

Zink(II)-Komplexe des Ammonium-funktionalisierten 2,2'-Bipyridins [6,6'-{Me₂N(H)CH₂C≡C}₂bpy](ClO₄)₂ und des verwandten Liganden 6,6'-(CH₃CH₂CH₂C≡C)₂bpy

Endre Kövári und Roland Krämer*

Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Wilhelm-Klemm-Straße 8, D-48149 Münster, Germany

Eingegangen am 7. Juni 1994

Key Words: Zinc complexes / 2,2'-Bipyridine complexes / Phosphate ester hydrolysis

Zinc(II) Complexes of the Ammonium-Functionalized 2,2'-Bipyridine [6,6'-{Me₂N(H)CH₂C≡C}₂bpy](ClO₄)₂ and of the Related Ligand 6,6'-(CH₃CH₂CH₂C≡C)₂bpy

The 2,2'-bipyridine derivative 6,6'-(Me₂NCH₂C≡C)₂bpy (**1b**) was prepared by palladium-catalyzed C–C coupling reaction. Protonation of **1b** with HX yielded the ammonium salts [6,6'-{Me₂N(H)CH₂C≡C}₂bpy]X₂ (**2a**, X = NO₃⁻; **2b**, X = ClO₄⁻). **2a** was characterized by X-ray crystallography. The complexes (**1a**)ZnCl₂ (**3**) and [(H₂**1b**)ZnCl₂](ClO₄)₂ (**4**) were obtained by reaction of **2b** and the related ligand 6,6'-(CH₃CH₂CH₂C≡C)₂bpy (**1a**) with ZnCl₂. The crystal structure of **3** revealed a tetrahedral coordination of the metal ion

by two bipyridine nitrogens and two chloride ligands. Stability constants in acetonitrile/water (19:1) of the 1:1 zinc complexes of **1a** and **2a** were determined spectrophotometrically. Complexes of [H₂**1b**]²⁺ are of potential interest as model systems for metal-ammonium cooperativity in the active site of phosphodiesterase enzymes. In acetonitrile/water (19:1) the 1:1-species [(H₂**1b**)Zn] promotes the hydrolysis of bis(*p*-nitrophenyl) phosphate more efficiently than [(**1a**)Zn].

Viele Enzyme, deren biologische Funktion der Transfer von Acyl- oder Phosphorylgruppen ist, erreichen ihr hohes katalytisches Potential durch das perfekt abgestimmte Zusammenwirken von Metall-Ionen und funktionellen Gruppen im aktiven Zentrum. Modellstudien mit einfachen Metallkomplexen haben bereits wesentlich zum Verständnis der katalytischen Rolle von Metall-Ionen bei nucleophilen Substitutionsreaktionen an Carbonsäureestern, Amidn und Phosphatestern beigetragen^[1]. Relativ wenige biomimetische Studien haben sich jedoch bisher mit der Kooperation von Metallzentren und funktionellen organischen Gruppen bei der Aktivierung dieser Reaktionen befaßt.

Es ist naheliegend, für solche Untersuchungen Chelatliganden zu verwenden, an die eine funktionelle Gruppe so gebunden ist, daß sie einerseits im Komplex als katalytische Hilfsgruppe bei metallaktivierten Reaktionen wirken kann, andererseits aber nicht selbst an das Metall koordiniert und dadurch die für die Substratbindung notwendigen Koordinationsstellen blockiert. Busch et al. führten in diesem Zusammenhang den Begriff SPF-Liganden („ligands having strategically positioned functional groups“) ein^[2]. Breslow et al. konnten die Effizienz eines makrocyclischen Zink(II)-Komplexes, der die Esteraustauschreaktion eines Phosphodiesteres katalysiert, durch Funktionalisierung des Liganden mit einer basischen Imidazol-Gruppe um den Faktor 20 steigern^[3]. Ein bifunktionaler Mechanismus, der eine Lewis-saure Aktivierung des Phosphatesters durch das Metall und die gleichzeitige Erzeugung eines Alkoholat-Nucleophils durch die basische Gruppe beinhaltet, wurde vorgeschlagen. Die gleiche Arbeitsgruppe beschrieb auch eine

Carboxypeptidase-mimetische, bifunktionelle Amidhydrolyse unter Beteiligung eines Cobalt(III)-Zentrums und einer phenolischen OH-Gruppe^[4].

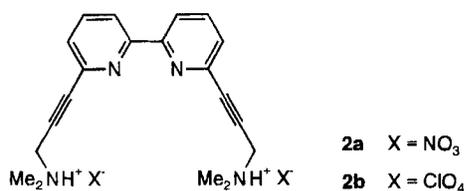
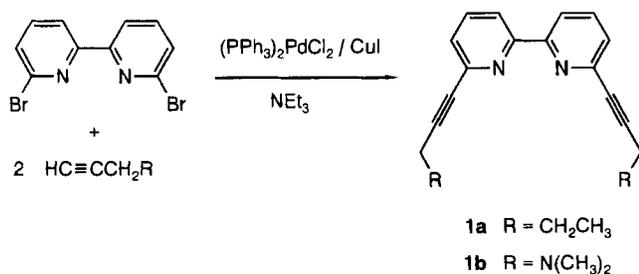
Unser Ziel ist die Modellierung eines enzymatischen Funktionsprinzips, das bestimmte Nucleasen benutzen, um eine effiziente Hydrolyse der Phosphodiester-Bindung von Nucleinsäuren zu erreichen. Für die Nuclease S1 aus *Aspergillus oryzae* wurde vorgeschlagen, daß die Phosphodiestergruppe im aktiven Zentrum durch simultane Wechselwirkung mit einem Zink(II)-Ion und einer Lysin-Ammonium-Gruppe [Lys-NH₃⁺-OP(OR)₂O-Zn²⁺] doppelt elektrostatisch aktiviert wird, wodurch ein nucleophiler Angriff am Phosphoratom erleichtert wird^[5].

In dieser Veröffentlichung beschreiben wir die Zinkkomplexe der 2,2'-Bipyridin-Derivate 6,6'-(CH₃CH₂CH₂C≡C)₂bpy (**1a**) und [6,6'-{Me₂N(H)CH₂C≡C}₂bpy](ClO₄)₂ (**2b**). Die Ammoniumgruppen des letzteren Liganden sind über C≡CCH₂-Spacer so an die chelatbildende Bipyridin-Einheit gebunden, daß der Komplex ein Phosphodiester-Substrat durch Koordination an das Metallzentrum und gleichzeitige Wasserstoffbrückenbindung zu einer [-N(H)Me₂]⁺-Gruppe aktivieren kann. Die Reaktivität der 1:1-Zinkkomplexe von **1a** und [6,6'-{Me₂N(H)CH₂C≡C}₂bpy]²⁺ bei der Hydrolyse von Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat wird verglichen.

Ergebnisse und Diskussion

Alkynyl-substituierte Pyridine und Bipyridine sind durch Palladium-katalysierte C–C-Kupplungsreaktion der Bromsubstituierten Heteroaromaten mit Alkinen leicht zugäng-

lich^[6,7]. Vor kurzem beschrieben wir die Synthese von 6,6'-(CH₃CH₂CH₂C≡C)₂bpy (**1a**) nach dieser Methode aus 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin und 1-Pentin^[8]. Mit Dimethylpropargylamin als Alkin Komponente erhielten wir das neue Bipyridin-Derivat 6,6'-(Me₂NCH₂C≡C)₂bpy (**1b**).



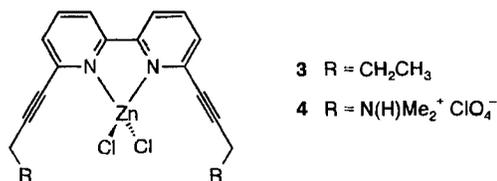
Die Infrarot-C≡C-Streckschwingung und die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Bipyridin-Ringprotonen von **1b** sind mit denen von **1a**^[8] und von anderen 6,6'-Bis(alkinyl)-substituierten 2,2'-Bipyridinen^[7a] vergleichbar.

Mit zwei Äquivalenten HNO₃ bzw. HClO₄ bildet **1b** die Ammoniumsalze [H₂**1b**](NO₃)₂ (**2a**) und [H₂**1b**](ClO₄)₂ (**2b**) mit protonierten aliphatischen Aminogruppen. **2a** und **2b** wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie und Mikroanalyse charakterisiert.

Durch Umsetzung von **1a** und **2b** mit Zink(II)-chlorid in Acetonitril erhält man die Chelatkomplexe (**1a**)ZnCl₂ (**3**) und [(H₂**1b**)ZnCl₂](ClO₄)₂ (**4**). In [D₆]Acetonitril ist die Koordination des Zink(II)-Ions an die Bipyridin-Einheit NMR-spektroskopisch an einer Tieffeldverschiebung der Signale für die aromatischen Protonen um maximal 0.43 ppm im Vergleich zu den freien Liganden erkennbar^[9]. Da im Spektrum von **4** ein breites NH-Signal für die [-N(H)Me₂]⁺-Gruppe erscheint, ist anzunehmen, daß die aliphatischen Aminogruppen nicht an der Koordination beteiligt sind. Eine drei- oder vierzählige Koordination von **1b** an ein einziges Metall-Ion ist sterisch nicht möglich, da die Aminogruppen durch die C≡CCH₂-Spacer auf Distanz zum Bipyridin-koordinierten Metall gehalten werden. Die ν(Zn-Cl)-Infrarot-Banden von **3** (342 und 335 cm⁻¹) und **4** (341 und 321 cm⁻¹) liegen bei ähnlichen Wellenzahlen wie die entsprechenden Banden von (bpy)ZnCl₂ (ca. 330 und 325 cm⁻¹)^[10]. Auf Basis der spektroskopischen Daten schlagen wir eine tetraedrische Koordination durch zwei Bipyridin-Stickstoffatome und zwei Chlorid-Ionen, die für **3** röntgenographisch nachgewiesen wurde, auch für Komplex **4** vor.

2a setzt sich aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in Acetonitril nicht mit ZnCl₂ um; aus methanolischer Lösung kann nur der freie Ligand isoliert werden. Einen dimeren Dichlo-

ropferte(II)-Komplex von **1a**, [(**1a**)Cu(μ-Cl)(Cl)]₂, haben wir vor kurzem beschrieben^[8].



Kristallstrukturanalysen von **2a** und **3**

Einkristalle von **2a** wurden aus Methanol/Ether erhalten. Die Verbindung kristallisiert in der Raumgruppe P2₁/n, das Molekül (Abb. 1) enthält ein kristallographisches Symmetriezentrum. Bindungslängen und -winkel der Bipyridin-Einheit und der Alkingruppen (C≡C-Abstand 116 pm) sind mit den entsprechenden Bindungsparametern von 6,6'-Bis(phenylethynyl)-2,2'-bipyridin vergleichbar^[7a]. Die Stickstoffatome der Pyridylringe sind voneinander weggedreht, so daß stereoelektronische Wechselwirkungen minimiert werden. Die protonierten aliphatischen Aminogruppen bilden Wasserstoffbrücken zu den Nitrat-Ionen aus [N2...O2 289.2 pm, N2-H(N2)-O2 151.5°].

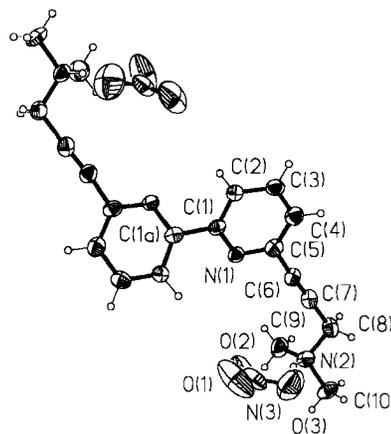


Abb. 1. Struktur von **2** im Kristall. Ausgewählte Bindungslängen [pm] und -winkel [°]: C5-C6 143.8(7), C6-C7 118.3(7), N2...O2 289.2(6); N1-C5-C6 117.0(4), C5-C6-C7 176.4(5), C6-C7-C8 177.4(5), N2-H(N2)-O2 151.5(6)

Komplex **3** wurde aus Acetonitril/Ether kristallisiert. Im Kristall werden zwei symmetrieunabhängige Moleküle gefunden (Abb. 2), die sich in ihren Bindungslängen und -winkeln nur geringfügig unterscheiden. Das Metallzentrum ist verzerrt tetraedrisch an zwei Bipyridin-Stickstoffatome und zwei Chlorid-Ionen koordiniert. Die Zn-N- und Zn-Cl-Bindungsabstände sowie der N-Zn-N-Winkel sind den entsprechenden Bindungsparametern von (bpy)ZnCl₂^[11] sehr ähnlich. Der Cl-Zn-Cl-Winkel von **3** (122.2 bzw. 121.2°) ist im Vergleich zu (bpy)ZnCl₂ (117.1°) etwas aufgeweitet.

Aus Aceton/Pentan kristallisiert **3** auch in einer monoklinen Modifikation, Raumgruppe P2₁/n. Eine vollständige Strukturverfeinerung war in diesem Fall nicht möglich, da die Alkylgruppen des Liganden nicht zufriedenstellend lokalisiert werden konnten. Einzelheiten zur Datensammlung,

Strukturlösung und -verfeinerung von **2** und **3** sind in Tab. 1 aufgeführt.

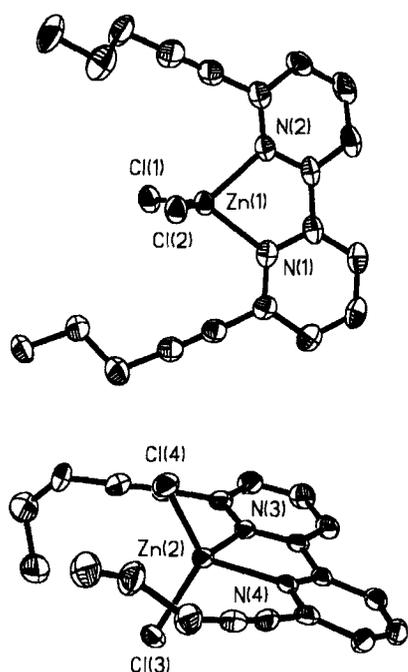


Abb. 2. Die beiden kristallographisch unabhängigen Moleküle von **3** aus verschiedenen Perspektiven. Ausgewählte Bindungslängen [pm] und -winkel [°]: Zn1–N1 208.7(4), Zn1–N2 210.3(4), Zn1–Cl1 219.9(2), Zn1–Cl2 220.6(2), N1–Zn1–N2 78.40(17), Cl1–Zn1–Cl2 122.19(6); Zn2–N3 208.9(4), Zn2–N4 209.4(4), Zn2–Cl3 221.6(2), Zn2–Cl4 219.7(2), N3–Zn2–N4 77.86(16), Cl3–Zn2–Cl4 121.16(6)

Spektrophotometrische Titrationen

Die Bildung der Zinkkomplexe von **1a** und **2a** in Acetonitril/H₂O (19:1) wurde durch spektrophotometrische Titration der Liganden mit ZnCl₂ im Wellenlängenbereich 240–400 nm verfolgt (Abb. 3). Die Metallkoordination führt zu einer bathochromen Verschiebung der langwelligen Bipyridin- π - π^* -Bande um ca. 35 nm und zu einer Bandenaufspaltung. Ähnliche UV-spektroskopische Beobachtungen wurden für das System bpy/[(bpy)Zn] in wässriger Lösung beschrieben^[12].

Die Titrations von **1a** und **2a** zeigen einen vergleichbaren Verlauf. Für die entstehenden 1:1-Spezies [(**1a**)Zn] und [(**2a**)Zn] werden jeweils fünf Absorptionsmaxima zwischen 240 und 400 nm gefunden, deren λ_{max} - und ϵ -Werte sich nur wenig unterscheiden. Eine quantitative Komplexbildung wird im Falle von **1a** nach Zugabe von ca. 10 Äquivalenten und im Falle von **2a** nach Zusatz von ca. 200 Äquivalenten ZnCl₂ erreicht. Das Absorptionsdiagramm für das System **1a**/ZnCl₂ (Abb. 4) zeigt den Anstieg der Absorption bei ausgewählten λ_{max} -Werten des Komplexes mit wachsender Menge an zugesetztem ZnCl₂.

Das Auftreten von 3 isosbestischen Punkten (Abb. 3) und die Kurvenverläufe im Absorptionsdiagramm (Abb. 4) deuten darauf hin, daß die Liganden im Verlauf der Titration glatt zu den 1:1-Komplexen umgesetzt werden. Auf der Grundlage dieses einfachen chemischen Modells wurden

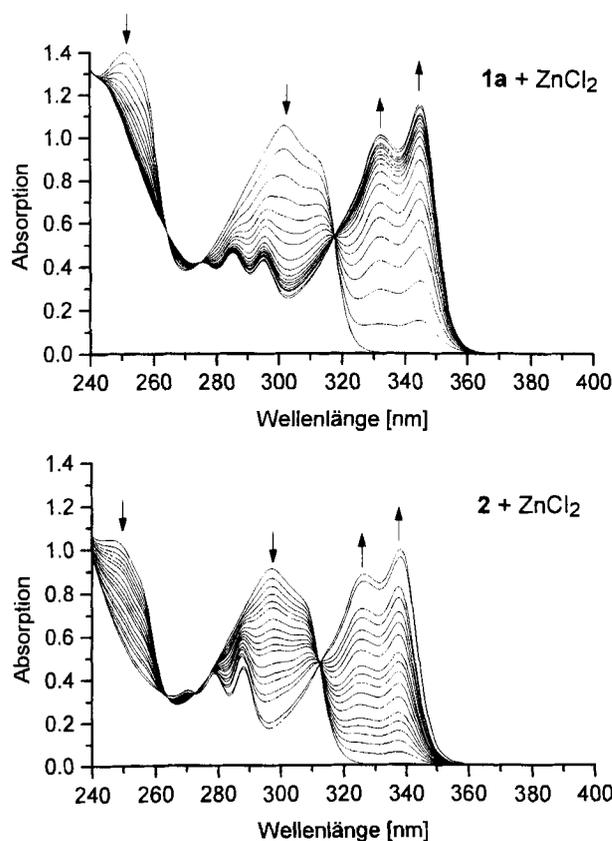


Abb. 3. Titration von **1a** und **2** mit ZnCl₂ in Acetonitril/Wasser (19:1, v/v). Bei hohen ZnCl₂-Konzentrationen (Zugabe von 50 und 200 Äquivalenten ZnCl₂ zu **2**) verlaufen die Titrationskurven nicht mehr exakt durch die isosbestischen Punkte bei 264 und 272 nm

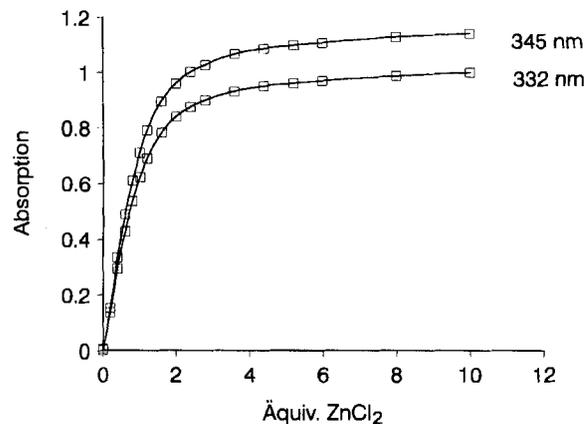


Abb. 4. Absorptionsdiagramm für die Titration von **1a** mit ZnCl₂ in Acetonitril/Wasser (19:1, v/v)

die Bildungskonstanten $K = 8.4 (\pm 1.1) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ für [(**1a**)Zn] und $K = 9.1 (\pm 0.8) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ für [(**H₂1b**)Zn] bei 20°C berechnet^[13]. Für die Komplexbildung von 2,2'-Bipyridin mit Zn²⁺ in Dimethylformamid bei 25°C wurden die stufenweisen Bildungskonstanten $K = 10^{3.95} \text{ M}^{-1}$ für [(bpy)Zn]²⁺, $K = 10^{3.12} \text{ M}^{-1}$ für [(bpy)₂Zn]²⁺ und $K = 10^{1.87} \text{ M}^{-1}$ für [(bpy)₃Zn]²⁺ ermittelt^[14]. In Gegenwart von Chlorid-Ionen werden 2:1- und 3:1-Spezies jedoch durch Bildung der ternären Komplexe [(bpy)ZnCl]⁺ und (bpy)ZnCl₂

zurückgedrängt^[14]. Sehr wahrscheinlich handelt es sich auch bei den oben mit [(L)Zn] (L = **1a**, **H₂1b**²⁺) bezeichneten Spezies um ternäre Komplexe der Zusammensetzung [(L)ZnCl]⁺ oder (L)ZnCl₂, während 2:1-Komplexe nur in vernachlässigbar geringer Konzentration entstehen. Die Bildung oktaedrischer 3:1-Komplexe ist aus sterischen Gründen sehr unwahrscheinlich. Die Stabilität der Zinkkomplexe von **1a** und **2a** hängt stark von der Zusammensetzung des CH₃CN/H₂O-Lösungsmittelgemischs ab. Während die Komplexe in reinem Acetonitril bei der Konzentration 5 · 10⁻⁵ M praktisch undissoziiert vorliegen, ist mit steigendem Wasseranteil eine zunehmende Dissoziation in freie Liganden und Metall-Ionen zu beobachten.

Hydrolyse von Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat (BNPP)

Es ist bekannt, daß Zinkkomplexe mehrzähliger N-Donorliganden, darunter auch [(bpy)Zn]²⁺^[15], aktivierte Phosphodiester hydrolytisch spalten^[3,16]. Die Lewis-saure Aktivierung des Substrats und die Gegenwart einer nucleophilen ZnOH-Spezies spielen dabei eine wichtige Rolle. Um festzustellen, ob die Ammonium-Funktionen im Liganden [(**H₂1b**)²⁺] einen Einfluß auf die metallaktivierte Phosphodiester-Hydrolyse haben, verglichen wir die Reaktivität der Zinkkomplexe von **2a**, **1a** und bpy gegenüber Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat (BNPP) in Acetonitril/Wasser (19:1) bei pH 4.80 und 25°C (Abb. 5). Die Reaktionslösungen enthielten 5 · 10⁻⁴ M Zn(NO₃)₂, den entsprechenden Liganden in unterschiedlichen Konzentrationen und einen Überschuß an BNPP. Die Spontanhydrolyse von BNPP in Abwesenheit von Zink-Ionen war unter diesen Bedingungen nicht nachweisbar.

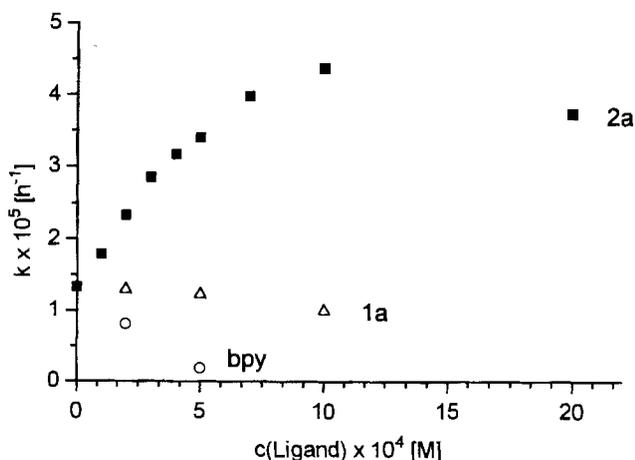


Abb. 5. Geschwindigkeitskonstanten pseudo-1. Ordnung (k) für die Hydrolyse von BNPP in Reaktionslösungen, die 5 · 10⁻⁴ M Zinknitrat und unterschiedliche Konzentrationen des Liganden **2a**, **1a** oder bpy in MeCN/H₂O (19:1) enthalten. Alle Punkte sind Mittelwerte von zwei unabhängigen Messungen, Reproduzierbarkeit <15%. $T = 25^\circ\text{C}$; $\text{pH} = 4.80 (\pm 0.07)$ (5 · 10⁻³ M 2,4,6-Trimethylpyridin-Puffer); $c(\text{BNPP}) = 3 \cdot 10^{-3}$ M; $I \approx 6 \cdot 10^{-3}$ M

Die Anfangsgeschwindigkeit der BNPP-Hydrolyse (<1% Umsatz) wurde durch photometrische Bestimmung des freigesetzten *p*-Nitrophenols verfolgt. Eine ³¹P-NMR-Produktanalyse ausgewählter Reaktionsansätze ergab, daß nur der Monoester *p*-Nitrophenylphosphat und kein freies Phos-

phat entsteht. Geschwindigkeitskonstanten pseudo-1. Ordnung wurden als Steigung der Geraden $d[\textit{p}\text{-Nitrophenol}]/[\text{BNPP}]_0 = k \cdot dt$ mit Standardabweichungen <8% erhalten. Die Geschwindigkeitskonstanten in Abb. 5 sind Mittelwerte von zwei Messungen (Reproduzierbarkeit <15%).

In Gegenwart von **2a** ist eine deutliche Steigerung der hydrolytischen Aktivität im Vergleich zur Zinknitrat-Lösung zu beobachten (Abb. 5). Dagegen nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmender Konzentration an bpy und **1a** ab. Offenbar werden die Zink-Ionen durch Koordination an diese Liganden deaktiviert; die Werte für **1a** liegen allerdings noch im Bereich der Meßgenauigkeit für die Zinknitrat-Lösung. Keinen Einfluß auf die Aktivität der Metallsalz-Lösung hat der Zusatz von Dimethylpropargylamin (10⁻³ M), das bei pH 4.80 protoniert vorliegt und einer einzelnen Ammoniumfunktion von [**H₂1b**]²⁺ entspricht. In Abwesenheit von Zinknitrat bewirkt **2a** in der Konzentration 10⁻³ M keine meßbare Hydrolyse von BNPP.

Die Konzentrationen der Zinkkomplexe von **2a** und **1a** können aufgrund der Eigenabsorption von BNPP nicht direkt aus dem UV-Spektrum der Reaktionslösung bestimmt werden, die Reaktivitäten sind also nur qualitativ vergleichbar. Um Anhaltspunkte über die Komplexbildung in der Reaktionslösung zu erhalten, ersetzten wir BNPP durch Diphenylphosphat, das bei Wellenlängen >300 nm praktisch nicht absorbiert^[17]. Die Bildung der Komplexe läßt sich dann im Verlaufe der Titration einer 5 · 10⁻⁴ M Zinknitrat-Lösung mit **2a** bzw. **1a** UV-spektroskopisch beobachten. Für Liganden-Konzentrationen <5 · 10⁻⁴ M kann die Komplexbildung durch ein 1:1-Modell mit den Stabilitätskonstanten $K = 1.35 (\pm 0.03) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ und $0.497 (\pm 0.005) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ für die Spezies [(**H₂1b**)Zn] bzw. [(**1a**)Zn] bei 25°C beschrieben werden^[18]. Es ist naheliegend, daß auch in den Reaktionslösungen für ein Ligand/Zn-Verhältnis < 1 neben freien Zink-Ionen ausschließlich die 1:1-Komplexe vorliegen.

Während die Hydrolyserate bis zu einem **2a**/Zn-Verhältnis von 2:1 kontinuierlich zunimmt, ist bei einem 4fachen Ligandenüberschuß eine deutliche Abnahme der Reaktivität zu beobachten (Abb. 5). Wahrscheinlich ist dies wie im Falle des Systems bpy/Zn^[15] auf die Bildung eines inaktiven 2:1-Komplexes der Zusammensetzung [(**H₂1b**)₂Zn] zurückzuführen.

Die im Vergleich zu [(**1a**)Zn] deutlich höhere Aktivität von [(**H₂1b**)Zn] könnte auf einem Zusammenwirken des Metall-Ions und der Ammoniumgruppen bei der Phosphat-ester-Hydrolyse beruhen. Eine Beteiligung der neutralen Aminogruppen an der Phosphat-ester-Spaltung^[19] ist wenig wahrscheinlich, da die pH-Titration von **2a** in Acetonitril/Wasser (19:1) einen $\text{p}K_s$ -Wert von 7.3 (± 0.3) für die Ammoniumgruppen ergab.

Experimenteller Teil

6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin^[7a], PdCl₂(PPh₃)₂^[7a] und **1a**^[8] wurden nach Literaturvorschrift synthetisiert. Wasserfreies CuCl₂ wurde durch 15stdg. Erhitzen von CuCl₂ · 2 H₂O bei 140°C im Ölpumpenvakuum dargestellt^[20]. Acetonitril (p.A.) wurde über eine kurze Säule mit frisch ausgeheiztem Aluminiumoxid (neutral, Aktivität

I) geschickt, bevor es für spektrophotometrische und kinetische Messungen verwendet wurde. 2,4,6-Trimethylpyridin-Puffer: die verwendete Stammlösung enthielt 0.50 M 2,4,6-Trimethylpyridin und 0.31 M HNO₃ in H₂O (pH 6.98). – IR: Perkin Elmer 683. – ¹H-NMR: Bruker WM 300, Restwasserstoff-Signale des deuterierten Lösungsmittels als interner Standard. – ³¹P-NMR: Bruker AC 200. – UV-Vis: Shimadzu UV-PC-3100. – MS: Varian MAT 312. – pH-Messung: Ingold U402-M3-S7 Mikro-Einstabmeßkette. – Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. – Mikroanalysen: Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster.

6,6'-Bis[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2,2'-bipyridin (**1b**): Eine Suspension von 500 mg (1.59 mmol) 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin in 15 ml Triethylamin (p.A.) wird entgast und mit Stickstoff gesättigt. Man gibt nacheinander 15 mg (21 µmol) (PPh₃)₂PdCl₂, 19 mg (10 µmol) CuI, 15 mg (57 µmol) Triphenylphosphan und 1.0 ml (9.3 mmol) Dimethylpropargylamin zu. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 60°C unter N₂ gerührt, wobei sich ein voluminöser, hellbrauner Niederschlag abscheidet. Das Triethylamin wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser (je 50 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase noch dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird über eine kurze Säule mit neutralem Aluminiumoxid (Standard) filtriert, um farbige Verunreinigungen abzutrennen. Anschließend engt man die Lösung ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel: Essigester/Methanol 1:1). **1b** wird als farbloser Pulver erhalten, Ausb. 326 mg (64%), Schmp. 106°C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2230 cm⁻¹ (C≡C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.38 (dd, *J* = 0.8/7.9 Hz, 2H, Bipy), 7.73 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, Bipy), 7.44 (dd, *J* = 0.8/7.9 Hz, 2H, Bipy), 3.52 (s, 4H, CH₂), 2.38 (s, 12H, CH₃). – MS (70 eV), *m/z*: 318 [M⁺]. – C₂₀H₂₂N₄ (318.4): ber. C 75.45, H 6.96, N 17.59; gef. C 74.85, H 6.92, N 17.05.

[H₂Ib](NO₃)₂ (**2a**): 24 mg (76 µmol) **1b** werden in möglichst wenig Methanol gelöst. Man gibt 2.0 Äquivalente 0.10 M methanolische HNO₃ (hergestellt aus konz. HNO₃ und Methanol) zu und fällt das Produkt durch Zugabe von ca. 30 ml Diethylether. Farblose Mikrokristalle. Ausb. 33 mg (98%), Schmp. >230°C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1390 cm⁻¹ (NO₃⁻); eine C≡C-Bande wird nicht beobachtet. – UV [Acetonitril/Wasser (19:1)]: λ_{\max} (lg ϵ) = 246 nm (4.340), 298 (4.270). – ¹H-NMR (D₂O): δ = 8.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Bipy), 8.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Bipy), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Bipy), 4.35 (s, 4H, CH₂), 3.07 (s, 12H, CH₃). – C₂₀H₂₄N₆O₆ (444.4): ber. C 54.05, H 5.44, N 18.90; gef. C 53.87, H 5.46, N 18.22.

[H₂Ib](ClO₄)₂ (**2b**): 100 mg (0.314 mmol) **1b** werden in möglichst wenig Methanol gelöst. Man gibt unter Rühren zunächst 2 Äquivalente 0.10 M methanolische HClO₄ und dann ca. 80 ml Ether zu. Das ausgefallene farblose Pulver wird abfiltriert und 5 h i. Vak. getrocknet. Im Gegensatz zu **2a** ist **2b** gut in Acetonitril löslich. Durch Überschichten einer Acetonitril-Lösung mit Ether kann **2b** auch kristallin in Form farbloser Tafeln erhalten werden. Ausb. (Pulver) 106 mg (65%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1116 cm⁻¹ (br., ClO₄⁻); eine C≡C-Bande wird nicht beobachtet. – ¹H-NMR ([D₃]Acetonitril): δ = 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Bipy), 7.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, Bipy), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Bipy), 4.10 (s, 4H, CH₂), 2.86 (s, 12H, CH₃), 2.6 (s, br., NH). – C₂₀H₂₄Cl₂N₄O₈ (519.3): ber. C 46.26, H 4.66, N 10.78; gef. C 46.23, H 4.63, N 10.57.

(**1a**)ZnCl₂ (**3**): Zu 12 mg (42 µmol) **1a** in 4 ml Acetonitril gibt man 5.7 mg (42 µmol) wasserfreies Zink(II)-chlorid. Die Lösung wird mit ca. 20 ml Ether überschichtet. Nach mehreren Tagen bil-

den sich farblose, säulenförmige Kristalle, die isoliert und getrocknet werden. Ausb. 14 mg (78%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2220 cm⁻¹ (C≡C), 342, 335 (sh) (Zn–Cl). – UV [5 · 10⁻⁵ M **1a** + 10 Äquivalente ZnCl₂ in Acetonitril/Wasser (19:1)]: λ_{\max} (lg ϵ) = 275 nm (3.926), 285 (3.975), 295 (3.953), 332 (4.287), 345 (4.345). – ¹H-NMR ([D₃]Acetonitril): δ = 8.26 (dd, *J* = 0.8/7.9 Hz, 2H, Bipy), 8.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, Bipy), 7.69 (dd, *J* = 0.8/7.9 Hz, 2H, Bipy), 2.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.68 (qt, *J* = 7.2 Hz, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH₃); aromatische Protonen des freien Liganden **1a**^[9] in [D₃]Acetonitril: δ = 8.27 (dd, *J* = 0.9/7.9 Hz, 2H, Bipy), 7.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, Bipy), 7.53 (dd, *J* = 0.9/7.9 Hz, 2H, Bipy). – C₂₀H₂₀Cl₂N₂Zn (424.7): ber. C 56.56, H 4.75, N 6.59; gef. C 55.70, H 4.77, N 7.03.

[(H₂Ib)ZnCl₂](ClO₄)₂ (**4**): Zu 15.4 mg (29.7 µmol) **2b** in 2 ml Acetonitril gibt man 700 µl (1.00 Äquivalente) einer 42.5 mM Stammlösung von ZnCl₂ in Acetonitril. Durch Zugabe von ca. 30 ml Ether wird **4** als farbloser Pulver gefällt, das abzentrifugiert und 8 h i. Vak. getrocknet wird. Durch Überschichten einer Acetonitril-Lösung mit Ether können blaßgelbe Kristalle von **4** gezüchtet werden, die jedoch stark verwachsen und für eine Kristallstrukturanalyse nicht geeignet sind. Ausb. (Pulver) 17 mg (87%). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2244 cm⁻¹ (C≡C), 1145, 1115, 1088 (ClO₄⁻), 341, 321 (Zn–Cl). – ¹H-NMR ([D₃]Acetonitril): δ = 8.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Bipy), 8.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, Bipy), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Bipy), 4.31 (s, 4H, CH₂), 3.06 (s, 12H, CH₃), 2.3 (s, br., NH). – UV [5 · 10⁻⁵ M **2b** + 200 Äquivalente ZnCl₂ in Acetonitril/Wasser (19:1)]: λ_{\max} (lg ϵ) = 275 nm (3.926), 285 (3.975), 295 (3.953), 332 (4.287), 345 (4.345). – C₂₀H₂₄Cl₄N₄O₈Zn (655.6): ber. C 36.64, H 3.69, N 8.54; gef. C 36.20, H 3.83, N 8.32.

Kristallstrukturanalysen: Einkristalle von **2** und **3** wurden durch Überschichten einer Lösung in Methanol (**2**) oder Acetonitril (**3**) (ca. 15 mg Substanz auf 5 ml Lösungsmittel) mit ca. 20 ml Ether erhalten. Tab. 1 enthält Details zur Datensammlung, Strukturlösung und -verfeinerung. Eine Strukturverfeinerung von **3** mit empirischer Absorptionskorrektur führte nicht zu einer Verbesserung des *R*-Wertes.

Spektrophotometrische Titration von **1a** und **2a** mit ZnCl₂: Eine Lösung des Liganden (5 · 10⁻⁵ M) in Acetonitril/Wasser (19:1, v/v) wurde bei 20°C mit einer Lösung von wasserfreiem ZnCl₂ (10⁻² M oder höher konzentriert) im gleichen Solvens titriert. Das thermodynamische Gleichgewicht stellt sich beim Mischen der Lösungen spontan ein. Die Titrationskurven wurden mit dem Programm UV-PC (Shimadzu) aufgezeichnet und sind auf den durch Zugabe der Metallsalzlösung entstehenden Volumenfehler korrigiert.

Messung von pH-Werten in Acetonitril/Wasser: Literaturempfehlungen zu Standard-Pufferlösungen für pH-Messungen in Acetonitril/Wasser-Gemischen sind unseres Wissens nur für Volumenverhältnisse <3:1 vorhanden^[25]. Die pH-Werte in Acetonitril/Wasser (19:1, v/v) wurden daher mit einer Glaselektrode gemessen, die mit wäßrigen Standardpuffern geeicht und anschließend ca. 0.5 h in einer 5 · 10⁻³ M Lösung des 2,4,6-Trimethylpyridin-Puffers in Acetonitril/Wasser (19:1) aufbewahrt wurde (pH 5.10), und sind nicht korrigiert. Auf diese Weise wurden reproduzierbare Resultate erhalten. Die Einstellung des pH-Werts in den Reaktions- und Titrationslösungen erfolgte durch Zugabe von frisch zubereiteter 5 · 10⁻³ M HNO₃ bzw. 5 · 10⁻³ M NaOH in MeCN/H₂O (19:1).

Hydrolyse von Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat (BNPP): Die Reaktionslösungen (10 ml) enthielten 3 · 10⁻³ M Natrium-bis(*p*-nitrophenyl)phosphat (Sigma, <0.05% freies *p*-Nitrophenol), 5 · 10⁻³ M 2,4,6-Trimethylpyridin-Puffer, den Liganden **2a**, **1a** oder 2,2'-Bipyridin in entsprechender Konzentration und 5 · 10⁻⁴ M

Tab. 1. Daten zu den Kristallstrukturanalysen^[21]

	2	3
Summenformel	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₆	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ Zn
Molmasse	444.44 g/mol	424.65 g/mol
Kristallsystem	orthorhombisch	triklin
Raumgruppe	Pbcn	P $\bar{1}$
a [pm]	2722.6(7)	814.5(3)
b [pm]	725.2(2)	1498.6(7)
c [pm]	1106.2(4)	1681.0(8)
α [°]		74.80(4)
β [°]		89.42(4)
γ [°]		85.69(3)
V [10 ⁶ pm ³]	2184.1(3)	1974.4(15)
Z	4	4
ρ (ber.) [g/cm ³]	1.349	1.429
Kristallgröße [mm]	0.12·0.2·0.05	0.1·0.18·0.22
Diffraktometer	Siemens P3 (Graphit-Monochromator)	
Wellenlänge	0.71073 Å (Mo-K α -Strahlung)	
Meßtemperatur [K]	293	170
Abtastmodus		ω -scan
Abtastbreite [°]		1.2
2 θ -Bereich [°]	4.0-54.0	4.2-48.2
hkl-Bereich	+h, +k, +l	+h, \pm k, \pm l
Gemessene Reflexe	2776	6671
Symmetrieunabhängige Reflexe	2397	6186
Beobachtete Reflexe mit I > 2 σ (I)	862	4585
μ (Mo-K α) [cm ⁻¹]	1.00	15.2
Strukturlösung	direkte Methoden	
Strukturverfeinerung	full matrix least squares	
Zur Verfeinerung benutzte Reflexe	862	6186
Verfeinerte Parameter	149	396
H-Atome	geometrisch positioniert mit festem U _{iso}	
R	0.0502 ^[a]	0.0496 ^[b]
R _w [I > 2 σ (I)]	0.0763 ^[a]	0.1195 ^[b]
Programme	SHELXS-86 ^[22] , SHELX-76 ^[23]	SHELXS-86, SHELXL-93 ^[24]
Restelektronen-Dichten [e · 10 ⁻⁶ pm ⁻³]	0.247 / -0.196	0.858 / -0.535

^[a] $R = \sum \| F_o - |F_c| \| / \sum |F_o|$; $R_w = [\sum w(F_o - F_c)^2 / \sum w(F_o)^2]^{1/2}$; $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + 0.014143 |F_o|^2]$; ^[b] $R = \sum \| F_o - |F_c| \| / \sum |F_o|$; $R_w = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}$; $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.065 P)^2 + 10.04 P]$ mit $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$.

Zn(NO₃)₂ · 6 H₂O in Acetonitril/Wasser (19:1). Der pH-Wert wurde auf 4.80 (± 0.03) eingestellt. Die Reaktionslösungen wurden in geschlossenen Glasgefäßen bei 25 (± 0.5)°C in einem Thermostaten aufbewahrt. Die *p*-Nitrophenol-Freisetzung wurde ca. 72 h verfolgt, indem im Abstand von 6–14 h 1 ml Reaktionslösung entnommen, durch Zugabe von 1.5 ml einer 5 · 10⁻⁴ M Lösung von Na₄EDTA · 2 H₂O (zur Maskierung der Zink-Ionen) in 0.05 M NaOH stark alkalisch gemacht und sofort einer Extinktionsmessung bei 400 nm unterzogen wurde. Eine alkalische Hydrolyse von BNPP in der Meßlösung ist auch nach 1 h nicht detektierbar. Unter diesen Bedingungen wird *p*-Nitrophenol quantitativ zu *p*-Nitrophenolat mit lg $\epsilon_{400} = 4.279$ in MeCN/H₂O (3:2) deprotoniert. Pro Reaktionslösung wurden mindestens 6 Extinktionsmessungen durchgeführt. In allen Fällen nahm die Extinktion bei 400 nm in guter Näherung (Korrelationskoeffizient > 0.992) linear mit der

Zeit zu. Bei Reaktionszeiten >72 h bildeten sich in einigen Lösungen Trübungen oder Niederschläge. Der pH-Wert blieb im Meßzeitraum auf 0.07 Einheiten konstant. Eine ³¹P-NMR-Produktanalyse wurde nach einer Reaktionszeit von 72 h mit zwei Ansätzen durchgeführt, die 5 · 10⁻⁴ M bzw. 10⁻³ M **2a** enthielten. Dazu wurden die Lösungen bei Raumtemp. zur Trockne eingedunstet, der Rückstand wurde in ca. 1 ml einer Lösung von 0.5 M NaOH und 5 · 10⁻³ M Na₄EDTA · 2 H₂O in Ethanol/Wasser (1:1) aufgenommen und sofort vermessen. Im Spektrum waren nur Signale für BNPP bei $\delta = -11.17$ und für *p*-Nitrophenylphosphat bei $\delta = 1.68$ (ext. Standard 85proz. H₃PO₄) zu sehen.

Spektrophotometrische Titration von Zn(NO₃)₂ mit 1a und 2a: Eine Lösung von Zn(NO₃)₂ · 6 H₂O (5 · 10⁻⁵ M), Natrium-diphenylphosphat (3 · 10⁻³ M) und 2,4,6-Trimethylpyridin-Puffer (5 · 10⁻³ M) in Acetonitril/Wasser (19:1, v/v) wird auf pH 4.80 eingestellt. Titriert wurde mit einer 2 · 10⁻² M Lösung von **1a** bzw. **2a** im gleichen Solvens.

Bestimmung des pK_s-Wertes von 2a in Acetonitril/Wasser (19:1): Eine Lösung von **2a** (2 · 10⁻⁴ M) in MeCN/H₂O (19:1) wurde mit frisch zubereiteter 5 · 10⁻³ M NaOH in MeCN/H₂O (19:1) bei Raumtemp. titriert. Die Änderung des pH-Werts in Abhängigkeit von den zugesetzten NaOH-Äquivalenten wurde bis ca. pH 9 verfolgt.

^[1] Neuere Übersichtsartikel: P. Hendry, A. M. Sargeson, *Progr. Inorg. Chem.* **1990**, *38*, 201; J. Chin, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 145; J. Suh, *ibid.* **1992**, *25*, 273; J. B. Vincent, M. W. Crowder, B. A. Averill, *Trends Biochem. Sci.* **1992**, *17*, 105.
^[2] R. Zhang, D. H. Busch, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4920.
^[3] R. Breslow, D. Berger, D.-L. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3686.
^[4] A. Schepartz, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1814.
^[5] H. Witzel, W. Berg, O. Creutzenberg, A. Karreh in *Zinc Enzymes* (Hrsg.: I. Bertini, C. Luchinat, W. Maret, M. Zeppezauer), Birkhäuser, Boston, **1986**, S. 295–306. Im aktiven Zentrum der Staphylokokken-Nuclease kooperieren ein Ca²⁺-Ion und zwei Arginin-Guanidinium-Gruppen bei der Phosphodiester-Hydrolyse: C. B. Anfinsen, *Science* **1973**, *181*, 223; F. A. Cotton, E. E. Hazen, Jr., M. J. Legg, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1979**, *76*, 2551.
^[6] C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Organomet. Chem.* **1963**, *28*, 2163; W. L. Collier, R. S. Macomber, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 216; D. E. Ames, D. Bull, C. Takundwa, *Synthesis* **1981**, 364.
^[7] ^[7a] J. R. Butler and C. Soucy-Breau, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1117. – ^[7b] V. Grosshenny, R. Ziessel, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 817. – ^[7c] P. D. Beer, O. Kocian, R. J. Mortimer, C. Ridgway, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 2629.
^[8] E. Kövári, R. Krämer, *Z. Naturforsch., Teil B*, im Druck.
^[9] Im Falle des unsubstituierten 2,2'-Bipyridins wurden ¹H-NMR-Tieffeldverschiebungen der aromatischen Protonen um 0.2–0.3 ppm infolge der Chelatkoordination an Zn²⁺ in D₂O-Lösung gemessen: P. R. Mitchell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 1079.
^[10] R. J. H. Clark, C. S. Williams, *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 350; G. E. Coates, D. Ridley, *J. Chem. Soc.* **1964**, 166.
^[11] M. A. Khan, D. G. Tuck, *Acta Crystallogr., Sect. C*, **1984**, *40*, 60.
^[12] K. Sone, P. Krumholz, H. Stammreich, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 777.
^[13] Die Stabilitätskonstanten wurden über die Gleichung $K = [LZn] / \{([L]_0 - [LZn]) \cdot ([Zn]_0 - [LZn])\}$ bestimmt ([LZn]: Konzentration des 1:1-Komplexes, ergibt sich direkt aus der Absorption bei 345 nm für [(**1a**)Zn] bzw. 338 nm für [(**H₂1b**)Zn]; die freien Liganden und ZnCl₂ absorbieren bei diesen Wellenlängen nicht. [L]₀: Gesamtkonzentration des Liganden, 5 · 10⁻⁵ M. [Zn]₀: Gesamtkonzentration an Zn²⁺-Ionen). $K = 8.4 (\pm 1.1) \cdot 10^5 M^{-1}$ für [(**1a**)Zn] und $K = 9.1 (\pm 0.8) \cdot 10^3 M^{-1}$ für [(**H₂1b**)Zn] sind Mittelwerte (mit Standardabweichung) von 15 bzw. 14 Titrationspunkten.
^[14] S. Ishiguro, L. Nagy, H. Ohtaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2865.

- [15] M. A. De Roesch, W. C. Trogler, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2409.
- [16] T. Koike, E. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8935; S. Hikichi, M. Tanaka, Y. Moro-oka, N. Kitajima, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 814; M. Ruf, K. Weis, H. Vahrenkamp, *ibid.* **1994**, 135.
- [17] Unter Berücksichtigung der Akzeptorwirkung der Nitrogruppen ist zu erwarten, daß Diphenylphosphat eine etwas höhere Affinität zu Zink(II) hat als BNPP. Die Zn^{2+} -Affinitäten der Monoester-Dianionen Phenylphosphat und *p*-Nitrophenylphosphat in wäßriger Lösung unterscheiden sich nur geringfügig (S. S. Massoud, H. Sigel, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1447).
- [18] Die Auswertung der Titrationsdaten bezieht sich auf den Konzentrationsbereich $0.2 \cdot 10^{-4} \text{ M} < [L]_0 < 5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$. Stabilitätskonstanten wurden berechnet wie oben beschrieben^[13] unter Verwendung von $\lg \varepsilon_{330} = 4.301$ und (ab $[2a]_0 > 1.5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$) $\lg \varepsilon_{352} = 3.744$ für $[(H_21b)Zn]$ sowie von $\lg \varepsilon_{348} = 4.342$ für $[(1a)Zn]$. $K = 1.35 (\pm 0.03) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ für $[(H_21b)Zn]$ und $K = 0.497 (\pm 0.005) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ für $[(1a)Zn]$ sind Mittelwerte (mit Standardabweichung) von jeweils 10 Titrationspunkten.
- [19] M. Komiyama, K. Yoshinari, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1880.
- [20] H. W. Foote, P. T. Walden, *J. Am. Chem. Soc.* **1911**, *33*, 1032.
- [21] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturbestimmung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummern CSD-400942 (für **2**) und CSD-400943 (für **3**), der Autorennamen und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [22] G. M. Sheldrick, *SHELXS-86, Program for Crystal Structure Solution*, Universität Göttingen, **1986**.
- [23] G. M. Sheldrick, *SHELX-76, Program for Crystal Structure Determinations*, University of Cambridge, **1976**.
- [24] G. M. Sheldrick, *SHELXL-93, Program for the Refinement of Crystal Structures*, Universität Göttingen, **1993**.
- [25] S. Rondinini, P. R. Mussini, T. Mussini, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 1549.

[220/94]