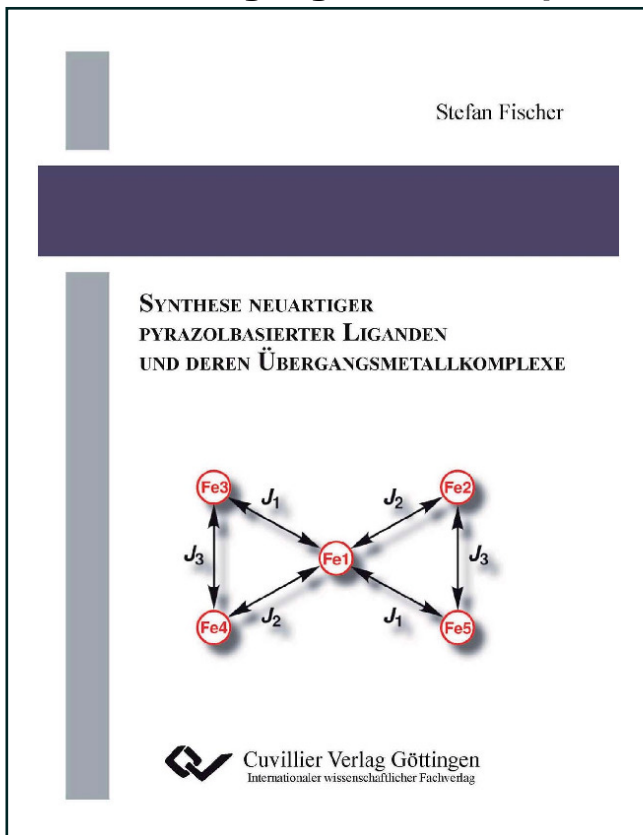




Stefan Fischer (Autor)

Synthese neuartiger Pyrazolbasierter Liganden und deren Übergangsmetallkomplexe



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/63>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>



Kapitel 1

Einleitung und Kenntnisstand



1.1 Einleitung

1.1.1 Biologischer Hintergrund

Enzyme spielen als Biokatalysatoren eine entscheidende Rolle für die Aufrechterhaltung sämtlicher Lebensprozesse in allen auf diesem Planeten vorkommenden Organismen. Wie seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt ist, beinhalten Enzyme, die ansonsten im Wesentlichen aus „organischen“ Elementen wie Kohlenstoff, Wasserstoff, Schwefel und Stickstoff bestehen, oft kleinste Anteile von Metallionen^[1]. Spätere Untersuchungen zeigten, dass die enzymatische Wirkung durch das Entfernen der Metallionen unterbrochen wird. Inzwischen konnten eine Vielzahl von Enzymen identifiziert werden, die zweikernige Metallzentren enthalten. Dabei wird zwischen homodinuklearen (zweimal das gleiche Metall) und heterodinuklearen (zwei verschiedene Metalle) Verbindungen unterschieden.^[2] Von beiden Gruppen sollen im Folgenden drei Enzyme beispielhaft vorgestellt werden.

Ein Vertreter der sowohl homo- als auch heterodinuklear auftreten kann, ist die „Violette saure Phosphatase“, die die Hydrolyse von Phosphorsäureestern im pH-Bereich von 4 bis 7 katalysiert.^[3] Das aus Säugetieren isolierte Enzym besteht aus einem Protein von ca. 35 kDa (siehe Abb. 1.1) mit einem gemischt-valenten Fe(III)/Fe(II)-Zentrum^[4]. Dagegen wird in der aus Bohnen isolierten Form eine Fe(III)/Zn(II)-Einheit gefunden.

Beide Enzyme besitzen die charakteristische violette Farbe, die durch einen Tyrosinat \rightarrow Fe(III) - Charge-Transfer-Übergang verursacht wird^[5].

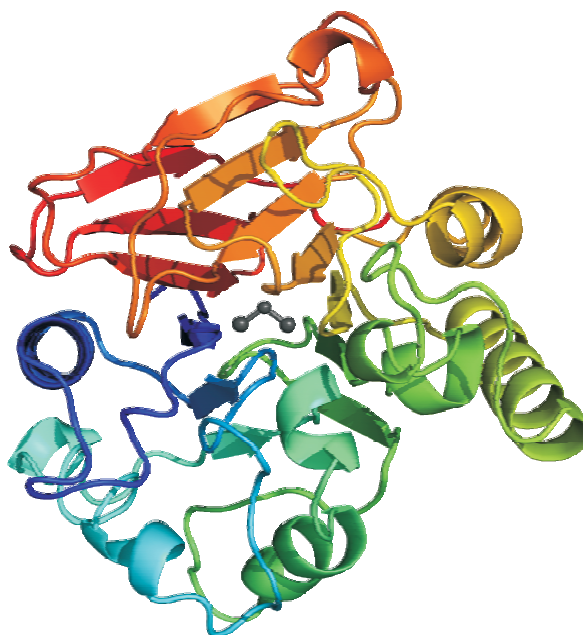


Abbildung 1.1: Dreidimensionale Darstellung der violetten sauren Phosphatase wie sie aus Säugetieren isoliert wurde. In der Mitte befindet sich das aktive Zentrum, eine μ -carboxylat-verbrückte Fe(III)Fe(II)-Einheit^[4].



Als zweiter Vertreter sei hier die Katalase aufgeführt, die den Abbau von Wasserstoffperoxid katalysiert. Da dieses auf Grund seiner starken oxidierenden Wirkung in biologischen Systemen als Zellgift wirkt, ist für Organismen eine schnelle Entfernung notwendig. Dies geschieht durch eine Disproportionierungsreaktion ($2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightleftharpoons \text{O}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$).^[6] Neben hämbasierten Typen sind seit 1983 auch Mangankatalasen bekannt, die erstmals aus *Lactobacillus plantarum* isoliert wurden.^[7] Die Kristallstruktur dieses Enzyms aus dem Jahr 2001 ermöglichte einen genaueren Einblick in seine Wirkungsweise.^[8]

Das im Festkörper gefundene Enzymzentrum enthält zwei Mangan(III)ionen. Diese sind verbrückt durch zwei μ -Oxo- bzw. Hydroxogruppen und der μ -1,3-Carboxylatgruppe eines Glutamatrestes (siehe Abb. 1.2). Ein Netz von Wasserstoffbrücken, an denen auch ein peripherer Tyrosinrest beteiligt ist, stabilisiert den Metallkern des Enzyms.^[9]

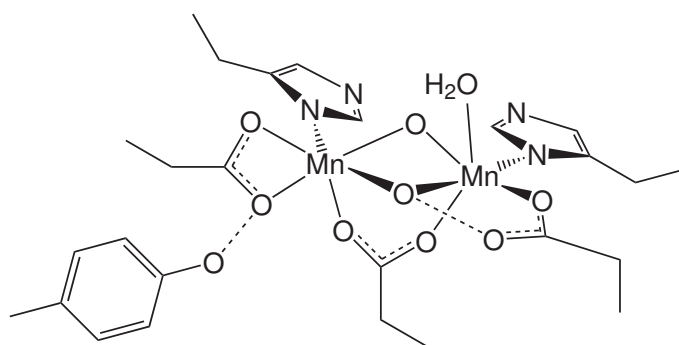


Abbildung 1.2: Aktives Zentrum der Katalase wie es aus *Lactobacillus plantarum* isoliert wurde.^[8]

Als letztes Beispiel dinuklearer Enzymzentren sei hier die Urease aufgeführt, die die Hydrolyse von Harnstoff katalysiert. Im aktiven Zentrum des Enzyms befinden sich zwei benachbarte Nickel(II)ionen^[10]. Dabei befindet sich ein Nickel(II)ion Ni1 in einer quadratisch pyramidalen $[\text{N}_2\text{O}_3]$ -Umgebung und das andere Ni2 in einer verzerrt oktaedrischen $[\text{N}_2\text{O}_4]$ -Koordinationsphäre. Beide Metallionen sind durch eine Hydroxidbrücke miteinander verbunden.^[11]

Ciurli et al. nehmen in ihrem 2007 veröffentlichten Mechanismus an, dass am Anfang des Katalysezykluses die Carbonylgruppe des Harnstoffs zunächst von Nickel(II)ion Ni1 fixiert wird. Die Aminogruppe des Harnstoffs tritt dabei mit dem anderen Nickel(II)ion Ni2 in Wechselwirkung, während die zweite Harnstoffaminogruppe durch Wasserstoffakzeptorgruppen des Proteins polarisiert wird. Durch eine Protonierung dieser Gruppe wird anschließend ein nucleophiler Angriff des verbrückenden Hydroxidions auf die Carbonylgruppe des Harnstoffs ermöglicht. Somit wird Ammoniak gebildet und ein instabiles Carbamat, welches sofort zu einem weiteren Äquivalent Ammoniak und Hydrogencarbonat hydrolysiert wird.



Enzyme können formal als Metallkomplexe mit sehr großen und genau definierten Liganden (die Proteinmatrix und Kofaktoren des Enzyms) betrachtet werden. Ein allgemeines Konzept der Bioanorganischen Chemie besteht darin, die Zentren von Enzymen in Modellkomplexen nachzubauen. Es sollte also möglich sein mit relativ kleinen einfachen organischen Molekülen Komplexe herzustellen, die die direkte Umgebung des Enzymzentrums widerspiegeln. Koordinationsverbindungen mit strukturell ähnlicher Umgebung wie in den Enzymen sollten dann auch vergleichbare spektroskopische Eigenschaften und Reaktivitäten zeigen.

Zweikernige Komplexe haben als Modelle binuklearer Enzymzentren schon seit geraumer Zeit besondere Bedeutung.^[12–14] Hierbei ist der Aufbau entsprechender Liganden eine große Herausforderung.^[15] So sind eine ganze Reihe vielfältiger Ligandsysteme etabliert worden, die zwei Metallionen mit definierter „enzymartiger“ Umgebung koordinieren. Es wird dabei zwischen zyklischen und offenkettigen Systemen unterschieden.^[16]

Offenkettige Ligandsysteme basieren oft auf einer verbrückenden zentralen meist aromatischen Einheit, an die zwei Seitenarme gekoppelt werden. Durch die Wahl der Seitenarme wird die Koordinationsumgebung der Metallionen vorgegeben.

Sehr oft werden als Zentralkomponente Phenolderivate verwendet. Diese ermöglichen eine Verbrückung beider Metallionen über eine Phenolatbrücke. Bekanntheit haben hier die Liganden von *Fenton et al.* erlangt.^[17] Diese ermöglichen in einigen Fällen auch eine unsymmetrische Enzymumgebung nachzuahmen (siehe Abb. 1.3).

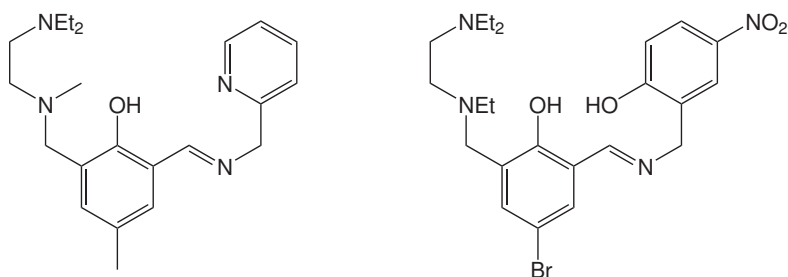


Abbildung 1.3: Zwei Liganden, die nach der Methode von *Fenton* hergestellt wurden^[17].

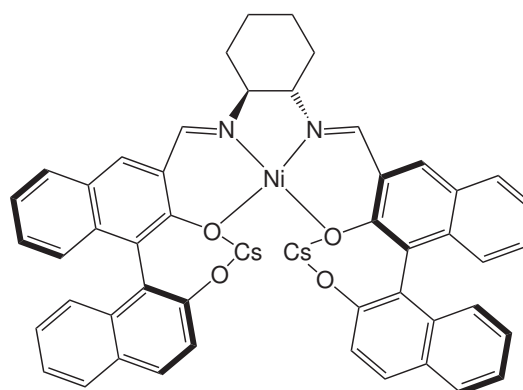


1.1.2 Mehrkernige Komplexe in der Katalyse

In den letzten Jahren zeichnet sich auch in der Katalysechemie ein Trend zu mehrkernigen Komplexen ab.^[18] Die Überlegung ist auch hier, in Anlehnung an die natürlichen Vorbilder kooperative Effekte zwischen mehreren Metallionen zu nutzen.^[19]

Der dreikernige $[\text{NiCs}_2]$ -Komplex von *Kozlowski et al.* ist ein Beispiel dafür (siehe Abb. 1.4).^[20] Dieser katalysiert die *Michael*-Addition von Benzylmalonat an Cyclohex-2-enon und erreicht dabei einen Enantiomerenüberschuss von 90%.^[21]

Abbildung 1.4: Strukturformel eines dreikernigen Komplexes, der als enantioselektiver Katalysator für *Michael*-Additionen verwendet wurde.^[20,21]



In Anlehnung an diverse Enzymzentren sind vor allem zweikernige Katalysatoren ins Zentrum des Interesses gerückt. Genannt seien hier die von *Trost et al.* hergestellten Zink(II)komplexe, die enantioselektive Aldolkondensationen katalysieren (siehe Abb. 1.5).^[22] Als Ligand wird ein *para*-Kresol, welches zwei chirale Pyrrolidinseitenarme trägt, verwendet. Der eigentliche Katalysator wird durch Zugabe von Diethylzink *in situ* hergestellt. Er ist in der Lage eine Vielzahl verschiedenster Substrate in Aldolreaktionen umzusetzen.^[22] Der Enantiomerenüberschuss beträgt dabei bis zu 99%.^[23,24]

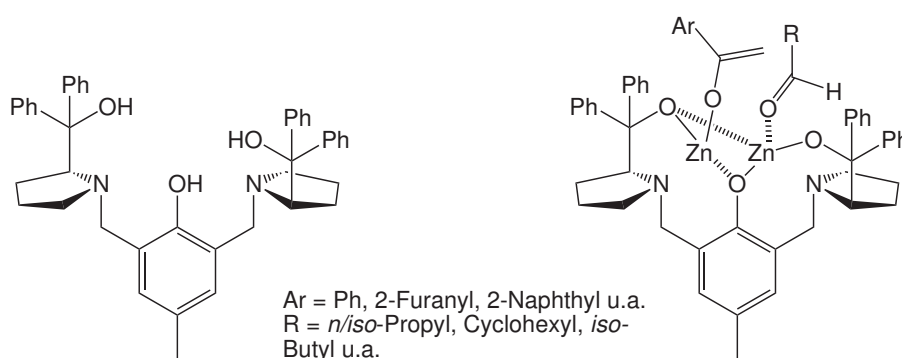


Abbildung 1.5: Ausgehend von dem chiralen Liganden (links) und Diethylzink wird eine zweikernige Koordinationsverbindung hergestellt. Der gewonnene Komplex katalysiert die Aldolkondensation, wobei eine Koordination der Metallzentren durch die Substratmoleküle angenommen wird (rechts).^[22]



Ausgehend von ihren Daten stellten *Trost et al.* einen Katalysemechanismus auf. Dabei wurde die Funktion der beiden benachbarten Zink(II)ionen so gedeutet, dass ein Zink(II)zentrum die Bildung des Enolats fördert und ein weiteres Zink(II)zentrum als *Lewis*-Säure fungiert, an die der Aldehyd koordiniert.^[25]

Ein weiteres sehr bekanntes Beispiel für die Bedeutung kooperativer Effekte in Katalysen ist die Hydroformylierung. In diesem industriell äußerst wichtigen Prozess werden Alkene mit Wasserstoff und Kohlenmonoxid zu Aldehyden umgesetzt. Früher wurden meist Kobalt- und später dann Rhodiumkomplexe eingesetzt. Stets handelte es sich jedoch um einkernige Koordinationsverbindungen, die Phosphinliganden trugen.

Es gelang *Stanley et al.* 1993 einen zweikernigen Rhodiumkomplex zu entwickeln, der konventionelle Katalysatoren sowohl bezüglich Geschwindigkeit als auch Regioselektivität übertrifft.^[26] Als Ausgangsstoff diente ein Tetraphosphinligand, welcher als racemisches Gemisch als auch in seiner *meso*-Form eingesetzt wurde (siehe Abb. 1.6).^[19] Der Komplex wurde durch Umsetzung des Liganden mit zwei Äquivalenten Rhodium(I)bis(norbornadien)tetrafluoroborat gewonnen. Es zeigte sich, dass der auf dem racemischen Liganden beruhende Komplex die Reaktionsgeschwindigkeit um ca. 40% gegenüber kommerziellen Rh/ PPh_3 -Katalysatoren steigerte. Gleichzeitig werden bevorzugt lineare Aldehyde gebildet, während der Anteil verzweigter Nebenprodukte zurückgeht.^[26] Die *meso*-Form zeigte hingegen nur sehr geringe Aktivität in Hydroformylierungsreaktionen.

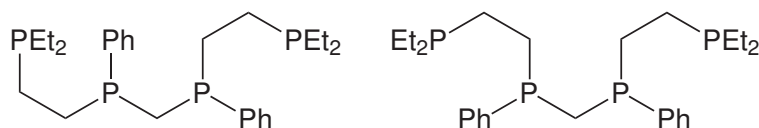


Abbildung 1.6: Der Phosphinligand für die Chelatisierung zweier Metallionen als racemische Mischung (links) und als *meso*-Form (rechts).^[19]

Um zu zeigen, dass diese Leistungssteigerung durch kooperative Effekte zwischen den Metallzentren hervorgerufen wird, wurden verschiedene Vergleichstest durchgeführt. In allen Fällen wurden Komplexe mit Liganden, die vergleichbare Donorsätze besitzen, herangezogen. Zum einen wurden mononukleare Katalysatoren und zum anderen zweikernige Rhodiumkomplexe verwendet. Letztere besaßen jedoch bedingt durch längere Brückeneinheiten erheblich größere Metall-Metall-Abstände, die eine kooperative Wechselwirkung verhindern. Keiner dieser Vergleichskatalysatoren konnte in Hydroformylierungsreaktionen vergleichbar gute Ergebnisse liefern, wie der eingangs beschriebene zweikernige Komplex.



Stanley *et al.* stellten mit den erhaltenen Informationen einen auch durch Computersimulationen unterstützten Katalysemechanismus auf (siehe Abb. 1.7). Im Wesentlichen ist der Katalysezyklus mit dem „klassischen“ Hydroformylierungsmechanismus identisch. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, die reduktive Eliminierung des Aldehyds, wird im Fall des zweikernigen Komplexes jedoch durch das benachbarte Rhodiumion unterstützt (siehe Abb. 1.7).

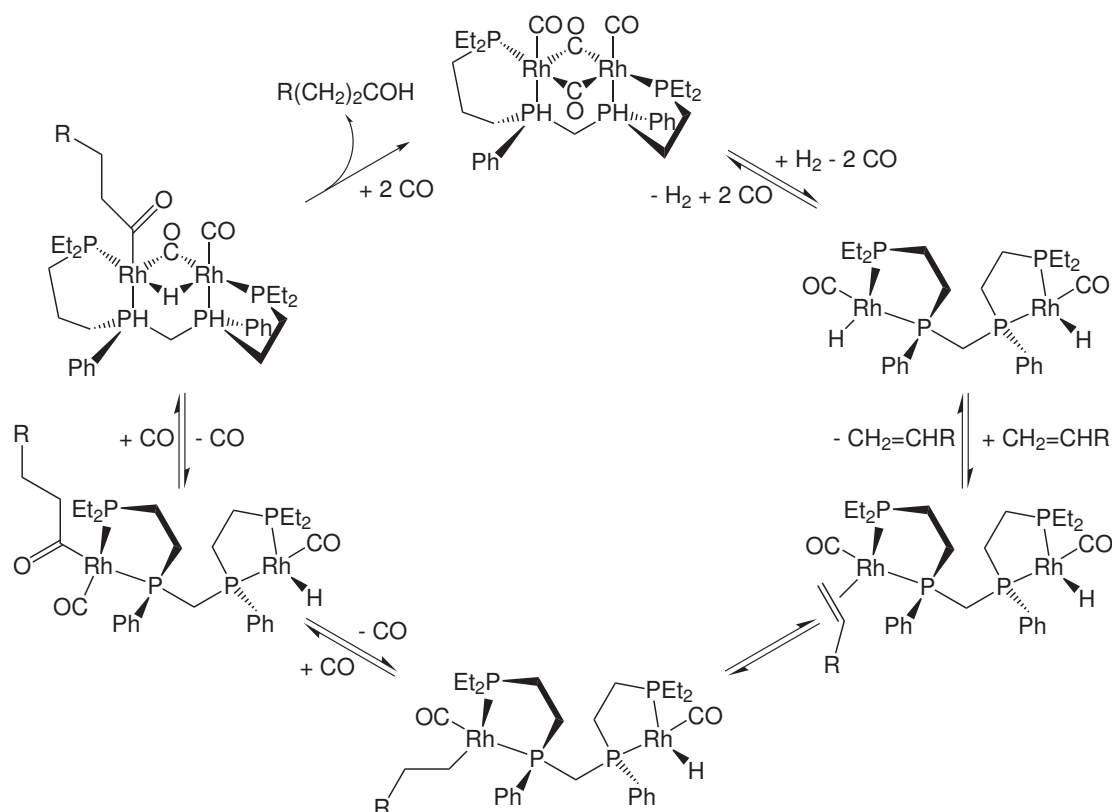
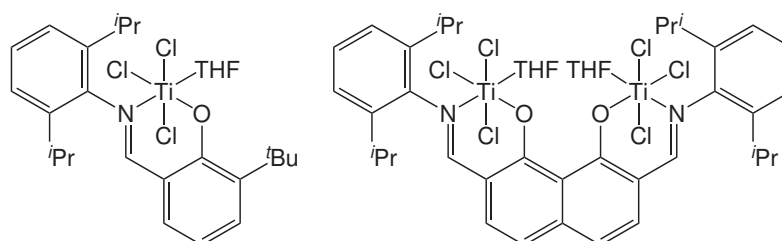


Abbildung 1.7: Vermuteter Mechanismus der Hydroformylierung durch zwei kooperierende Rhodiumzentren. [26]

Auch in *Ziegler-Natta*-Polymerisationen von Ethylen konnten durch Verwendung zweikerniger Katalysatoren deutliche Steigerungen der Polymerisationsaktivität erreicht werden. [27] Marks *et al.* verwendeten in ihren Katalysatorsystemen zunächst Metalle der Nebengruppe 4 (siehe Abb. 1.8) und konnten so die Polymerausbeute im Vergleich zu einkernigen Vergleichskatalysatoren teilweise mehr als verzehnfachen. [27]

Abbildung 1.8: Katalysatoren für die Ethylenpolymerisation. Der zweikernige Komplex erzielte dabei eine signifikant höhere Polymerausbeute als sein einkerniges Analogon. [27]



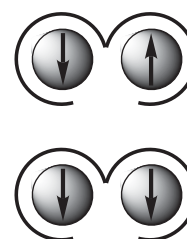


Die Überlegenheit zweikerniger Katalysatorkomplexe gegenüber einkernigen Verbindungen zeigt sich des Weiteren durch den Einbau von Copolymeren wie 1-Hexen.^[27] Die Modifizierung der Polymerkette durch Copolymere ist anwendungstechnisch sehr wichtig, um die späteren Materialeigenschaften zu steuern. Die einkernigen Vergleichskomplexe konnten dies nur in minimalem Umfang leisten, während im Falle zweikerniger Verbindungen bis zu 11% 1-Hexen eingebaut wurde.

Es konnte in den darauf folgenden Jahren gezeigt werden, dass es sich bei dem gezeigten System keineswegs um einen Einzelfall handelt. *Marks et al.* sowie andere Gruppen isolierten auf Basis anderer Metalle weitere zweikernige Komplexe und verglichen sie in der bereits beschriebenen Weise in Polymerisationen.^[28] Dabei konnten eine Vielzahl von unterschiedlichen Copolymeren zu beachtlichen Anteilen eingebaut werden.^[29] In allen untersuchten Fällen war die Polymerisationsaktivität höher als in den Tests der einkernigen Verbindungen.

Zweikernige Koordinationsverbindungen sind jedoch nicht nur von biomimetischem oder katalytischem Interesse, sondern auch auf Grund ihrer magnetischen Eigenschaften interessant. So werden für zwei benachbarte paramagnetische Zentren im Wesentlichen zwei Anordnungen ihrer Spinmomente unterschieden (siehe Abb. 1.9).^[30] Im Falle einer parallelen Anordnung spricht man von ferromagnetischen, bei gegensätzlichen Orientierungen von antiferromagnetischen Kopplungen. Welche der beiden Formen vorliegt, wird in einem sehr vereinfachten Konzept auf die Besetzung der „magnetischen“ (halbbesetzten) d-Orbitale zurückgeführt.^[30] Die Stärke der Kopplungen hängt hingegen von verschiedenen Faktoren ab. Sie wird im Allgemeinen von einer diamagnetischen Brücke vermittelt, die die Größe der Kopplungskonstante beeinflusst. Ein weiterer Faktor für die Kopplungsstärke ist der Orbitalüberlapp der magnetischen Orbitale mit denen des Vermittlers. Dieser Überlapp ist jedoch meist nicht ohne größeren Rechenaufwand zu ermitteln.

Abbildung 1.9: In einem Komplex mit zwei benachbarten paramagnetischen Metallionen wird meist entweder eine parallele (ferromagnetische) oder antiparallele (antiferromagnetische) Anordnung der Spinmomente gefunden.^[30]



Die gezeigten Beispiele illustrieren warum es ein sehr großes Interesse an zweikernigen Komplexen gibt. Entscheidend ist in allen Fällen, dass die Metallzentren in genau definierter Umgebung vorliegen und den richtigen Abstand zueinander haben. Um dies zu erreichen, ist das Design des Liganden entscheidend.



1.2 Pyrazol in der Koordinationschemie

1.2.1 Allgemeines

Pyrazol (Pz) und davon abgeleitete Verbindungen gehören zu den vielseitigsten Liganden in der Koordinationschemie.^[31] Im Folgenden werden die gängigen Syntheserouten, die erhaltenen Liganden und einige Komplexe beispielhaft beschrieben.

Viele einfache Pyrazolderivate sind kommerziell erhältlich oder können durch verschiedene Ringschlussreaktionen gewonnen werden.^[32] Die Triebkraft dieser Reaktionen ist vor allem die thermodynamische Stabilität des Pyrazolgrundkörpers. Dieser ist extrem stabil gegenüber Hydrolysereaktionen und thermischer Belastung.^[33]

Durch unterschiedliche Synthesewege gelingt die Einführung aromatischer und aliphatischer Substituenten an den Kohlenstoffatomen. Besonderes Interesse liegt dabei auf Substitutionen an C3 und C5, da somit die Umgebung der Stickstoffdonoren kontrolliert werden kann.

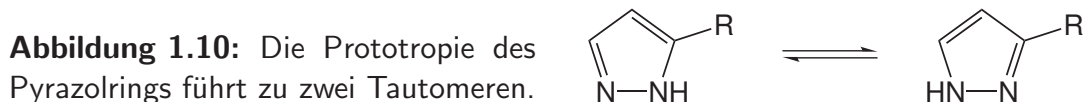
Eine Möglichkeit den Pyrazolring in den Ligandaufbau einzubeziehen ist seine Deprotonierung und Kopplung in S_n -Reaktionen.^[34] Besondere Bekanntheit haben auf diesem Gebiet die tripodalen „Skorpionatliganden“ erlangt bei denen jeweils zwei oder drei Pyrazolringe über eine einatomige Einheit wie z.B. eine CH- oder BH⁻-Gruppe verknüpft sind.^[35,36]

Pyrazol selbst ist in Wasser eine sehr schwache Base. Mit einem pK_{s1} -Wert von 2,5 (siehe Gl. 1.1) ist es eine etwas schwächere Base als Pyridin.^[37] Seine Acidität ist mit einem aliphatischen Alkohol vergleichbar, der pK_{s2} -Wert liegt bei 14,2 (siehe Gl. 1.2).^[37] Die Acidität wird durch Einführung von aromatischen oder aliphatischen Substituenten nur moderat beeinträchtigt, was sich in einer Änderung des pK_{s2} -Wertes um ± 2 Einheiten zeigt. Lediglich Substituenten mit sehr starkem $-I$ -Effekt wie Trifluormethylgruppen verändern die Acidität signifikant. Für 3,5-Bis(trifluormethyl)pyrazol wurde mit ca. 7,5 der bisher niedrigste pK_{s2} -Wert für ein substituiertes Pyrazol gefunden.^[38]



Durch Metallkoordinierung wird die Acidität des Pyrazolrings deutlich vergrößert. Für Komplexe des Typs $[\text{M}(\text{NH}_3)_5(\text{Hpz})]^{3+}$ mit stark *Lewis*-sauren Metallen wie Cr^{3+} , Co^{3+} , Ru^{3+} und Rh^{3+} werden pK_{s2} -Werte von 6,0 bis 6,7 gefunden.^[39–41] Die Erhöhung der Acidität ist erwartungsgemäß geringer, wenn Koliganden die positive Metallladung stärker stabilisieren. So liegt der pK_{s2} -Wert in cyanidhaltigen Komplexen $[\text{M}(\text{CN})_5(\text{Hpz})]^{2-}$ mit Metallen wie Fe^{3+} oder Co^{3+} lediglich ca. 3 Einheiten unter dem des nicht koordinierenden Pyrazols.^[39]

Pyrazole unterliegen einem tautomeren Gleichgewicht (siehe Abb. 1.10). Dieses besitzt eine Aktivierungsbarriere von ca. $60 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.^[42] Die Geschwindigkeit dieses Austausches ist abhängig vom Lösungsmittel und der Temperatur. Sie ist langsam genug, um mittels NMR-Experimenten verfolgt werden zu können.^[42,43] Dieser Austausch führt im ^{13}C -NMR-Spektrum oft zu einer Linienverbreiterung der Kohlenstoffsignale von C3 und C5. In einigen Fällen sind die Signale gar nicht mehr zu beobachten.



1.2.2 Synthesewege zu substituierten Pyrazolen

Neben einfachen Pyrazolderivaten sind auch viele 1,3-Diketone kommerziell erhältlich. Letztere können durch die Umsetzung mit Hydrazin zyklisiert werden. Weitere 1,3-Diketone können durch Kopplung eines Ketons mit einem Ester hergestellt werden (siehe Abb. 1.11).^[32,44] Auf diesem Weg können sowohl zwei gleiche als auch zwei verschiedene aliphatische bzw. aromatische Substituenten in Position drei und fünf eingeführt werden.^[45]

Um in Position vier substituierte Pyrazole zu erhalten, werden zweckmäßiger Weise 1,3-Diketone verwendet, die durch Villsmeierreaktion hergestellt wurden (siehe Abb. 1.11).^[46] Des Weiteren können Pyrazole verschiedener Substitutionsmuster auch durch 1,3-dipolare Cycloaddition von Diazoalkanen und Alkinen oder Alkenen aufgebaut werden.^[47,48]

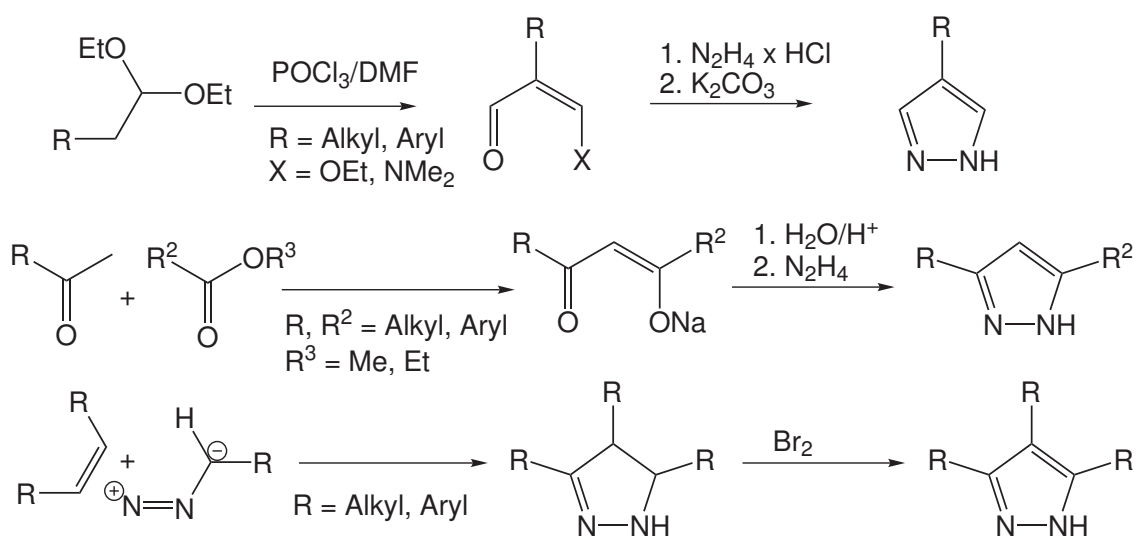


Abbildung 1.11: Herstellungsweise für Pyrazole mit verschiedenen Substitutionsmustern.



1.2.3 Koordinationsmuster des Pyrazolkörpers

Insgesamt sind bisher 22 verschiedene Koordinationsmöglichkeiten des Pyrazols bekannt (siehe Abb. 1.12).^[32] Es sind Komplexe beschrieben bei denen ein oder zwei Metallionen in κ^1 -Koordination von einem neutralen Pyrazol umgeben werden.^[49] Das Stickstoffproton bleibt in einigen Fällen auch bei einer Metallkoordination durch das Kohlenstoffatom C3 erhalten.^[50]

Im Regelfall ist der Pyrazolkörper jedoch am Ringstickstoff deprotoniert. Das somit erhaltene Pyrazolatium verfügt über zwei Stickstoffdonoren, die bis zu vier Metallionen koordinieren können (siehe Abb. 1.12). Darüber hinaus sind einige Komplexe bekannt, in denen die Metallkoordination durch die π -Elektronen erfolgen (siehe Abb. 1.12).^[51]

Für diese Arbeit ist insbesondere der verbrückende $\kappa^1:\kappa^1$ -Bindungsmodus von Interesse.

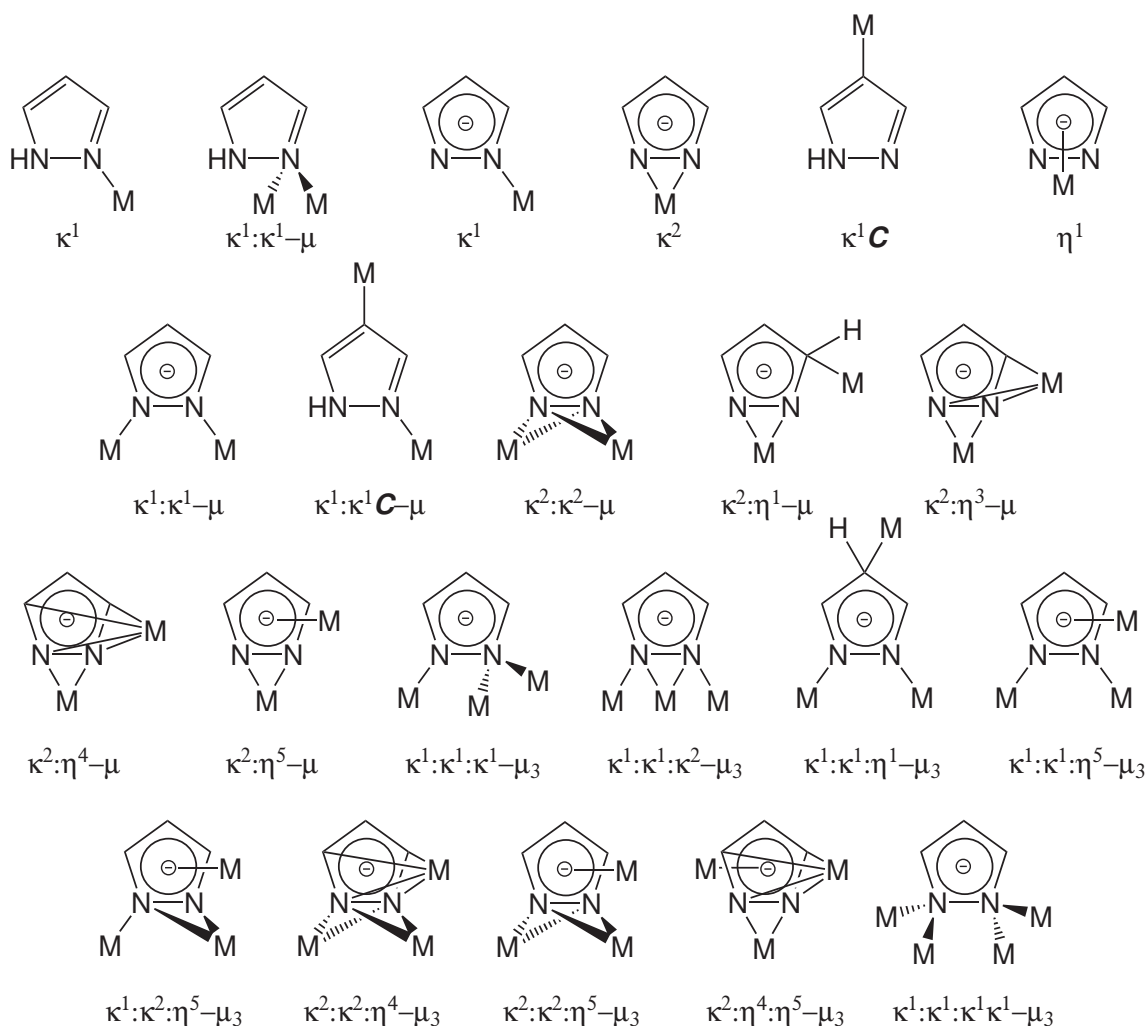


Abbildung 1.12: Alle bisher bekannten 22 Koordinationsmuster des Pyrazolrings im Überblick.^[32]