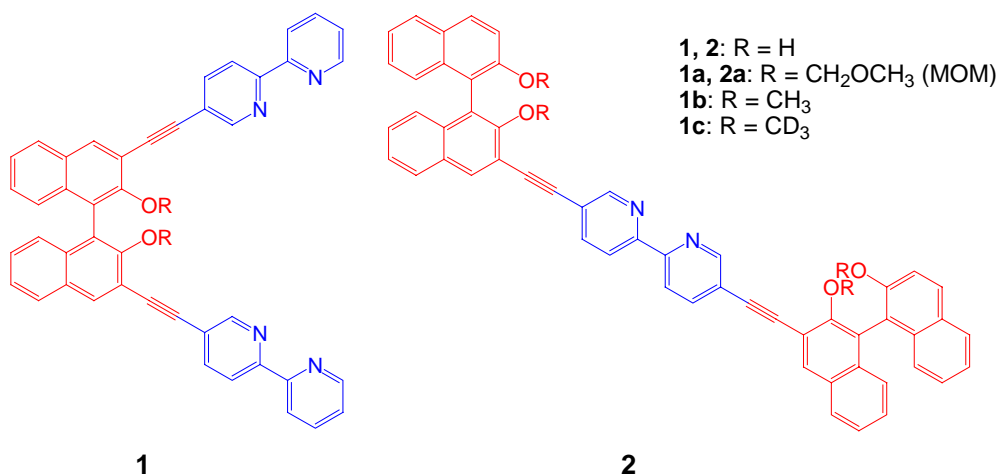


Zusammenfassung der Dissertation

Ein funktionierendes Kommunikationswesen mit einer zuverlässigen Übertragung von „Nachrichten“ spielt in der Natur ebenso wie die Bereitstellung von Energie eine überragend wichtige Rolle. Ohne die zuverlässige Übertragung von Signalen ließen sich beispielsweise weder die Enzyme als komplexe und hochspezifische chemische „Fabriken“ noch das Immunsystem mit der Vielzahl seiner Aufgaben steuern. Erst in jüngerer Zeit erkannte man, dass neben den weithin bekannten Botenstoffen wie den Hormonen und Neurotransmittern auch Kohlenhydrate eine exponierte Rolle in der chemischen Kommunikation spielen. Die Natur bedient sich dieses Nachrichtendienstes vor allem in interzellulären Erkennungsprozessen wie der Zelladhäsion, bakteriellen und viralen Infektionen, der Auslösung von bestimmten Immunantworten beispielsweise bei Entzündungen, der Metastasierung, der Fertilisation oder zur Moderierung von Reaktionen bei Enzymen und anderen Proteinen.

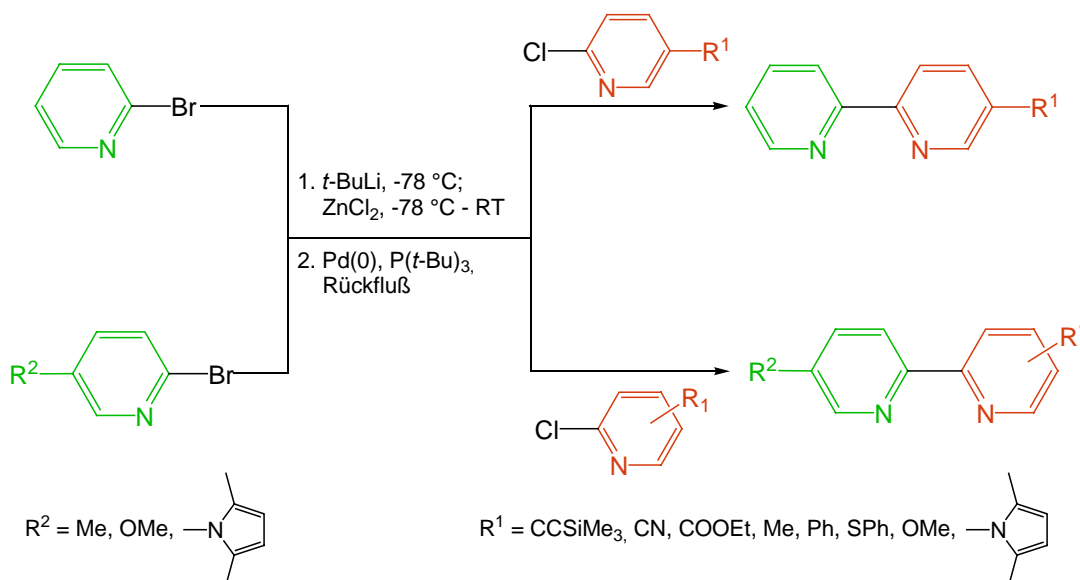
Die natürlichen zur Erkennung von Kohlenhydraten eingesetzten Rezeptorsysteme verfügen über eine hohe chemische Komplexität und Selektivität; Faktoren, welche das direkte Studium der Erkennungsprozesse und der zugrundeliegenden Wechselwirkungen stark erschweren. Das Ziel meiner Dissertation war das Design und die Synthese von Metallkomplexen, die als artifizielle Rezeptoren für Kohlenhydrate und somit als Modellsysteme für Erkennungsprozesse dienen können. Ausgangspunkt der Arbeiten waren Überlegungen zum Aufbau von komplexen („supramolekularen“) Strukturen durch Selbstorganisationsprozesse von Metallionen und einfachen Liganden, die über zusätzliche funktionelle Gruppen verfügen.

Beim Design entsprechender Liganden galt es, chirale Strukturen zu entwerfen, die sowohl Metallkoordinationseinheiten als auch zusätzliche, kompatible funktionelle Gruppen beinhalten. Diese Eigenschaften wurden in den Liganden **1** und **2** realisiert, deren Strukturen und die ihrer Metallverbindungen zunächst mittels *molecular modelling*-Methoden theoretisch berechnet wurden, bevor sie dann anschließend synthetisiert wurden.



Der **BINOL-Teil** beinhaltet aufgrund seiner Axialchiralität die gewünschte chirale Information, während **Bipyridine** zu den am häufigsten zum Aufbau von Übergangsmetallkomplexen eingesetzten Liganden gehören. Bei der Synthese der Verbindungen wurde eine konvergente Synthesestrategie verfolgt, bei der die **BINOL-Einheiten** und das **Bipyridinfragment** zunächst aus einfachen Ausgangsverbindungen synthetisiert und auf einer späten Stufe mittels einer palladiumkatalysierten *Sonogashira*-Reaktion zu **1a** bzw. **2a** gekuppelt wurden.

Trotz der hohen Verbreitung des Bipyridinsystems war bis zum Beginn meiner Arbeiten kein generelles Syntheseverfahren bekannt, dass auf die Synthese von in der 5-Position monosubstituierten Bipyridinen angewendet werden konnte und eine Vielzahl an funktionellen Gruppen akzeptiert. Daher wurde zunächst eine neue Methode zur Herstellung von 5-monofunktionalisierten Bipyridinen entwickelt und optimiert, die zum einen den Einsatz von verhältnismäßig einfach zugänglichen und billigen 2-Chlorpyridinderivaten als Ausgangsmaterial erlaubt und zum anderen eine Vielzahl von Substituenten akzeptiert. Der Schlüssel zum Erfolg war eine palladiumkatalysierte *Negishi*-Kupplung von **substituierten Chlorpyridinen** und **Organozinkreagenzien** mit Tri-*tert*-butylphosphan als Ligand, welche die Bipyridine in guten bis sehr guten Ausbeuten lieferte. Verbindungen mit freien Aminogruppen lassen sich nach Einführung einer in diesem Typ von Reaktionen erstmals eingesetzten Pyrrol-Schutzgruppe ebenfalls problemlos zur Reaktion bringen und anschließend einfach wieder in die freie Aminogruppe umwandeln.^[1]

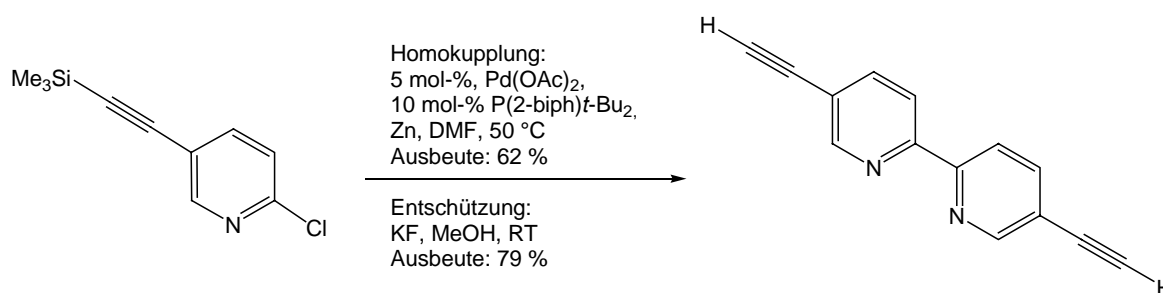


Das Potential dieses Syntheseverfahrens hinsichtlich einer allgemeinen Anwendbarkeit wurde in orientierenden Experimenten untersucht und es zeigte sich, dass sie ebenfalls geeignet ist, um an beiden Ringen unterschiedlich substituierte Bipyridine zu synthetisieren. Angesichts der vielfältigen Verwendung dieser Ligandenklasse stellt dieses Verfahren damit einen attraktiven Zugang zu den

^[1] A. Lützen, M. Hapke, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2292-2297

unterschiedlichsten Derivaten dar und eine ganze Reihe hochinteressanter difunktionalisierter Bipyridine konnten in zum Teil sehr guten Ausbeuten erstmalig synthetisiert werden.^[2]

Auch die anfänglichen Probleme bei der Synthese der symmetrisch 5,5'-disubstituierten 2,2'-Bipyridine, die zur Darstellung des Bis(BINOL)-Liganden **2a** benötigt wurden, konnten erfolgreich unter Vermeidung der bekannten Syntheserouten mit z. T. drastischen Bedingungen (hohe Temperaturen, aggressive Reagenzien) gelöst werden. Ein neuartiges palladiumbasiertes Katalysatorsystem war der Schlüssel zum Erfolg für die Homokupplung von 2-Chlor-5-(trimethylsilyl)ethinylpyridin, dessen Umsetzung in den sonst üblichen nickeltakatalysierten Reaktionen nicht möglich ist:



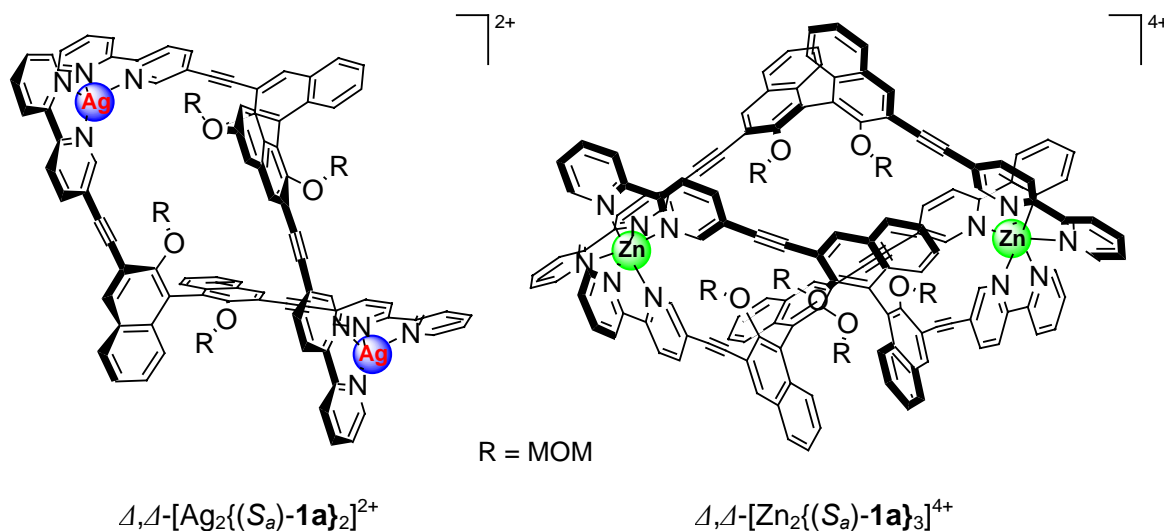
Zudem gelang die Realisierung einer Homokupplungsreaktion eines neuen, geschützten 2-Chlor-5-aminopyridins sowohl mit Nickel- als auch Palladiumkomplexen als Katalysatoren. Das dabei synthetisierte geschützte 5,5'-Diamino-2,2'-bipyridin, dessen literaturbekannte Synthesen entweder eine ganze Reihe von Stufen benötigen oder aber schwierig zu reproduzieren waren, ließ sich in einer einfachen Reaktion in die multifunktionelle Verbindung 5,5'-Diamino-2,2'-bipyridin Dihydrochlorid überführen.^[3]

Nach der Synthese und eingehender Charakterisierung von **1a** und **2a** und den aus ihnen durch Hydrolyse erhaltenen OH-freien Liganden **1** und **2** wurden Untersuchungen zu deren Komplexierungsverhalten mit Metallionen durchgeführt. Dabei konnten bei **1a** und **1** sowohl tetraedrische [M₂1₂](BF₄)₂ (mit M = Cu⁺ und Ag⁺) als auch oktaedrische Komplexe [M₂1₃](BF₄)₄ (mit M = Zn²⁺ und Fe²⁺) nachgewiesen werden, die insbesondere mittels NMR-Spektroskopie und ESI-Massenspektrometrie eingehend studiert wurden. Durch Verwendung des methylethergeschützten Liganden **1b** und des trideuteromethylethergeschützten Liganden **1c** konnte auch das kinetische Verhalten der Komplexe untersucht werden. Dabei zeigte sich, dass im gewählten Lösungsmittelgemisch keine polymeren, sondern nur die gewünschten diskreten Einheiten vorliegen, die abhängig vom Metall ein unterschiedliches Ligandenaustauschverhalten zeigen. Im

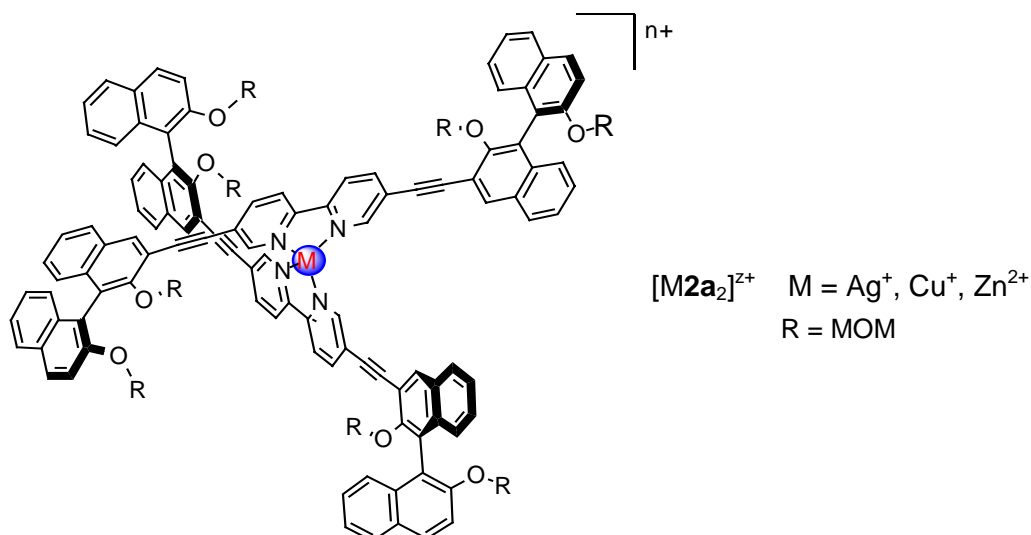
^[2] A. Lützen, M. Hapke, H. Staats, J. Bunzen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3948-3957

^[3] M. Albrecht, I. Janser, A. Lützen, M. Hapke, R. Fröhlich, P. Weis, *Chem. Eur. J.* **2005**, zur Publikation angenommen

Falle des Zink(II)-komplexes Δ,Δ -[Zn₂{(S_a)-**9a**]₃(BF₄)₄ konnte eine Röntgenkristallstrukturanalyse vorgenommen werden, mit deren Hilfe die Δ -Konfiguration an beiden Metallzentren aufgeklärt wurde. Eine weitere Bestätigung lieferten NMR-ROESY-Experimente, so dass die Stereochemie am Metallzentrum vollständig von der chiralen BINOL-Einheit bestimmt wird.^[4]



Für den Liganden **2a** konnten definierte tetraedrische Komplexe [M(**2a**)₂](BF₄)_n mit M = Ag⁺, Cu⁺ und Zn²⁺-Ionen nachgewiesen und mit spektroskopischen Methoden charakterisiert werden. Für den OH-freien Liganden **2** ergaben sich mit Silber(I)- und Kupfer(I)-ionen ebenfalls definierte Komplexe [M(**2**)₂]BF₄, die überdies ein besseres Löslichkeitsverhalten zeigten als die entsprechenden Komplexe von **1**. Die Verwendung von Zink(II)-ionen ergab ein dynamisches Gemisch aus dimerem tetraedrischen und trimerem oktaedrischen Komplex.^[5]



^[4] A. Lützen, M. Hapke, J. Griep-Raming, D. Haase, W. Saak, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2190-2194; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2086-2089

^[5] A. Lützen, M. Hapke, S. Meyer, *Synthesis*, **2002**, 2289-2295

Erste orientierende qualitative NMR-Erkennungsexperimente mit $[\text{Ag}_2\{(\text{all-S}_a)\text{-2}\}_2](\text{BF}_4)_2$ und *n*-Octyl- β -D-galactopyranosid als einem „Modell-Zucker“ zeigten, dass Monosaccharidderivate in der Tat von diesen komplexen Aggregaten gebunden werden können, wie das Auftreten signifikanter, durch die Bindung induzierter Verschiebungen der Signale von Wirt und Gast belegte.

Diese ersten Erkennungsexperimente bestätigten das Designkonzept vom Aufbau supramolekularer Rezeptorstrukturen durch Metallkoordinationsverbindungen und lieferten eine Fülle von Anregungen zu weiteren synthetischen und strukturellen Untersuchungen. Diese Ergebnisse zeigen damit einen Weg auf, um durch den Verbund aus verhältnismäßig „einfachen“ Liganden und Metallionen definierte, chirale, supramolekulare Strukturen aufzubauen, deren rein kovalente, also nur aus einem Kohlenstoffgerüst aufgebaute Analoga synthetisch kaum zugänglich sind, wie jüngste analog durchgeführte Arbeiten zeigten.

Mein Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Arne Lützen und Prof. Dr. Peter Köll für die interessante Themenstellung, die kreativen Freiheiten bei der Bearbeitung, die hervorragende Betreuung und stete Diskussionsbereitschaft und die wissenschaftliche Anleitung.

Dem Land Niedersachsen danke ich für die Gewährung eines Graduiertenstipendiums.