

Rationales Design molekularer Werte für Anionen durch Feinabstimmung energetischer Einflüsse**

Manal Haj-Zaroubi, Norbert W. Mitzel und Franz P. Schmidtchen*

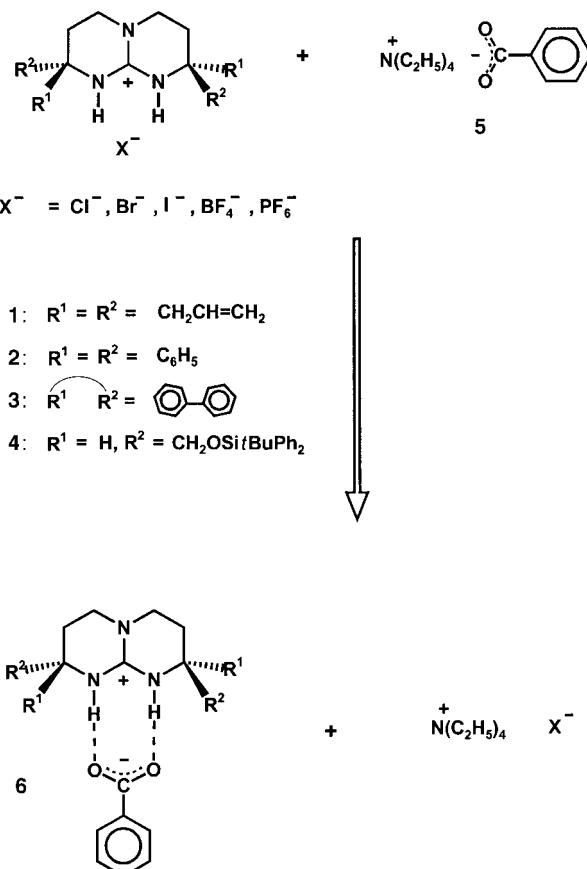
Seit über einhundert Jahren dient Emil Fischers Schlüssel-Schloss-Metapher^[1] als Basiskonzept für die Beschreibung molekularer Erkennungsprozesse. Der Grundgedanke dabei ist, dass die gegenseitige geometrische Passform zweier supramolekularer Bindungspartner ihre thermodynamische Affinität zueinander bestimmt.^[2] Auf der Grundlage dieses Prinzips haben sich Generationen von Synthesechemikern bemüht, die Struktur molekularer Werte einem potentiellen Gast anzupassen, wobei die Gibbs-Energie der Komplexbildung ΔG° bzw. die Gleichgewichtskonstante für die Assoziation K_{Ass} als Richtlinie herangezogen wurden. Vielfach erfüllte dieser Ansatz jedoch nicht die Erwartungen, sodass das Modell als mäßig erfolgreich eingestuft werden muss. Vor diesem Hintergrund beschreiben wir hier einen experimentellen Ansatz zur Bewertung der Energetik eines einfachen Wirt-Gast-Systems, mit dem Ziel, verlässlichere Leitlinien für den molekularen Erkennungsprozess zu entwickeln.

Das Versagen des Schlüssel-Schloss-Modells bei der allgemeinen Beschreibung von Wirt-Gast-Wechselwirkungen lässt sich auf den ursprünglichen Ansatz zurückführen, bei dem ausschließlich die enthalpische Wechselwirkung der beiden Wechselwirkungspartner betrachtet wird, während entropische sowie Solvatationsbeiträge unberücksichtigt bleiben. Gerade letztere tragen aber zur Enthalpie-Entropie-Kompensation bei, die bei schwachen Wechselwirkungen in Lösung immer zu berücksichtigen ist.^[3, 4] Der enthalpische Energiegewinn bei der Bindung von Wirt und Gast kann dabei durch einen entgegengesetzt wirkenden Entropiebeitrag zunichte gemacht werden. Als Folge davon kann die Gibbs-Assoziationsenergie $\Delta G_{\text{Ass}}^\circ$, zusammengesetzt aus enthalpischen und entropischen Beiträgen ($\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$), sehr klein werden.

Die Verknüpfung der Strukturvariation in maßgeschneiderten Wirt-Gast-Systemen mit der experimentellen Energetik gelingt mit der isothermalen Titrationskalorimetrie (ITC). Die Methode ermöglicht die Ermittlung der entsprechenden thermodynamischen Zustandsfunktionen und der Stöchiometrie der Wirt-Gast-Komplexbildung aus nur einem Experiment.^[5] Da die kalorimetrische Messung den Gesamtwärmef-

effekt aller ablaufenden Reaktionen erfasst und für die Interpretation der Messungen die Zerlegung des Gesamteffekts in die Teilbeiträge der Einzelreaktionen notwendig ist, muss das System möglichst einfach gewählt werden. In einer Trendanalyse durch Messungen an strukturell verwandten Verbindungen sollte es gelingen, die Struktur-Affinitäts-Korrelationen aufzufinden und das Risiko von Fehlinterpretationen zu minimieren.

Die Assoziatbildung bicyclischer Guanidinium-Kationen (z.B. **1**) mit Carboxylat-Anionen **5** liefert eine passende Referenzreaktion (Schema 1). Die Reaktion folgt streng



Schema 1. Übersicht über die Assoziatbildung aus **1–4-X-** und **5**.

einer 1:1-Stöchiometrie und wurde durch zahlreiche Untersuchungen in Lösung und im Festzustand charakterisiert.^[6] Das zugrunde liegende Strukturmotiv tritt in Protein-Substrat-Komplexen häufig auf.^[7] Wie Kristallstrukturanalysen der $2\text{-C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ - und **1**- CF_3COO^- -Komplexe zeigen, liegt eine nahezu planare Kation-Anion-Anordnung vor, die durch zwei parallele Wasserstoffbrücken gestützt wird (Abbildung 1).

Zweifellos hängt die Bildung des strukturierten Ionenpaares **6** von der konkurrierenden Solvatation ab. Besonders geeignet sind daher Lösungsmittel, die aufgrund ihrer hohen Dielektrizitätskonstante ϵ die unspezifische Ionenpaarbildung verhindern, aber keine Wasserstoffbrücken bilden können. Diese Überlegungen und die ausgezeichnete Löslichkeit von **5** machten wasserfreies Acetonitril ($\epsilon = 36$) schließlich

[*] Prof. Dr. F. P. Schmidtchen, M.S. M. Haj-Zaroubi

Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität München
85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-14698

E-mail: Schmidtchen@ch.tum.de
Priv.-Doz. Dr. N. W. Mitzel
Institut für Anorganische Chemie
Technische Universität München
85747 Garching (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Projekt Schm 369/16-1,2) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF-Projekt 13N7130/9) gefördert.

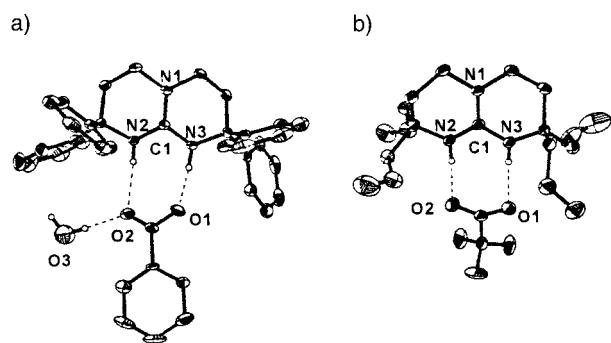


Abbildung 1. Struktur im Kristall von $\text{2-C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ (a) und $\text{1-CF}_3\text{COO}^-$ (b).^[11] Ausgewählte Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$] für a) N2-O2 2.88, N3-O1 2.70, O2-O3 2.77. Die Orientierung des Benzoat-Ions wurde mit einem Doppelbesetzungsmodell verfeinert: Diederwinkel N1,N2,N3/O1,O2,C2: Position 1 mit 75% Besetzung = 29.4°; Position 2 mit 25% Besetzung = 59.0°.

zum Lösungsmittel der Wahl. Eine typische ITC-Auftragung ist in Abbildung 2 für die Titration von **3** mit **5** in Acetonitril bei 30 °C gezeigt. Die Integration der Wärmepulse für jeden Titrationsschritt in Abbildung 2 a liefert eine Titrationskurve

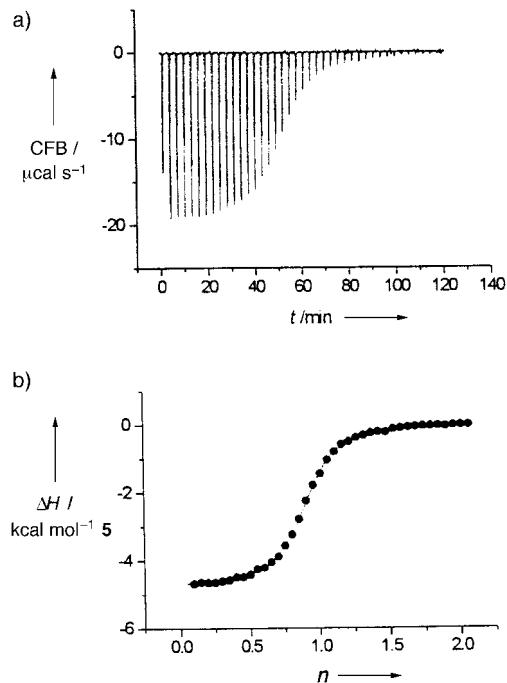


Abbildung 2. ITC-Auftragung für die Titration von 3-PF_6^- (0.91 mM) mit **5** (22.57 mM) in Acetonitril bei 30 °C. CFB = Regelleistung (cell feedback current).

Tabelle 1. Thermodynamische Zustandsfunktionen, Bindungsaaffinitäten und experimentelle Stöchiometriekoeffizienten für die Reaktion von **1-X⁻** mit **5** in Acetonitril bei 30 °C.^[a]

	Cl ⁻	Br ⁻	I ⁻	BF ₄ ⁻	PF ₆ ⁻
ΔH° [kcal]	-2.93 ± 0.05	-4.13 ± 0.02	-4.52 ± 0.02	-4.58 ± 0.01	-5.21 ± 0.01
ΔG° [kcal]	-6.35 ± 0.05	-7.03 ± 0.05	-7.55 ± 0.05	-7.78 ± 0.02	-7.73 ± 0.03
ΔS° [e.u.]	$+11.3 \pm 0.3$	$+9.5 \pm 0.2$	$+10.0 \pm 0.2$	$+10.6 \pm 0.1$	$+8.3 \pm 0.1$
$T\Delta S^\circ$ [kcal]	$+3.42$	$+2.89$	$+3.03$	$+3.20$	$+2.52$
$K_{\text{Ass.}}$ [M^{-1}]	38000	118000	280000	414000	380000
n	1.16	1.07	1.05	1.09	1.00

[a] Aus ITC-Messungen; Fehlergrenzen aus Kurvenanpassung.

(Abbildung 2b), aus der sich die molare Enthalpie ΔH° aus der Stufenhöhe und die Gibbs-Energie ΔG° aus der Steigung am Wendepunkt ergibt. Den Stöchiometriekoeffizienten n erhält man als unabhängigen Parameter aus dem Kurvenangleich, und die molare Entropie ΔS° lässt sich mit der Gibbs-Helmholtz-Gleichung berechnen.

Bei Verwendung geladener abiotischer Wirkstoffe ist es unvermeidlich, dass der Gast mit den Gegenionen konkurriert. Obwohl sich diese Störungen durch Wahl der Reaktionsbedingungen auf ein Minimum reduzieren lassen, wurde ihr Einfluss gelegentlich zwar festgestellt,^[8] jedoch selten quantifiziert. Die kalorimetrische Bestimmung der Assoziationsbildung von **1** mit **5** ergab eine überraschend stark ausgeprägte Abhängigkeit vom Gegenion (Tabelle 1). Die Wirt-Gast-Affinität ändert sich abhängig vom verwendeten Anion um eine Größenordnung, wobei die größeren Anionen, die weniger zur Bildung von Wasserstoffbrücken neigen, die höheren $K_{\text{Ass.}}$ -Werte aufweisen. Der Anioneneinfluss ist in dem dipolaren Lösungsmittel Acetonitril auch bei submillimolaren Konzentrationen festzustellen. Die Abhängigkeit von der Ladungsdichte weist auf eine unspezifische Ionenausbildung hin. In allen Fällen beobachtet man positive Entropiebeiträge, was mit dem ursprünglichen Schlüssel-Schlüssel-Modell unvereinbar ist.^[2] Die Assoziation zweier Bindungspartner zu einem Komplex muss oberflächlich betrachtet aufgrund des Verlustes von Translations- und Rotationsfreiheitsgraden zu einer negativen Reaktionsentropie führen.^[3] Die tatsächlich beobachtete, positive Entropie ist das Ergebnis der Freisetzung von Lösungsmittelmolekülen und Gegenionen an den Bindungsstellen. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, trägt der Entropiterm $T\Delta S^\circ$ signifikant zur Gibbs-Energie bei (bei Cl⁻ als Gegenion ist er betragsmäßig sogar größer als der Enthalpieterm) und darf daher keinesfalls vernachlässigt werden. Auch hier führt die Enthalpie-Entropie-Kompensation dazu, dass die großen Unterschiede in den Reaktionsenthalpien ΔH° in den Gibbs-Energien nicht zum Ausdruck kommen.

Den Daten ist außerdem zu entnehmen, dass die Tendenz zur Ionenausbildung des Guanidiniumwirtes mit der Serie von Gegenionen abgestuft ist. Das Wirt-Cl⁻-System bildet offenbar den stabilsten Komplex und liefert daher beim Ersatz von Cl⁻ durch C₆H₅COO⁻ die am wenigsten negative Reaktionsenthalpie. Das PF₆⁻-System, bei dem nur eine sehr schwache Wechselwirkung zwischen Wirt und Anion vorliegen dürfte, weist dementsprechend die negativste Reaktionsenthalpie auf. Wir haben jedoch keinen Beleg dafür, dass **1**-PF₆⁻ vollständig dissoziiert ist oder dass ein weiterer Prozess, die Wechselwirkung zwischen dem bei der C₆H₅COO⁻-

Assoziation freigesetzten Gegenion und dem $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_4^+$ -Ion, zu einer signifikanten Störung der Trendanalyse führt. Tatsächlich sind Tetraalkylammoniumsalze in Acetonitril als starke Elektrolyte charakterisiert worden;^[9] Ionenpaarbindung mit diesen Kationen sollte daher die Abstufung innerhalb der Anionenreihe verstärken.

Das Ziel unserer Studien zur molekularen Erkennung ist, die Bindungsaffinität zum Gast über das Wirtdesign zu beeinflussen. Dazu wählten wir ein Ensemble von Guanidiniumiodiden aus (**1–4**), die alle auf ähnliche Weise mit **5** reagieren,^[10] sodass die Komplexstruktur in allen Fällen ähnlich ist. Unterschiede ergeben sich lediglich aus der unterschiedlichen Sterik der Substituenten in der Nähe der Bindungsstelle, die aber die generelle Bindungsweise des Benzoats nicht beeinflusst. Die Situation ähnelt der ortsgesrichteten Mutagenese bei biologischen Rezeptoren, bei der einzelne Aminosäurereste in der Substratbindungsstasche ausgetauscht werden, mit dem Ziel, das Affinitätsprofil abzufragen oder zu modifizieren. Anders als das biologische Vorbild ist unser künstliches Wirt-Gast-System nicht auf die begrenzte Auswahl an natürlichen Aminosäuren beschränkt.

Die in Tabelle 2 zusammengefassten Ergebnisse aus den ITC-Messungen zeigen einen klaren Trend, demzufolge die Solvatation eine entscheidende Rolle spielt – selbst in einem typischen organischen Lösungsmittel wie Acetonitril. Man beobachtet eine deutliche Variation der Gibbs-Assoziationsenergie ΔG° mit dem Substitutionsmuster des Wirts. Die Unterschiede treten sowohl in den Enthalpie- als auch in den Entropiewerten zu Tage. Die kleineren ΔS° -Werte für die Aren-substituierten Substrate **2** und **3** weisen darauf hin, dass bei der Assoziatbildung weniger Solvensmoleküle als bei **1** und **4** freigesetzt werden. Aufgrund der großen Entfernung des gebundenen Benzoatmoleküls von den Substituenten an den α -Positionen der Wirte (siehe Abbildung 1 für die Strukturen im Kristall) erscheint ein direkter Einfluss des Gastes auf die interne Beweglichkeit des Wirts ausgeschlossen. Daher ist die Annahme plausibel, dass die Bindungsstelle bei **2** und **3** schlechter solvatisiert und der Energieaufwand zur Desolvatation beim Eintritt des Gastes geringer ist, was zu einer negativeren Assoziationsenthalpie führt. Aus dem gleichen Grund ist auch die Energetik der Assoziatbildung mit **1** und **4** ähnlich. Die vier schlanken Substituenten in **1** führen offensichtlich zu einem ähnlichen Solvationsgrad wie die beiden sperrigen Reste in **4**.

Die Solvationseffekte sollten außerdem von einem Feldeffekt begleitet sein, der die Dielektrizitätskonstante in der unmittelbaren Umgebung der geladenen Guanidiniumfunktion erniedrigt und damit die Coulomb-Anziehung zwischen

dem Guanidinium-Kation und dem Gast-Anion verstärkt. **3** beispielsweise zeigt eine nahezu identische Änderung der Solvation wie **2** (abzulesen an den ΔS° -Werten), liefert jedoch einen wesentlich größeren enthalpischen Beitrag. Dies hängt mit der vermutlich größeren Starrheit von **3** zusammen, die die Reorientierung der Solvensmoleküle zu einer energetisch günstigen Anordnung bei der Komplexbildung behindert.

Auch ein Vergleich der Daten für **1** und **2** liefert ein gutes Beispiel dafür, wie nützlich die Zerlegung von ΔG° in den Enthalpie- und den Entropieterm ist. Betrachtet man ausschließlich die Affinitätskonstanten K_{Ass} , so müsste man **1** als „besseren“ Wirt einstufen als **2**. Die meisten Studien zur molekularen Erkennung zielen allerdings darauf ab, eine bessere strukturelle Definition der nichtkovalenten Komplexe zu erhalten, weil dies letztlich die Basis ist für experimentelle Fortschritte bei der Bindungsselektivität oder der Selbstorganisation. Was die präzise Strukturierung anbelangt, ist **2** aufgrund der stärkeren enthalpischen Wechselwirkungen ein „besseres“ Substrat als **1**. Dieser Fall liefert damit ein gewichtiges Argument, die Assoziationsenthalpie statt der bislang fast ausschließlich verwendeten Gibbs-Energie als Bewertungsmaßstab für die Eignung von Substraten für die molekulare Erkennung heranzuziehen.

Eingegangen am 14. Mai 2001,
veränderte Fassung am 18. September 2001 [Z17092]

- [1] a) E. Fischer, *Chem. Ber.* **1894**, *27*, 2985–2993; b) F. W. Lichtenhaller, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2456–2467; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2363–2374.
- [2] Die Metapher bezieht sich im Original auf den Fall, dass zwei Wechselwirkungspartner aufgrund ihrer starren geometrischen Passform selektiviert werden („rigid body docking“). Wesentlich später wurden auch die komplementäre Ausstattung mit funktionellen Gruppen und die Präorganisation in dieses Bild miteinbezogen, was erheblich zum Verständnis der molekularen Erkennung besonders in schwach polaren Lösungsmitteln beitrug. Erkennungsprozesse in starker polaren Lösungsmitteln, besonders in Wasser, sind dagegen bis heute weitgehend unverstanden. Um Verwechslungen zu vermeiden, verwenden wir hier die Metapher in ihrem ursprünglichen Sinn.
- [3] a) J. D. Dunitz, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 709–712; b) E. Grunwald, C. Steel, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5687–5692; c) D. H. Williams, M. S. Westwell, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 57–63.
- [4] E. Gallicchio, M. M. Kubo, R. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4526–4527; siehe auch O. Exner, *Chem. Commun.* **2000**, 1655–1656.
- [5] a) I. Jelesarov, H. R. Bosshard, *J. Mol. Recognit.* **1999**, *12*, 3–18; b) A. Cooper, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 557–563.
- [6] a) G. Müller, J. Riede, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1574–1575; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1516–1518; b) A. Gleich, F. P. Schmidtchen, P. Mikulcik, G. Müller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 55–57; c) M. Berger, F. P. Schmidtchen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9986–9993.
- [7] Bei vielen biologischen Rezeptoren findet man Guanidinium-Carboxylat-Wechselwirkungen. Für einige jüngere Beispiele siehe: a) M. M. Islam, H. Hayashi, H. Mizuguchi, H. Kagamiyama, *Biochemistry* **2000**, *39*, 15418–15428; b) G. Archontis, T. Simonson, D. Moras, M. Karplus, *J. Mol. Biol.* **1998**, *275*, 823–846; c) W. D. Morgan, B. Birdsall, P. M. Nieto, A. R. Gargaro, J. Feeney, *Biochemistry* **1999**, *38*, 2127–2134.
- [8] D. M. Kneeland, K. Ariga, V. M. Lynch, C. Y. Huang, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10042–10055; b) V. Böhmer, A. Dalla Cort, L. Mandolini, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1900–1902.
- [9] J. Barthel, M. Kleebauer, *J. Solution Chem.* **1991**, *20*, 977–993.
- [10] Die Herstellung der Guanidiniumsalze folgte bewährten Strategien, siehe: a) F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2775–2782; b) A.

Tabelle 2. Energetik der Wirt-Gast-Bindung von **1–4**- I^- mit **5** in Acetonitril bei 30 °C.^[a]

	1	2	3	4
ΔH° [kcal]	-4.52 ± 0.02	-5.18 ± 0.02	-6.03 ± 0.03	-4.40 ± 0.02
ΔG° [kcal]	-7.55 ± 0.05	-6.99 ± 0.04	-8.00 ± 0.04	-7.35 ± 0.04
ΔS° [e.u.]	$+10.0 \pm 0.2$	$+6.0 \pm 0.2$	$+6.5 \pm 0.2$	$+9.8 \pm 0.3$
$T\Delta S^\circ$ [kcal]	$+3.03$	$+1.81$	$+1.97$	$+2.95$
K_{Ass} [M^{-1}]	280 000	111 000	592 000	203 000
n	1.05	1.01	1.06	0.90

[a] Aus ITC-Messungen.

Gleich, F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 907–915; c) F. P. Schmidtchen, H. Oswald, A. Schummer, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 539–543.

[11] Kristallstrukturanalysen: Die Daten für **1**-CF₃COO⁻ und **2**-C₆H₅COO⁻ wurden auf einem Nonius-DIP-2020-Diffraktometer bei 143(2) K mit Graphit-gefilterter MoK_α-Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) aufgenommen. Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden gelöst und nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen *F*² verfeinert (G. Sheldrick, SHELXS-97, Universität Göttingen, **1997**). **1**-CF₃COO⁻ (C₂₁H₃₀F₃N₃O₂): *M*_r = 413.48, monoklin, Raumgruppe C2/c, *a* = 26.1220(3), *b* = 11.5845(2), *c* = 24.8791(3) Å, $\beta = 117.8239(6)^\circ$, *V* = 6658.25(16) Å³, *Z* = 12, $\rho_{\text{ber.}} = 1.237 \text{ g cm}^{-3}$, *F*(000) = 2640, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.097 \text{ mm}^{-1}$. Insgesamt wurden 144785 Reflexe im Bereich $7 \leq 2\theta \leq 53^\circ$ gemessen, davon waren 6785 unabhängig (*R*_{int} = 0.038); *R*-Indizes (Ende): *R*₁ = 0.1144 ($I > 2\sigma(I)$), *wR*₂ = 0.3096 (alle Daten); max./min. Restelektronendichte 1.97/–0.73 e Å⁻³. **2**-C₆H₅COO⁻ (C₃₈H₃₇N₃O₃): *M*_r = 583.71, monoklin, Raumgruppe P2₁/c, *a* = 10.9899(3), *b* = 16.4570(4), *c* = 16.9609(4) Å, $\beta = 97.0971(13)^\circ$, *V* = 3044.06(13) Å³, *Z* = 4, $\rho_{\text{ber.}} = 1.274 \text{ g cm}^{-3}$, *F*(000) = 1240, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.081 \text{ mm}^{-1}$. Insgesamt wurden 91531 Reflexe im Bereich $3.4 \leq \theta \leq 55.2^\circ$ gemessen, davon waren 6989 unabhängig (*R*_{int} = 0.081); *R*-Indizes (Ende): *R*₁ = 0.061 ($I > 2\sigma(I)$), *wR*₂ = 0.1369 (alle Daten); max./min. Restelektronendichte 0.25/–0.40 e Å⁻³. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-163362 (**1**-CF₃COO⁻) und CCDC-163363 (**2**-C₆H₅COO⁻) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Charakterisierung reaktiver Zwischenstufen durch diffusionsaufgelöste NMR-Spektroskopie (DOSY): eine Momentaufnahme der Reaktion von ¹³CO₂ mit [Cp₂Zr(Cl)H]^{**}

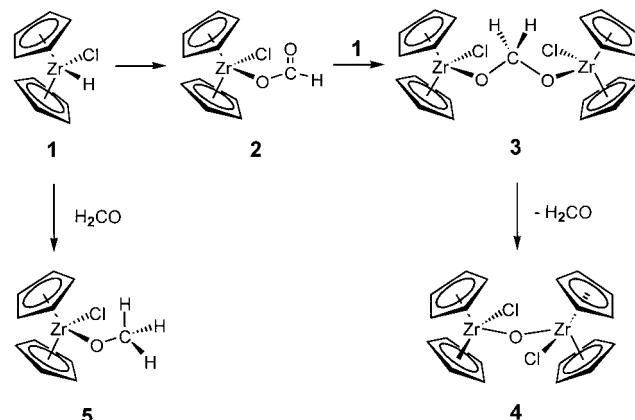
Nils E. Schlörer, Eurico J. Cabrita und Stefan Berger*

Professor Anton Rieker zum 70. Geburtstag gewidmet

In Fällen, in denen eine strukturelle Charakterisierung von in situ erzeugten Reagentien oder im Reaktionsverlauf auftretenden Zwischenstufen mit konventionellen Methoden Probleme bereitet, existiert mit der DOSY-NMR-Spektroskopie (DOSY = diffusion ordered spectroscopy) eine wertvolle Methode, um weitere Informationen zu erhalten.^[1] Bisher fanden gepulste Feldgradienten(PFG)-Spin-Echo-NMR-Experimente vor allem auf organisch- und pharmazeutisch-chemischem Gebiet beim Studium von Aggregations- und Bindungsphänomenen zunehmende Verbreitung.^[1d, 2] In

jüngster Zeit erfuhr das traditionelle Diffusionsexperiment jedoch mit Einführung der DOSY-NMR-Spektroskopie eine bemerkenswerte Modernisierung:^[3] Dadurch, dass hierbei die Ergebnisse als „2D-Spektrum“ präsentiert werden, indem entlang einer Achse die chemische Verschiebung, entlang der anderen die Diffusion aufgetragen werden, wird die Übersichtlichkeit auch komplizierterer Gemische wesentlich erhöht und die Auswertung erleichtert. Die verblüffende Ähnlichkeit sowohl des Konzepts als auch der Präsentation führte dazu, dass die DOSY-NMR-Spektroskopie als „NMR-Chromatographie“ bezeichnet wird. Obwohl sich diese Technik auch für die metallorganische und anorganische Chemie in Lösung als außerordentlich nützlich erweisen könnte, ist dieser Anwendung bisher jedoch nur wenig Beachtung geschenkt worden.^[4] Mit dieser Arbeit soll der Nutzen der DOSY-NMR-Spektroskopie durch eine neue Anwendung demonstriert werden.

Die DOSY-NMR-Spektroskopie konnte im Rahmen dieser Untersuchung erstmals erfolgreich zur Bestimmung der Molekularität eines Intermediates bei der Reaktion von [Cp₂Zr(Cl)H] **1** mit CO₂ eingesetzt werden (Schema 1). Es



Schema 1. Die untersuchte Reaktion von [Cp₂Zr(Cl)H] **1** mit CO₂.

gelang uns vor kurzem, den seit der Entdeckung der Reaktion postulierten Mechanismus durch NMR-spektroskopische Verfolgung des Reaktionsverlaufs bei tiefer Temperatur nachzuweisen.^[5, 6] Sowohl der durch Insertion eines Moleküls CO₂ in die Zr-H-Bindung des Hydrids gebildete Formiatokomplex **2** als auch der anschließend durch Reaktion mit einem weiteren Äquivalent **1** entstehende zweikernige Diolatokomplex **3** konnten erstmals in situ beobachtet werden. Der Formiatokomplex **2** wurde schon in einer früheren Arbeit auf anderem Wege hergestellt,^[7] der äußerst instabile Diolatokomplex **3** wurde zuvor nur postuliert. Bisher scheiterten allerdings alle unsere Versuche, diese nur ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch fassbare Spezies durch andere strukturanalytische Methoden weiter zu charakterisieren oder sie gar für eine Bestimmung der Kristallstruktur durch Röntgenstrukturanalyse zu isolieren. Nachdem es nicht möglich war, spektroskopisch exakt zu beweisen, dass das beobachtete Intermediat ein zweikerniger Zirconiumkomplex ist, versuchten wir, zusätzliche Hinweise auf die Strureigenschaften dieser

[*] Prof. Dr. S. Berger, Dr. N. E. Schlörer, Dr. E. J. Cabrita
Institut für Analytische Chemie
Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)
Fax: (+49) 341-97-36115
E-mail: stberger@rz.uni-leipzig.de

[**] E.J.C. dankt der FCT, Portugal (PRAXIS XXI/BPD/220447/99), für ein Postdoktorandenstipendium.