

Die Preisträger des Berichtsjahres 2007

(Die Preisträgervorträge wurden in einer öffentlichen Sitzung am 1. Februar 2008 gehalten.)

Der **Chemie-Preis 2007** wurde Herrn Kay Severin, Lausanne/Schweiz, in Anerkennung seiner bedeutenden wissenschaftlichen Arbeiten auf dem Gebiet der Organometallsynthese und -katalyse verliehen.

Von Katalysatoren zu Sensoren – neue Anwendungen von metallorganischen Verbindungen

KAY SEVERIN

Metallorganische Chemie

Die metallorganische Chemie beschäftigt sich mit molekularen Verbindungen, die mindestens eine direkte Verknüpfung zwischen einem Metallatom und einem Kohlenstoffatom aufweisen. Einige wenige Beispiele für metallorganische Verbindungen waren bereits im 17. und im 18. Jahrhundert bekannt, aber eine eingehende Untersuchung begann erst im 20. Jahrhundert. Pionierarbeiten leistete Victor Grignard, ein französischer Chemiker, der sich mit magnesiumorganischen Verbindungen beschäftigte und dafür im Jahr 1912 den Nobelpreis bekommen hat. Die nach dem Entdecker benannten Grignard-Verbindungen werden auch heute noch viel in der organischen Synthese verwendet [1].

Der entscheidende Durchbruch gelang der metallorganischen Chemie in den 50er und den 60er Jahren. Es konnte gezeigt werden, dass metallorganische Verbindungen ganz außergewöhnliche Strukturen aufweisen können und vielfach auch eine sehr spezielle Reaktivität zeigen. Als repräsentatives



Kay Severin, Professor für Chemie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Lausanne / Schweiz, Träger des Chemie-Preises 2007

Beispiel sei hier das 1951 entdeckte Ferrocen genannt, das aufgrund seiner Struktur auch als Sandwich-Verbindung bezeichnet wird. Der Münchener Chemiker Ernst Otto Fischer und der englische Forscher Geoffrey Wilkinson haben in diesen Jahren besonders spektakuläre Arbeiten publiziert, die 1973 mit einem Nobelpreis ausgezeichnet wurden.

Die bislang letzte schwedische Würdigung für metallorganische Chemie fand im Jahr 2005 statt, als Yves Chauvin, Richard R. Schrock und Robert H. Grubbs für ihre Arbeiten über Metathese-Katalysatoren ausgezeichnet wurden. Diese Katalysatoren werden beispielsweise für die Synthese von pharmakologisch interessanten Verbindungen genutzt [2].

Die Entwicklung von Katalysatoren ist seit den 70er Jahren eines der zentralen Themen in der metallorganischen Chemie. Zunehmend werden aber auch neue Anwendungsgebiete erschlossen, wie ich unter anderem anhand der Arbeiten meiner Gruppe zeigen möchte. Insgesamt ist die metallorganische Chemie ein äußerst lebendiges Forschungsgebiet, und die zahlreichen Journale, Bücher und Konferenzen zu diesem Thema belegen dies.

Metallorganische Rezeptoren und Sensoren für das Psychopharmakon Lithium

Einfache Lithiumsalze wie Lithiumcarbonat gehören seit ihrer Zulassung im Jahr 1970 zu den meistgenutzten Medikamenten zur Behandlung von manischer Depression [3]. Neuere Studien weisen darauf hin, dass Lithium auch bei anderen Krankheiten wie Alzheimer oder Schizophrenie von Hilfe sein könnte [4]. Erstaunlicherweise ist immer noch unklar, wie Lithium eigentlich wirkt. Ein zentrales Problem für Untersuchungen in diesem Kontext ist die Schwierigkeit, Lithiumionen selektiv in einem biologischen Umfeld zu detektieren. Dies liegt zum einen daran, dass Lithiumionen in einem wässrigen Milieu aufgrund der hohen Hydratationsenthalpie prinzipiell nur sehr schwierig zu komplexieren sind, zum anderen aber daran, dass Natrium- und Lithiumionen chemisch und physikalisch einander sehr ähnlich sind. In biologischen Systemen hat man zudem einen etwa hundertfachen Überschuss von Natriumionen, so dass die selektive Detektion von Lithium eine sehr gute Differenzierung erfordert.

Im Jahr 2001 haben wir eine Verbindung entdeckt, die eine außergewöhnlich hohe Affinität für Lithiumionen aufweist [5]. Dabei handelt es sich um einen Ruthenium-Komplex, bei dem drei (Cymol)Ru(II)-Fragmente über deprotonierte Dihydroxypyridin-Liganden verbrückt sind. Diese erste Generation unterschied zwar nur sehr schlecht zwischen Lithium- und Natriumionen, aber durch chemische Modifikationen konnten wir

dies verbessern. Unsere Rezeptoren der zweiten Generation waren in der Lage, hochselektiv Lithiumchlorid aus Wasser in eine Chloroformlösung zu extrahieren, und das sogar in der Gegenwart eines hohen Überschusses anderer Alkali- und Erdalkalimetallsalze [6]. Durch Einführung von polaren Seitenketten konnten wir schließlich Rezeptoren der dritten Generation erhalten, die Lithiumionen in Wasser komplexieren können [7]. Diese wasserlöslichen Rezeptoren zeigen eine nahezu perfekte Selektivität für das kleine Lithiumion; Natriumionen werden nur sehr schlecht gebunden. Die unterschiedliche Stabilität des freien und des komplexierten Rezeptors konnte genutzt werden, um einen Sensor für Lithiumionen zu konstruieren. Bei Zugabe von Eisenchlorid beobachtet man in Abwesenheit von Lithium eine sofortige Farbänderung zu braun-schwarz, während in Gegenwart von Lithiumionen keine Farbänderung stattfindet. Mit diesem einfachen Test kann man Lithiumionen im pharmakologisch relevanten Konzentrationsbereich von 1 mM mit dem bloßen Auge detektieren [8].

Metallorganische Farbstoffkomplexe als Sensoren

Bei einem klassischen Chemosensor hat man eine Rezeptoreinheit, die eine hohe Selektivität für einen bestimmten Analyten aufweist, und eine signalgebende Einheit, die entweder ein integraler Bestandteil des Rezeptors oder kovalent mit dem Rezeptor verknüpft ist. Ein alternativer Ansatz sind Indikatorverdrängungs-Assays [9]. Diese Assays beruhen auf Rezeptoren, deren Bindungsstellen mit Indikatoren besetzt sind. Der Indikator ist über nichtkovalente Bindungen wie Wasserstoffbrückenbindungen oder Metall-Ligand-Wechselwirkungen mit dem Rezeptor verknüpft. Die Zugabe eines Analyts führt zur Verdrängung des Indikators, der dabei seine optischen Eigenschaften verändert.

Unsere Gruppe hat einen Verdrängungs-Assay für Aminosäuren entwickelt. Das Grundprinzip dieses Assays ist schematisch in Abbildung 1 gezeigt. Als Sensor verwenden wir einen metallorganischen Rhodium-Komplex, der an einen Farbstoff koordiniert ist. Aminosäuren besitzen eine hohe Affinität für diese Art von Rhodium-Komplex und können N,O-Chelate ausbilden. Die Zugabe einer Aminosäure kann also zur Verdrängung des Farbstoffs führen und damit zu einer Änderung der Farbe. Dies haben wir getestet, und dabei stellte sich heraus, dass sich Rhodium-Azophloxin-Komplexe als selektive Sensoren für die Aminosäure Histidin eignen [10]. Histidin hat eine besonders hohe Affinität für Rhodium und ist somit in der Lage, den Farbstoff Azophloxin zu verdrängen – die meisten anderen Ami-

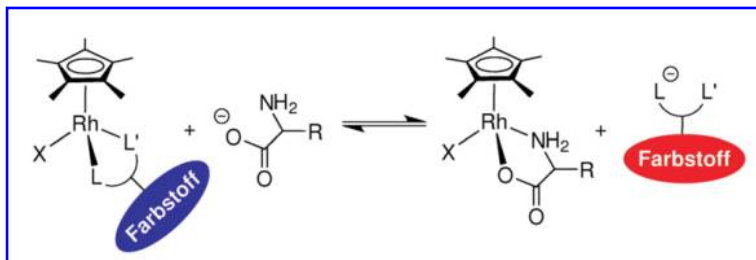


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Farbstoff-Verdrängungs-Assays für Aminosäuren.

nosäuren jedoch nicht oder nur sehr wenig. Interessanterweise kann man mit diesem Verdrängungs-Assay auch histidinhaltige Peptide identifizieren und quantifizieren.

Für die Differenzierung von strukturell sehr ähnlichen Analyten haben wir uns dann der Sensor Array-Technologie zugewandt. In einem Sensor Array kombiniert man eine Reihe von nichtspezifischen Sensoren, die eine unterschiedliche Sensitivität für einen bestimmten Analyten aufweisen. Die Identifikation dieses Analyten ist dann mittels einer Mustererkennung möglich. Es hat sich herausgestellt, dass Indikatorverdrängungs-Assays für die Darstellung solcher Sensor Arrays ideal geeignet sind. Unter Verwendung eines metallorganischen Rhodium-Komplexes und der Farbstoffe Gallocyanin, Xylenol Orange und Calcein Blau haben wir einen Array entwickelt, mit dessen Hilfe man die 20 wichtigsten Aminosäuren mit einer Genauigkeit von über 97% identifizieren kann [11]. Eine verwandte Methode haben wir erfolgreich für die Differenzierung und Quantifizierung von Aminozuckern und Aminoglykosiden verwendet [12].

Metallorganische Nanostrukturen

Ein zentrales Ziel der Nanowissenschaften ist der kontrollierte Aufbau von funktionalen Strukturen in der Größenordnung von 1 bis 100 Nanometer. Für einen Physiker oder einen Ingenieur sind dies sehr kleine Strukturen. Klassische top-down-Methoden wie die Photolithographie haben eine minimale Auflösung von etwa 65 nm – das Limit ist hier die Wellenlänge des Lichts. Für einen Chemiker sind jedoch Strukturen von über einem Nanometer sehr groß und daher mit klassischen Methoden der Synthese nur sehr schwierig zu gewinnen.

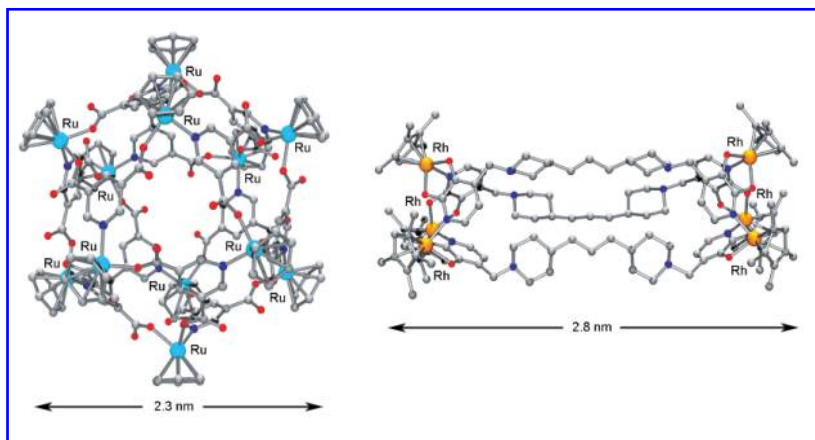


Abbildung 2: Graphische Darstellung von zwei metallorganischen Nanostrukturen, die auf Ruthenium- und Rhodium-Komplexen basieren.

Wir haben in den letzten Jahren zeigen können, dass man mit Selbstorganisationsprozessen metallorganische Strukturen im einstelligen Nanometerbereich sehr effizient synthetisieren kann [13]. Dabei kombinieren wir im Allgemeinen metallorganische Halbsandwich-Komplexe mit multifunktionalen Liganden, die Sauerstoff- oder Stickstoffdonoratome aufweisen. Zwei repräsentative Strukturen sind in Abbildung 2 gezeigt.

Literatur

- [1] P. Knochel, I. Sapountzis, N. Gommermann in: *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd Ed., Editoren: A. De Meijere, F. Diederich, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, S. 671 ff.
- [2] R. H. Grubbs, *Tetrahedron* 2004, 60, 7117.
- [3] N. J. Birch, *Chem. Rev.* 1999, 99, 2659.
- [4] H. R. Pilcher, *Nature* 2003, 425, 118.
- [5] H. Piotrowski, K. Polborn, G. Hilt, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2699.
- [6] H. Piotrowski, K. Severin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99, 4997.
- [7] Z. Grote, M.-L. Lehaire, R. Scopelliti, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13638.
- [8] Z. Grote, R. Scopelliti, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 16959.
- [9] B. T. Nguyen, E. V. Anslyn, *Coord. Chem. Rev.* 2006, 250, 3118.
- [10] A. Buryak, K. Severin, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 4771.
- [11] A. Buryak, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 3700.
- [12] F. Zaubitzer, A. Buryak, K. Severin, *Chem. Eur. J.* 2006, 12, 3928.
- [13] K. Severin, *Chem. Commun.*, 2006, 3859.