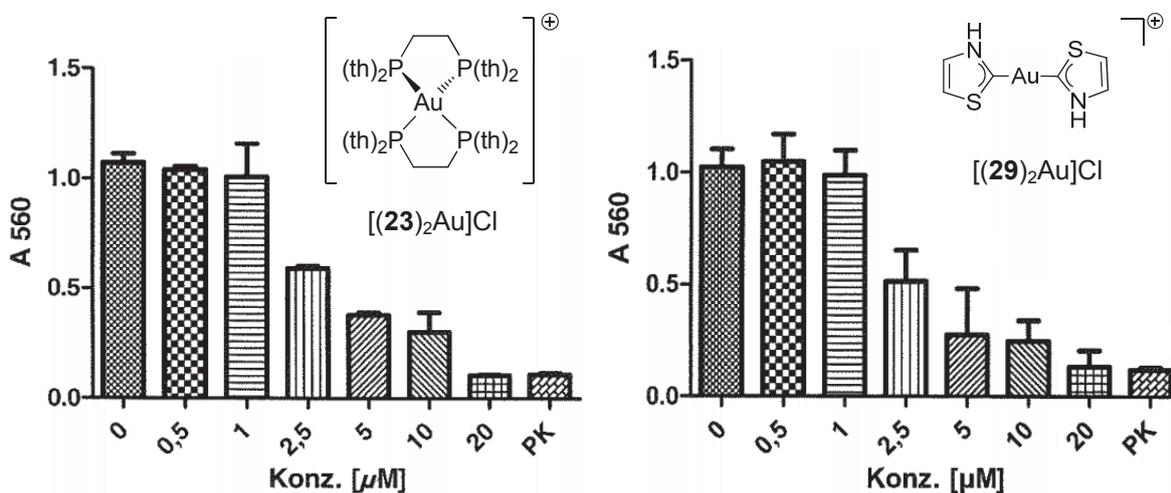


Abbildung 144: Ergebnisse der MTT-Assays auf der A2780 cisplatin-sensitiven Zelllinie. Auftragung der Substanzkonzentration gegen die gemessene Absorption bei 560 nm; PK = Positivkontrolle.

Im direkten Vergleich von $[(23)_2Au]Cl$ und $[(29)_2Au]Cl$ zeigt sich, dass sich die zytotoxischen Aktivitäten beider Substanzen an der A2780 cisplatin-sensitiven Zelllinie mit IC_{50} -Werten von $\approx 2.5 \mu M$ kaum unterscheiden. Daher ist davon auszugehen, dass der

Bis(thiazolyriden)gold(I)-Komplex einen großen Beitrag zur Zytotoxizität von $[(23)_2\text{Au}]\text{Cl}$ beisteuert.

Neben dem Bis(thiazolyriden)gold(I)-Komplex $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ wurden auch die synthetisierten Bis(imidazolyriden)gold(I)-Komplexe $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$, $[(28)_2\text{Au}]\text{Cl}$ und die aus der Zersetzung von $(3)\text{AuCl}$ und $[(15)_2\text{Au}]\text{Cl}$ resultierende Carben Verbindung sowohl an der H4IIE-Zelllinie als auch an der cisplatin-sensitiven Ovarialkrebszelllinie (A2780 sens.) getestet. Die Ergebnisse der Screening Reihen zeigten, dass ausschließlich der Thiazolyriden-substituierte Komplex $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit einem IC_{50} -Wert $\approx 1 \mu\text{M}$ eine hohe Zytotoxizität aufweist (Abb. 145).

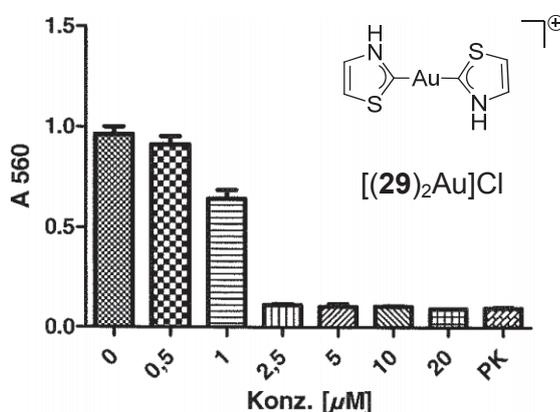


Abbildung 145: MTT-Assay von $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ an der H4IIE-Zelllinie.

Dagegen sind der Bis(imidazolyriden)gold(I)-Komplex $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$, als auch die N-methylierten Bis(carben)-Komplexe mit Werten von $> 20 \mu\text{M}$ an den getesteten Zelllinien inaktiv. Einerseits kann diese Beobachtung anhand der ermittelten $\log D_{7,4}$ -Werte der verschiedenen Bis(carben)gold(I)-Komplexe erklärt werden. Analog der Diphosphangold(I)-Komplexe, spielt auch hier die genaue Einstellung der Lipophilie eine große Rolle. Die Bis(imidazolyriden)gold(I)-Komplexe $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(28)_2\text{Au}]\text{Cl}$ weisen $\log D_{7,4}$ -Werte von -0.87 bis -1.09 auf, sind damit sehr hydrophil und zeigen keine Zytotoxizität (Tab. 38).

Tabelle 38: Experimentell ermittelte $\log D_{7,4}$ -Werte der Bis(carben)gold(I)-Komplexe. ^{a)} aus Literatur bezogen. ¹²⁶

Verbindung	$\log D_{7,4}$
$[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$	-0.87
$[(28)_2\text{Au}]\text{Br}$	-1.09 ^{a)}
$[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$	0.39

Dagegen weist der Bis(thiazolyriden)gold(I)-Komplex mit einem $\log D_{7,4}$ -Wert von 0.39 eine optimale Balance zwischen der Hydrophilie und Lipophilie auf und zeigt so eine vielversprechende Zytotoxizität gegenüber unterschiedlichen Tumorzellen.

Ein weiterer möglicher Grund für die hohe zytotoxische Aktivität von $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ im Vergleich zu den Bis(imidazolyriden)gold(I)-Komplexen stellt die bereits diskutierte Umlagerung zu dem entsprechenden Monocarben-Komplex $[(\mathbf{29})\text{AuX}]$ dar. Diese Beobachtung zeigt, dass der Bis(thiazolyriden)gold(I)-Komplex bereitwillig seine Carben-Liganden abspaltet, was für die Inhibierung von Enzymen essentiell ist. Die Bis(NHC)-Goldkomplexe stellen analog zu den tetraedrischen Goldkomplexen, delokalisierte lipophile Kationen dar, die abhängig von der Lipophilie ebenfalls die Membran passieren und innerhalb der Zelle an Enzyme binden können. Dabei erfolgt ein schrittweiser Ligandenaustausch mit den Thiol-Gruppen der Enzyme, über ein Monocarben-Cys-Intermediat, bis hin zu einer S-Au-S-Koordination (Abb. 146), der von *Hickey et al.* ausführlich untersucht wurde.¹⁴²

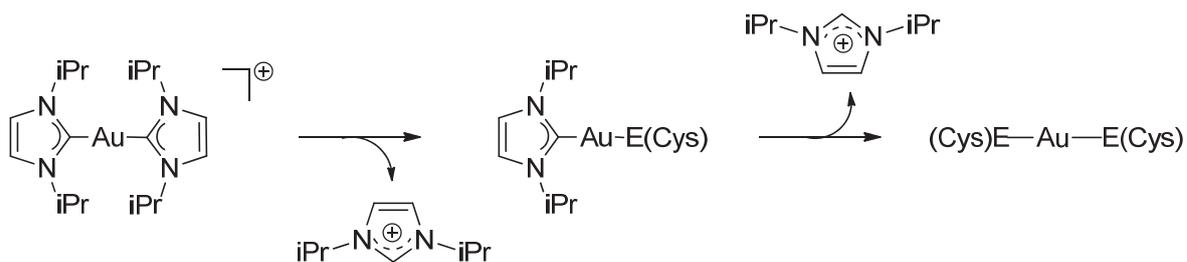


Abbildung 146: Schrittweiser Ligandenaustausch des Bis(carben)gold(I)-Komplexes mit den Thiol- bzw. Selenolfunktionen der Disulfid-Reduktasen.

Um sicherzustellen, dass ein weiterer Grund für die hohe Zytotoxizität von $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$, im Vergleich zu $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$, der schnellere Ligandenaustausch der Carben-Liganden gegen die Thiolgruppen bestimmter Enzyme darstellt, wurde die Stabilität der Verbindungen gegenüber biologisch relevanten Thiol-Gruppen in wässrigem Medium untersucht. Dazu wurde sowohl der Bis(thiazolyriden)gold(I)-Komplex $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ als auch die Imidazolyriden-Verbindung $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit einer wässrigen Lösung von Cysteinmethylester versetzt und die Reaktion $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch über mehrere Tage bei Raumtemperatur verfolgt.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden Verbindungen zeigen bereits nach der Zugabe von Cysteinmethylester deutliche Unterschiede. Während das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$ in einer Zeitspanne von einer Woche keine Veränderungen der Signallagen

zeigt, erkennt man bei dem Bis(thiazolyriden)gold(I)-Komplex bereits nach fünf Minuten neue Signalgruppen.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Austauschreaktion sind in Abbildung 147 und 148 dargestellt. Im aromatischen Bereich erkennt man bereits nach Zugabe von Cysteinmethylester neben den Signalen für den Bis(carben)gold(I)-Komplex bei 7.92 und 8.2 ppm weitere Signale, die im Laufe der Zersetzung deutlich an Intensität zunehmen. Nach 21 h sind die Signale des Ausgangskomplexes kaum mehr zu erkennen und das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt Signale bei 7.67 und 7.95 ppm und ein weiteres kleines Signal bei 9.08 ppm. Diese können dem protonierten 2-Deutero-Thiazol zugeordnet werden, was durch Vergleichs- und Aufstockexperimente mit dem Thiazolium-Ion belegt werden konnte.

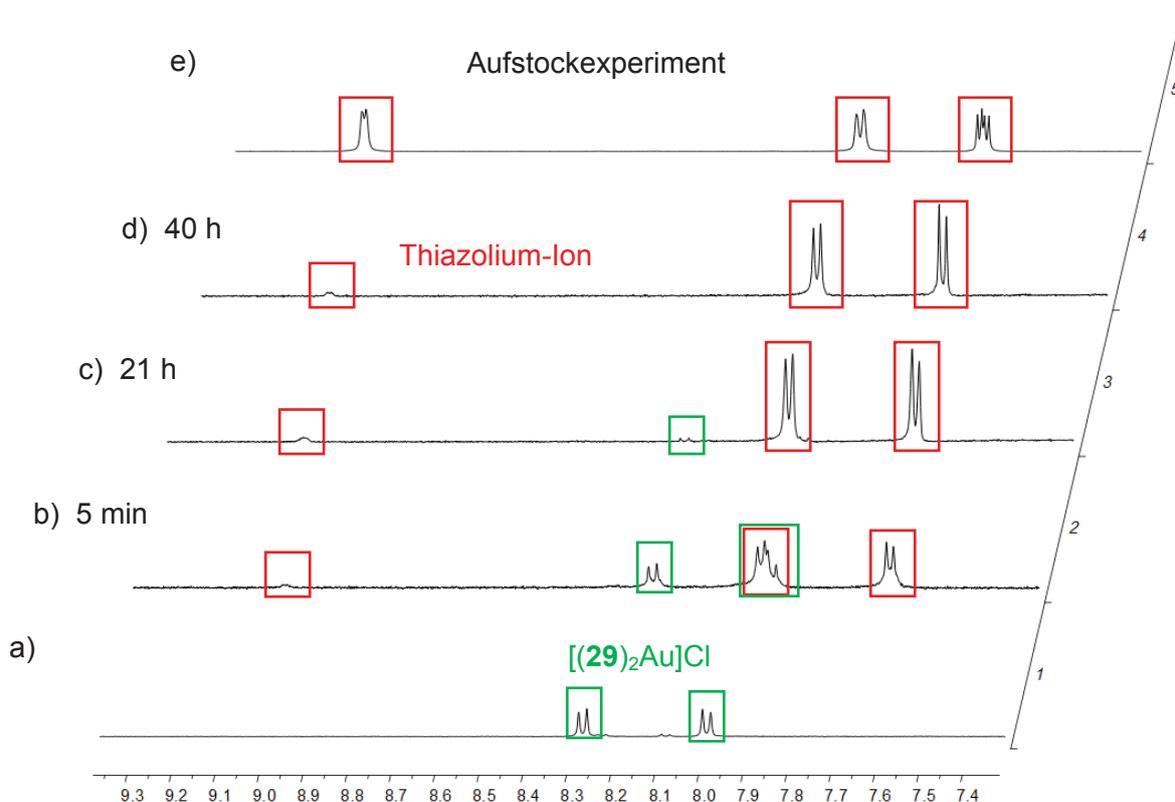


Abbildung 147: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Austauschreaktion von $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit Cysteinmethylester. a) $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ in D_2O , b) $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ + Cysteinmethylester in D_2O nach 5 min, c) nach 21h, d) nach 40 h, e) Aufstockexperiment mit Thiazol+ CF_3COOH .

Ebenso zeigen die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren die charakteristischen Signale des Cysteinmethylesters. Direkt nach Zugabe sind die Ausgangssignale von Cysteinmethylester bei 3.15 ($H^{1,2}$), 3.86 (H^4) und 4.40 (H^3) ppm zu erkennen. Des Weiteren zeigt sich ein zusätzliches Signal bei 3.35 ppm, welches dem bereits koordinierten Cysteinmethylester zugeordnet werden kann. Im Laufe der Austauschreaktion spalten die Signale $H^{1,2}$ sowie H^3 auf, was ebenfalls auf eine Koordination an das Gold hindeutet.

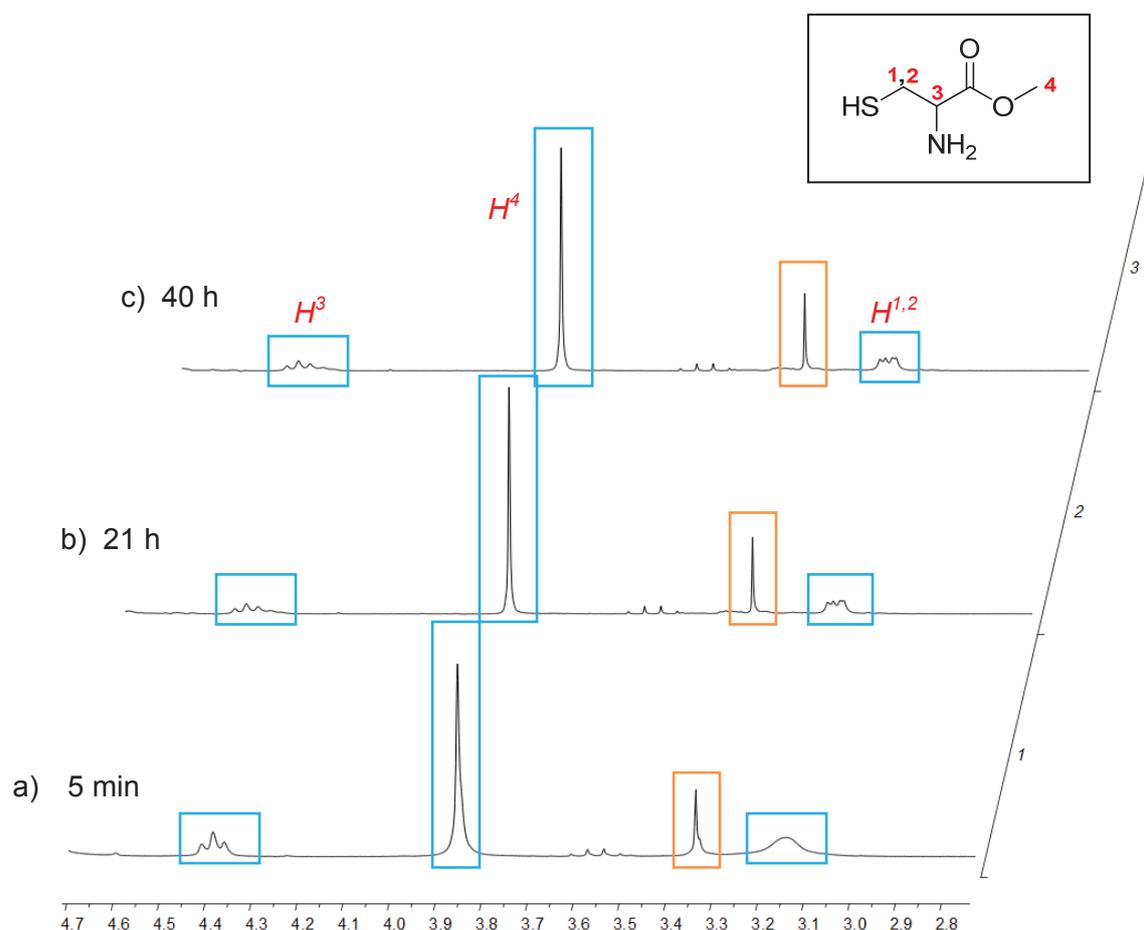


Abbildung 148: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Austauschreaktion von $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit Cysteinmethylester. a) $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ + Cysteinmethylester in D_2O nach 5 min, b) nach 21h, d) nach 40 h.

Die NMR-Spektren belegen, dass ein schneller Ligandenaustausch der Thiazolylden-Liganden gegen Cysteinmethylester stattfindet. Einerseits konnte diese Beobachtung durch die Bildung von protonierten 2-Deutero-Thiazol und andererseits durch das zusätzliche Methylgruppen-Signal bestätigt werden. Allerdings sind keine Signale für das von *Hickey* beobachtete Cys-Au-Carben-Intermediat beobachtet worden, so dass hier wahrscheinlich bereits nach wenigen Minuten beide Thiazolylden-Liganden gegen Cysteinmethylester ausgetauscht worden sind und eine Cys-Au-Cys Einheit vorliegt (Abb. 149).

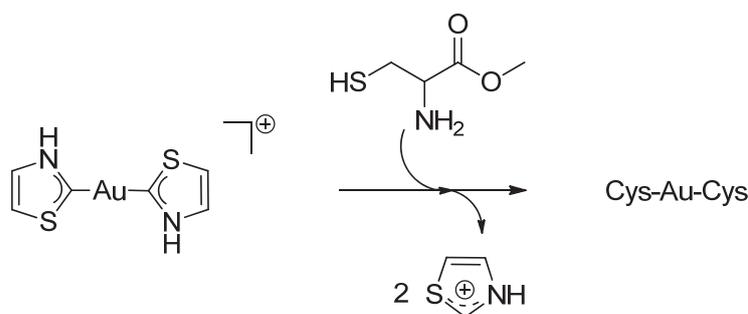


Abbildung 149: Austauschreaktion von $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit Cysteinmethylester.

Die Ergebnisse der Austauschreaktionen von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit Cysteinmethylester bestätigen, dass der rasche Ligandenaustausch ein möglichen Grund für die hohe Zytotoxizität von $[(29)_2\text{Au}]\text{Cl}$ darstellt. Dagegen ist der Bis(imidazolyriden)gold(I)-Komplex $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ gegenüber Cysteinmethylester stabil, was die geringe Zytotoxizität erklärt.

Dennoch wurde in einem weiteren Experiment bewiesen, dass auch der Bis(imidazolyriden)gold(I)-Komplex $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ befähigt ist, seine Imidazolyriden-Liganden gegen Thiolgruppen auszutauschen. Der Reaktion von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit Dithiothreitol (DTT) wurde über mehrere Wochen bei Raumtemperatur NMR-spektroskopisch verfolgt. Innerhalb einer Woche erkennt man in den ^1H -NMR-Spektren keine Veränderung. Erst nachdem das Reaktionsgemisch 24 h auf 40°C erwärmt wurde, sind neben dem Signal für den Bis(NHC)-Komplex $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ weitere Signale in den NMR-Spektren zu erkennen.

Mit Hilfe von MALDI-TOF- und ESI-MS-Spektren ist es möglich, die aus der Austauschreaktion resultierenden Produkte zu identifizieren. Sowohl das MALDI-TOF- als auch das ESI-MS-Spektrum zeigen Peaks bei $m/z = 333$ und 683 , wobei dem Signal bei $m/z = 333$ der bekannten Ausgangsverbindung $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ zugeordnet werden kann (Abb. 150).

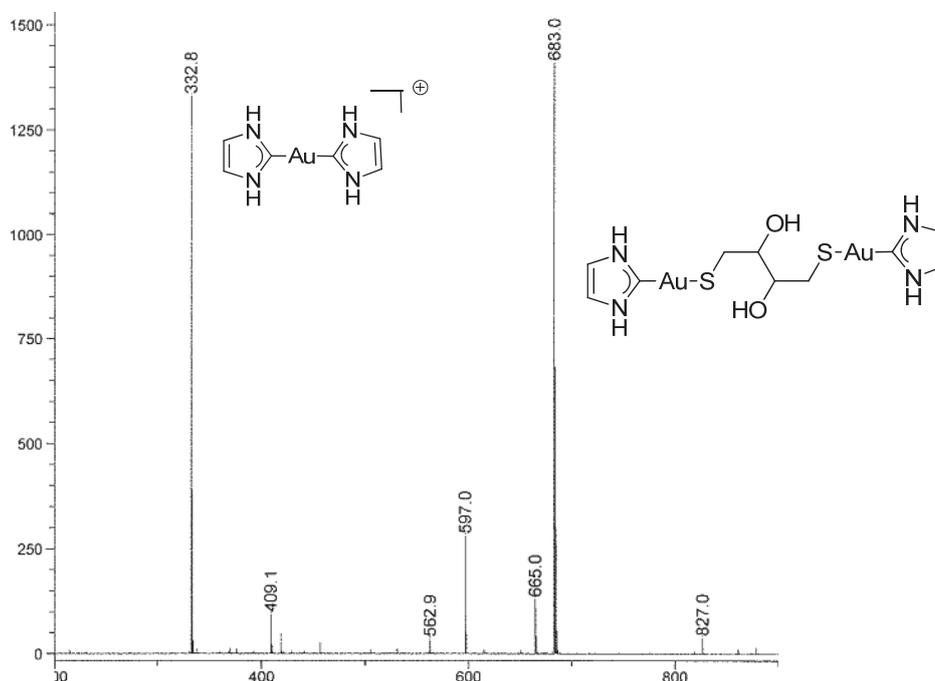


Abbildung 150: MALDI-TOF-Spektrum der Austauschreaktion von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit DTT.

Das Hauptfragment bei $m/z = 683$ zeigt dabei das Produkt der Austauschreaktion, bei dem von jeweils einem Bis(imidazol-2-ylidene)-gold(I)-Komplex ein Imidazolyriden-Rest

gegen den Thiol-Liganden ausgetauscht wurde und somit ein über die Thiolat-Gruppen verbrückter Imidazolylidengold(I)-Komplex entstanden ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass einerseits der lipophile Charakter der Verbindungen und andererseits die Geschwindigkeit der Ligandenaustauschreaktion mit Thiolgruppen bestimmter Enzyme wichtige Faktoren für die Zytotoxizität von Gold(I)-Verbindungen darstellen. Während der Bis(thiazolyriden)gold(I)-Komplex [(**29**)₂Au]Cl innerhalb kurzer Zeit seine beiden Thiazolyriden-Liganden gegen Cysteinmethylester austauscht, beobachtet man bei der entsprechenden Imidazolyriden-Verbindung [(**27**)₂Au]Cl erst nach mehreren Tagen und Temperaturerhöhung den Austausch eines Imidazolyriden-Liganden. Dadurch können die deutlich unterschiedlichen Zytotoxizitäten von [(**27**)₂Au]Cl und [(**29**)₂Au]Cl erklärt werden.

C Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Goldkomplexe von heterozyklischen *P,N*-Liganden untersucht. Neben den bereits literaturbekannten Goldkomplexen mit den monodentaten Imidazolylphosphanliganden **1**, **2**, **3**, **10** und **11** konnten sieben neue Goldkomplexe des Typs LAuCl mit unterschiedlich substituierten und verknüpften Imidazolylphosphanliganden synthetisiert werden (Abb. 151).

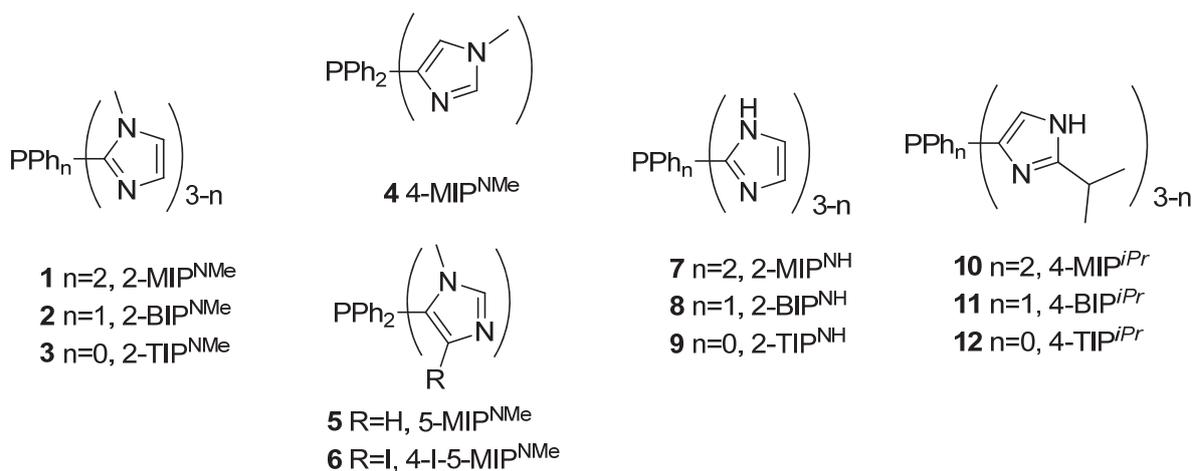


Abbildung 151: Imidazolylphosphanliganden 1-12.

Es wurde gezeigt, dass die Komplexe mit monodentaten Imidazolylphosphanliganden vielversprechende bifunktionelle Katalysatoren für die Dreikomponenten-Kupplungsreaktion von Piperidin, Benzaldehyd und Phenylacetylen zu dem entsprechenden Propargylamin darstellen. Die katalytische Aktivität der Komplexe nimmt unabhängig von ihrem Substitutionsmuster in der Reihe MIP < BIP < TIP deutlich zu. Der Komplex (**3**)AuCl zeigt unter allen Komplexen bei einer Katalysatormenge von 0.5 Mol% mit 95 % den besten Umsatz.

Neben ihrer Verwendung als Katalysatoren stellen Imidazolylphosphan-Goldkomplexe des Typs LAuCl interessante Systeme für medizinische Anwendungen dar. Einige der Goldkomplexe zeigen an der Ovarialkrebslinie A2780 zytotoxische Aktivitäten mit IC₅₀-Werten im unteren mikromolaren Bereich. Ausgehend von dem Komplex (**10**)AuCl wurden die Chloridoliganden gegen verschiedene Dithiocarbamat-Liganden ausgetauscht, wodurch Goldkomplexe des Typs (**10**)Au(S₂CNR₁R₂) erhalten wurden und im Vergleich zu dem entsprechenden Komplex (**10**)AuCl weitaus höhere Zytotoxizitäten aufweisen.

Da Goldkomplexe mit monodentaten Phosphanliganden dazu neigen unter schnellem Ligandenaustausch z.B. frühzeitig an Proteine zu binden und damit inaktiviert zu werden,

wurden chelatisierende Diphosphanliganden mit unterschiedlich substituierten Imidazolyl- und Thiazolylsubstituenten synthetisiert, um eine höhere Stabilität gegenüber Austauschreaktionen in biologischen Medien zu erzielen. Ausgehend von den unterschiedlich substituierten Diphosphanliganden wurden durch Umsetzung mit $[(\text{t}h\text{t})\text{AuCl}]$ sowohl linear als auch tetraedrisch koordinierte Gold(I)-Komplexe des Typs $(\text{L})(\text{AuCl})_2$ und $[(\text{L})_2\text{Au}]\text{Cl}$ hergestellt, isoliert und vollständig charakterisiert. Die Lipophilie der Goldkomplexe konnte durch die Länge der Brücke zwischen den Phosphoratomen und durch die Positionen der Verknüpfung zwischen den Heteroaromaten und dem Phosphoratom systematisch variiert werden (Abb. 152), so dass Komplexe mit deutlich unterschiedlichen lipophilen Eigenschaften erhalten werden konnten.

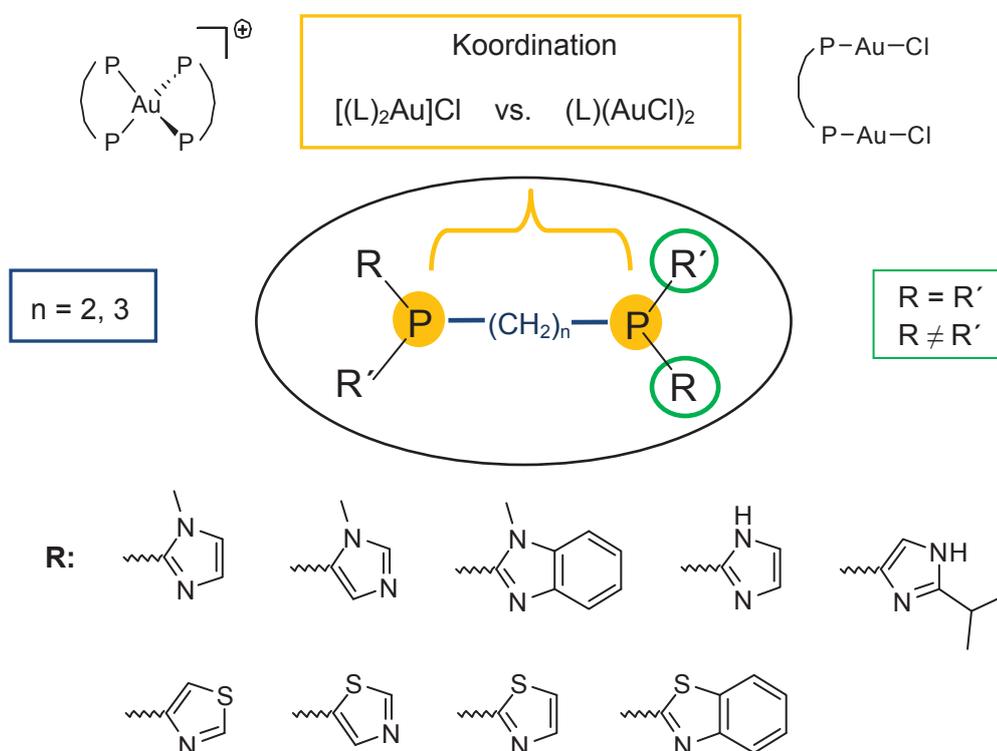


Abbildung 152: Variation des Ligandensystems.

In den Katalyse-Versuchen und weiteren anschließenden Stabilitätsuntersuchungen wurde beobachtet, dass sowohl die über die 2-Position verknüpften Imidazolyl- bzw. Thiazolyl-substituierten Mono- und Diphosphanliganden sowie deren Goldkomplexe eine geringe Stabilität in protischen Lösungsmitteln aufweisen. In Wasser findet eine Hydrolyse der P-C-Bindung statt und die Goldkomplexe zersetzen sich unterschiedlich schnell zu der Phosphon- bzw. Diphosphonsäure, dem 2-Deuteroimidazol und den entsprechenden Bis(carben)gold(I)-Komplexen (Abb. 153).

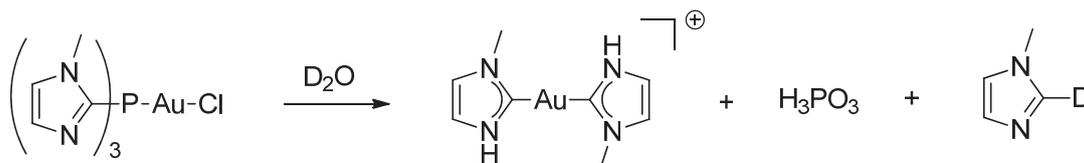


Abbildung 153: Zersetzung von $(\mathbf{3})\text{AuCl}$ in D_2O zu dem Bis(carben)gold(I)-Komplex und der Phosphonsäure sowie dem 2-Deuterioimidazol.

Die Stabilität der P-C-Bindung hängt stark von der Anzahl der vorhandenen Heteroaryl-Substituenten an dem Phosphoratom ab. Während sich die Tris-imidazolylphosphanliganden $(\mathbf{3})\text{AuCl}$ und $(\mathbf{9})\text{AuCl}$ schnell zu den entsprechenden Bis(carben)gold(I)-Komplexen zersetzen, zeigen die korrespondierenden BIP- und MIP-Komplexe eine deutlich höhere Stabilität.

Es wurde eine gezielte Syntheseroute zu den Bis(carben)gold(I)-Verbindungen $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$ und $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ entwickelt, die so erstmalig dargestellt und charakterisiert werden konnten (Abb. 154).

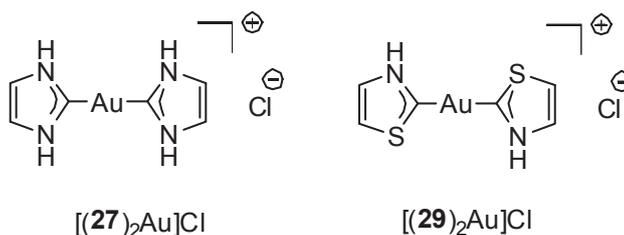


Abbildung 154: Neuartige Bis(carben)gold(I)-Komplexe.

Die synthetisierten Diphosphangold(I)-Komplexe wurden hinsichtlich ihrer zytotoxischen Eigenschaften an vier unterschiedlichen Tumorzellen untersucht. Dabei zeigten die tetraedrisch koordinierten Goldkomplexe $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ und $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ sowohl an der cisplatin-sensitiven als auch cisplatin-resistenten Ovarialkrebslinie A2780 mit IC_{50} -Werten $< 1\ \mu\text{M}$ deutlich höhere Zytotoxizitäten als die Referenzsubstanz Cisplatin und zeigen somit die Möglichkeit der Überwindung von Cisplatinresistenzen.

Allerdings zeigen sich Unterschiede in den Selektivitäten der beiden Verbindungen. Während der Komplex $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ an allen getesteten Zelllinien hoch toxisch wirkt, zeigt die Verbindung $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ ausschließlich an den Ovarialkrebs-Zelllinien hohe Zytotoxizitäten, was zeigt, dass $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ selektiv gegenüber bestimmten Tumorzellen wirksam ist. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei den Verbindungen $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ und $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ der Zelltod durch Apoptose induziert wird.

Analog zu der Beobachtung von *McKeage* und *Berners-Price* konnte gezeigt werden, dass die Zytotoxizität solcher lipophiler delokalierter Kationen mit ihrer Hydrophilie/Lipophilie korreliert. Die getesteten Goldkomplexe weisen bei $\log D_{7.4}$ -Werten zwischen 0.21 und 0.79 hohe Zytotoxizitäten auf. Dagegen hat eine deutlich höhere Lipophilie oder Hydrophilie eine Abnahme der Zytotoxizität zur Folge.

Es zeigte sich, dass die Zytotoxizitäten (die IC_{50} -Werte) des Bis(carben)gold(I)-Komplexes $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ denen des korrespondierenden Diphosphangold(I)-Komplexes $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$ annähernd entsprechen. Somit ist es wahrscheinlich, dass die Goldkomplexe, die über 2-Position des Heteroaromaten an das Phosphoratom gebunden sind, als Prodrugs fungieren. Diese bilden nach Zersetzung in wässrigem Medium die aktiven Bis(carben)gold(I)-Komplexe.

Es konnte gezeigt werden, dass die Thiazolyliiden-Verbindung $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ im Gegensatz zu dem Imidazolyliiden-Komplex $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit Cysteinmethylester einen wesentlich schnelleren Ligandenaustausch zeigt (Abb. 155). Dieser ist neben der genauen Einstellung der Lipophilie ein wichtiges Kriterium damit die Verbindung an Thiolgruppen der Zielproteine binden kann. Dies erklärt auch, warum $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ zytotoxisch wirksam ist im Gegensatz zu den Bis(imidazolyliiden)gold(I)-Komplexen $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$, $[(\mathbf{28})_2\text{Au}]\text{Cl}$ und sowie weiteren literaturbekannten Bis(imidazolyliiden)gold(I)-Komplexen, die an allen getesteten Krebszelllinien inaktiv waren.

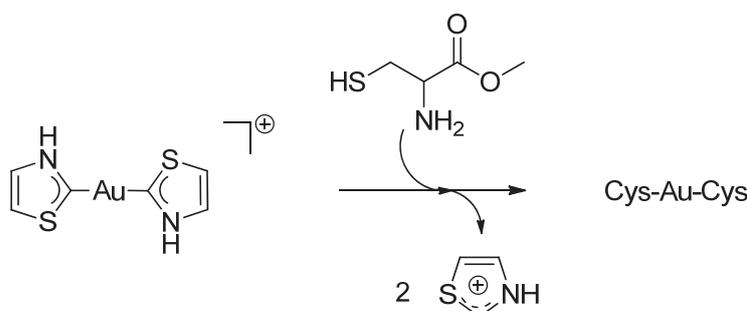


Abbildung 155: Austauschreaktion von $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit Cysteinmethylester.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Goldkomplexe mit monodentaten und bidentaten Imidazoly- und Thiazoly-Phosphanliganden in Abhängigkeit ihrer Lipophilie vielversprechende Verbindungen für die Anwendung als Therapeutika darstellen. Es konnte gezeigt werden, dass Zelltod durch Apoptose induziert wird und die zytotoxische Wirksamkeit mit der Lipophilie und der Inhibierung der Enzyme Glutathion-Reduktase (GR) und Thioredoxin-Reduktase (TrxR) korreliert. So stellen sowohl der in wässriger Lösung stabile Komplex $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ als auch der aus der Zersetzung von $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$

resultierende Bis(carben)gold(I)-Komplex $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ geeignete Verbindungen dar, um als delokalisierte lipophile Kationen die Zellmembran zu passieren, sich in den Mitochondrien zu akkumulieren und dort unter Ligandenaustausch an Enzyme zu binden.

Zukünftig sollten weitere Test durchgeführt werden, um den Wirkmechanismus solcher Diphosphan-gold(I)-Komplexen näher aufzuklären. Für weitere Untersuchungen sollte versucht werden, durch die Einführung sterisch anspruchsvoller und elektronenreicher Substituenten, Liganden mit einer optimalen Lipophilie ($\log D_{7.4}$ zwischen 0 und 1) zu synthetisieren, die gegenüber protischen Lösungsmitteln stabil sind. So kann untersucht werden, ob sich die Geschwindigkeit der Ligandenaustauschreaktion in Abhängigkeit der Substituenten steuern lässt und dadurch die Zytotoxizität tetraedrischer Diphosphan- und Bis(carben)gold(I)-Komplexe beeinflusst werden kann.

D Summary

This thesis focuses on the synthesis and use of gold complexes with heterocyclic P,N-ligands. On top of the in the literature known gold complexes with monodentate imidazolylphosphanes **1**, **2**, **3**, **10** and **11**, seven new gold complexes of the type LAuCl were developed. Variation was introduced using different substituents at the imidazolyl ligands as well as altering the position of the P-C bond (Fig. 156).

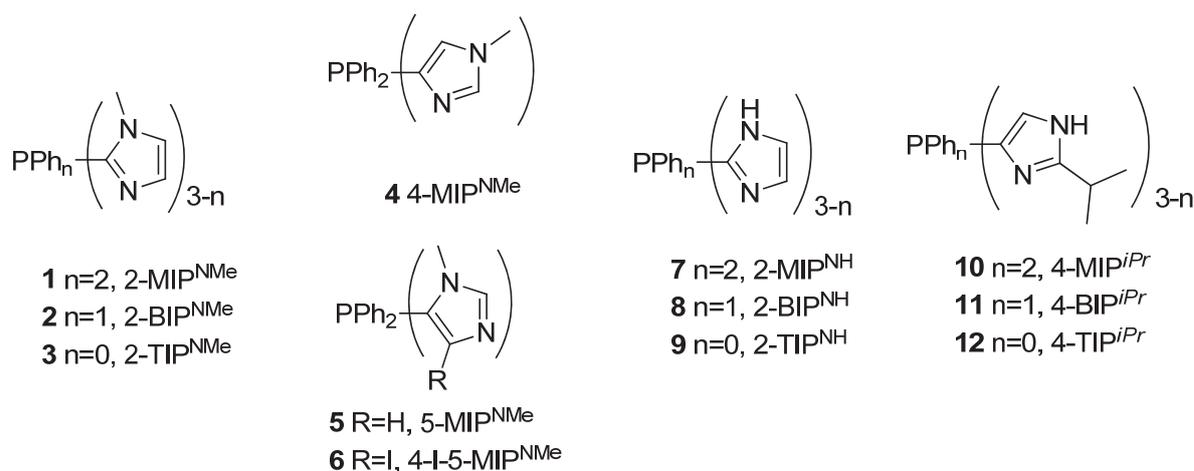


Figure 156: Imidazolylphosphane ligands 1-12.

Gold complexes with monodentate imidazolylphosphane ligands proved to be good bifunctional catalysts for the three component reaction of piperidine, benzaldehyde and phenylacetylene to the respective propargyl amine. The catalytic activity of those complexes increases in the sequence MIP < BIP < TIP regardless of the respective substituents. The complex (**3**)AuCl shows the highest conversion rate of 95 % with a catalyst amount of 0.5 mol%.

Apart from their use as catalysts, gold imidazolylphosphane complexes are promising candidates for cancer therapy and therapy of inflammatory diseases. The gold(I) compounds were screened for their cytotoxicity against cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant A2780 human ovarian cancer cell lines. Some of the gold complexes showed IC₅₀-values in the lower micromolar area. Based on complex (**10**)AuCl, two gold complexes of the type (4-MIP^{iPr})Au(S₂CNR₁R₂) were synthesized by exchanging the chloride ligand with dithiocarbamate ligands. Interestingly these dithiocarbamate gold complexes showed a higher cytotoxicity than the respective chloride complex (**10**)AuCl.

Since gold complexes with monodentate phosphane ligands tend to rapidly exchange their ligands, they are prone to become inactive by protein binding. Therefore diphosphane ligands with various imidazolyl and thiazolyl substituents were synthesized to gain the more stable chelate complexes and avert fast ligand exchange in biological media.

Depending on the stoichiometric quantities of the corresponding ligands, 2 : 1 bridged digold(I) complexes $[\text{L}(\text{AuCl})_2]$ as well as 1 : 2 bis-chelated complexes $[\text{L}_2\text{Au}]\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{PF}_6$) were prepared by reaction with $[(\text{tht})\text{AuCl}]$ ($\text{tht} = \text{tetrahydrothiophene}$). The synthesized gold(I) complexes are in most cases even more hydrophilic than the highly lipophilic parent compound $[\text{Au}(\text{dppe})_2]^+$ ($\log P = 1.41$). Depending on the nature of the substituents, the length of the spacer between the phosphorous atoms and the structure of the resulting complexes the lipophilicity of the compounds can be fine tuned, resulting in a wide range of distribution coefficients ($\log D_{7.4}$) between -1.97 and $+1.89$ (Fig. 157).

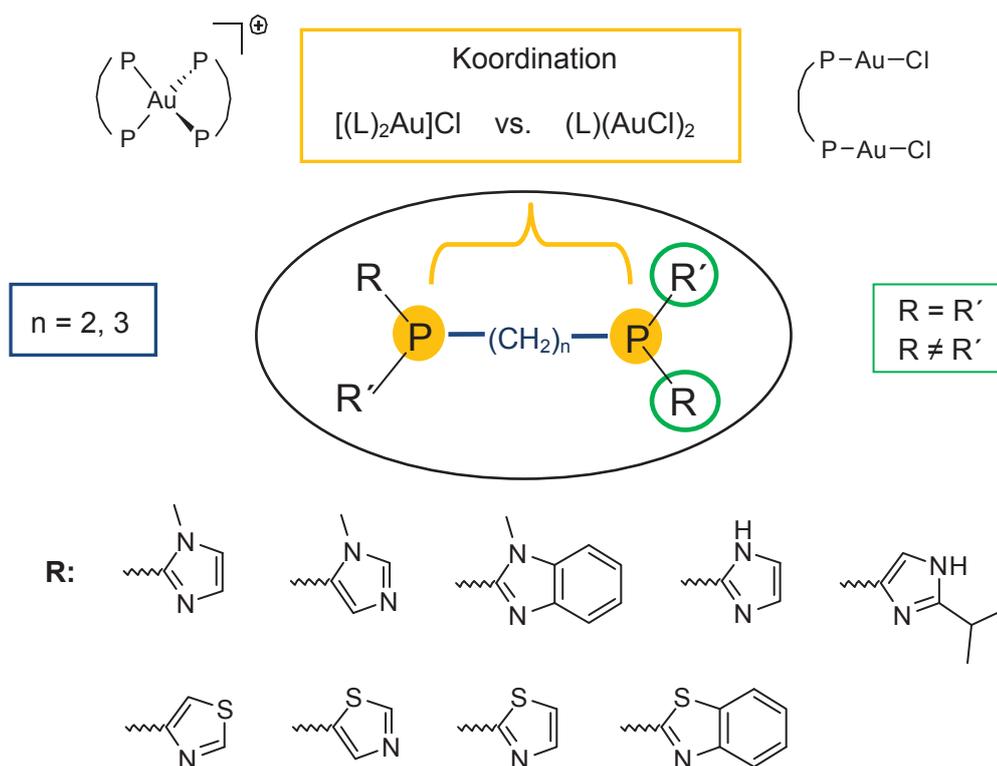


Figure 157: Variation of the ligand system.

Catalytic trials and further stability studies showed that imidazolyl as well as thiazolyl substituted mono- and diphosphane ligands containing the P-C bond in the C2-position possess a poor stability in protic solvents. Water for example causes hydrolysis of the P-C bond and thus the decomposition of the gold complexes to phosphonic as well as

diphosphonic acid, the 2-deuteroimidazole and the corresponding gold(I) biscarbene complexes (Fig. 158).

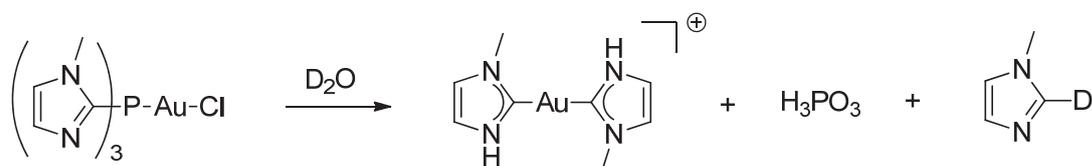


Figure 158: Decomposition of (3)AuCl in D₂O to the respective gold(I) biscarbene complex and the phosphonic acid as well as the 2-deuteroimidazole.

The stability of the P-C bond depends on the number of hetero aryl substituents on the phosphorous atom. While tris-imidazolyl phosphane ligands like (3)AuCl and (9)AuCl decompose immediately to the respective gold(I) biscarbene complexes, the corresponding BIP and MIP complexes show a higher stability in protic solvents.

A synthetic route for the efficient synthesis of gold(I) biscarbene complexes has been established. This allowed the synthesis and characterisation of gold(I) biscarbenes like [(27)₂Au]Cl and [(29)₂Au]Cl for the first time (Fig. 159).

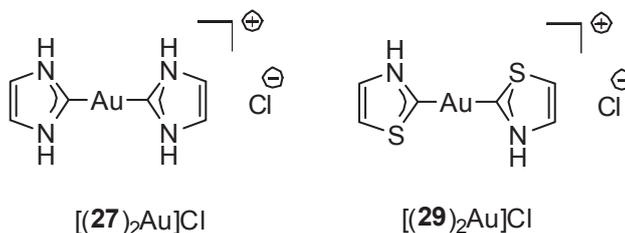


Figure 159: Novel unsubstituted gold(I) biscarbene complexes.

The cytotoxic activity of the synthesized gold(I) diphosphane complexes was assessed using four different cell lines and correlated to the lipophilicity of the compounds. The tetrahedral gold complexes [(21)₂Au]PF₆ and [(23)₂Au]PF₆ with intermediate lipophilicity ($\log D_{7.4} = 0.21$ and 0.25) showed considerable higher cytotoxicity compared to cisplatin in different cell lines. In contrast a higher or lower lipophilicity lead to a decrease of the cytotoxicity. Complexes [(21)₂Au]PF₆ and [(23)₂Au]PF₆ show some significant differences in their antitumor activities, especially against the leukaemia cell line K562. While the thiazole-based complex [(23)₂Au]Cl shows a high cytotoxicity against all tested cell lines, complex [(21)₂Au]PF₆ only exhibits high antitumor activity against the ovarian cancer cell lines, considerably less activity against the rat hepatoma cell line almost no cytotoxicity against the leukaemia cell line K562. Therefore the complexes [(21)₂Au]PF₆ and [(23)₂Au]Cl do not exhibit a general toxicity, both compounds induce apoptosis.

The cytotoxicity of the gold(I) biscarbene complex $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ shows a similar IC_{50} -value as the corresponding gold(I) diphosphane complex $[(\mathbf{23})_2\text{Au}]\text{Cl}$. Therefore, it can be assumed that gold complexes containing a P-C bond in the C2-position of the hetero aromatic ring act as prodrugs, which form the active gold(I) biscarbene complexes after decomposition in the aqueous medium.

The thiazolyl complex $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ shows a faster ligand exchange with cystein methyl ester than the corresponding imidazolyl complex $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$ (Fig. 160). The high ligand exchange rate is – next to the tuning of the lipophilicity – an important feature of the complexes in order to assure their ability to coordinate to the desired proteins. This explains why $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ shows a cytotoxic activity while the bisimidazolyl gold(I) complexes like $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$ and $[(\mathbf{28})_2\text{Au}]\text{Cl}$ as well as $[(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_2\text{Au}]\text{Cl}$ and further literature known gold(I) biscarbene complexes are inactive towards all tested cancer cell lines.

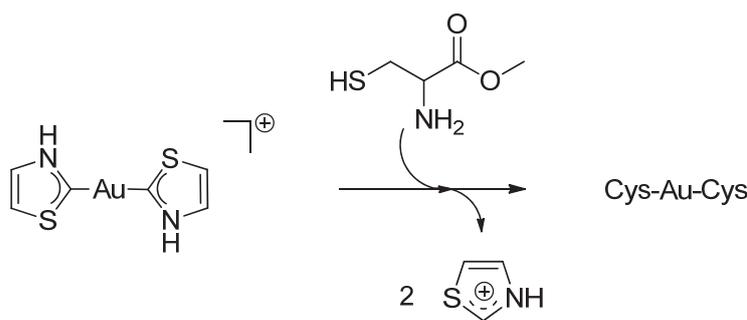


Abbildung 160: Ligand exchange of $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ with cystein methyl ester.

In conclusion, gold complexes with monodentate and bidentate imidazolyl as well as thiazolyl phosphane ligands – depending on their lipophilicity – have a high potential in the therapeutical application. The water stable complex $[(\mathbf{21})_2\text{Au}]\text{PF}_6$ as well as the decomposition product $[(\mathbf{29})_2\text{Au}]\text{Cl}$ are both able to penetrate the cell membranes, as they are delocalized lipophilic cations which tend to accumulate in mitochondria. Due to ligand exchange they are able to bind to specific enzymes.

The exact mechanism of action of such gold(I) diphosphane complexes has to be investigated in further experiments. The addition of sterically demanding and electron rich substituents might lead to ligands with an optimized lipophilicity ($\log D_{7.4}$ between 0 and 1) that are stable in protic solvents. This might allow the investigation of the dependency of the ligand exchange rate on the substituent as well as their influence on the cytotoxicity of tetrahedral gold(I) diphosphane and biscarbene complexes.

E Experimenteller Teil

1. Allgemeine Arbeitsmethodik

Alle aufgeführten Reaktionen wurden mit Hilfe der Schlenktechnik unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Sämtliche verwendeten Lösungsmittel wurden nach Literaturvorschriften getrocknet, destilliert und unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt. Tetrahydrofuran und Diethylether wurden über Natrium/Benzophenon, Methanol über Magnesium, Dichlormethan über Lithiumaluminumhydrid und *n*-Hexan über Natriumhydrid getrocknet. Die zur NMR-Spektroskopie verwendeten deuterierten Lösungsmittel wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

2. Chemikalien

Chemikalien, deren Darstellung nicht aufgeführt ist, wurden entweder käuflich erworben oder waren im Arbeitskreis vorhanden. Sie wurden nach Standardmethoden getrocknet und entgast. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Chemikalien ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die folgenden Produkte wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert:

1-Methyl-2-trimethylsilanyl-imidazol nach *Jutzi*¹⁴³

[(tth)AuCl] nach *Uson*¹⁴⁴

1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan nach *Burt* und *Chatt*⁸⁴

3. Analytische Methoden

3.1 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden mit Spektrometer der Firma *Bruker* DRX-500 (¹H: 500.13 MHz; ¹³C: 125.77 MHz) und *Bruker* AM 200 (¹H: 200.13 MHz; ³¹P: 81.01 MHz) aufgenommen, wobei die chemischen Verschiebungen δ für ¹H und ¹³C-{¹H} auf Tetramethylsilan bezogen wurden. Für den internen Standard wurde das jeweils verwendete deuterierte Lösungsmittel verwendet (z.B.: CDCl₃: δ_{H} = 7.26 ppm, δ_{C} = 77.16 ppm). Zur Identifizierung

der Verbindungen wurden $^1\text{H-NMR-}$, $^{13}\text{C-}\{^1\text{H}\}\text{-NMR-}$, $^{31}\text{P-}\{^1\text{H}\}\text{-NMR-}$, $^1\text{H-}^1\text{H-COSY-NMR-}$, $^1\text{H-}^{13}\text{C-}\{^1\text{H}\}\text{-COSY-NMR-}$ und HMBC-NMR-Spektren aufgenommen. Zur Charakterisierung der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, pt = Pseudotriplett, q = Quintett, br = breit, m = Multiplett, sept = Septett.

3.2 Massenspektrometrie

Die EI-Massenspektren wurden mit einem *Varian* Gerät MAT 311A bei einer Ionisierungsenergie von 70 eV aufgenommen. Die FAB Spektren wurden mit einem *Finnigan* MAT 8200 in einer 3-Nitrobenzylalkohol-Matrix (NBA) aufgezeichnet, ESI-Massenspektren auf einem *Finnigan* LCQ Deca. Die Messung der MALDI-TOF-Spektren erfolgte auf einem *Bruker Daltonics* Gerät unter Verwendung einer Dithranol-Matrix (1,8-Dihydroxy-10H-anthracen-9-on).

3.3 Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden mit einem Elementaranalysator 2400 der Firma *Perkin-Elmer* im Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Die Messgenauigkeit beträgt $\pm 0.3 \%$. Die Angaben sind in Gewichtsprozent.

3.4 Röntgenstrukturbestimmung

Röntgenographische Bestimmungen wurden an der Universität Zürich an einem *Stoe IPDS* Diffraktometer und einem *Oxford Diffraction Xcalibur System* durchgeführt. Des Weiteren wurde eine Messung im Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie II im Arbeitskreis von Prof. Dr. W. Frank an einem Diffraktometer der Firma *Stoe & Cie GmbH* ausgeführt. Die Abbildung der Festkörperstruktur wurde mit ORTEP3v2 erstellt.

3.5 IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem FT-IR-Spektrometer IFS 66 der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Proben wurden nach Verreiben mit Kaliumbromid als Pressling vermessen. Die Lage der Absorptionsbanden wird in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben.

3.6. UV/VIS-Spektroskopie

Alle UV/VIS-Spektren wurden mit einem Specord S 100 von *Analytik Jena* aufgenommen. Als Software für die Datenaufnahme und –bearbeitung wurde *Aspect Plus* verwendet.

3.7. Bestimmung der Lipophilie ($\log D_{7.4}$ -Wert)

Der *n*-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient wird mit der „Shake-Flask-Methode“ bestimmt. Eine PBS-Lösung (100 mL, Phosphatpuffer, $c(\text{PO}_4^{3-}) = 10 \text{ mM}$, $c(\text{NaCl}) = 15 \text{ mM}$, der pH-Wert wird mit HCl auf 7.4 eingestellt) wird vorbereitet und mit *n*-Octanol (100 mL) geschüttelt um beide Phasen zu sättigen. 1 mg der zu untersuchenden Substanz wird mit je 1 mL PBS-Puffer und *n*-Octanol versetzt. Das Gemisch wird für 10 min in einem Vortexer vermischt und die Emulsion wird zentrifugiert (3000 rpm, 5 min) um die Phasen zu trennen. Die Konzentration der Substanz in wässriger und organischer Phase wird mittels UV/VIS-Spektroskopie bestimmt. $\log D_{\text{pH}}$ ist definiert als der Logarithmus des Konzentrationsverhältnisses in zwei nicht mischbaren Phasen ($\log D_{7.4} = \log\{[c_{(\text{Oct.})}]/[c_{(\text{H}_2\text{O})}]\}$). Alle Versuche wurden dreimal wiederholt.

4. Arbeitsvorschriften

4.1 Synthese der Gold(I)-Komplexe des Typs LAuCl

4.1.1 Darstellung von 4-MIP^{NMe}AuCl

80 mg (0.30 mmol) 4-MIP^{NMe} (**4**) und 96 mg (0.30 mmol) [(tbt)AuCl] werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird auf 1/10 reduziert und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Ausbeute: 99 mg (66 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 3.73$ (s, 3H, NCH₃), 7.35 – 7.78 (m, 12H, $H_{\text{Ph/im}}$). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 11$ (s). MALDI TOF (DIT, CH₃OH): $m/z = 463$ [LAu]⁺, 499 [LAuCl]⁺, 729 [L₂Au]⁺, 961 [L₂Au₂Cl]⁺, 1193 [L₂Au₃Cl₂]⁺. C₁₆H₁₅N₂PAuCl · ½ CH₂Cl₂ · ¼ C₄H₁₀O (559.70): ber. C 37.55, H 3.33, N 5.01; exp. C 37.6, H 3.2, N 4.6.

4.1.2 Darstellung von 5-MIP^{NMe}AuCl

83 mg (0.31 mmol) 5-MIP^{NMe} (**5**) und 100 mg (0.312 mmol) [(tth)AuCl] werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird komplett entfernt, der Rückstand in wenig Chloroform aufgenommen und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Der Feststoff wird abzentrifugiert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 90 mg (58 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = 3.81 (s, 3H, NCH₃), 6.73 (br, 1H, H_{im}), 7.55 – 7.73 (m, 10H, H_{Ph}), 7.79 (s, 1H, H_{im}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ/ppm = 11 (s). MALDI TOF (DIT, CH₃OH): *m/z* = 499 [LAuCl]⁺. C₁₆H₁₅N₂PAuCl · 1.5 CHCl₃ · 1 H₂O (695.77): ber. C 30.21, H 2.68, N 4.03; exp. C 29.8, H 2.8, N 4.4.

4.1.3 Darstellung von 4-I-5-MIP^{NMe}AuCl

100 mg (0.255 mmol) 4-I-5-MIP^{NMe} (**6**) und 82 mg (0.26 mmol) [(tth)AuCl] werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird auf 1/10 des Volumens reduziert und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Der Feststoff wird abzentrifugiert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.13 g (80 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = 3.47 (s, 3H, NCH₃); 7.44 - 7.59 (m, 10H, H_{Ph}), 7.63 (d, ³J_{HH} = 1.14 Hz, 1H, H_{im}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = 11 (s). MALDI TOF (DIT, CHCl₃): *m/z* = 625 [LAuCl]⁺. C₁₆H₁₄N₂PAuCl · 1.5 CH₂Cl₂ (625.09): ber. C 27.95, H 2.28, N 3.73; exp. C 28.0, H 2.4, N 3.7.

4.1.4 Darstellung von 2-MIP^{NH}AuCl

Zu einer Lösung von 63 mg (0.25 mmol) 2-MIP^{NH} (**7**) gelöst in 5 mL Methanol gibt man 80 mg (0.25 mmol) [(tth)AuCl] gelöst in 5 mL Dichlormethan und rührt 4 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird auf 1/10 des Volumens reduziert und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Die Lösung wird abzentrifugiert und der Feststoff im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 98 mg (81 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = 7.51 - 7.66 (m, 12H, H_{Ph/im}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = 16 (s). ESI⁺ (CH₃OH): *m/z* = 898 [(LAuCl)₂]⁺. MALDI TOF (DIT, CH₃OH): *m/z* = 485 [LAuCl]⁺, 897 [(LAuCl)₂]⁺. EI MS (Pt, 180°C): *m/z* = 251 [L]⁺, 484 [LAu]⁺, 895 [L₂Au₂-2H]⁺. C₁₅H₁₃N₂PAuCl · ½ CH₂Cl₂ (527.14): ber. C 35.32, H 2.68, N 5.31; exp. C 35.40, H 2.40, N 5.08.

4.1.5 Darstellung von 2-BIP^{NH}AuCl

Zu einer Lösung von 76 mg (0.31 mmol) 2-BIP^{NH} (**8**) in 10 mL Methanol gibt man 100 mg (0.312 mmol) [(tbt)AuCl] in 5 mL Dichlormethan und rührt 3 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird auf 1/10 des Volumens reduziert und das Produkt mit Diethylether gefällt. Ausbeute: 0.11 g (74 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = 7.51 – 7.73 (m, 9H, H_{im/Ph}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = - 4 (s). ESI⁺ (CH₃OH): m/z = 475 [LAuCl]⁺, 877 [(LAu)₂]⁺. MALDI TOF (DIT, CH₃OH): m/z = 440 [LAu]⁺, 878 [(LAu)₂]⁺. C₁₂H₁₁N₄PAuCl · ¼ CH₂Cl₂ (495.87): ber. C 29.67, H 2.34, N 11.30; exp. C 30.1, H 2,7, N 10.9.

4.1.6 Darstellung von 2-TIP^{NH}AuCl

Zu einer Suspension von 44 mg (0.19 mmol) 2-TIP^{NH} (**9**) in 15 mL Aceton gibt man 61 mg (0.19 mmol) [(tbt)AuCl] gelöst in 5 mL Dichlormethan und rührt 72 h bei Raumtemperatur. Der Feststoff wird abzentrifugiert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 64 mg (73 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, dmso-d₆): δ/ppm = 7.41 (s, 6H, H_{im}), 13.24 (br, NH). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, dmso-d₆): δ/ppm = - 20 (s). MALDI TOF (DIT, CH₃OH): m/z = 333 [(C₃H₄N₂)₂Au]⁺, 465 [LAuCl]⁺. C₉H₉N₆PAuCl · ½ CH₂Cl₂ (507.07): ber. C 22.50, H 1.99, N 16.57; exp. C 22.1, H 1.8, N 16.3.

4.1.7 Darstellung von 4-BIP^{iPr}AuCl

Zu einer Lösung von 61 mg (0.19 mmol) 4-BIP^{iPr} (**11**) in 5 mL Methanol gibt man 60 mg (0.19 mmol) [(tbt)AuCl] gelöst in 5 mL Dichlormethan und rührt 17 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird auf 1/10 des Volumens reduziert und das Produkt mit Diethylether gefällt. Der farblose Feststoff wird abzentrifugiert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 93 mg (88 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = 1.37 (d, ³J_{HH} = 6.89 Hz, 12H, CH(CH₃)₂), 3.18 – 3.28 (sept, ³J_{HH} = 7 Hz, 2 H, CH(CH₃)₂), 7.52 – 7.80 (m, 7H, H_{Ph/im}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = - 5 (br). ESI⁺ (CH₃OH): m/z = 524 [LAu]⁺, 1046 [(LAu)₂]⁺. MALDI TOF (DIT, CH₃OH): m/z = 559 [LAuCl]⁺, 1045 [(LAu)₂]⁺, 1081 [(LAu)₂Cl]⁺. C₁₈H₂₃N₄PAuCl (558.80): ber. C: 38.69, H 4.15, N 10.03; exp. C: 38.9, H 3.9, N 10.3. logD_{7,4}: 1.83 ± 0.02.

4.2 Zersetzungsexperimente von (2-TIP^{NMe})AuCl und (2-TIP^{NH})AuCl

In einem NMR-Röhrchen werden 20 mg der entsprechenden Imidazolylphosphan-Goldkomplexe (3)AuCl und (9)AuCl in 1 mL Methanol-d₄ gelöst und die Zersetzungsreaktion zum Bis(carben)gold(I)-Komplex zeitabhängig via NMR-Spektroskopie verfolgt.

4.3 Synthese der mehrkernigen Gold(I)-Komplexe des Typs L₂Au_xCl_x

4.3.1 Darstellung von (4-MIP^{tBu})₂Au₃Cl₃

77 mg (0.25 mmol) 4-MIP^{tBu} (14) und 120 mg (0.374 mmol) [(tth)AuCl] werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird auf 1/10 reduziert und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Ausbeute: 0.11 g (68 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = 1.40 (s, 18H, CH₃), 6.83 (s, 2H, H_{im}), 7.62 – 7.73 (m, 20H, H_{Ph}), 13.52 (br, 2H, NH). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = 18 (s). MALDI TOF (DIT, CHCl₃): m/z = 541 [LAuCl]⁺, 1277 [L₂Au₃Cl₂]⁺. C₃₈H₄₂N₄P₂Au₃Cl₃ · 2 C₄H₁₀O (1462.22): ber. C 37.79, H 4.27, N 3.83; exp. C 37.8, H 4.2, N 3.8.

4.3.2 Darstellung von (4-TIP^{iPr})₂Au₄Cl₄

Zu einer Lösung von 70 mg (0.19 mmol) 4-TIP^{iPr} (12) in Methanol werden 128 mg (0.399 mmol) [(tth)AuCl] in Dichlormethan zugegeben und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der ölige Rückstand in 2 mL Dichlormethan aufgenommen und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Ausbeute: 0.11 g (67 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = 1.36 -1.50 (m, 36H, CH(CH₃)₂), 3.15 (sept, ³J_{HH} = 6.85 Hz, 2H, CH(CH₃)₂(frei)), 3.66 (sept, ³J_{HH} = 7 Hz, 4H, CH(CH₃)₂(koordiniert)), 7.66 (s, 2H, H_{im}(frei)), 7.72 (s, 4H, H_{im}(koordiniert)). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = -14 (s). ESI⁺ (CH₃OH): m/z = 556 [LAu]⁺, 1110 [L₂Au₂-H]⁺, 1306 [L₂Au₃-2H]. MALDI TOF (DIT, CHCl₃): m/z = 591 [LAuCl+H], 913 [L₂Au]⁺, 11109 [L₂Au₂-H]⁺, 1305 [L₂Au₃-2H]⁺. C₃₆H₅₄N₁₂P₂Au₄Cl₂ · ½ C₄H₁₀O (1612.68): ber. C 28.30, H 3.69, N 10.42; exp. C 28.3, H 4.2, N 10.9.

4.4 Dithiocarbamatokomplexe

4.4.1 **Synthese von $[\text{Au}_2(\mu\text{-S}_2\text{CNMe}_2)(\mu\text{-dimpe}^{\text{NMe}})]\text{Cl}$**

25 mg (0.028 mmol) von (**15**) $(\text{AuCl})_2$ und 8 mg (0.06 mmol) Natriumdimethyldithiocarbamat werden in Methanol gelöst und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Ausbeute: 8 mg (29 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, 296 K, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 3.03$ (br, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.44 (s, 6H, $\text{NCH}_3(\text{Dithio})$), 3.92 (s, 12H, $\text{NCH}_3(\text{im})$), 7.11 (s, 4H, H_{im}), 7.17 (s, 4H, H_{im}). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (81 MHz, 296 K, CDCl_3): -14 (s) . MALDI TOF (DIT, CHCl_3): $m/z = 333$ $[\text{L-im}]^+$, 415 $[\text{L}]^+$, 928 $[\text{Au}_2(\mu\text{-S}_2\text{CNMe}_2)(\mu\text{-dimpe}^{\text{NMe}})]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_9\text{P}_2\text{S}_2\text{Au}_2\text{Cl}$ (964.00): ber. C 26.17, H 3.14, N 13.08; exp. C 26.0, H 3.1, N 13.0.

4.4.2 **Synthese von $[(4\text{-MIP}^{\text{iPr}})\text{Au}(\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_3)_2)]$**

50 mg (0.10 mmol) von (**10**) AuCl und 14 mg (0.10 mmol) Natriumdimethyldithiocarbamat werden in Methanol gelöst und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und das entstandene Natriumchlorid über einen Spritzenvorsatzfilter abgetrennt. Das Lösungsmittel wird auf 1/10 reduziert und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Ausbeute: 37 mg (60 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, 296 K, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 1.31$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7\text{Hz}$, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.11 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.49 (s, 6H, NCH_3), 7.33-7.70 (m, 11H, $H_{\text{Ph/im}}$). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (81 MHz, 296 K, MeOD-d_4): $\delta/\text{ppm} = 17$ (s). ESI $^-$ (CH_3OH): $m/z = 294$ $[\text{L}]^-$, 535 $[\text{LAu}(\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_3)_2)\text{-Ph}]^-$, 610 $[\text{LAu}(\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_3)_2)]^-$. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{PS}_2\text{Au} \cdot \frac{1}{2}\text{MeOH}$ (627.54): ber. C 41.15, H 4.34, N 6.70; exp. C 41.0, H 4.0, N 6.3.

4.4.3 **Synthese von $[(4\text{-MIP}^{\text{iPr}})\text{Au}(\text{S}_2\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_5)]$**

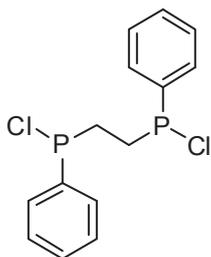
42 mg (0.080 mmol) von (**10**) AuCl und 25 mg (0.080 mmol) Natriummethyl(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)dithiocarbamat werden in Methanol gelöst und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und das entstandene Natriumchlorid über einen

Spritzenvorsatzfilter abgetrennt. Das Lösungsmittel wird entfernt und ein gelber Feststoff bleibt zurück. Ausbeute: 36 mg (59 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, 296 K, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 1.30$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.10 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.55 (s, 3H, NCH_3), 3.71 - 3.8 (m, 6H, CH_2OH), 4.3 - 4.41 (m, 2H, NCH_2), 7.38 - 7.73 (m, 11H, $H_{\text{Ph/im}}$). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (81 MHz, 296 K, MeOD-d_4): $\delta/\text{ppm} = 16$ (s). ESI^- (CH_3OH): $m/z = 294$ [L] $^-$, 761 [$\text{LAu}(\text{S}_2\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_5)$] $^-$. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{PS}_2\text{O}_5\text{Au} \cdot \frac{3}{4} \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (825.35): ber. C 38.93, H 4.46, N 5.09; exp. C 39.1, H 4.7, N 4.6.

4.5 Synthese der Ausgangsprodukte für die Ligandensynthese

4.5.1 Darstellung von Bis(chloro(phenyl)phosphino)ethan



Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{P}_2\text{Cl}_2$

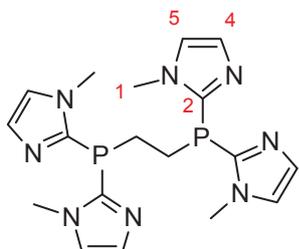
Molmasse: 315.11 g/mol

Zu 1.74 g (0.0251 mol) Lithium in 200 mL THF tropft man bei 0°C eine Lösung von 10 g (0.025 mol) Bis(diphenylphosphino)ethan in 50 mL THF langsam zu. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 0°C , weitere 3h unter Rückfluss und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Lithium wird entfernt und zu der dunkelroten Suspension werden unter Eiskühlung 5.5 ml (0.063 mol) PCl_3 zugetropft. Nach Zugabe wird die Lösung eine Stunde bei 0°C und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das LiCl wird über Celite inert abfiltriert und von dem Filtrat wird das Lösungsmittel abgezogen. Um das restliche LiCl abzutrennen wird der ölige Rückstand in Toluol aufgenommen, über Nacht gerührt, abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Ausbeute: 3.3 g (35 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, 296 K, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 2.19$ (pt, 4H, $(\text{CH}_2)_2$); 7.40 - 7.49 (m, 10H, H_{Ph}). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (81 MHz, 296 K, CD_2Cl_2): $\delta/\text{ppm} = 94$ (s).

4.6 Darstellung der Diphosphanliganden des Typs R'R'-P-(CH₂)_n-P-RR'

4.6.1 Darstellung von Bis(di-1-methylimidazol-2-ylphosphino)ethan (15)



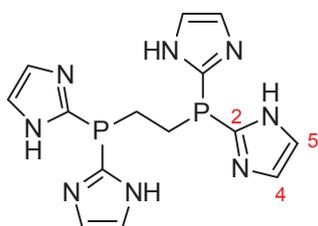
Summenformel: C₁₈H₂₄P₂N₈

Molmasse: 414.38 g/mol

Zu 4 g (0.03 mol) 1-Methyl-2-trimethylsilyl-imidazol tropft man bei 0°C 1.2 g (5.2 mmol) 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan zu, rührt eine Stunde bei 0° und weitere 17h bei Raumtemperatur. Das entstandene Trimethylchlorosilan wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit *n*-Hexan gewaschen. Der farblose Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 1.7 g (79 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = 2.62 (pt, 4H, (CH₂)₂), 3.67 (s, 12H, NCH₃), 7.27 (d, ³J_{HH} = 1.23 Hz, 4H, H₄), 7.34 (s, 4H, H₅). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = 20.0 ((CH₂)₂), 33.5 (NCH₃), 125.6 (C_{5(im)}), 128.8 (C_{4(im)}), 143.9 (C_{2(im)}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = - 53 (s). ESI⁺ (MeOH): *m/z* = 333 [M-im^{NMe}]⁺, 415 [M+H]⁺, 437 [M+Na]⁺. MALDI TOF (DIT, CHCl₃): *m/z* = 333 [M-im^{NMe}]⁺, 415 [M+H]⁺, 477 [M+Cu]⁺. C₁₈H₂₄N₈P₂ · 2 H₂O (450.39): ber. C 48.00, H 6.27, N 24.88; exp. C 48.1, H 6.0, N 24.2. logD_{7,4}: -0.73 ± 0.03.

4.6.2 Darstellung von Bis(di-imidazol-2-ylphosphino)ethan (16)



Summenformel: C₁₄H₁₆P₂N₈

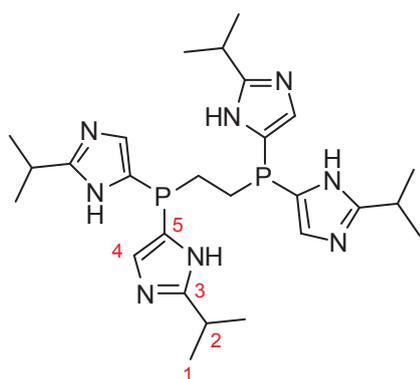
Molmasse: 358.28 g/mol

Zu 4 g (0.02 mol) 1-Diethoxymethyl-imidazol in 300ml Diethylether werden bei -40°C 15 mL (0.020 mol) 1.6 M *n*-Butyllithium in Hexan zugetropft und 30 min bei tiefen Temperaturen gerührt. Zu der Lösung werden nach Abkühlen auf -78°C 1.24 g (5.35 mmol) 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan zugetropft und die Suspension wird eine Stunde

bei -78°C und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Man fügt 10 ml wässrige Ammoniaklösung und extrahiert mit CHCl_3 . Das Lösungsmittel der organischen Phase wird im Vakuum entfernt und das hellgelbe Öl 72 h in 110 ml Aceton/Wasser (10:1) bei Raumtemperatur gerührt. Der resultierende Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 1.1 g (57 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, 296 K, $\text{dms}\text{-d}_6$): δ/ppm = 2.20 (pt, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 7.17 - 7.21 (m, 8H, H_{im}), 12.54 (br, 4H, NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, 296 K, $\text{dms}\text{-d}_6$): δ/ppm = 22.6 ($(\text{CH}_2)_2$), 124.9 (br, C_2), 143.1 (C_4/C_5). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (81 MHz, 296 K, $\text{dms}\text{-d}_6$): δ/ppm = -49 (s). EL MS (Pt, 210°C): m/z (%) = 68 (100) $[\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2]^+$, 222 (4.7) $[\text{M-2im}]^+$, 290 (1.3) $[\text{M-im}]^+$, 358 (0.4) $[\text{M}]^+$. ESI (MeOH+ CH_3COOH): m/z = 221 $[\text{M-2im}]^-$, 289 $[\text{M-im}]^-$, 357 $[\text{M}]^-$. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{P}_2 \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (399.32): ber. C 45.10, H 5.30, N 28.07; exp. C 45.4, H 5.4, N 28.5. $\log D_{7,4}$: 0.19 ± 0.09 .

4.6.3 Darstellung von Bis(di-2-isopropylimidazol-4(5)-ylphosphino)ethan (17)



Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{P}_2\text{N}_8$

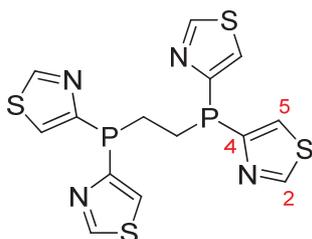
Molmasse: 526.60 g/mol

Zu einer Lösung von 2 g (0.01 mol) 1-Diethoxymethyl-2-isopropylimidazol in 100 ml Tetrahydrofuran werden bei -78°C 7 ml (0.01 mol) 1.6 M *tert*-Butyllithium in Pentan zugetropft eine Stunde bei -78°C gerührt. Dazu gibt man 0.5 g (2 mmol) 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan und rührt die Suspension 30 min bei -78°C und 17 h bei Raumtemperatur. Man gibt 10 ml NH_3 zu, rührt 30 min und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan und 20 ml brine aufgenommen, die Phasen getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das farblose Öl wird in 110 mL Aceton/Wasser (10:1) aufgenommen und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.48 g (41 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, 296 K, MeOD-d_4): δ/ppm = 1.28 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.01$ Hz, 24H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.03 (pt, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.04 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.01$ Hz, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.00 (s, 4H, $H_{4,(5)}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, 296 K, MeOD- d_4): δ/ppm = 20.0 ($\text{CH}(\text{C}_1\text{H}_3)_2$), 23.2 ($(\text{CH}_2)_2$), 28.2 $\text{C}_2\text{H}(\text{CH}_3)_2$, 129.8 ($\text{C}_{5,(4)}$), 153.9 ($\text{C}_{4,(5)}$), 157.6 (C_3). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (81 MHz, 296 K, MeOD- d_4): δ/ppm = -63 (s). ESI⁻ (MeOH): m/z = 415 [M-im^{iPr}]⁻, 525 [M-H]⁻. ESI⁺ (MeOH): m/z = 418 [M-im^{iPr}]⁺, 528 [M+H]⁺. $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{P}_2 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O} \cdot \frac{1}{2} \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ (582.65): ber. C 56.67, H 7.96, N 19.24; exp. C 56.4, H 7.6, N 19.6. $\log D_{7,4}$: -0.85 ± 0.04 .

4.6.4 Darstellung von Bis(dithiazol-4-ylphosphino)ethan (18)



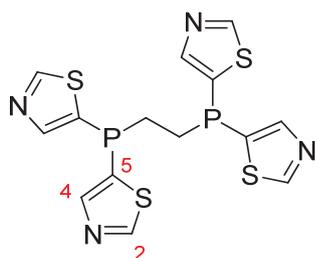
Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{P}_2\text{N}_4\text{S}_4$

Molmasse: 426.48 g/mol

Zu einer Lösung von 1 g (6 mmol) 4-Bromthiazol in 30 ml Dichlormethan tropft man bei 0°C 2 ml (6 mmol) 3 M Ethylmagnesiumbromid in Diethylether. Die Reaktionslösung wird 30 min bei 0°C und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt bevor man 0.31 g (1.3 mmol) 1,2-Bis(dichlorphosphino)ethan zugibt. Die beige Suspension wird 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt 10 ml Ammoniaklösung zu, rührt 30 min und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in wenig CHCl_3 aufgenommen und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Der hellgelbe Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.36 g (65 %).

^1H -NMR (200 MHz, 296 K, CDCl_3): δ/ppm = 2.64 (pt, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 7.43 (s, 4H, H_5). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, 296 K, CDCl_3): 25.4 ($(\text{CH}_2)_2$), 122.6 (C_5), 154.5 (C_2), 168.2 (C_4). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (81 MHz, 296 K, CDCl_3): -19 (s). EI MS (Pt, 200°C): m/z (%) = 426 (10.6) [M]⁺. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{P}_2\text{S}_4 \cdot 3.5 \text{CHCl}_3$ (844.32): ber. C 24.90, H 1.85, N 6.64; exp. C 25.2, H 1.7, N 6.9. $\log D_{7,4}$: 0.61 ± 0.05 .

4.6.5 Darstellung von Bis(dithiazol-5-ylphosphino)ethan (19)



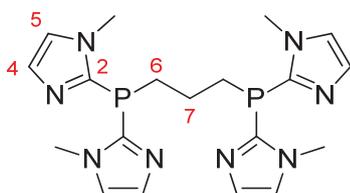
Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{P}_2\text{N}_4\text{S}_4$

Molmasse: 426.48 g/mol

Zu 0.96 g (5.9 mmol) 5-Bromthiazol in 30 ml Dichlormethan werden bei 0°C 2.2 ml (5.9 mmol) 3 M Ethylmagnesiumbromid in Diethylether zugetropft. Die beige Suspension wird 30 min bei 0°C und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor man 0.27 g (1.2 mmol) 1,2-Bis(dichlorophosphino)ethan zugibt. Die Suspension wird 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt 5 ml NH₃ zu, rührt 30 min, trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel. Das gelbe Öl wird in wenig Dichlormethan gelöst und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Der beige Feststoff wird abgetrennt und 17 h in Wasser gerührt. Ausbeute: 0.29 g (59 %).

¹H-NMR (500 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = 2.14 (pt, 4H, (CH₂)₂), 8.02 (m, 4H, H₄), 8.99 (s, 4H, H₂). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, 296 K, CDCl₃): 28.3 ((CH₂)₂), 132.5 (C₅), 150.8 (C₄), 159.1 (C₂). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, CDCl₃): -52 (s). EI MS (Pt, 210°C): m/z (%) = 426 (2.4) [M]⁺. C₁₄H₁₂N₄P₂S₄ · H₂O (444.49): ber. C 37.83, H 3.17, N 12.60; exp. C 38.2; H 3.3, N 12.1. logD_{7,4}: 0.97 ± 0.07.

4.6.6 Darstellung von Bis(di-1-methylimidazol-2-ylphosphino)propan (20)



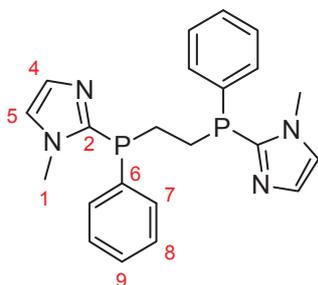
Summenformel: C₁₉H₂₆P₂N₈

Molmasse: 428.48 g/mol

Zu 2.8 g (0.018 mol) 1-Methyl-2-trimethylsilyl-imidazol werden bei 0°C 1 g (4 mmol) 1,3-Bis(dichlorophosphino)propan zugetropft. Die Suspension wird 1h bei 0°C und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Trimethylchlorsilan wird im Vakuum abdestilliert und der farblose Rückstand 17 h in *n*-Hexan gerührt. Der Rückstand wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 1.4 g (82 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = 1.63 (m, 2H, H₇), 2.59 (pt, 4H, H₆), 3.57 (s, 12H, NCH₃), 7.10 (d, ³J_{HH} = 1.16 Hz, 4H, H₄), 7.23 (s, 4H, H₅). ¹³C-NMR (125 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = 22.6 (C₇), 26.1 (C₆), 33.9 (NCH₃), 124.4 (C₅), 130.5 (C₄), 144.0 (C₂). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = -59 (s). MALDI TOF (DIT, CHCl₃): m/z (%) = 429 [M+H]⁺. C₁₉H₂₆N₈P₂ · ½ CH₂Cl₂ (470.89): ber. C 49.74, H 5.87, N 23.80, exp. C 49.9, H 6.4, N 23.6. logD_{7,4}: -0.74 ± 0.09.

4.6.7 Darstellung von Bis((1-methylimidazol-2-yl)(phenyl)phosphino)ethan (21)



Summenformel: $C_{22}H_{24}P_2N_4$

Molmasse: 406.40 g/mol

Zu 0.73 g (2.3 mmol) 1,2-Bis(chloro(phenyl)phosphino)ethan tropft man langsam bei 0°C 0.71 g (4.6 mmol) 1-Methyl-2-trimethylsilanyl-imidazol zu und rührt 2 h bei tiefen Temperaturen und 17 h bei Raumtemperatur. Das entstandene Trimethylchlorsilan wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird in wenig $CHCl_3$ aufgenommen um das Produkt mit Diethylether auszufällen. Das Produkt wird abfiltriert, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.31 g (33 %).

1H -NMR (500 MHz, 296 K, $dms\text{-}d_6$): $\delta/ppm = 2.08 - 2.35$ (m, 4H, $(CH_2)_2$), 3.57 (s, 6H, NCH_3), 7.10 (s, 2H, H_4), 7.30 (s, 2H, H_5), 7.33 - 7.39 (m, 10H, H_{Ph}). $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, 296 K, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 23.5$ ($(CH_2)_2$), 33.2 (C_1), 124.4 (C_5), 128.6 (C_8), 130.3 (C_4), 132.7 (C_7), 129.6 (C_9), 136.3 (C_6), 146.2 (C_2). $^{31}P\{^1H\}$ -NMR (81 MHz, 296 K, $CDCl_3$): $\delta/ppm = -33$ (d, $^3J_{PP} = 7.8$ Hz). MALDI TOF (DIT, $CHCl_3$): $m/z = 407$ [L] $^+$, 423 [LO] $^+$, 439 [LO_2] $^+$. $C_{22}H_{24}N_4P_2 \cdot \frac{1}{2} CHCl_3$ (466.10): ber. C 57.98, H 5.30, N 12.02; exp. C 57.7, H 5.5, N 12.3. $\log D_{7,4}$: 1.65 ± 0.03 .

4.7 Synthese der Gold(I)-Komplexe des Typs $L(AuCl)_2$

Sofern nicht anders beschrieben konnten alle Gold(I)-Komplexe mit Diphosphanliganden nach analoger Vorschrift synthetisiert werden.

Allgemeine Vorschrift:

Tetrahydrothiophen-goldchlorid [$(t\text{ht})AuCl$] und der entsprechende Ligand werden in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf 1/3 ihres Volumens reduziert und das Produkt mit Diethylether gefällt. Das Produkt wird abzentrifugiert und im Vakuum getrocknet.

4.7.1 Darstellung von (15)(AuCl)₂

110 mg (0.343 mmol) [(tbt)AuCl] und 71 mg (0.17 mmol) 2-dimpe^{NMe} (**15**) werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der resultierende Niederschlag wird abzentrifugiert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.12 g (81 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ/ppm = 3.28 (d, *J* = 6.37 Hz, 4H, (CH₂)₂), 3.79 (s, 12H, NCH₃), 7.20 (s, 4H, H₄), 7.60 (s, 4H, H₅). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ/ppm = -12 (s). ESI⁺ (MeOH): *m/z* = 333 [L-im^{NMe}]⁺, 612 [LAu]⁺, 808 [LAu₂]⁺, 843 [LAu₂Cl]⁺. MALDI TOF (DIT, CHCl₃): *m/z* = 843 [LAu₂Cl]⁺. C₁₈H₂₄N₈P₂Au₂Cl₂ · 2 CH₂Cl₂ (1049.09): ber. C 22.90, H 2.69, N 10.68; exp. C 22.8, H 2.7, N 10.7. $\log D_{7.4} = -1.05 \pm 0.03$.

4.7.2 Darstellung von (17)(AuCl)₂

Zu einer Lösung von 100 mg (0.312 mmol) [(tbt)AuCl] in 5 mL Dichlormethan gibt man 82 mg (0.16 mmol) dimpe^{iPr} (**17**) gelöst in 5 mL Methanol und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Ausbeute: 65 mg (41 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = 1.33 (d, ³J_{HH} = 6.98 Hz, 24H, CH(CH₃)₂), 3.11 (br, 4H, (CH₂)₂), 3.22 – 3.35 (sept, ³J_{HH} = 6.91 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), 7.76 (s, 4H, H_{im}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 333 K, MeOD-d₄): δ/ppm = -10 (s). ESI⁺ (MeOH): *m/z* = 418 [L-im]⁺, 528 [L+H]⁺. MALDI TOF (DIT, CH₃OH): *m/z* = 955 [LAu₂Cl]⁺. C₂₆H₄₀N₈P₂Au₂Cl₂ · ½ CH₃OH · 1.5 CHCl₃ (1186.53): ber. C 28.34, H 3.70, N 9.44; exp. C 28.2, H 3.9, N 10.1. $\log D_{7.4} = \text{n.d.}$

4.7.3 Darstellung von (20)(AuCl)₂

100 mg (0.312 mmol) [(tbt)AuCl] und 67 mg (0.16 mmol) 2-dimpp^{NMe} (**20**) werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Ausbeute: 97 mg (68 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ/ppm = 2.07 (br, 2H, CH₂(CH₂)₂CH₂), 3.08 (br, 4H, CH₂(CH₂)₂CH₂), 3.73 (s, 12H, NCH₃), 7.19 (s, 4H, H_{im}), 7.57 (s, 4H, H_{im}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ/ppm = -10 (s). ESI⁺ (H₂O): *m/z* = 347 [L-im]⁺, 626 [LAu]⁺. MALDI TOF (DIT, CH₃OH): *m/z* = 626 [LAu]⁺, 857 [LAu₂Cl]⁺. C₁₉H₂₆N₈P₂Au₂Cl₂ · ½ CH₂Cl₂ (935.73): ber. C 25.03, H 2.91, N 11.98; exp. C: 25.3, H 2.6, N 11.6. $\log D_{7.4} = -1.51 \pm 0.09$.

4.7.4 Darstellung von (21)(AuCl)₂

50 mg (0.12 mmol) 2-dphimpe^{NMe} (**21**) und 80 mg (0.25 mmol) [(tht)AuCl] werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in 1 mL Chloroform aufgenommen und das Produkt mit Diethylether ausgefällt. Ausbeute: 88 mg (84 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = 2.77 (pt, 4H, (CH₂)₂), 3.81 (s, 6H, NCH₃), 7.10 (s, 2H, H_{im}), 7.22 (s, 2H, H_{im}), 7.41 – 7.76 (m, 10H, H_{Ph}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = 8 (s). MALDI TOF (DIT, CHCl₃): m/z = 835 [LAu₂Cl]⁺, 1705 [Au₂LCl]₂⁺. C₂₂H₂₄N₄P₂Au₂Cl₂ · 3 CHCl₃ (1229.39): ber. C 24.43, H 2.21, N 4.56; exp. C 24.3, H 2.4, N 4.7. logD_{7,4}: 0,79 ± 0.08.

4.7.5 Darstellung von (22)(AuCl)₂

73 mg (0.18 mmol) 5-dimpe^{NMe} (**22**) und 113 mg (0.352 mmol) [(tht)AuCl] werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abzentrifugiert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 139 mg (88 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ/ppm = 3.09 (br, 4H, (CH₂)₂), 3.66 (s, 12H, NCH₃), 7.48 (s, 4H, H_{im}); 8.07 (s, 4H, H_{im}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ/ppm = -23 (s). MALDI TOF (HABA, DMF): m/z = 843 [LAu₂Cl]⁺. C₁₈H₂₄N₈P₂Au₂Cl₂ · 2.5 CH₂Cl₂ (1091.56): ber. C: 22.56, H 2.68, N 10.27; exp. C 22.3, H 2.7, N 10.5. logD_{7,4}: n.d.

4.7.6 Darstellung von (23)(AuCl)₂

90 mg (0.28 mmol) [(tht)AuCl] und 60 mg (0.14 mmol) 2-dthiape (**23**) werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 94 mg (75 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ/ppm = 3.32 (d, 4H, (CH₂)₂), 8.32 (s, 4H, H_{th}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ/ppm = 10 (s). FAB-MS: m/z = 343 [L-th]⁺, 623 [LAu]⁺, 855 [LAu₂Cl]⁺. C₁₄H₁₂N₄S₄P₂Au₂Cl₂ (891.33) : ber. C 18.87, H 1.36, N 6.29; exp. C 19.0, H 1.4, N 6.0. logD_{7,4}: n.d.

4.7.7 Darstellung von (24)(AuCl)₂

50 mg (0.16 mmol) [(tbt)AuCl] und 48 mg (0.078 mmol) 2-dbimpe^{NMe} (**24**) werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Ausbeute: 46 mg (53 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, CDCl₃): 3.66 (br, 4H, (CH₂)₂), 4.14 (s, 12H, NCH₃), 7.29 – 7.46 (m, 12H, H_{Ph}), 7.70 (d, ³J_{HH} = 7.72 Hz, 4H, H_{Ph}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, CDCl₃): -6 (s). MALDI TOF (DIT, CHCl₃): *m/z* = 1043 [LAu₂Cl]⁺. C₃₄H₃₂N₈P₂Au₂Cl₂ · 2 CH₂Cl₂ (1249.33): ber. C 34.61, H 2.90, N 8.97; exp. C 34.4, H 2.9, N 9.0. logD_{7,4}: n.d.

4.7.8 Darstellung von (25)(AuCl)₂

50 mg (0.16 mmol) [(tbt)AuCl] und 49 mg (0.078 mmol) 2-dbthiape (**25**) werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 47 mg (54 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = 3.77 (br, 4H, (CH₂)₂), 7.58 – 7.66 (m, 8H, H_{Ph}), 8.13 – 8.27 (m, 8H, H_{Ph}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = 16 (s). MALDI TOF (DIT, CHCl₃): *m/z* = 823 [LAu]⁺, 1055 [LAu₂Cl]⁺. C₃₀H₂₀N₄S₄P₂Au₂Cl₂ · 2.5 CH₂Cl₂ (1303.90): ber. C 29.94, H 1.93, N 4.30; exp. C 29.8, H 1.7, N 4.3. logD_{7,4}: n.d.

4.8 Synthese der Gold(I)-Komplexe des Typs [(L)₂Au]Cl

4.8.1 Darstellung von [(15)₂Au]Cl

55 mg (0.17 mmol) [(tbt)AuCl] und 142 mg (0.343 mmol) 2-dimpe^{NMe} (**15**) werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es bildet sich ein Feststoff der abzentrifugiert und mit Diethylether gewaschen wird. Ausbeute: 72 mg (40 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = 3.02 (s, 8H, (CH₂)₂), 3.44 (s, 24H, NCH₃), 7.32 (s, 8H, H₄), 7.43 (s, 8H, H₅). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, D₂O): δ/ppm = -16 (s). ESI⁺ (MeOH): *m/z* = 333 [L-im^{NMe}]⁺, 612 [LAu]⁺, 1026 [L₂Au]⁺, 1062 [L₂AuCl]⁺. MALDI TOF (DIT, CHCl₃): *m/z* = 333 [L-im^{NMe}]⁺, 415 [L]⁺, 612 [LAu]⁺, 1026 [L₂Au]⁺. C₃₆H₄₈N₁₆P₄Au₄ · 3 CH₂Cl₂ (1315.99): ber. C 35.60, H 4.14, N 17.03; exp. C 35.4, H 4.4, N 16.8. logD_{7,4} = -1.73 ± 0.03.

4.8.2 Darstellung von [(16)₂Au]Cl

100 mg (0.312 mmol) [(tbt)AuCl] und 224 mg (0.625 mmol) 2-dimpe^{NH} (**16**) werden in 10 mL Methanol gelöst und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Ausbeute: 0.21 g (71 %).

Auch bei der Umsetzung von 80 mg (0.25 mmol) [(tbt)AuCl] mit 45 mg (0.13 mmol) 2-dimpe^{NH} (**16**) erhält man den tetraedrischen Gold(I)-Komplex. Ausbeute: 73 mg (59 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = 2.84 (m, 8H, (CH₂)₂), 7.28 (s, 16H, H_{4,5}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, CDCl₃): δ/ppm = -22 (s). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296K, dms_o-d₆): δ/ppm = -17 (s). ESI⁺ (MeOH): *m/z* = 333 [(C₃H₄N₂)₂Au]⁺, 555 [LAu]⁺, 913 [L₂Au]⁺. MALDI TOF (DIT, CHCl₃): *m/z* = 359 [L+H]⁺, 555 [LAu]⁺, 913 [L₂Au]⁺. MALDI TOF (DHB, CH₃CN/H₂O): *m/z* = 333 [(C₃H₄N₂)₂Au]⁺, 359 [L+H]⁺, 913 [L₂Au]⁺. C₂₈H₃₂N₁₆P₄AuCl · 3.5 CH₂Cl₂ (1246.24): ber. C 30.36, H 3.15, N 17.98; exp. C 30.4, H 3.2, N 18.3. log*D*_{7,4}: 0.38 ± 0.03.

4.8.3 Darstellung von [(17)₂Au]Cl

Zu einer Lösung von 30 mg (0.094 mmol) [(tbt)AuCl] in 5 mL Dichlormethan gibt man 100 mg (0.190 mmol) dimpe^{iPr} (**17**) gelöst in 10 mL Methanol und rührt 17 h bei Raumtemperatur Ausbeute: 90 mg (78 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = 1.18 (t, ³J_{HH} = 6.61 Hz, 48H, CH(CH₃)₂), 2.52 (br, 8H, (CH₂)₂), 2.93 – 3.06 (sept, ³J_{HH} = 6.95 Hz, 8H, CH(CH₃)₂), 6.97 (s, 8H, H_{im}). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, MeOD-d₄): δ/ppm = -26 (s). ESI⁺ (MeOH): *m/z* = 418 [L-im]⁺, 528 [L+H]⁺, 724 [LAu]⁺, 1250 [L₂Au]⁺. MALDI TOF (DIT, CH₃OH): *m/z* = 723 [LAu]⁺, 1250 [L₂Au]⁺. C₅₂H₈₀N₁₆P₄AuCl · 1.5 CH₂Cl₂ (1413.03): ber. C 45.48, H 5.92, N 15.86; exp. C 45.3, H 6.2, N 15.6. log*D*_{7,4}: 1.89 ± 0.09.

4.8.4 Darstellung von [(20)₂Au]Cl

100 mg (0.233 mmol) 2-dimpp^{NMe} (**20**) und 37 mg (0.11 mmol) [(tbt)AuCl] werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Ausbeute: 72 mg (60 %).

¹H-NMR (200 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ/ppm = 1.78 (br, 4H, CH₂(CH₂)₂CH₂), 2.77 (pt, 8H, CH₂(CH₂)₂CH₂), 3.57 (s, 24H, NCH₃), 7.19 (d, ³J_{HH} = 1.1 Hz, 8H, H₄), 7.38 (d, ³J_{HH} = 1.1 Hz, 8H, H₅). ³¹P{¹H}-NMR (81 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ/ppm = -37 (s). ESI⁺ (H₂O): *m/z* = 347 [L-im]⁺, 626 [LAu]⁺. MALDI TOF (DIT, CH₃OH): *m/z* = 626 [LAu]⁺, 1053 [L₂Au]⁺.

$C_{38}H_{52}N_{16}P_4AuCl \cdot 3.5 CH_2Cl_2$ (1507.08): ber. C 35.95, H 4.29, N 16.16; exp. C 35.5, H 4.2, N 16.4. $\log D_{7.4}$: -1.38 ± 0.01 .

4.8.5 Darstellung von $[(21)_2Au]PF_6$

Zu einer Lösung von 100 mg (0.246 mmol) 2-dphimpe^{NMe} (**21**) und 39 mg (0.12 mmol) [(tth)AuCl] in 10 mL Dichlormethan gibt man 22 mg (0.14 mmol) Ammoniumhexafluorophosphat gelöst in 3 mL Methanol. Die Reaktionslösung wird 17 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel auf 1/10 eingengt und das Produkt mittels Zugabe von Diethylether ausgefällt. Ausbeute: 0.11 g (79 %).

1H -NMR (200 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ /ppm = 2.16 - 2.31 (br, 8H, (CH₂)₂), 2.92 (s, 12H, NCH₃), 6.96-7.46 (m, 28H, H_{im/Ph}). $^{31}P\{^1H\}$ -NMR (81 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ /ppm = 4 (s), -143 (q, PF₆). ESI⁺ (CH₃OH): m/z = 603 [LAu]⁺, 1009 [AuL₂]⁺. MALDI TOF (DIT, CH₃OH): m/z = 407 [L+H]⁺, 603 [LAu]⁺, 1009 [AuL₂]⁺. C₄₄H₄₈N₈P₅AuF₆ · ½ CH₂Cl₂ · 1.5 H₂O (1224.21): ber. C 43.66, H 4.28, N 9.15; exp. C 43.4, H 4.6, N 9.9. $\log D_{7.4}$: 0.25 ± 0.03 .

4.8.6 Darstellung von $[(21)_2Au]Cl$

70 mg (0.22 mmol) [(tth)AuCl] und 177 mg (0.436 mmol) 2-dphimpe^{NMe} (**21**) werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Ausbeute: 97 mg (42 %)

1H -NMR (200 MHz, 296 K, D₂O): δ /ppm = 2.58 (br, 8H, (CH₂)₂), 3.05 (s, 12H, NCH₃), 7.08-7.49 (m, 28H, H_{im/Ph}). $^{31}P\{^1H\}$ -NMR (81 MHz, 296 K, CDCl₃): δ /ppm = 5 (s). ESI⁺ (CH₃OH): m/z = 407 [L]⁺, 603 [LAu]⁺, 1009 [L₂Au]⁺. MALDI TOF (DIT, CH₃OH): m/z = 407 [L+H]⁺, 603 [LAu]⁺, 1009 [L₂Au]⁺. C₄₄H₄₈N₈P₄AuCl · ½ CH₂Cl₂ (1087.70): ber. C 49.14, H 4.54, N 10.30; exp. C 49.1, H 4.9, N 9.8.

4.8.7 Darstellung von $[(22)_2Au]Cl$

100 mg (0.241 mmol) 5-dimpe^{NMe} (**22**) und 39 mg (0.12 mmol) [(tth)AuCl] werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der ölige Rückstand in wenig Chloroform aufgenommen und das Produkt mit Diethylether gefällt. Ausbeute: 90 mg (71 %).

1H -NMR (200 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ /ppm = 2.59 (pt, 8H, (CH₂)₂), 3.15 (s, 24H, NCH₃), 7.20 (s, 8H, H_{im}), 7.61 (s, 8H, H_{im}). $^{31}P\{^1H\}$ -NMR (81 MHz, 296 K, dms_o-d₆): δ /ppm = -31 (s). MALDI TOF (DIT, CHCl₃): m/z = 415 [L+H]⁺, 647 [LAuCl]⁺, 1025 [L₂Au]⁺.

$C_{36}H_{48}N_{16}P_4AuCl \cdot 2.5 CHCl_3$ (1359.65): ber. C 34.01, H 4.03, N 16.48; exp. C 34.2, H 4.2, N 16.2. $\log D_{7,4}$: -1.97 ± 0.06 .

4.8.8 Darstellung von [(23)₂Au]Cl

24 mg (0.075 mmol) [(tth)AuCl] und 65 mg (0.15 mmol) 2-dthiape (**23**) werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und die Lösung wird 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Ausbeute: 42 mg (55 %).

1H -NMR (200 MHz, 296 K, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 3.09$ (br, 8H, $(CH_2)_2$), 7.67 (d, $^3J_{HH} = 2.85$ Hz, 8H, H_{th}), 7.89 (br, 8H, H_{th}). $^{31}P\{^1H\}$ -NMR (81 MHz, 296 K, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 3$ (s). ESI^+ (CH_3OH): $m/z = 342$ [L-th] $^+$, 623 [LAu] $^+$. MALDI TOF (DIT, $CHCl_3$): $m/z = 623$ [LAu] $^+$, 1049 [L₂Au] $^+$. $C_{28}H_{24}N_8S_8P_4AuCl \cdot 1.5 CH_2Cl_2$ (1212.79): ber. C 29.22, H 2.24, N 9.24; exp. C 29.2, H 2.3, N 9.3. $\log D_{7,4}$: 0.21 ± 0.02 .

4.9 Darstellung der Bis(NHC)gold(I)-Komplexe

4.9.1 Darstellung von Bis(1-Diethoxymethyl-imidazolylden)gold(I)-Komplex

Zu einer Lösung von 340 mg (1.99 mmol) 1-Diethoxymethyl-Imidazol in Tetrahydrofuran tropft man bei $-78^\circ C$ eine Lösung von 1.3 ml (2.0 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithium in Hexan. Die Reaktionslösung wird 45 min bei tiefen Temperaturen gerührt, bevor man portionsweise 0.32 g (0.99 mmol) [(tth)AuCl] in Tetrahydrofuran und nach weiteren 30 min 0.18 ml (2.0 mmol) CF_3SO_3H zugibt. Die Reaktionslösung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und das Produkt fällt als farbloser Feststoff aus. Der Rückstand wird abzentrifugiert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.41 g (72 %).

1H -NMR (200 MHz, 296 K, $MeOD-d_4$): $\delta/ppm = 1.25$ (t, $^3J_{HH} = 7.13$ Hz, 12H, CH_3), 3.57 - 3.83 (m, 8H, CH_2), 6.61 (s, 1H, CH), 7.35 (d, $^3J_{HH} = 2$ Hz, 2H, $H_{5/4}$), 7.57 (d, $^3J_{HH} = 2$ Hz, 2H, $H_{5/4}$). ESI^+ (CH_3OH): $m/z = 333$ [M-Cl-2CH(OEt)₂] $^+$. MALDI TOF (DIT, CH_3OH): $m/z = 333$ [M-Cl-2CH(OEt)₂] $^+$, 435 [M-Cl-CH(OEt)₂] $^+$, 537 [M-Cl] $^+$. $C_{16}H_{28}N_4O_4AuCl \cdot \frac{1}{2} CH_2Cl_2$ (615.31): ber. C 32.21, H 4.75, N 9.11; exp. C 32.5, H 4.8, N 9.2.

4.9.2 Darstellung von Bis(imidazolylden)gold(I)-Komplex [(27)₂Au]Cl

Es werden 0.35 g (0.61 mmol) Bis(1-Diethoxymethyl-imidazolylden)-goldchlorid in 15 ml HCl/Wasser (1:4) gelöst und 5 h bei $60^\circ C$ erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum

entfernt und ein farbloser mikrokristalliner Feststoff bleibt zurück. Ausbeute: 0.21 g (93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, 296 K, MeOD- d_4): $\delta/\text{ppm} = 7.35$ (pt, 4H, $H_{5/4}$), 12.58 (br, 4H, NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, 296 K, MeOD- d_4): $\delta/\text{ppm} = 118.8$ (C_{im}), 179.9 (CAu). ESI⁺ (CH₃OH): $m/z = 283$ [(C₃H₄N₂)Au(H₂O)]⁺, 333 [M-Cl]⁺. MALDI TOF (DIT, CH₃OH): $m/z = 333$ [(C₃H₄N₂)Au]⁺. C₆H₈N₄AuCl · 1 H₂O (386.59): ber. C 18.64, H 2.61, N 14.49; exp. C 18.9, H 2.8, N 14.6. logD_{7,4}: -0.87 ± 0.01.

4.9.3 Darstellung von Bis(1,3-Dimethylimidazolylden)gold(I)-Komplex [(28)₂Au]Cl

Zu einer Lösung von 50 mg (0.14 mmol) [(27)₂Au]Cl gelöst in Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C 69 mg (0.61 mmol) Kalium-*tert*-butanolat und rührt eine Stunde bei tiefen Temperaturen. Dazu tropft man langsam 97 mg (0.68 mmol) Methyljodid und das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der resultierende Feststoff wird abgetrennt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 32 mg (59 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, 296 K, dms o - d_6): $\delta/\text{ppm} = 3.85$ (s, 12H, NCH₃), 7.47 (s, 4H, H_{im}). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, 296 K, dms o - d_6): $\delta/\text{ppm} = 37.4$ (NCH₃), 123.2 (C_{im}). MALDI TOF (DIT, MeOH): $m/z = 388$ [M]⁺.

4.9.4 Darstellung von Bis(thiazolylden)gold(I)-Komplex [(29)₂Au]Cl

Zu einer Lösung von 110 mg (1.29 mmol) Thiazol in Tetrahydrofuran tropft man bei -78°C eine Lösung von 0.82 ml (1.3 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithium in Hexan. Die Reaktionslösung wird 45 min bei tiefen Temperaturen gerührt, bevor man portionsweise 200 mg (0.623 mmol) [(tht)AuCl] in Tetrahydrofuran und nach weiteren 30 min 0.12 ml (2.5 mmol) CF₃SO₃H zugibt. Die Reaktionslösung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und ein hellgelber Feststoff fällt aus. Das Produkt wird abzentrifugiert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.16 g (64 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, 296 K, D₂O): $\delta/\text{ppm} = 8.00$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, 2H, $H_{5/4}$), 8.28 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, 2H, $H_{5/4}$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, 296 K, MeOD- d_4): $\delta/\text{ppm} = 123.1$ (C_{im}), 134.0 (C_{im}), 205 (CAu). MALDI TOF (DIT, D₂O): $m/z = 366$ [(C₃H₄NS)Au]⁺. logD_{7,4}: 0.39 ± 0.03.

4.10 Stabilitätsuntersuchungen gegenüber Cysteinmethylester

Es werden separat 5 mg (0.01 mmol) von [(27)₂Au]Cl oder 7 mg (0.01 mmol) von [(29)₂Au]Cl mit jeweils 14 mg (0.082 mmol) Cysteinmethylester in 1 mL D₂O gelöst und die Austauschreaktion bei Raumtemperatur über eine Woche NMR-spektroskopisch untersucht.

4.11 Katalyse

4.11.1 Darstellung von 1-(1,3-diphenylprop-2-yn-1-yl)piperidin

Zu 0.5 Mol% (0.005 mmol) der Goldkomplexe gibt man 0.16 mL (1.5 mmol) Phenylacetylen, 0.1 mL (1 mmol) Benzaldehyd und 0.11 mL (1.1 mmol) Piperidin und rührt 42 h bei 40°C. Das resultierende gelbe Öl wird in CDCl₃ aufgenommen und die Umsetzung zum entsprechenden Propargylamin NMR-spektroskopisch bestimmt. Aus dem ¹H-NMR konnte in Bezug auf Benzaldehyd die Umsetzung zum gewünschten Produkt ermittelt werden.

4.12 Anwendung: Biologische Assays

4.12.1 MTT-Assay

Die entsprechenden Zellen wurden in einer definierten Zelldichte auf einer 96-Well-Mikrotiterplatte ausgesät (A2780, HT 29: 8000 Zellen pro Vertiefung, MCF-7: 5000 Zellen pro Vertiefung, HL 60: 25000 Zellen pro Vertiefung, K562: 35000 Zellen pro Vertiefung). Von den zu untersuchenden Verbindungen wird eine Stammlösung (10⁻²M) in Dimethylsulfoxid hergestellt. Bei den Grobscreenings werden drei verschiedene Konzentrationen getestet. Dazu wird eine Verdünnungsreihe mit einer Ausgangskonzentration von 10⁻² M erstellt. Die Verdünnung erfolgt 1:10 mit dem Nährmedium (10⁻³, 10⁻⁴, 10⁻⁵) so dass eine maximale Endkonzentration von 10⁻⁴, 10⁻⁵ und 10⁻⁶ M in den jeweiligen Wells vorliegt. Die Endkonzentration von Dimethylsulfoxid beträgt <1%. Nun werden jeweils 10 µl einer Mischung aus Medium und der Substanz in der entsprechend eingestellten Konzentration in jedes Well vorgelegt. Nach 72 h Inkubationszeit werden für die Quantifizierung der Zytotoxizität 30 µl einer wässrigen Lösung von MTT (5 mg/ml) zugegeben. Während der erneuten Inkubation von 1 Stunde bei 37°C setzen die noch lebensfähigen Zellen das MTT zu einem unlöslichen Formazansalz um. Dann wird vorsichtig das überstehende Medium mit dem Überschuss

MTT abgesaugt und das Formazan mit 75 μ L DMSO gelöst. Die optische Dichte der gefärbten Lösungen wird in einem Mikrotiterplatten-Autoreader bei 560 nm gemessen. Für die Bestimmung der IC_{50} -Werte wird die optische Dichte gegen die logarithmische Konzentration aufgetragen. Jede Substanz und jede Konzentration wurde in dreifacher Ausführung durchgeführt.

4.12.2 Inhibition der Thioredoxin- und Glutathion-Reduktase

Die Thioredoxin-Reduktase der Rattenleber (cytosolisch) sowie die Glutathion-Reduktase der Backhefe wurden von Sigma Aldrich bezogen. Die Enzyme werden mit Wasser auf eine Konzentration von 2 u/mL verdünnt. Die Goldkomplexe werden in DMF gelöst und mit einer Pufferlösung (pH = 7.0) verdünnt. Auf eine 96-Well-Mikrotiterplatte gibt man zu 25 μ L der Enzymlösung 25 μ L der unterschiedlich verdünnten Komplexe und inkubiert das Gemisch unter leichtem Schütteln 75 min bei 37°C. Die Endkonzentration von DMF beträgt 0.5 %. Anschließend gibt man in jedes Well 225 μ L einer Reaktionslösung (1000 μ L Reaktionslösung enthält 500 μ L Kaliumphosphat-Puffer pH 7.0, 80 μ L 100 mM EDTA Lösung pH 7.5, 20 μ L BSA Lösung 0.05%, 100 μ L einer 20 mM NADPH Lösung und 300 μ L destilliertes Wasser) und die Reaktion wird durch Zugabe von 25 μ L einer 20 mM ethanolischen DTNB-Lösung gestartet. Die Bildung von 5-TNB wird mit einem Mikrotiterplatten-Autoreader (Perkin Elmer VictortmX4) bei 405 nm innerhalb 6 Minuten in einem Intervall von 10 s verfolgt.

4.12.3 Apoptosenachweis durch DNA-Leiter

Ratten-Hepatoma-Zellen der Zelllinie H4IIE wurden in DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*, Gibco) mit 10% FCS (Fötales Kälberserum, PAA) und 1% Penicillin und Streptomycin (Gibco) ausgesät und für 48 h bei 37°C und 5% CO₂ anwachsen gelassen. Danach erfolgte die Inkubation mit den in DMSO gelösten Substanzen für 24 h (Negativkontrolle: 1% v/v DMSO im Medium, was der maximalen Lösemittel-Konzentration entspricht; Positivkontrolle: 1 mM Paraquat (Sigma)). Nach der Inkubation wurden die Zellen mit Trypsin abgelöst, und die DNA wurde mittels der Phenol-Chloroform-Methode mit Fällung in 2-Propanol isoliert und in TE-Puffer gelöst. Die Reinheit und Konzentration der DNA wurde mittels UV-Spektrometrie untersucht (*Lambda 12*, Perkin Elmer), und gleiche DNA-Mengen wurden mittels Gelelektrophorese in einem 1,75% Agarose-Gel mit 0,00002% Ethidiumbromid aufgetrennt. Als Längenmarker diente die *GeneRuler 100 bp DNA Ladder* (Fermentas). Die Visualisierung erfolgte mittels *GelDoc 2000* (BIORAD) mit der Software *Quantity One v4.1.1* (BIORAD).

F Kristallographischer Anhang

Festkörperstruktur von $(\text{MIP}^{\text{tBu}})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3$

Bei der Diffusion von Diethylether in eine methanolische Lösung von $(\mathbf{14})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3$ bildeten sich farblose Kristalle, die isoliert und deren Struktur bestimmt werden konnte. Die in Abbildung 161 abgebildete Festkörperstruktur zeigt den dreikernigen Gold(I)-Komplex $[(\mathbf{14})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3]$.

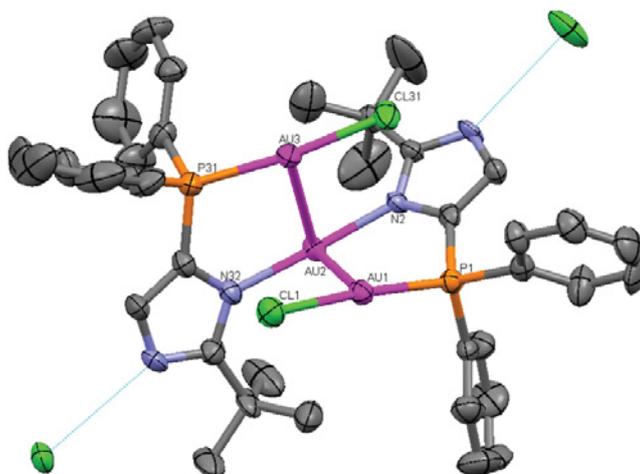


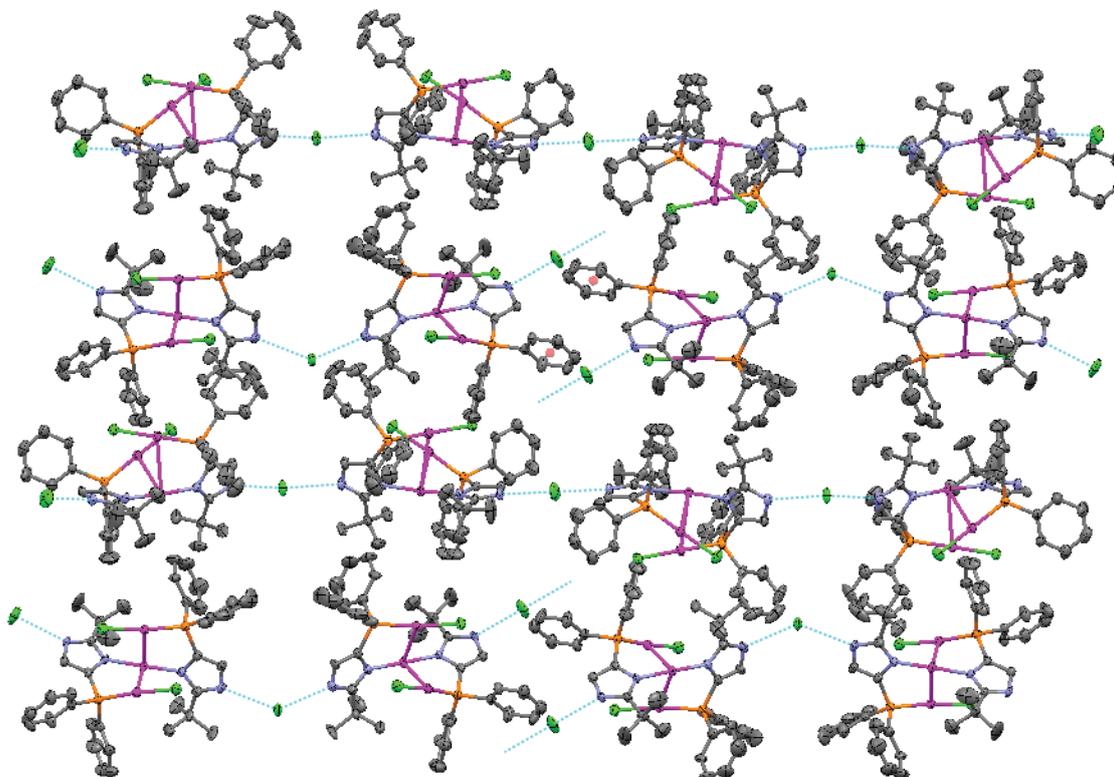
Abbildung 161: Struktur von $[(\mathbf{14})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3]$ im Festkörper.

In der Festkörperstruktur ist jedes der drei Goldatome mit Winkeln zwischen 173.5° und 176.1° nahezu linear umgeben. Es sind zwei unterschiedliche Bindungsmodi in dem Molekül zu beobachten. Dabei sind zwei Goldatome ($\text{Au}_{1/3}$) über jeweils ein Chloratom und ein Phosphoratom des Liganden linear umgeben. Der Phosphanligand fungiert als *P,N*-Ligand und kann über die Stickstoffatome der Imidazolylsubstituenten mit einer $\kappa^2\text{N,N}$ -Koordination zu dem dritten Goldatom (Au_2) verbrücken. In der Festkörperstruktur werden Wechselwirkungen zwischen den Goldatomen mit Bindungslängen von $d(\text{Au-Au}) = 3.104$, 3.186 und 3.307 Å beobachtet. Abstände von 2.5 bis 4 Å werden im Allgemeinen als aurophile Kontakte bezeichnet.⁵³ In der Literatur liegen Au-Au-Kontakte zwischen 2.9 und 3.1 Å in einem Bereich für starke aurophile Wechselwirkungen.⁵⁴ So können die experimentell ermittelten Bindungslängen zu dem verbrückenden Goldatom Au_2 als starke aurophile Kontakte beschrieben werden, wohingegen zwischen den $\kappa\text{-P}$ -koordinierten Goldatomen Au_1 und Au_3 eine schwächere Wechselwirkung zu beobachten ist. Ausgewählte Bindungslängen und -winkel werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt (Tab. 39).

Tabelle 39: Ausgewählte Bindungslängen und -Winkel von $[(MIP^{tBu})_2Au_3Cl_3]$.

Bindungslänge [Å]		Bindungswinkel [°]	
$d(Au_1 - Au_3)$	3.3074(5)	$P_1 - Au_1 - Cl_1$	175.24(8)
$d(Au_1 - Au_2)$	3.1864(4)	$P_{31} - Au_3 - Cl_{31}$	173.52(8)
$d(Au_3 - Au_2)$	3.1043(5)	$N_2 - Au_2 - N_{32}$	175.8(3)
$d(Au_1 - P_1)$	2.235(2)	$Au_1 - Au_2 - Au_3$	63.424(10)
$d(Au_3 - P_{31})$	2.232(2)	$Au_2 - Au_1 - Au_3$	57.078(10)
$d(Au_2 - N_2)$	2.012(5)	$Au_1 - Au_3 - Au_2$	59.499(10)
$d(Au_2 - N_{32})$	2.018(6)	$P_1 - Au_1 - Cl_1$	175.24(8)

Aus der Festkörperstruktur von $(14)_2Au_3Cl_3$ wird ersichtlich, dass zwei der drei vorhandenen Chloridionen als Liganden und eines als Gegenion fungiert, welches zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit den freien NH-Funktionen der koordinierten Imidazolyl-Substituenten befähigt ist. Das Hauptfragment $L_2Au_3Cl_2-H$, welches selbst in den MALDI-TOF-Spektren eine stabile Einheit darstellt, spiegelt genau diese Ergebnisse der Festkörperstruktur wider und belegt somit das Auftreten von Wasserstoffbrücken.


 Abbildung 162: Ausschnitt der Kristallpackung von $[(MIP^{tBu})_2Au_3Cl_3]$.

Aufgrund der Wasserstoffbrücken kommt es in der Kristallpackung von $(\mathbf{14})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3$ zur Ausbildung von Bandstrukturen innerhalb der Ebenen, bei denen die einzelnen Moleküle über $\text{NH}\cdots\text{Cl}$ -Wechselwirkungen zusammengehalten werden (Abb. 162). Innerhalb der einzelnen Bänder bilden die Moleküle über die freien Chloridionen zick-zack Ketten mit Winkeln von $\alpha(\text{NHCl})$ 153° und 157° aus. Die Länge der Wasserstoffbrücken betragen $d(\text{NH}\cdots\text{Cl}) = 3.131$ und 3.014\AA und entsprechen damit Werten bekannter $\text{NH}\cdots\text{Cl}$ -Wechselwirkungen.¹⁴⁵ Nur jeder zweite Strang bildet eine zusammenhängende zick-zack Kette aus, wobei die dazwischen liegenden Bänder jeweils Wasserstoffbrücken zu den Molekülen in der nächsten Ebene ausbilden (Abb. 163).

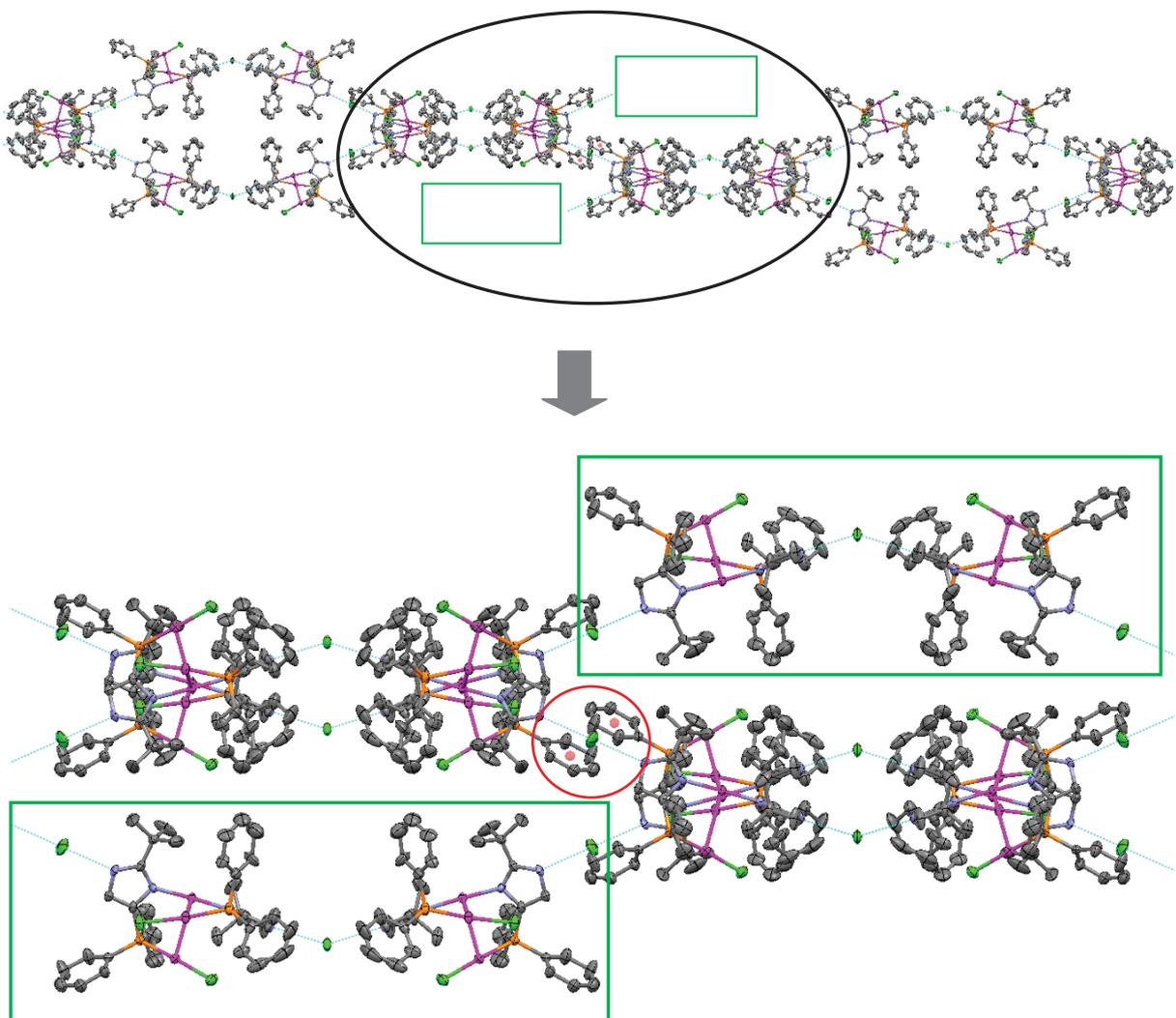


Abbildung 163: Bandstruktur von $[(\text{MIP}^{t\text{Bu}})_2\text{Au}_3\text{Cl}_3]$. oben) zwei Bänder bilden Hohlräume aus. unten) Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu Molekülen in den nächsten Ebenen.

Während von den Strängen aus Wasserstoffbrücken zu Molekülen in der nächsten Ebene bereitgestellt werden, beobachtet man innerhalb der Bänder an dieser Verknüpfungsstelle

durch die Phenylringe der Liganden zusätzlich π - π -Stapelwechselwirkungen. Dabei beträgt der Abstand zwischen den Aromaten-Schwerpunkten 3.858 Å.

Wie in der Literatur berichtet, zeigte eine Suche in der *Cambridge Structural Database* (CSD) über π - π -Stapelwechselwirkungen metallkoordinierter Pyridinyl-Systeme allgemeine Abstände zwischen den Aromaten-Schwerpunkten von 3.4 bis hin zu 4.6 Å, wobei das relative Maximum der Ergebnisse bei 3.8 Å erreicht wird.¹⁴⁶ Anhand dieser Ergebnisse kann man davon ausgehen, dass die beobachteten π - π -Stapelwechselwirkungen einen Einfluss auf die Festkörperstruktur haben.

Festkörperstrukturen der Diphosphanliganden

Bei der Diffusion von Cyclopentan in Lösungen von **15** und **24** in Chloroform bildeten sich farblose Kristalle, die isoliert und strukturell untersucht werden konnten (Abb. 164).

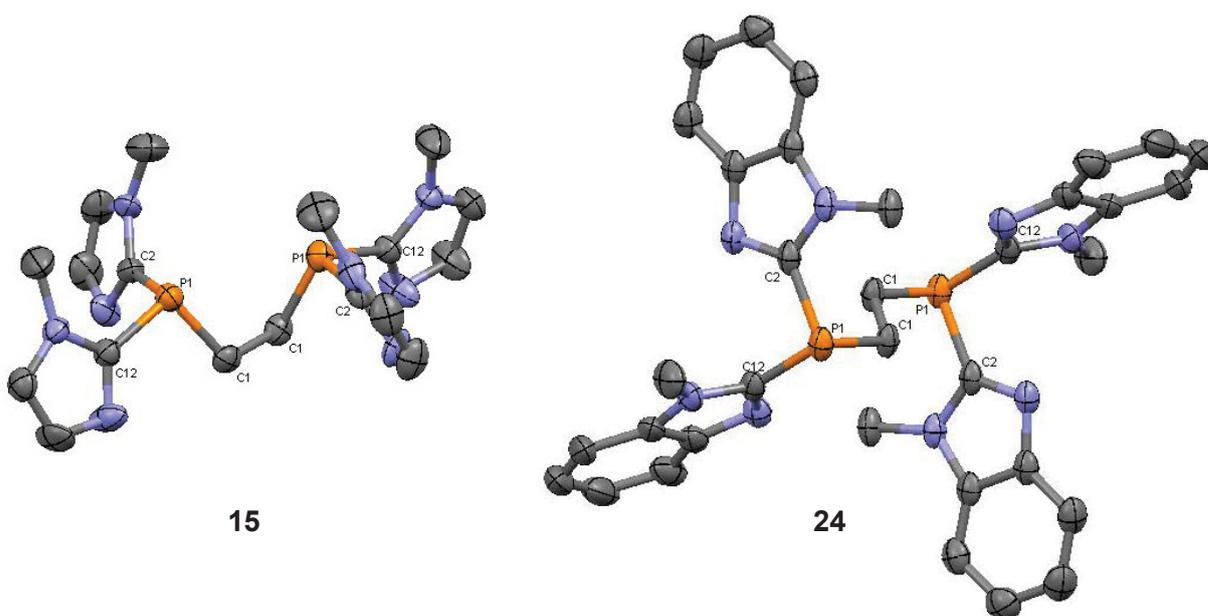


Abbildung 164: Struktur von **15** und **24** im Festkörper.

In der Festkörperstruktur von **15** liegt eine annähernd synclinale Anordnung der Phosphoratome mit einem Torsionswinkel von $\alpha(\text{P}_1\text{C}_1\text{C}_1\text{P}_1) = 48.2^\circ$ vor. Dagegen beobachtet man in **24** mit einem Winkel von $\alpha(\text{P}_1\text{C}_1\text{C}_1\text{P}_1) = 180^\circ$ eine antiperiplanare Anordnung im Festkörper.

Ein Argument für die unterschiedliche Anordnung der Phosphoratome an die Brücke bei **15** und **24** kann bei der genauen Betrachtung der Kristall-Packungen gesehen werden.

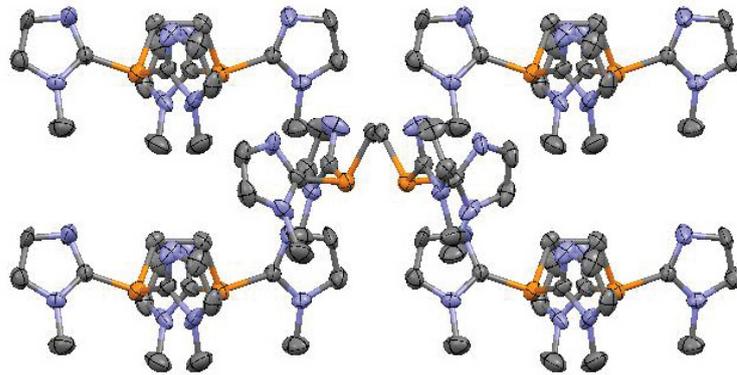


Abbildung 165: Ausschnitt aus der Kristall-Packung von 15.

In der Verbindung **15** bilden die einzelnen Moleküle in der Kristallpackung einen Hohlraum aus, in den sich die Methylgruppen der Imidazolringe einlagern können und sich damit alle in die gleiche Richtung orientieren (Abb. 165). Die genaue Betrachtung der Bindungslängen und -winkel zwischen den Phosphoratomen und den drei umgebenen Kohlenstoffatomen zeigt, dass die Bindungen zu den beiden Kohlenstoffatomen des Imidazolrings nahezu gleich lang und die Winkel gleich groß sind (Tab. 39). Zusätzlich erkennt man in der Kristallpackung von **15** eine symmetrische Anordnung der einzelnen Moleküle, die in mehreren Ebenen übereinander gestapelt sind. Innerhalb einer Ebene sind die Moleküle jedoch nicht alle gleich ausgerichtet, sondern abwechselnd um 90° gedreht (Abb. 166).

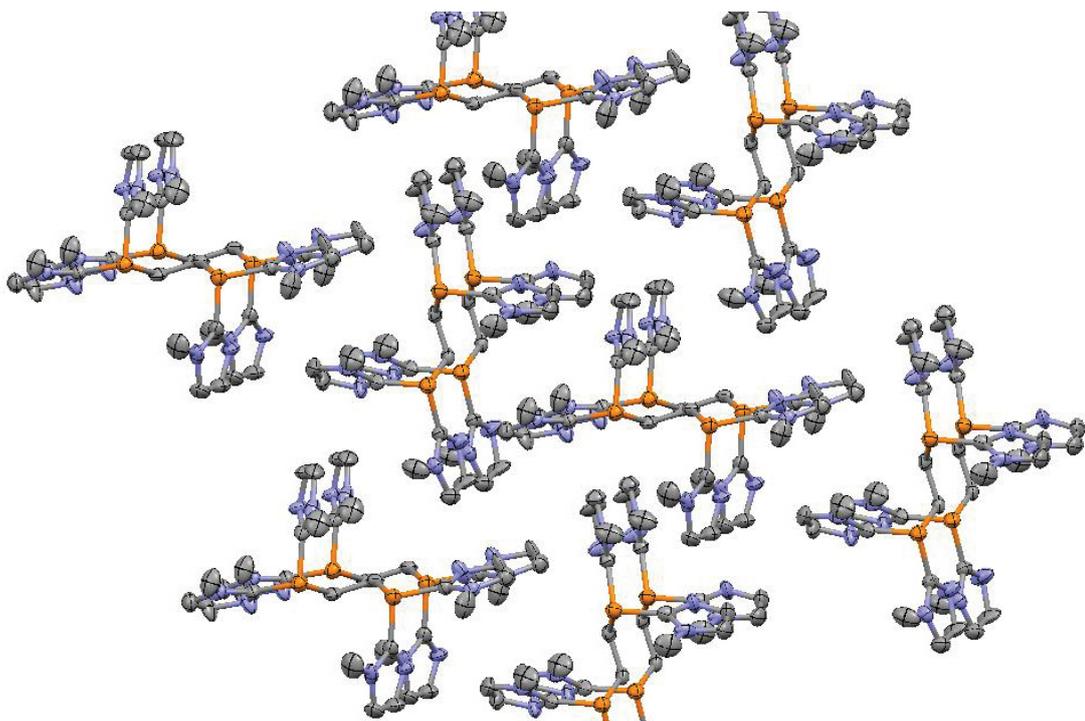


Abbildung 166: Ausschnitt aus der Kristallpackung von 15.

Vergleicht man die Kristallpackung von **24** mit der von **15**, erkennt man, dass in **24** ein anderer Grund für die antiperiplanare Anordnung der Phosphoratome vorliegt. Die Moleküle in der Kristallpackung in **24** sind im Gegensatz zu **15** kettenförmig angeordnet. Analog zur Verbindung **15** bilden die Moleküle durch ihre Anordnung einen Hohlraum aus, indem sich die Methylgruppen der Benzimidazolyl-Substituenten einlagern. Auffällig dabei ist, dass sich die Methylgruppen so ausrichten, dass sie genau über den Centroiden der Phenylringe stehen. So kommt es bei **24** durch das erweiterte π -System der benzenellierten Heteroaromaten zur Ausbildung von CH- π -Stapel-Wechselwirkungen (Abb. 167).

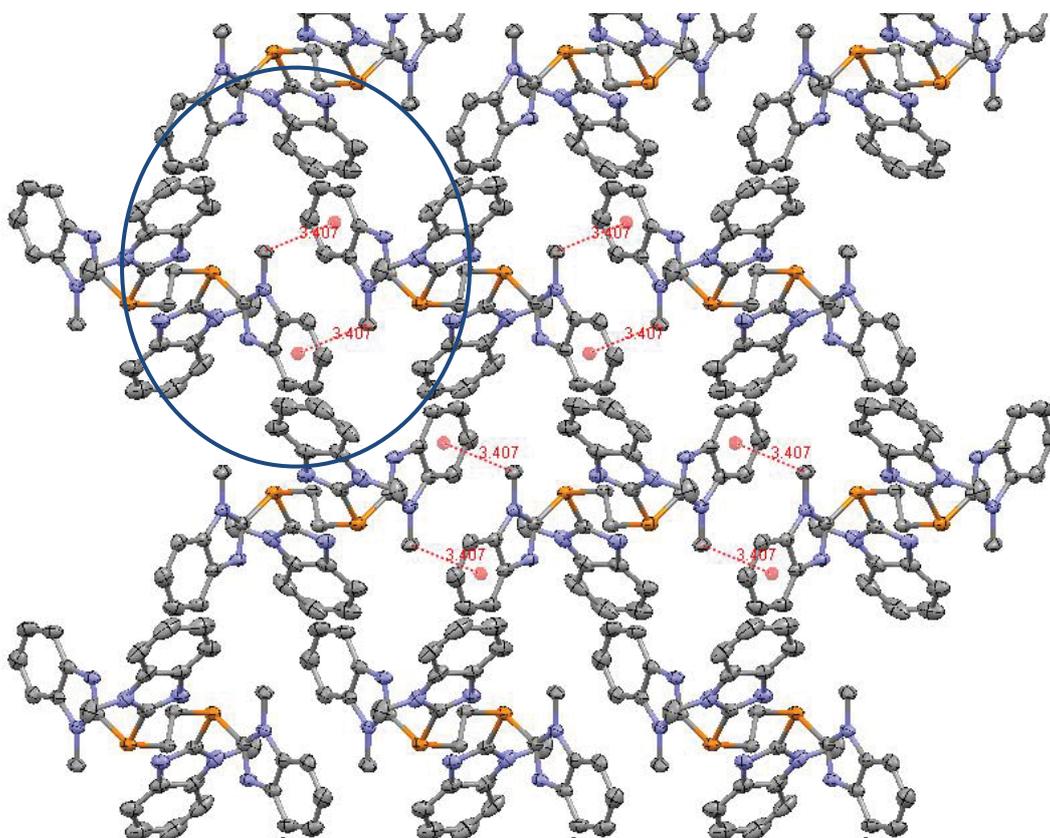


Abbildung 167: Ausschnitt aus der Kristallpackung von **24**.

Nishio berichtete 1995 ausführlich über das Konzept der CH- π -Wechselwirkung.¹⁴⁷ Solch eine Wechselwirkung wird als Wasserstoffbrückenbindung zwischen weichen Säuren (CH's in Alkylgruppen) und weichen Basen (π -System) angesehen. Sowohl Methyl- als auch Isopropyl-Gruppen oder CH-Funktionen in aromatischen Systemen sind in der Lage CH- π -Wechselwirkungen auszubilden (Abb. 168).

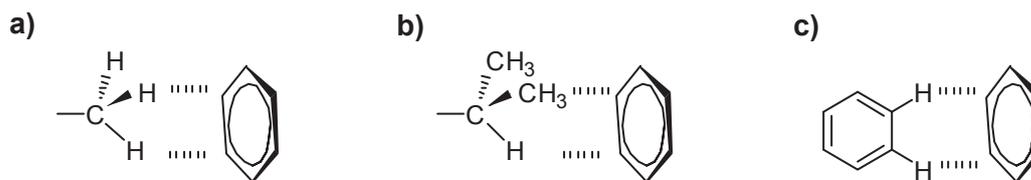


Abbildung 168: Schematische Darstellung der CH- π -Wechselwirkung. a) Methyl-, b) Isopropyl-, c) Phenyl-Gruppe.

Der gemessene Abstand zwischen der CH₃-Gruppe und dem benzanellierten Heteroaromaten in der Festkörperstruktur von **24** beträgt 3.407 Å. Vergleicht man den Abstand der Wechselwirkung mit literaturbekannten Werten, wie z.B. der Wechselwirkung zwischen einer Methyl-Gruppe von Isoleucin und einem Indolring aus Tryptophan eines Serin-Protease Inhibitors (3.72 Å), zeigt dies, dass hier eine CH- π -Wechselwirkung als Grund für die antiperiplanare Anordnung der Phosphoratome wahrscheinlich ist.¹⁴⁸

Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von den Liganden **15** und **24** sind in Tabelle 40 zusammengefasst und mit dem bekannten Bis(diphenylphosphino)ethan verglichen.

Tabelle 40: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von 15 und 24 im Vergleich mit dppe.

Bindungslängen [Å]	15	24	dppe ⁹⁴
d(C ₁ – C _{1'})	1.529(5)	1.519(4)	1.521(7)
d(P ₁ – C ₁)	1.832(4)	1.848(7)	1.829(3)
d(P ₁ – C ₂)	1.808(4)	1.825(4)	1.819(3)
d(P ₁ – C ₁₂)	1.821(5)	1.823(1)	1.825(7)
Bindungswinkel [°]			
α (P ₁ – C ₁ – C _{1'} – P _{1'})	48.2(3)	180.0(0)	180.0(0)
α (C ₁ – P ₁ – C ₂)	99.3(2)	98.7(8)	100.4(4)
α (C ₁ – P ₁ – C ₁₂)	99.1(2)	100.1(6)	102.7(4)
α (C ₂ – P ₁ – C ₁₂)	102.5(2)	97.7(7)	101.1(4)

Festkörperstrukturen der Bis(imidazolyriden)gold(I)-Komplexe

Durch Diffusion von Diethylether in methanolische Lösungen der jeweiligen Verbindungen konnten sowohl von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ als auch von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ farblose Kristalle isoliert werden, die strukturell untersucht werden konnten (Abb. 169 und 172).

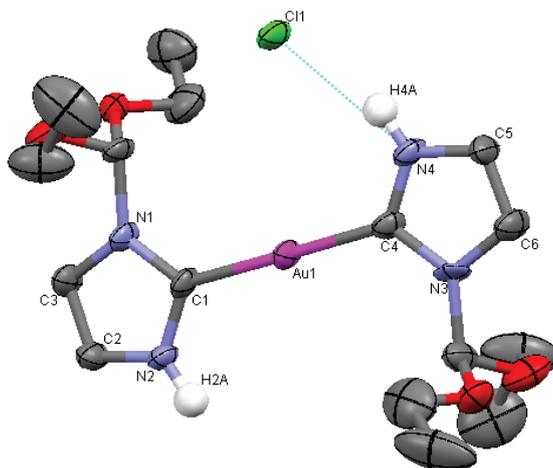


Abbildung 169: Struktur von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ im Festkörper.

In der Festkörperstruktur von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ ist das Gold-Atom nahezu linear von den zwei Carben-Kohlenstoffatomen mit einem Winkel von 179.08° umgeben. Ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 41 zusammengefasst. Der Abstand zwischen dem Goldatom und dem Carben-Kohlenstoffatom beträgt ca. 2.00 \AA , was im Bereich der Bindungslängen anderer literaturbekannter NHC-Komplexe liegt.^{126,127} Ausgehend von den NH-Funktionen der Imidazolyriden-Liganden werden über die Chlorid-Gegenionen Wasserstoffbrücken ausgebildet.

Tabelle 41: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$.

Bindungslängen [\AA]	exp.	Bindungswinkel [$^\circ$]	exp.
$d(\text{Au}_1 - \text{C}_1)$	2.008	$\alpha(\text{C}_1 - \text{Au}_1 - \text{C}_4)$	179.08
$d(\text{Au}_1 - \text{C}_4)$	2.000	$\alpha(\text{Au}_1 - \text{C}_1 - \text{N}_1)$	130.77
$d(\text{N}_1 - \text{C}_1)$	1.359	$\alpha(\text{Au}_1 - \text{C}_1 - \text{N}_2)$	125.98
$d(\text{N}_2 - \text{C}_1)$	1.361	$\alpha(\text{Au}_1 - \text{C}_4 - \text{N}_3)$	129.43
$d(\text{N}_3 - \text{C}_4)$	1.384	$\alpha(\text{Au}_1 - \text{C}_4 - \text{N}_4)$	125.45
$d(\text{N}_4 - \text{C}_4)$	1.322		

In der Kristallpackung von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ ist zu erkennen, dass die einzelnen Moleküle in mehreren Ebenen übereinander gestapelt sind. Innerhalb einer Ebene entstehen durch die Ausbildung von nahezu linearen Wasserstoffbrücken ($\alpha(\text{NH}\cdots\text{Cl}\cdots\text{NH})=171.74^\circ$) eindimensionale Stränge (Abb. 170).

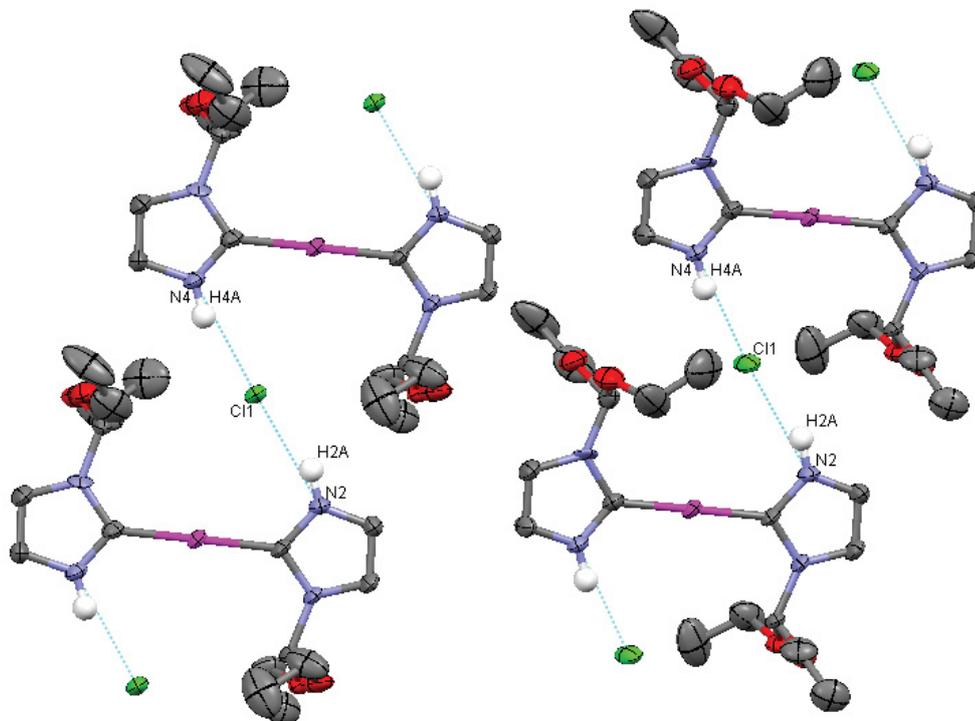


Abbildung 170: Ausbildung von Wasserstoffbrücken innerhalb der einzelnen Ebenen in der Kristallpackung von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$.

Dabei spannen die jeweiligen Stickstoff- und Wasserstoffatome mit dem Chlorid-Ionen Winkel von $\alpha(\text{N-H-Cl}) = 160.4^\circ$ und 156.4° auf und zeigen somit eine nahezu lineare Geometrie der Wasserstoffbrücke. Die Länge der Wasserstoffbrücke steht mit Werten von $d(\text{N-Cl}) = 3.071$ und 3.078 \AA in guter Übereinstimmung mit anderen ähnlichen literaturbekannten Systemen, die solche N-H-Cl-Wechselwirkungen zeigen (Tab. 42).¹⁴⁹

Tabelle 42: Bindungslängen und -winkel der N-H-Cl Wasserstoffbrücken in $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ im Vergleich zu anderen bekannten Systemen.

Bindungslängen [\AA]	$[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$	Literatur ¹⁴⁹
$d(\text{N}_4 - \text{Cl}_1)$	3.070(8)	3.087(4)
$d(\text{N}_2 - \text{Cl}_1)$	3.077(8)	
Bindungswinkel [$^\circ$]		
$\alpha(\text{N}_4 - \text{H}_{4a} - \text{Cl}_1)$	160.4	126
$\alpha(\text{N}_2 - \text{H}_{2a} - \text{Cl}_1)$	156.4	

Betrachtet man die Schichtabfolge in der Festkörperstruktur sind die Moleküle innerhalb einer Ebene gegeneinander verkippt, was mitunter an den sterisch anspruchsvollen DEM-Resten liegen kann (Abb. 171).

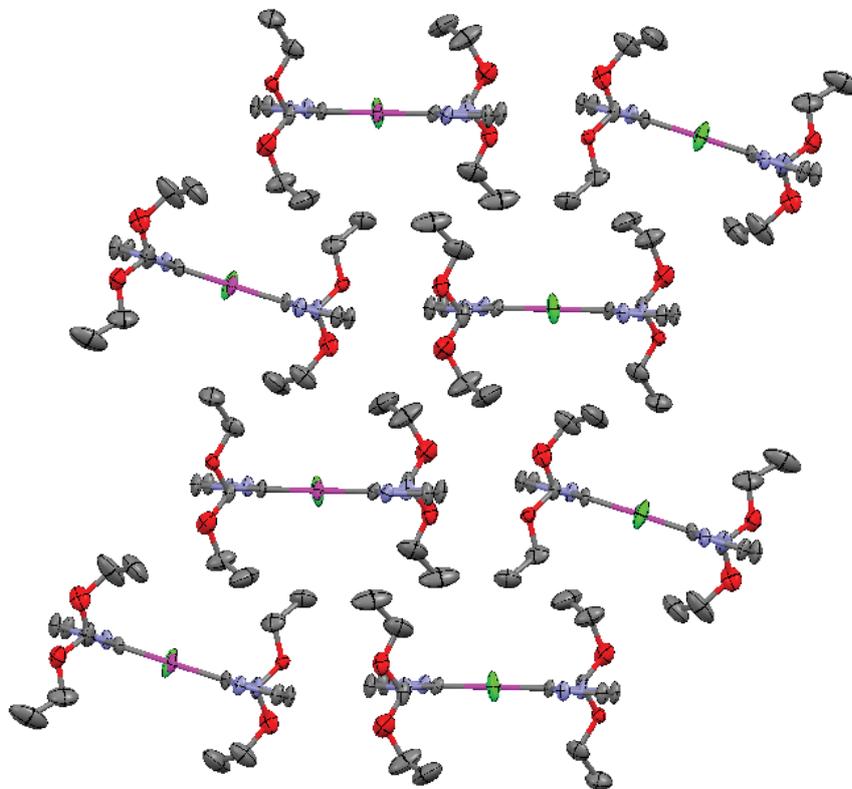


Abbildung 171: Schichtabfolge in der Kristallpackung von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$.

An der Abfolge der einzelnen Schichten erkennt man, dass sich die Orientierung der Moleküle jeweils in den aufeinanderfolgenden Ebenen ändert und die Moleküle somit ineinander verschachtelt sind. Jede zweite Ebene ist deckungsgleich und in den dazwischenliegenden Schichten liegen die Moleküle mit ihrem Gold-Zentrum unter den Imidazolylden-Liganden der jeweiligen vorderen Ebene. Allerdings ist die Ausbildung von Wasserstoffbrücken ausschließlich innerhalb der jeweiligen Stränge zu beobachten.

Vergleicht man die Festkörperstrukturen des DEM-geschützten Bis(carben)-Komplexes $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit der des NH,NH-Bis(carben)-Komplexes $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ fällt auf, dass in der Elementarzelle von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ zwei asymmetrische Einheiten vorliegen, die um 60° verkippt sind und unterschiedliche Bindungslängen und -winkel aufzeigen (Abb. 172). Auch hier erkennt man die Ausbildung von Wasserstoffbrücken in Richtung der Chlorid-Gegenionen. Dabei wird deutlich, dass sich die zwei Einheiten in der Fähigkeit Wasserstoffbrücken auszubilden voneinander unterscheiden. Während eine der Einheiten nur über zwei der vier möglichen NH-Funktionen Wasserstoffbrücken ausbildet, sind bei

der zweiten Einheit alle vier NH-Funktionen an der Ausbildung von Wasserstoffbrücken beteiligt.

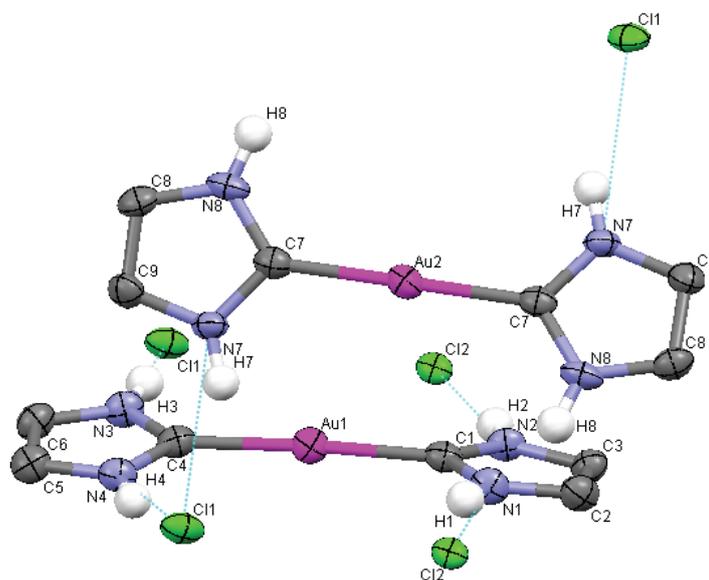


Abbildung 172: Struktur von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ im Festkörper.

Auch in der Festkörperstruktur von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ ist das Goldatom linear von den Imidazolyliiden-Liganden mit Bindungslängen von ca. 2.015 Å umgeben. Dieser Wert ist vergleichbar mit dem von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ und anderen bekannten (NHC)-Gold(I)-Komplexen.¹²⁶ Ebenso ist in beiden Einheiten eine nahezu lineare Koordination des Goldatoms mit den Winkeln $\alpha(\text{C}-\text{Au}-\text{C}) = 176.67^\circ$ und 178.30° zu beobachten. Allgemein stimmen alle experimentell ermittelten metrischen Parameter der Verbindung $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit denen von $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ und anderen aus der Literatur bekannten Bis-(NHC)gold(I)-Komplexen gut überein.¹²⁸

Betrachtet man die nähere Umgebung der Moleküle in der Kristallpackung erkennt man, dass im Gegensatz zu $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mehrfach verbrückte Wasserstoffbrücken vorliegen (Abb. 173). Man findet sowohl drei- als auch vierfach verbrückte Chlorid-Ionen mit $d(\text{N}-\text{Cl})$ Abständen von 3.1633 bis 3.2273 Å (Tab. 43).

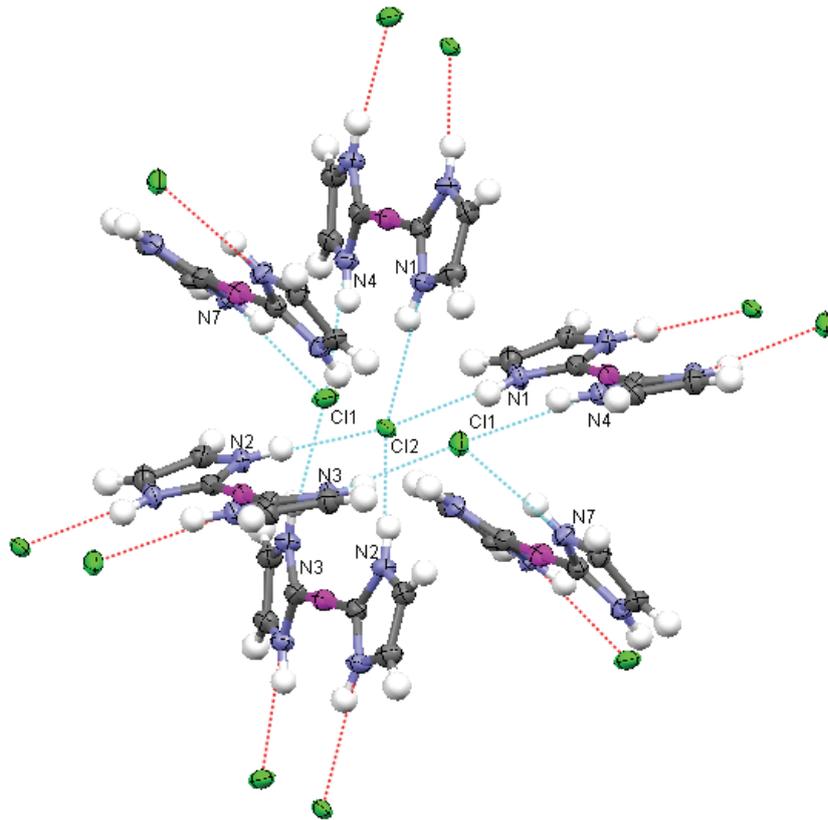


Abbildung 173: Wasserstoffbrückenumgebung von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$.

Vergleicht man die Bindungslängen und -winkel der Wasserstoffbrücken von $[(27)_2\text{Au}]\text{Cl}$ der vierfach verbrückten Chloridionen mit denen z.B. im 1,7-Diammonioheptan-Kation¹⁴⁹ (Abb. 174), stimmen die ermittelten Werte sehr gut überein. Aufgrund der Gabelungen über die Chloridionen sind die Längen der Wasserstoffbrückenbindungen im Vergleich zu $[(26)_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit einem gemittelten Wert von 3.1935 Å erwartungsgemäß etwas länger.

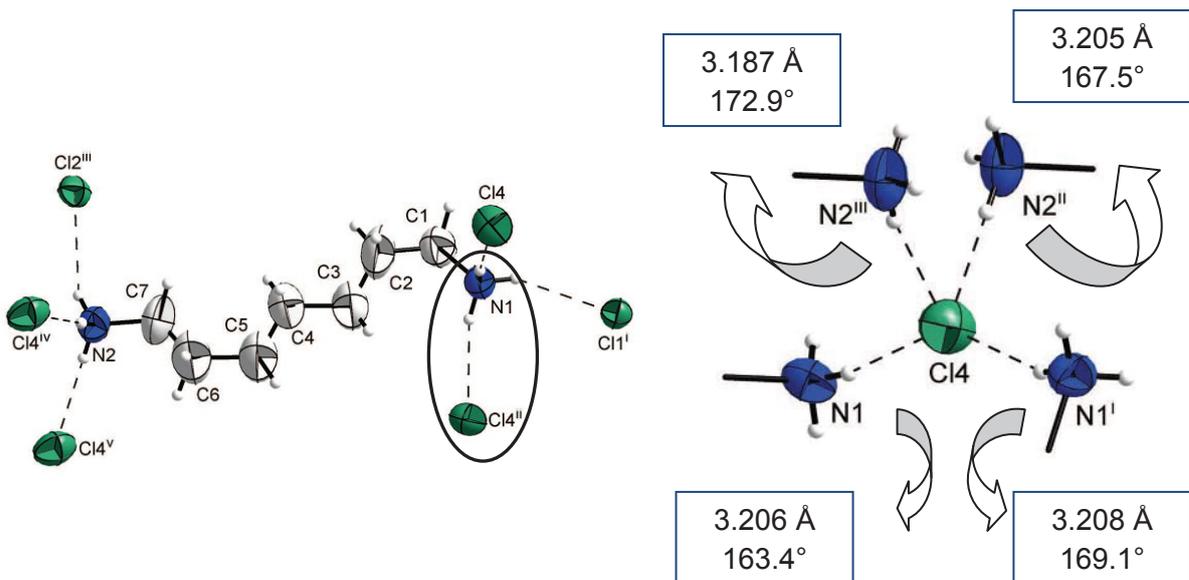
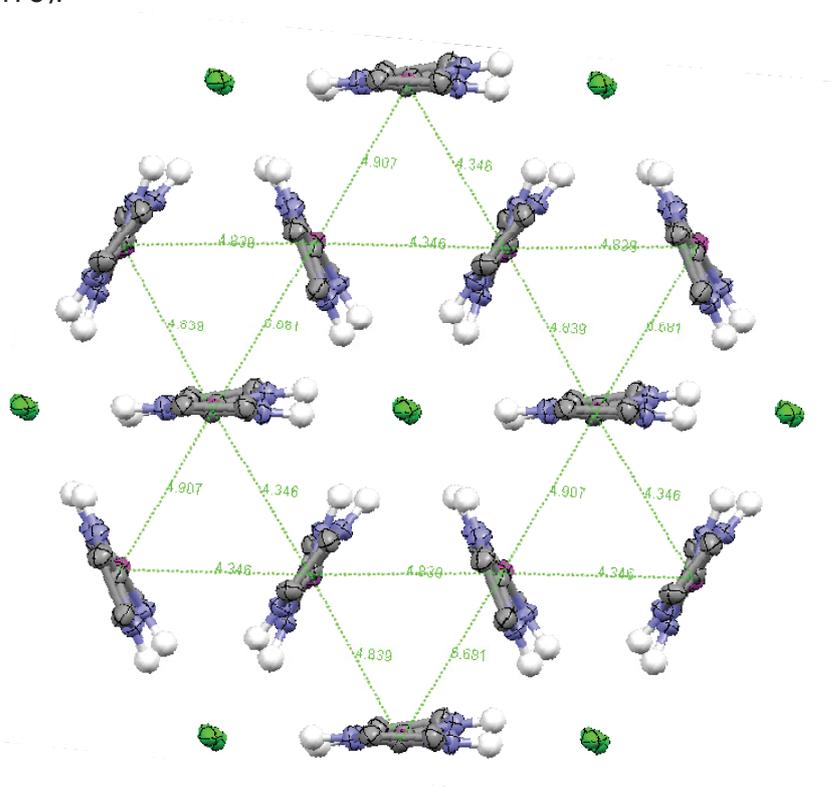


Abbildung 174: Bindungslängen und -winkel der Wasserstoffbrücken des 1,7-Diammonioheptan-Kations.¹⁴⁹

Tabelle 43: Bindungslängen und -winkel der Wasserstoffbrücken in [(27)₂Au]Cl.

Bindungslänge [Å]	[(27) ₂ Au]Cl
d(N ₁ – H ₁ – Cl ₂)	3.2273
d(N ₂ – H ₂ – Cl ₂)	3.1873
d(N ₃ – H ₃ – Cl ₁)	3.2023
d(N ₄ – H ₄ – Cl ₁)	3.1873
d(N ₇ – H ₇ – C1)	3.1633
Bindungswinkel [°]	
α(N ₁ – H ₁ – Cl ₂)	160.1
α(N ₂ – H ₂ – Cl ₂)	167.1
α(N ₃ – H ₃ – Cl ₁)	162.1
α(N ₄ – H ₄ – Cl ₁)	164.2
α(N ₇ – H ₇ – Cl ₁)	153.2

Innerhalb einer Ebene vernetzen sich die einzelnen Moleküle zu einer nahezu hexagonalen Wabenstruktur, bei der der Winkel zwischen den Goldatomen nahezu 60° aufweist (Abb. 175).


 Abbildung 175: hexagonale Wabenstruktur von [(27)₂Au]Cl innerhalb einer Ebene.

Dabei bilden die Gold-Atome bedingt durch die Wasserstoffbrücken-Netzwerke gleichschenklige Dreiecke mit einem Abstand von $d(\text{Au-Au}) = 4.346$ und 4.904 \AA sowie 4.839 und 6.681 \AA (Abb. 176).

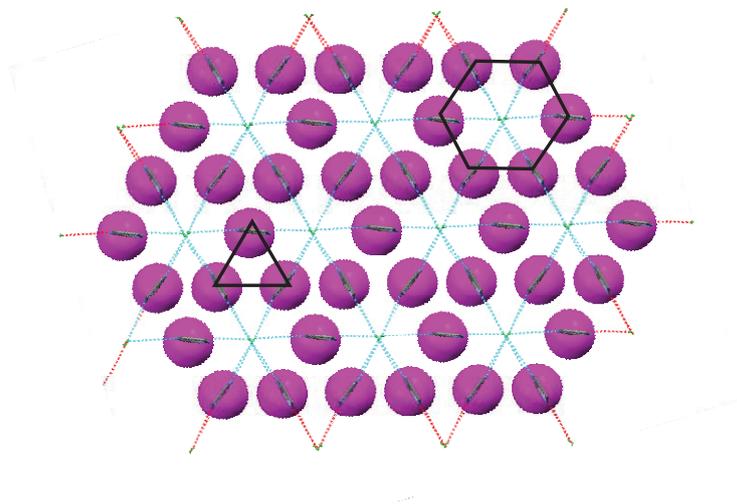


Abbildung 176: Blick entlang der C-Au-C Achse. Ausbildung von gleichschenkligen Dreiecken der Gold-Atome.

Analog zu der Festkörperstruktur von $[(\mathbf{26})_2\text{Au}]\text{Cl}$ erkennt man in der Struktur von $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$, dass auch hier nur innerhalb einer Ebene Wasserstoffbrücken ausgebildet werden und die Verknüpfung zwischen den Ebenen aufgrund von van der Waals Wechselwirkungen möglich wird. Allgemein stimmen alle experimentell ermittelten metrischen Parameter der Verbindung $[(\mathbf{27})_2\text{Au}]\text{Cl}$ mit denen von $[(\mathbf{26})_2\text{Au}]\text{Cl}$ und anderen aus der Literatur bekannten Bis-(NHC)gold(I)-Komplexen gut überein.¹²⁶

G Literaturverzeichnis

- ¹ C. F. Shaw, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2589.
- ² R. Koch, *Dtsch. Med. Wochenstr.* **1890**, 16, 756-757.
- ³ M. Gielen, E. R. T. Tiekling, *Metallotherapeutic Drugs & Metal based Diagnostic Agents* **2005**.
- ⁴ J. Forestier, *J. Lab. Clin. Med.* **1935**, 20, 827-840.
- ⁵ H. Ehlich, *Dissertation* **2002**, Technische Universität München.
- ⁶ J. Will, W. S. Sheldrick, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2008**, 13, 421.
- ⁷ O. Rixe, W. Ortuzar, M. Alvarez, R. Parker, E. Reed, K. Paull, T. Fojo, *Biochem. Pharm.* **1996**, 52, 1855-1865.
- ⁸ I. Ott, R. Gust, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, 35, 124-133.
- ⁹ E. Barreiro, J. S. Casas, M. D. Couce, A. Sánchez, A. Sánchez-Gonzalez, J. Sordo, J. M. Varela, E. M. Vázquez López, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, 102, 184-192.
- ¹⁰ E. R. T. Tiekling, *Metal-based drugs* **1994**, 1, 299.
- ¹¹ E. R. T. Tiekling, *Critical Rev. in Oncology/Hematology* **2002**, 42, 225-248.
- ¹² S. J. Berners-Price, P. J. Sadler, *Bioinorg. Chem.* **1988**, 70, 27-102.
- ¹³ S. S. Gunatilleke, A. M. Barrios, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 399-3937.
- ¹⁴ D. H. Brown, W. E. Smith, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, 217-240.
- ¹⁵ S. J. Berners-Price, G. R. Girard, D. T. Hill, B. M. Sutton, P. S. Jarrett, L. F. Faucette, R. K. Johnson, C. K. Mirabelli, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1386 – 1392.
- ¹⁶ C. K. Mirabelli, D. T. Hill, L. F. Faucette, F. L. McCabe, G. R. Girard, D. B. Bryan, B. M. Sutton, J. O’Leary Bartus, S. T. Crooke, R. K. Johnson, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2181 – 2190.
- ¹⁷ S. J. Berners-Price, C. K. Mirabelli, R. K. Johnson, M. R. Mattern, F. L. McCabe, L. F. Faucette, C. M. Sung, S. M. Mong, P. J. Sadler, S. T. Crooke, *Cancer Res.* **1986**, 46, 5486 - 5493.
- ¹⁸ G. D. Hoke, G. F. Rush, G. E. Bossard, J. V. McArdle, B. D. Jensen, C. K. Mirabelli, *J. Biol. Chem.* **1988**, 23, 11203-11210.
- ¹⁹ F. Caruso, R. Villa, M. Rossi, C. Pettinari, F. Padano, M. Penatti, M.G. Dandone, N. Zaffarano, *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73, 773-781.
- ²⁰ C. Marzano, V. Gandin, M. P. Colavito, G. Papini, G. G. Lobbia, E. Del GiPorchia, F. Tisato, C. Santini, *J. Med. Chem.* **2007**, 51, 798.
- ²¹ S. J. Berners-Price, R. J. Bowen, M. A. Fernandes, M. Layh, W. J. Lesueur, S. Mahepal, M. M. Mtotywa, R. E. Sue, C. E. J. van Rensburg, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 4237-4246.
- ²² S. J. Berners-Price, A. Filipovska, *Aust. J. Chem.* **2008**, 61, 661-668.

- ²³ S. J. Berners-Price, R. J. Bowen, P. Galettis, P. C. Healy, M. J. McKeage, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 185–186, 823–836.
- ²⁴ J. J. Liu, P. Galettis, A. Farr, L. Maharaj, H. Samarasinha, A. C. McGechan, B. C. Baguley, R. J. Bowen, S. J. Berners-Price, M. J. McKeage, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, 102, 303–310.
- ²⁵ M. J. McKeage, S. J. Berners-Price, P. Galettis, R. J. Bowen, W. Brouwer, L. Ding, L. Zhuang, B. C. Baguley, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, 46, 343-350.
- ²⁶ B. Testa, H. van de Waterbeemd, G. Folkers, R. Guy, *Pharmacokinetic Optimization in Drug Research* **2001**, Wiley, Weinheim.
- ²⁷ O. Rackham, S.J.Nichols, P.J. Leedman, S.J.Berners-Price, A. Filipovska, *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 74, 992.
- ²⁸ P. J. Barnard, S. J. Berners-Price, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1889 – 1902.
- ²⁹ K. Yan, C. N. Lok, K. Bierla, C. M. Che, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7691-7693.
- ³⁰ J. Armstrong, *British J. Pharm.* **2007**, 151, 1154.
- ³¹ A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7150–7154.
- ³² A. S. K.Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8064–8105.
- ³³ A. Behr, *Angewandte homogene Katalyse* **2008**, Wiley, Weinheim.
- ³⁴ V. K. Y. Lo, K. K. Y. Kung, M. K. Wong, C. M. Che, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 583–591.
- ³⁵ D. J. Gorin, B. D. Sherry, D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351–3378.
- ³⁶ A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180-3211
- ³⁷ P. Pyykkö, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4512–4557.
- ³⁸ C. Khin, A. S. K Hashmi, F. Rominger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1063-1069.
- ³⁹ S. Sanz, L. A. Jones, F. Mohr, M. Laguna, *Organometallics* **2007**, 26, 952-957.
- ⁴⁰ D. B. Grotjahn, *Dalton Trans.* **2008**, 6497-6508.
- ⁴¹ H. Grützmacher, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1838-1842.
- ⁴² V. Díez, G. Espino, F. A. Jalón, B. R. Manzano, M. Pérez-Manrique, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1482–1495.
- ⁴³ P. Braunstein, F. Naud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 680 – 699.
- ⁴⁴ I. Moldes, E. de la Encarnación, J. Ros, Á. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 566, 165-174.
- ⁴⁵ N. J. Curtis, R.S. Brown, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4038-4040.
- ⁴⁶ R. A. Bell, C. J. L. Lock, C. Scholten, J. F. Valliant, *Inorg. Chim. Acta.* **1998**, 274, 137-142.
- ⁴⁷ S. S. Moore, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1489-1493.

- ⁴⁸ A. A. Tolmachev, A. A. Yurchenko, A. S. Merculov, M. G. Semenova, E. V. Zarudnitskii, V. V. Ivanov, A. M. Pinchuk, *Heteroat. Chem.* **1999**, *10*, 585-597.
- ⁴⁹ P. C. Kunz, *Dissertation* **2003**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- ⁵⁰ D. A. Couch, S. D. Robinson, J. N. Wingfield, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 1309-1313.
- ⁵¹ P. C. Kunz, M. U. Kassack, A. Hamacher, B. Spingler, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2009**, 7741–7747.
- ⁵² C. E. Strasser, W. F. Gabrielli, C. Esterhuysen, O. B. Schuster, S. D. Nogai, S. Cronje, H. G. Raubenheimer, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 138–150.
- ⁵³ S. S. Pathaneni, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 319-322.
- ⁵⁴ A. Spiekermann, S. D. Hoffmann, F. Kraus, T. F. Fässler, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1663–1666.
- ⁵⁵ W. Huber, *persönliche Mitteilung*.
- ⁵⁶ H. G. Raubenheimer, L. Lindeque, S. Cronje, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *511*, 177-184.
- ⁵⁷ H. G. Raubenheimer, J. G. Toerien, G. J. Kruger, R. Otte, W. van Zyl, P. Olivier, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *466*, 291-295.
- ⁵⁸ I. Abdellah, C. Lepetit, Y. Canac, C. Duhayon, R. Chauvin, *Chem. Eur. J.* **2010**, DOI:10.1002/chem.201001721.
- ⁵⁹ A. Caballero, F. Jalon, B. Manzano, G. Espino, *Organometallics* **2004**, *23*, 5694-5706.
- ⁶⁰ M. A. Jalil, T. Yamada, S. Fujinami, T. Honjo, H. Nishikawa, *Polyhedron* **2001**, *20*, 627–633.
- ⁶¹ V. J. Catalano, S. J. Horner, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 8430-3838.
- ⁶² M. Enders, O. Fritz, H. Pritzkow, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2004**, *630*, 1501-1506.
- ⁶³ R. A. Stockland, B. D. Wilson, C. C. Goodman, B. J. Giese, F. L. Shrimp, *J. Chem. Educ.* **2007**, *84*, 694-696.
- ⁶⁴ C. F. Shaw III, *The Chemistry of Organic Derivatives of Gold and Silver* **1999**, Wiley & Sons.
- ⁶⁵ K. Zangger, I. M. Armitage, *Metal Based Drugs* **1999**, *6*, 238-245.
- ⁶⁶ L. Jäger, C. Tretner, H. Hartung, M. Biedermann, C. Wagner, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1998**, *624*, 1558-1562.
- ⁶⁷ F. Marchetti, C. Pettinari, R. Pettinari, B. W. Skelton, A. H. White, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 4480-4485.
- ⁶⁸ P. C. Kunz, G. Reiß, W. Frank, W. Kläui, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *21*, 3945-3951.

- ⁶⁹ P. C. Kunz, W. Huber, A. Rojas, U. Schatzschneider, B. Spingler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 35, 5358-5366.
- ⁷⁰ B. T. Elie, C. Levine, I. Ubarretxena-Belandia, A. Varela-Ramírez, R. J. Aguilera, R. Ovalle, M. Contel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, DOI:10.1002/ejic.200900279.
- ⁷¹ T. Thorpe, S. M. Brown, J. Crosby, S. Fitzjohn, J. P. Muxworthy, J. M. J. Williamsa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4503-4505.
- ⁷² B. Cornils, E. G. Kuntz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 502, 177-186.
- ⁷³ P. Li, Y. Zhang, L. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2045-2049.
- ⁷⁴ D. B. Grotjahn, *Top Catal* **2010**, 53, 1009-1014.
- ⁷⁵ D. B. Grotjahn, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7146-7153.
- ⁷⁶ D. B. Grotjahn, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3884-3887.
- ⁷⁷ M. Navarro, F. Vásquez, R. A. Sánchez-Delgado, H. Pérez, V. Sinou, J. Schrével, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5204-5209.
- ⁷⁸ F. Novelli, M. Recine, F. Sparatore, C. Juliano, *Farmaco* **1999**, 54, 232-236.
- ⁷⁹ E. R. T. Tiekink, *Bioinorg. Chem. Appl.* **2003**, 1, 53-67.
- ⁸⁰ T. Mosmann, *J. Immunological Methods*, **1983**, 65, 55-63.
- ⁸¹ http://www.img.cas.cz/Cell_Biology/LBB_chemoresist.htm
- ⁸² D. de Vos, S. Ho, E. R. T. Tiekink, *Bioinorg. Chem. Appl.* **2004**, 2, 141-154.
- ⁸³ S. Y. Ho, E. R. T. Tiekink, *Z. Kristallogr.* **2005**, 220, 342-344.
- ⁸⁴ R. J. Burt, J. Chatt, W. Hussain, G. J. Leigh, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 182, 203-206.
- ⁸⁵ K. Sommer, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1970**, 376, 38-43.
- ⁸⁶ U. Weber, H. Thiele, R. Spiske, H. W. Höffken, G. Hägele, *Programm WIN DAISY*, Bruker, **1995**.
- ⁸⁷ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, **2005**, Thieme Verlag.
- ⁸⁸ B. M. Berven, G. A. Koutsantonis, *Synthesis* **2008**, 16, 2626-2630.
- ⁸⁹ P. C. Kunz, C. Wetzels, M. Bongartz, A. L. Noffke, B. Spingler, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 1891-1897.
- ⁹⁰ A. L. Noffke, M. Bongartz, W. Wätjen, P. Böhrer, B. Spingler, P. C. Kunz, *J. Organomet. Chem.* **2010**, DOI:10.1016/j.jorganchem.2010.10.042.
- ⁹¹ D. Meziane, J. Hardouin, A. Elias, E. Guénin, M. Lecouvey, *Heteroat. Chem.* **2009**, 20, 369-377.
- ⁹² R. K. Harris, *Can. J. Chem.* **1964**, 42, 2275-2281.

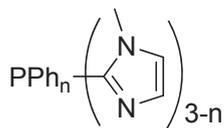
- ⁹³ A. S. Humphreys, A. Filipovska, S. J. Berners-Price, G. A. Koutsantonis, B. W. Skelton, A. H. White, *Dalton Trans.* **2007**, 4943-4950.
- ⁹⁴ C. Pelizzi, G. Pelizzi, *Acta Cryst.* **1979**, B35, 1785-1790.
- ⁹⁵ R. J. Long, D. J. Jones, V. C. Gibson, A. J. P. White, *Organometallics* **2008**, 27, 5960-5967.
- ⁹⁶ B. R. Kimpton, W. McFarlane, A. S. Muir, P. G. Patel, *Polyhedron* **1993**, 12, 2525-2534.
- ⁹⁷ I. R. Butler, P. Licence, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 598, 103-107.
- ⁹⁸ W. Otting, *Chem. Ber.* **2006**, 89, 12, 2887-2896.
- ⁹⁹ R. A. Olofson, J. M. Landesberg, K. N. Houk, J. S. Michelmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4265-4266.
- ¹⁰⁰ S. J. Berners-Price, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 3822-3827.
- ¹⁰¹ S. J. Berners-Price, R. J. Bowen, T. W. Hambley, P. C. Healy, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1337-1346.
- ¹⁰² W. Kaim, A. Dogan, A. Klein, S. Zális, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2005**, 631, 1355-1358.
- ¹⁰³ M. C. Brandys, M. C. Jennings, R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 4601-4606.
- ¹⁰⁴ P. G. Jones, C. Thöne, *Chem. Ber.* **1991**, 2725-2729.
- ¹⁰⁵ G. Lübbe, C. Nilewski, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Z. Naturforsch.* **2009**, 64b, 1413-1422.
- ¹⁰⁶ P. G. Jones, *Acta Cryst.* **1980**, B36, 2775-2776.
- ¹⁰⁷ D. S. Eggleston, D. F. Chodosh, G. R. Girand, D. T. Hill, *Inorg. Chim Acta* **1985**, 108, 221-226.
- ¹⁰⁸ J. G. Wijnhoven, W. P. J. H. Bosman, P. T. Beurskens, *J. Cryst. Mol. Struct.* **1972**, 2, 7-15.
- ¹⁰⁹ E. J. Fernández, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, E. Olmos, M. Concepción Gimeno, A. Laguna, P. G. Jones, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 5532-5536.
- ¹¹⁰ M. Bardají, N. G. Conelly, M. C. Gimeno, J. Jiménez, P. G. Jones, A. Laguna, M. Laguna, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 1163-1167.
- ¹¹¹ M. Bardají, A. Laguna, M. Laguna, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 1255-1258.
- ¹¹² C. J. Blake, V. C. Cook, M. A. Keniry, H. J. Kitto, A. D. Rae, G. F. Swiegers, A. C. Willis, J. Zank, S. B. Wild, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 8709-8715.
- ¹¹³ P. C. Kunz, C. Wetzel, B. Spingler, *Acta Cryst.* **2010**, E66, 26-27.
- ¹¹⁴ S. J. Berners-Price, M. A. Mazid, P. J. Sadler, *J. Chem. Soc.* **1984**, 5, 969-974.

- ¹¹⁵ M. Osawa, I. Kawata, S. Igawa, M. Hoshino, T. Fukunaga, D. Hashizume, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12114–12126.
- ¹¹⁶ H. G. Raubenheimer, F. Scott, G. J. Kruger, J. G. Toerien, R. Otte, W. v. Zyl, I. Taljaard, P. Olivier, L. Linford, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, *1*, 2091–2097.
- ¹¹⁷ W. P. Fehlhammer, W. Finck, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *414*, 261–270.
- ¹¹⁸ A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, J. C. Calabrese, F. Davidson, *Organometallics* **1993**, *12*, 3405–3409.
- ¹¹⁹ M. Frank, G. Maas, J. Schatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 607–613.
- ¹²⁰ H. V. Huynh, C. Holtgrewe, T. Pape, L. L. Koh, E. Hahn, *Organometallics* **2006**, *25*, 245–249.
- ¹²¹ A. Fürstner, G. Seidel, D. Kremzow, C. W. Lehmann, *Organometallics* **2003**, *22*, 907–909.
- ¹²² D. Kremzow, G. Seidel, C. W. Lehmann, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1833–1853.
- ¹²³ H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics* **1998**, *17*, 972–975.
- ¹²⁴ P. Gmeiner, J. Kraxner, B. Bollinger, *Synthesis* **1996**, 1196–1198.
- ¹²⁵ S. Ohta, M. Matsukawa, N. Ohashi, K. Nagayama, *Synthesis* **1990**, 78–81.
- ¹²⁶ M. V. Baker, P. J. Barnard, S. J. Berners-Price, S. K. Brayshaw, J. L. Hickey, B. W. Skelton, A. H. White, *Dalton Trans.* **2006**, *30*, 3708–3715.
- ¹²⁷ R. T. W. Huang, W. C. Wang, R. Y. Yang, J. T. Lu, I. J. B. Lin, *Dalton Trans.* **2009**, *35*, 7121–713.
- ¹²⁸ R. Jothibas, H. V. Huynh, L. L. Koh, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 374–380.
- ¹²⁹ H. G. Raubenheimer, P. J. Olivier, L. Lindeque, M. Desmet, J. Hrusak, G. J. Kruger, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *544*, 91–100.
- ¹³⁰ D. Nemcsok, K. Wichmann, G. Frenking, *Organometallics* **2004**, *23*, 3640–3646.
- ¹³¹ A. H. Wyllie, *Nature* **1980**, *284*, 555–556.
- ¹³² K. Becker, C. Herold-Mende, J. J. Park, G. Lowe, R. H. Schirmer, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2784.
- ¹³³ A. Irmeler, A. Brechthold, E. Davioud-Charvet, V. Hofmann, R. Réau, S. Gromer, R. H. Schirmer, K. Becker, *Flavins Flavoproteins* **2002**, *14*, 803.
- ¹³⁴ M. P. Rigobello, L. Messori, G. Marcon, M. A. Cinellu, M. Bragadin, A. Folda, G. Scutari, A. Bondoli, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1634–1641.
- ¹³⁵ K. Becker, S. Gromer, R. H. Schirmer, S. Müller, *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 6118.
- ¹³⁶ E. S. Arnér, A. Holmgren, *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 6102.
- ¹³⁷ F. Angelucci, D. Dimastrogiovanni, G. Boumis, M. Brunori, A. E. Miele, F. Saccoccia, A. Bellelli, *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 32557.

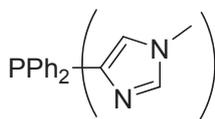
- ¹³⁸ S. Gromer, S. Urig, K. Becker, *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 40.
- ¹³⁹ D. Mustacich, G. Powis, *J. Biochem.* **2000**, *346*, 1-8.
- ¹⁴⁰ S. Urig, K. Fritz-Wolf, R. Réau, C. Herold-Mende, K. Tóth, E. Davioud-Charvet, K. Becker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1915-1920.
- ¹⁴¹ E. Vergara, A. Casini, F. Sorrentino, O. Zava, E. Cerrada, M. P. Rigobello, A. Bindoli, M. Laguna, P. J. Dyson, *J. Med. Chem.* **2010**, *5*, 96-102.
- ¹⁴² J. L. Hickey, R. A. Ruhayel, P. J. Barnard, M. V. Baker, S. J. Berners-Price, A. Filipovska, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12570–12571.
- ¹⁴³ P. Jutzi, W. Sakriss, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2815-2824.
- ¹⁴⁴ R. Uson, A. Laguna, M. Laguna, *Inorg. Synth.* **1989**, *26*, 85-91.
- ¹⁴⁵ B. Neumüller, K. Dehnicke, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2005**, *631*, 74-80.
- ¹⁴⁶ C. Janiak, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 3885–3896.
- ¹⁴⁷ M. Nishio, Y. Umezawa, M. Hirota, Y. Takeuchi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8665-8701.
- ¹⁴⁸ Y. Shimohigashi, T. Nose, Y. Yamauchi, I. Maeda, *Biopolymers* **1999**, *51*, 9-17.
- ¹⁴⁹ T. Hahn, *Dissertation* **2008**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Ausklapptafel I: monodentate Imidazolylphosphanliganden

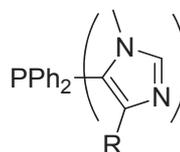
isomere N-methylierte Imidazolylphosphan-Liganden:



- 1** n=2, 2-MIP^{NMe}
2 n=1, 2-BIP^{NMe}
3 n=0, 2-TIP^{NMe}

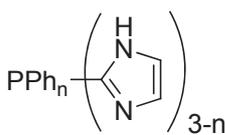


- 4** 4-MIP^{NMe}

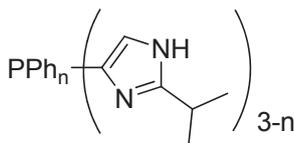


- 5** R=H, 5-MIP^{NMe}
6 R=I, 4-I-5-MIP^{NMe}

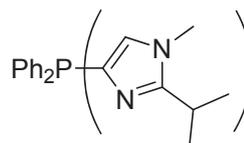
nicht N-alkylierte Imidazolylphosphan-Liganden:



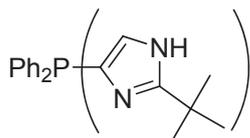
- 7** n=2, 2-MIP^{NH}
8 n=1, 2-BIP^{NH}
9 n=0, 2-TIP^{NH}



- 10** n=2, 4-MIP^{iPr}
11 n=1, 4-BIP^{iPr}
12 n=0, 4-TIP^{iPr}



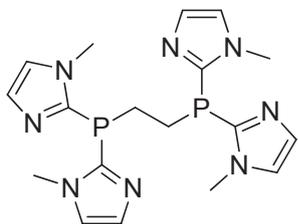
- 13** 4-MIP^{iPr, NMe}



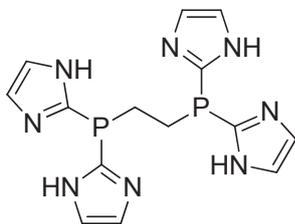
- 14** 4-MIP^{tBu}

Ausklapptafel II: Diphosphanliganden

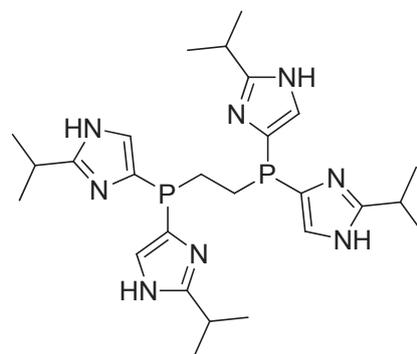
Diphosphanliganden:



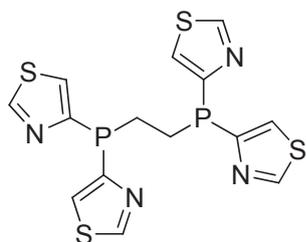
15 (2-dimpe^{NMe})



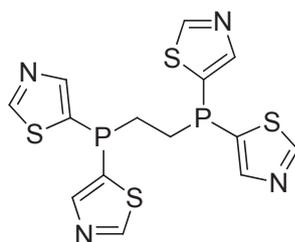
16 (2-dimpe^{NH})



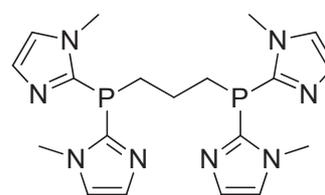
17 (4(5)-dimpe^{iPr})



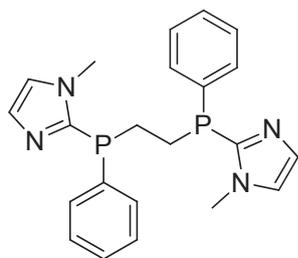
18 (4-dthiape)



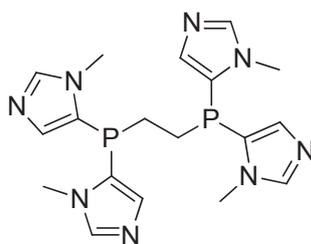
19 (5-dthiape)



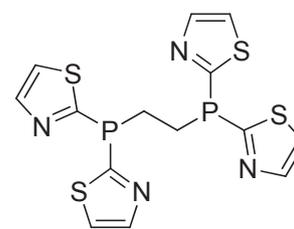
20 (2-dimpp^{NMe})



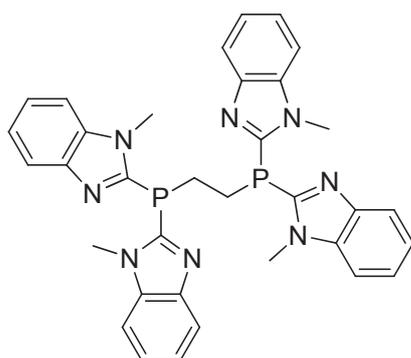
21 (2-dphimpe^{NMe})



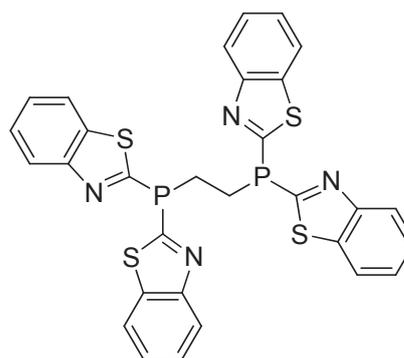
22 (5-dimpe^{NMe})



23 (2-dthiape)



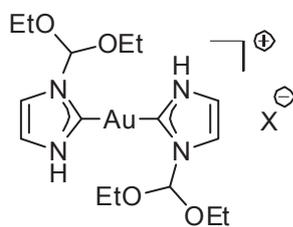
24 (2-dbimpe^{NMe})



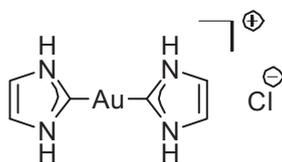
25 (2-dbthiape)

Ausklapptafel III: Bis(carben)gold(I)-Komplexe

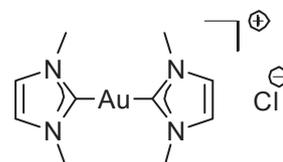
Bis(imidazolyliden)gold(I)-Komplexe:



[(26)₂Au]X

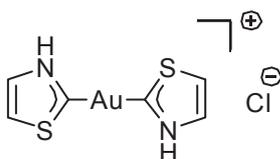


[(27)₂Au]Cl



[(28)₂Au]Cl

Bis(thiazolyliden)gold(I)-Komplexe:



[(29)₂Au]Cl

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbst und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe und dass ich diese in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Fakultät eingereicht habe. Ich habe bislang keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.