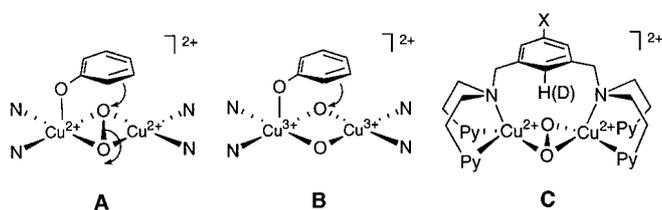


Ist der Bis(μ -oxo)dikupfer-Kern fähig, ein Aren zu hydroxylieren?*

Patrick L. Holland, Kenton R. Rodgers und William B. Tolman*

Eine entscheidende Frage zum Mechanismus der C-H-Bindungsaktivierung durch Metall-Disauerstoff-Spezies in katalytischen und biologischen Systemen betrifft die Reihenfolge der O-O- und C-H-Bindungsspaltung.^[1] Im Zusammenhang mit Tyrosinase, einem Metalloenzym, welches aromatische Hydroxylierungen^[2] mit O₂ über ein spektroskopisch charakterisiertes (μ - η^2 : η^2 -Peroxo)dikupfer(II)-Zwischenprodukt^[3] katalysiert, besteht eine Schlüsselfrage darin, ob dieses Zwischenprodukt das Aren-Substrat direkt angreift (**A**) oder ob die O-O-Bindung zuerst unter Bildung einer Bis(μ -oxo)dikupfer-Einheit bricht, die dann die Hydroxylierung bewirkt (**B**, Schema 1). Bei Studien an synthetischen Systemen, die das aktive Zentrum des Enzyms modellieren,



Schema 1. Vorgeschlagene Intermediate der Hydroxylierung von Arenen. In **A** und **B** steht N für stickstoffhaltige Liganden. Py = Pyridyl.

wurden oft Brückenliganden mit *meta*-Xylyl-Spacern verwendet, die nach einer Oxygenierung der entsprechenden Dikupfer(II)-Komplexe hydroxyliert werden.^[4,5] In einem dieser Systeme, das von Karlin und Mitarbeitern intensiv untersucht wurde, gibt es gute Beweise für eine (μ - η^2 : η^2 -Peroxo)dikupfer(II)-Zwischenstufe (**C**). Elektronenziehende Gruppen X am *meta*-Xylylring verringern die Hydroxylierungsgeschwindigkeit, und es wurde ein unbedeutender kinetischer H/D-Isotopeneffekt beobachtet.^[5] Diese Ergebnisse weisen gemeinsam mit anderen, an verwandten Systemen erhaltenen^[4] darauf hin, daß die Hydroxylierung den Angriff eines elektrophilen Peroxidsauerstoffatoms auf das π -

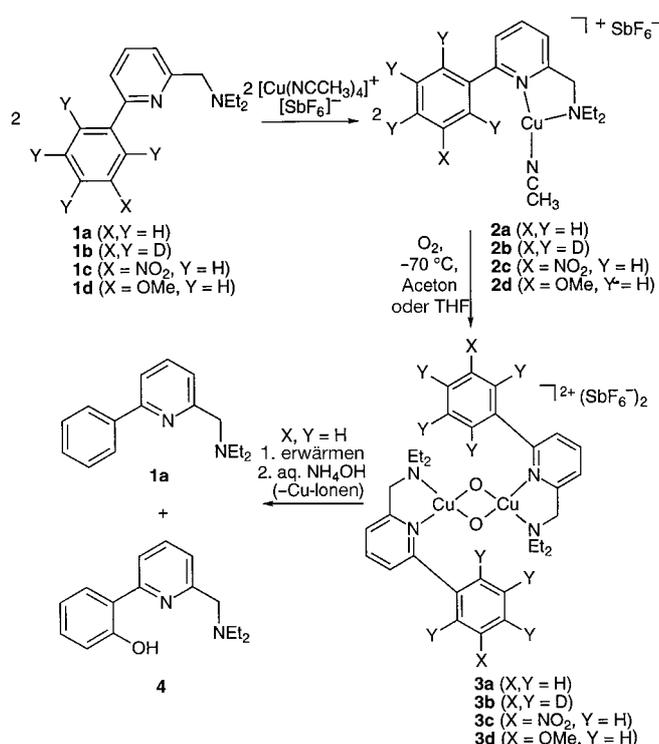
System des aromatischen Ringes umfaßt, welcher entsprechend seiner Brückenposition dieser intramolekularen Reaktion gut zugänglich ist.

Die Entdeckung, daß [$\text{Cu}_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2\text{)}^{2+}$ - und [$\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2$]²⁺-Einheiten in einem Modellsystem über einen energiearmen Weg ineinander überführt werden können, läßt die Möglichkeit, daß obige synthetische und enzymatische Arenhydroxylierungen über eine Bis(μ -oxo)dikupfer-Zwischenstufe wie **B** verlaufen könnten, wahrscheinlicher erscheinen.^[6,7] Diese Möglichkeit ist jedoch in arenverbrückten Systemen kaum zu erwarten. Dies zeigt das Fehlen spektroskopischer Eigenschaften, die sogar durch geringe Mengen der *meta*-Xylyl-verbrückten [$\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2$]²⁺-Einheit in sauerstoffangereicherten Lösungen verursacht werden.^[4g,8] Auch ist der bestimmende Reaktionsweg, der bis heute für Bis(μ -oxo)dikupfer-Komplexe beobachtet wurde (bei denen es sich bislang ausschließlich um solche handelte, die durch tertiäre, die formale Cu^{III}-Oxidationsstufe stabilisierende Aminliganden geschützt wurden), selbst in Gegenwart von Arenensubstituenten eine intramolekulare Monooxygenierung/N-Desalkylierung von aliphatischen Liganden-C-H-Bindungen in α -Position zum Amin-N-Donor.^[4g,8,9] Im folgenden berichten wir dagegen über die einfache Hydroxylierung von Arylringen durch spektroskopisch nachweisbare Bis(μ -oxo)dikupfer-Komplexe, die durch zweizählige, gemischte Imin/Amin-Liganden mit einer Phenylgruppe stabilisiert werden. Zusätzlich zur Erweiterung der Klasse von Bis(μ -oxo)dikupfer-Komplexen um diese durch Liganden mit Imin-Donoren stabilisierten,^[10] deuten diese Ergebnisse darauf hin, daß eine [$\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2$]²⁺-Einheit in Tyrosinase und Modellverbindungen Arensubstrate angreifen könnte.

Die Zugabe von 2-(Diethylaminoethyl)-6-phenylpyridin **1a** zu einem Äquivalent [$\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4$][SbF_6] lieferte den 1:1-Komplex **2a** (Schema 2), welcher eine durch Kristallstrukturanalyse bestätigte dreifach koordinierte T-förmige Struktur aufweist (Cu-N_{Amin} 2.186(3), Cu-N_{Imin} 1.974(3), Cu-N_{Nitril} 1.867(4) Å).^[11] Analoge Kupfer(II)-Komplexe wurden mit [D_5]Phenyl- (**2b**), *m*-Nitrophenyl- (**2c**) und *m*-Methoxyphenyl-Substituenten (**2d**) synthetisiert. In Aceton oder THF bei -70°C liefert die Oxygenierung von **2a-c** ESR-inaktive, gelbe Lösungen mit einer Bande ($\lambda_{\text{max}} = 404 \pm 2 \text{ nm}$ für **3a-c**; $\epsilon = 13 \text{ mm}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ für **3c** in THF), die wir entsprechend bereits bekannten Daten einem Charge-Transfer-Übergang für instabile Bis(μ -oxo)dikupfer-Spezies **3a-c** zuschreiben (Abbildung 1, Tabelle 1).^[6,7,12,13] Die Absorptionsdaten stehen nicht im Einklang mit denen eines (μ - η^2 : η^2 -Peroxo)dikupfer-Komplexes ($\lambda_{\text{max}} = 340\text{--}380 \text{ nm}$, $\epsilon = 11\text{--}23 \text{ mm}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; $\lambda_{\text{max}} = 510\text{--}580 \text{ nm}$, $\epsilon \approx 1 \text{ mm}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).^[14] Ebenso zeigen Resonanz-Raman(RR)-Spektren ($\lambda_{\text{ex}} = 406.7 \text{ nm}$, $T = -85^\circ\text{C}$) von Aceton-Lösungen von **3c** (Abbildung 1, Einschub) eine starke polarisierte ($I_{\perp}/I_{\parallel} = 0.35$) Bande bei 607 cm^{-1} , die sich zu 580 cm^{-1} verschiebt, wenn $^{18}\text{O}_2$ verwendet wurde.^[15] Komplexe mit Bis(μ -oxo)dikupfer-Kern weisen solch charakteristische Schwingungen bei 600 cm^{-1} ($\Delta(^{18}\text{O}) = 19\text{--}27 \text{ cm}^{-1}$) auf, die durch die symmetrische Schwingung der vieratomigen Cu_2O_2 -Einheit verursacht werden,^[16] während (μ - η^2 : η^2 -Peroxo)dikupfer-Komplexe in der Regel O-O-Schwingungen bei $710\text{--}760 \text{ cm}^{-1}$ aufweisen.^[14] In den RR-Spektren von **3c** ($\lambda_{\text{ex}} = 514.5 \text{ nm}$) wurden keine O-O-Schwingungsbanden beobach-

[*] Prof. W. B. Tolman, Dr. P. L. Holland
Department of Chemistry and Center for Metals in Biocatalysis
University of Minnesota
207 Pleasant St. SE, Minneapolis, MN 55455 (USA)
Fax: (+1) 612-624-7029
E-mail: tolman@chem.umn.edu
Prof. K. R. Rodgers
Department of Chemistry
North Dakota State University (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM47365 an W.B.T.; Postdoc-Stipendium an P.L.H.), von der National Science Foundation (NYI Award an W.B.T.), von USDA (96-35305-3628 an K.R.R.), der DOD (f49620-96-1-0359 an K.R.R.) und der Herman Frasch Foundation (446-HF97 an K.R.R.) gefördert. Die Autoren danken Prof. Lawrence Que, Jr., für die Nutzung des Resonanz-Raman-Gerätes und Dr. Victor Young, Jr., für die Unterstützung bei der Kristallographie.



Schema 2. Synthese und Zersetzung von **3a–d**. Der Komplex **3d** wurde nicht beobachtet.

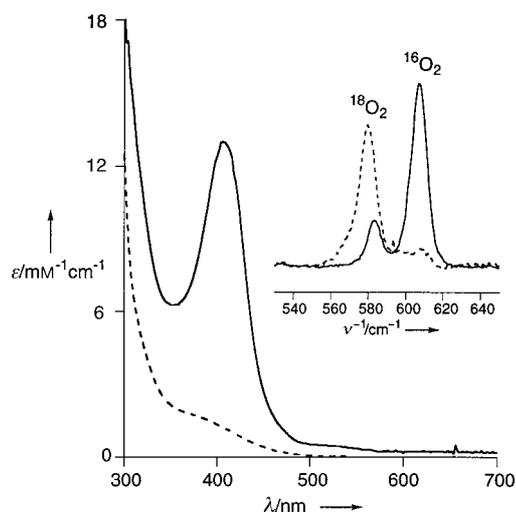


Abbildung 1. Absorptionsspektren des Kupfer(II)-Komplexes **2c** (gestrichelte Linie) und des Produktes seiner Oxygenierung **3c** (durchgezogene Linie) in Aceton bei -70°C . Einschub: Resonanz-Raman-Spektren von **3c** (durchgezogene Linie) und seines ^{18}O -Isotopomers (gestrichelte Linie) in Aceton bei -85°C ($\lambda_{\text{ex}} = 406.7\text{ nm}$).

tet. Dies zeigt, daß die Menge eines möglichen Peroxo-Komplexes gering sein muß (weniger als 10%).

Wenn man Lösungen von **3a–c** bei -70°C stehen läßt oder erwärmt, verschwindet die Absorption bei 400 nm im sichtbaren Spektrum allmählich. Zwar war es bisher nicht möglich, reine Kupfer(II)-Zerfallsprodukte zu isolieren, doch wurden Änderungen am Liganden durch Entfernen des Kupfers mit NH_4OH und Untersuchung der organischen Produkte mit GC/MS und NMR-Spektroskopie verfolgt. Die entsprechen-

Tabelle 1. Charakterisierung und Zerfallsdaten der Bis(μ -oxo)dikupfer-Komplexe in Aceton.

Komplex	$\lambda_{\text{max}}^{[\text{a}]}$ [nm]	$\tilde{\nu}(\text{Cu}_2\text{O}_2)^{[\text{b}]}$ [cm^{-1}]	$k^{[\text{c}]}$ [10^{-4} s^{-1}]	1 , 4 ^[\text{d}] [%]	Ausb. ^[\text{d}] [%]
3a	406	606 (578)	6 ± 2	70, 30	60
3b	406	— ^[\text{e}]	6 ± 2	70, 30	60
3c	404	606 (579)	0.4 ± 0.1	80, 0	< 10
3d	—	—	—	60, 40	80
$[(\text{L}_{\text{ME}})_2\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+[\text{f}]}$	401	610 (587)	—	—	—

[a] In Aceton bei -70°C für **3**; in CH_2Cl_2 für $[(\text{L}_{\text{ME}})_2\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$.^[\text{7}] [b] $\lambda_{\text{ex}} = 406.7\text{ nm}$, in Klammern sind jeweils die Werte für das $^{18}\text{O}_2$ -Isotopomer angegeben. [c] In Aceton, -70°C . [d] % Ausb. (**4**) $\times 50\%$ (theoretische Ausbeute der Monooxygenase-Reaktion). [e] Nicht gemessen. [f] $\text{L}_{\text{ME}} = (1R,2R)\text{-}N,N'$ -Diethyl- N,N' -dimethyl-diaminocyclohexan.^[\text{7}] [g] Zurückgewonnene Menge.

de Umsetzung von **3a** lieferte **1a** und **4** im Verhältnis von ca. 2:1 (Schema 2, Tabelle 1). In einer Monooxygenierung würde ein Ligand je Bis(μ -oxo)dikupfer-Komplex hydroxyliert werden. Folglich entspricht das beobachtete Produktverhältnis von 2:1 ca. 70% Monooxygenase-Ausbeute. Dieses Verhältnis war dasselbe, wenn **2a** bei Raumtemperatur oxygeniert wurde, und veränderte sich nicht in den Lösungsmitteln Aceton und THF. Wir identifizierten **4** eindeutig mit GC/MS und ^1H -NMR-Spektroskopie; außerdem bestätigten die ^{18}O -Markierung von **3a** und die Deuteriummarkierung der Phenylgruppe, daß das Sauerstoffatom in **4** aus O_2 stammt und in den Phenylring eingebaut wurde. Analoge organische Verbindungen wurden durch Oxygenierung von **2b** und **2d** erhalten, während die Oxygenierung von **2c** keine phenolhaltigen Produkte lieferte.

Der Zerfall von **3a–c** (verfolgt anhand des Verschwindens der Absorptionsbande bei ca. 400 nm) war in jedem Fall 1. Ordnung bezüglich der Konzentration an **3**. Die erhaltenen Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Zersetzung schließt zweifellos eine Reaktion mit der Arylgruppe ein, da die Arylsubstituenten die Zerfallsgeschwindigkeit merklich beeinflussen. Es gibt, wenn überhaupt, nur einen geringen kinetischen Isotopeneffekt beim Übergang von Aryl-C-H-Bindungen zu Aryl-C-D-Bindungen. Dies zeigt, daß ein Angriff auf die C-H-Bindung nicht geschwindigkeitsbestimmend ist. Ein kräftiger elektronischer Effekt auf die Zersetzungsgeschwindigkeit ist offensichtlich: Mit einer elektronenziehenden Gruppe wird ein Sinken der Zerfallsgeschwindigkeitskonstante bewirkt, ein Elektronendonator-Substituent beschleunigt die Zersetzung so stark, daß kein Zwischenprodukt beobachtet werden konnte. Diese Befunde erinnern an eine elektrophile aromatische Substitutionen^[\text{17}] und an die elektrophile Hydroxylierung, die bei **C** auftritt.^[\text{5}] Erschwerende Umstände sind jedoch die geringe Hydroxylierungsausbeute infolge der langsamen Zersetzung von **3c** und die hohe Ausbeute infolge des raschen Zerfalls des angenommenen Intermediates **3d**. Diese Daten stimmen mit der Wirkung eines konkurrierenden Reaktionsweges zum Abbau der Bis(μ -oxo)dikupfer-Verbindungen überein, der keine phenolischen Produkte liefert und weniger abhängig vom Arylgruppen-Substitutionsmuster ist als die Hydroxylierung. Die Details dieser beiden Reaktionswege sind noch unklar, aber es scheint kein Angriff auf das Lösungsmittel stattzufinden, denn es wurden in Aceton und $[\text{D}_6]\text{Aceton}$

(sowohl mit **3a** als auch mit **3c**) gleich große Zersetzungsgeschwindigkeiten erhalten.

Damit haben wir gezeigt, daß die Bildung von Bis(μ -oxo)dikupfer-Spezies nicht auf Komplexe beschränkt ist, die allein durch Amin-Donor-Liganden geschützt sind. So macht die Identifizierung der Verbindungen **3** mit weicheren Imin-Donoren den biologischen Histidin-Imidazolyl-Ligandensatz zu einem plausiblen Gerüst für den $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kern. Die Komplexe **3** zerfallen durch elektrophilen Angriff auf die aromatischen Ringe, was darauf hindeutet, daß der Bis(μ -oxo)dikupfer-Kern fähig ist, ein Aren direkt zu hydroxylieren, und was die Möglichkeit eines schrittweisen Ablaufs von O-O-Bindungsbruch und C-H-Aktivierung in Tyrosinase wahrscheinlicher erscheinen läßt. So konnte eine aromatische Hydroxylierung, die von beiden isomeren $[\text{L}_2\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kernen herrühren kann, festgestellt werden: von solchen wie **C**, in denen die O-O-Bindung intakt ist, und von solchen wie **3**, in denen die O-O-Bindung bereits gespalten ist. In jedem Fall ist es auf der Grundlage der experimentellen Daten allerdings nicht möglich, ein rasches vorgelagertes Gleichgewicht zwischen dem beobachteten (Haupt-) Komplex und dem in geringer Menge vorliegenden anderen (nicht beobachteten) Isomer, das reaktiver sein kann, eindeutig auszuschließen. Folglich kann entweder ausschließlich ein Kern für die beobachtete Reaktivität verantwortlich sein, oder jeder ist zu einem direkten Angriff auf einen günstig lokalisierten Arenring fähig. Um dieses Dilemma zu lösen, sind weitere Experimente notwendig.

Experimentelles

Die hier angewendeten Methoden wurden bereits beschrieben.^[16a] Resonanz-Raman-Spektren wurden mit CCD-Detektoren und Winespec-Software aufgenommen: jene mit $\lambda_{\text{ex}} = 457.9$ nm an gefrorenen Proben bei 77 K und die mit $\lambda_{\text{ex}} = 406.7$ nm an Proben in flüssigem Aceton bei -85°C . Die Raman-Verschiebungen wurden über eine quadratische Anpassung an das bekannte Spektrum von Inden bei Raumtemperatur als äußerem Standard erhalten.^[18] 2-(Chlormethyl)-6-phenylpyridin^[19] wurde als freie Base isoliert und durch Kugelrohrdestillation (90°C , 0.05 Torr) gereinigt. Die phenylsubstituierten Analoga erhielt man analog.

Synthese von **1a**: Pulverförmiges KOH (1.0 g, 56 mmol), 2-(Chlormethyl)-6-phenylpyridin (0.41 g, 2.0 mmol) und HNEt_2 (3 mL) wurden 14 h unter N_2 unter Rückfluß erhitzt. Dann entfernte man alle flüchtigen Verbindungen im Vakuum, gab Wasser (5 mL) und gesättigte Kochsalzlösung (5 mL) zum braunen Rückstand und extrahierte die Lösung mit Diethylether (2×20 mL). Die organischen Fraktionen wurden über Na_2SO_4 und dann im Vakuum getrocknet und durch Kugelrohrdestillation (100°C , 0.05 Torr) gereinigt. **1a** (469 mg, 98%) wurde in Form einer hellgelben Flüssigkeit erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.98$ (dd, 2H, $J = 2, 8$ Hz), 7.69 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.44 (m, 3H), 7.38 (tt, 1H, $J = 8, 1$ Hz), 3.82 (s, 2H), 2.62 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 1.08 (t, 6H, $J = 7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 160.6, 156.3, 139.6, 136.8, 128.6, 128.5, 126.8, 120.9, 118.2, 59.4, 47.3, 12.0$; korrekte C,H,N-Analyse. Die Liganden **1b–d** wurden auf ähnliche Weise synthetisiert und charakterisiert.

Synthese von **2a**: Unter N_2 wurde eine Lösung von **1a** (91.1 mg, 0.379 mmol) in wasserfreiem THF (1 mL) zu $[\text{Cu}(\text{NCMe})_4][\text{SbF}_6]$ (175.6 mg, 0.379 mmol) gegeben. Dies bewirkte einen Farbwechsel zu Gelb. Nach Zugabe von wasserfreiem Diethylether (10 mL) schied sich das Produkt als gelbes Öl ab, welches im Vakuum zu einem hellgelben Feststoff erstarrte (198 mg, 90%). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 8.15$ (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7.92 (ddd, 2H, $J = 1, 2, 7$ Hz), 7.85 (ddd, 1H, $J = 1, 2, 7$ Hz), 7.6 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 2.91 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 2.36 (s, 3H), 1.27 (t, 6H, $J = 7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 159.9, 159.5, 141.1, 140.7, 130.7, 129.5, 129.3, 124.4,$

123.3, 118.9, 60.8, 50.3, 12.3, 2.2; korrekte C,H,N-Analyse. Die Komplexe **2b–d** wurden auf ähnliche Weise synthetisiert und charakterisiert.

Ligandenrückgewinnung: In einem typischen Experiment wurde **2a** (14.4 mg, 24.8 μmol) in Aceton (2 mL) unter N_2 gelöst, Sauerstoff wurde bei Raumtemperatur 0.5 h durch die Lösung geleitet, und flüchtige Bestandteile wurden aus der braunen Lösung im Vakuum entfernt. Den Rückstand löste man in konz. NH_4OH (2 mL) und extrahierte die blaue Lösung mit CH_2Cl_2 (3×2 mL). Die vereinigten organischen Fraktionen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und flüchtige Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein gelbes Öl (5.0 mg). Die Ausbeute von $>90\%$ und das Verhältnis von **1a** und **4** (7:3) wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als internem Standard bestimmt. GC/MS (30 m \times 0.25 mm HP-5, zu 5% vernetzte PhMe-Silicon-Säule, He-Strom (1 mL min^{-1}), Lösungsmittelretentionszeit 2 min bei 50°C , Aufheizgeschwindigkeit $20^\circ\text{C min}^{-1}$ auf 250°C): $t_{\text{R}} = 11.78$ (m/z 239, **1a**), 13.12 min (m/z 255, **4**); $^1\text{H-NMR}$ von **4** (CDCl_3): $\delta = 14.7$ (br. s, OH, austauschbar mit D_2O), 7.02 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, *ortho* zu OH), 6.90 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.3$ Hz, *para* zu OH), 3.77 (s, CH_2) (andere Signale lagen unter denen von **1a**). Diese Verschiebungen und Kopplungskonstanten entsprechen hervorragend dem bekannten Spektrum von 2-(2-Hydroxyphenyl)pyridin.^[20]

Eingegangen am 2. November 1998 [Z12599]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1139–1142

Stichwörter: Hydroxylierungen • Kupfer • Monooxygenasen • Oxidasen • Tyrosinase

- [1] Beispiele für Diskussionen darüber, ob Metallhydroperoxo-, -peroxo- und/oder -oxo-Spezies für biologische Oxidationen verantwortlich sind, sind zu finden in: a) P. H. Toy, M. Newcomb, M. J. Coon, A. D. N. Vaz, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9718–9719; b) B. R. Crane, A. S. Arvai, D. K. Ghosh, C. Wu, E. D. Getzoff, D. J. Stuehr, J. A. Tainer, *Science* **1998**, 279, 2121–2126; c) M. F. Sisemore, M. Selke, J. N. Burstyn, J. S. Valentine, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 979–984; d) J. W. Sam, X.-J. Tang, J. Peisach, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5250–5256; e) T. W. Westre, K. E. Loeb, J. M. Zaleski, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1309–1313; f) G. Tian, J. A. Berry, J. P. Klinman, *Biochemistry* **1994**, 33, 226–234.
- [2] a) C. J. Cooksey, P. J. Garratt, E. J. Land, S. Pavel, C. A. Ramsden, P. A. Riley, N. P. M. Smit, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 26226–26235; b) L. M. Sayre, D. V. Nadkarni, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3157–3158; c) A. Sánchez-Ferrer, J. N. Rodríguez-López, F. García-Cánovas, F. García-Carmona, *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, 1247, 1–11.
- [3] E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2563–2605.
- [4] a) O. J. Gelling, F. van Bolhuis, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 552–554; b) M. Réglér, C. Jorand, B. Waegell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1752–1755; c) D. Ghosh, T. K. Lal, S. Ghosh, R. Mukherjee, *Chem. Commun.* **1996**, 13–14; d) L. Casella, M. Gullotti, G. Pallanza, L. Rigoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4221–4227; e) T. N. Sorrell, V. A. Vankai, M. L. Garrity, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 207–210; f) T. N. Sorrell, M. L. Garrity, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 207–210; g) T. N. Sorrell, M. L. Garrity, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 210–215; j) S. Mahapatra, S. Kaderli, A. Llobet, Y.-M. Neuhold, T. Palanché, J. A. Halfen, V. G. Young, Jr., T. A. Kaden, L. Que, Jr., A. D. Zuberbühler, W. B. Tolman, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 6343–6356; h) S. Ryan, H. Adams, D. E. Fenton, M. Becker, S. Schindler, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 2134–2140; i) R. Gupta, R. Mukherjee, *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 263, 133–137; j) G. Alzuet, L. Casella, M. L. Villa, O. Carugo, M. Gullotti, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 4789–4794; k) Kupfer wurde für katalytische aromatische *ortho*-Hydroxylierungen in präparativen Anwendungen genutzt: O. Reinaud, P. Capdevielle, M. Maumy, *Synthesis* **1990**, 612–614.
- [5] a) R. W. Cruse, S. Kaderli, K. D. Karlin, A. D. Zuberbühler, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6882–6883; b) M. S. Nasir, B. I. Cohen, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2482–2494; c) K. D. Karlin, M. S. Nasir, B. I. Cohen, R. W. Cruse, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1324–1336.
- [6] j) A. A. Halfen, S. Mahapatra, E. C. Wilkinson, S. Kaderli, V. G. Young, Jr., L. Que, Jr., A. D. Zuberbühler, W. B. Tolman, *Science*

- 1996, 271, 1397–1400; b) W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 227–237.
- [7] V. Mahadevan, Z. Hou, A. P. Cole, D. E. Root, T. K. Lal, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11996–11997.
- [8] E. Pidcock, H. V. Obias, C. X. Zhang, K. D. Karlin, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7841–7847.
- [9] S. Mahapatra, J. A. Halfen, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11575–11586.
- [10] Während der Arbeit an dieser Veröffentlichung wurde über einen durch Bis[2-(2-pyridyl)ethyl](methyl)amin stabilisierten Bis(μ -oxo)-dikupfer-Komplex berichtet: H. V. Obias, Y. Lin, N. N. Murthy, E. Pidcock, E. I. Solomon, M. Ralle, N. J. Blackburn, Y.-M. Neuhold, A. D. Zuberbühler, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12960–12961.
- [11] Kristallstrukturanalyse von **2a** ($C_{18}H_{23}N_3F_6CuSb$, $M_r = 580.68$): monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 14.498(3)$ Å, $b = 8.329(2)$ Å, $c = 19.254(4)$ Å, $\beta = 110.06(3)^\circ$, $V = 2183.9(8)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber}} = 1.766$ g cm⁻³, $\mu = 22.7$ cm⁻¹, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$. Die Daten wurden mit einem Siemens-SMART-System ermittelt, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$, MoK α -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å) und $T = 173$ K. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst, die Nichtwasserstoffatome wurden mit anisotropen thermischen Parametern verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden als Reiteratome auf idealisierte Lagen eingeführt. Eine Rotationsfehlordnung im SbF₆-Fragment wurde durch Nutzung von zwei Konformationen im Verhältnis 85:15 modelliert. Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfeinerung gegen F^2 (SHELXTL V5.0) konvergierte mit $R1 = 0.0338$, $wR^2 = 0.0742$ und $GOF = 1.039$ für 3038 unabhängige Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$, 278 Parametern und 45 Restriktionen. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-105596“ 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).
- [12] Der Extinktionskoeffizient (in THF) wurde mit **3c** bestimmt, da dessen Stabilität höher als die von **3a** ist. Starke Pyridin-Metall-Charge-Transfer-Banden überdeckten die erwartete Bis(μ -oxo)dikupfer-Bande bei ca. 300 nm.
- [13] Es kann sowohl das *syn*- als auch das *anti*-Isomer von **3** vorliegen, die sich hinsichtlich der relativen Stellung der Imin- und Amin-Donoren der beiden Liganden unterscheiden. Wir halten es allerdings für wahrscheinlicher, daß die in Schema 1 gezeigte *anti*-Form auftritt, da Molekülmodelle darauf hinweisen, daß sterische Effekte zwischen den Arenringen eine *syn*-Anordnung verhindern. Im Einklang damit steht die vorläufige Kristallstruktur eines Bis(μ -hydroxo)dikupfer(II)-Komplexes mit **2a**, die eine *anti*-Konformation aufweist (P. L. Holland, W. B. Tolman, unveröffentlichte Ergebnisse).
- [14] a) E. I. Solomon, F. Tuzcek, D. E. Root, C. A. Brown, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 827–856; b) N. Kitajima, Y. Moro-oka, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 737–757.
- [15] Ein kleinerer Resonanz-Raman-Peak befindet sich bei 584 cm⁻¹ ($\Delta^{18}O = 14$ cm⁻¹). Vorversuche deuten darauf hin, daß diese Bande das gleiche Depolarisationsverhältnis, das gleiche Anregungsprofil und die gleiche Zerfallsgeschwindigkeitskonstante wie die stärkere Bande aufweist. Theoretische Rechnungen legen nahe, daß es sich bei dieser Bande um eine zweite A_g-Kern-Schwingung handelt (C. J. Cramer, P. L. Holland, W. B. Tolman, unveröffentlichte Ergebnisse).
- [16] a) S. Mahapatra, J. A. Halfen, E. C. Wilkinson, G. Pan, X. Wang, V. G. Young, Jr., C. J. Cramer, L. Que, Jr., W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11555–11574; b) P. L. Holland, E. C. Wilkinson, S. Mahapatra, K. R. Rodgers, L. Que, Jr., W. B. Tolman, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [17] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4. Aufl., Wiley, New York, **1992**, S. 502–504.
- [18] *Methods in Enzymology*, Vol. 226 (Hrsg.: J. F. Riordan, B. L. Vallee), Academic Press, New York, **1993**, S. 351.
- [19] C. Chuang, K. Lim, Q. Chen, J. Zubieta, J. W. Canary, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 2562.
- [20] B. M. Holligan, J. C. Jeffery, M. K. Norgett, E. Schatz, M. D. Ward, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 3345.

Druckabhängigkeit der Enantioselektivität bei der Cyclopropanierung in überkritischem Fluoroform**

Dolores C. Wynne und Philip G. Jessop*

Bei asymmetrischen Katalysereaktionen in flüssigen Lösungsmitteln hängt die Enantioselektivität vom Lösungsmitteldruck ab, allerdings macht sich dies erst bei einem extrem großen Druckbereich von mehreren kbar bemerkbar.^[1–3] Überkritische Flüssigkeiten (supercritical fluids, SCF) bieten mit ihren beeinflussbaren Dielektrizitätskonstanten und hohen Kompressibilitäten die Möglichkeit der Druckabhängigkeit der Selektivität bei wesentlich geringeren Drücken. Diese Möglichkeit wurde bei unkatalysierten diastereoselektiven Reaktionen,^[4,5] enzymatischen Katalysen^[6,7] und Konformationsgleichgewichten^[8] realisiert, aber noch nicht auf homogene Katalysereaktionen angewendet. Wir berichten hier über die erste enantioselektive homogene Katalyse, die unter 100 bar vom Druck des Lösungsmittels abhängt.

Es gibt zahlreiche Faktoren, die die Reaktionsgeschwindigkeiten oder Selektivitäten in SCFs beeinflussen können;^[9–12] wir haben für unsere ersten Studien die Dielektrizitätskonstante (ϵ) als Parameter ausgewählt. Bei 30 °C variiert die

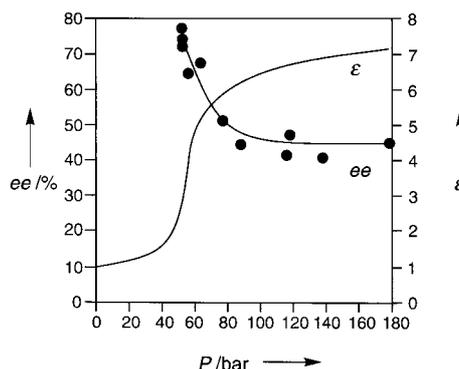


Abbildung 1. Die Druckabhängigkeit des ee-Werts im Produkt **2** und der Dielektrizitätskonstante^[13] von scCHF₃. Bedingungen: 1 h Reaktion, 30 °C, 0.69 μmol Katalysator, 56 μmol Diazo-Reagens, 440 μmol Styrol, 160-mL-Gefäß.

Dielektrizitätskonstante von überkritischem Fluoroform (scCHF₃, $T_c = 25.9$ °C, $P_c = 48.2$ bar) stark mit dem Druck (Abbildung 1, rechts).^[13] Bei niedrigen Drücken beträgt die

[*] Dr. P. G. Jessop, D. C. Wynne
Department of Chemistry, University of California
Davis, CA 95616 (USA)
Fax: (+1) 530-752-8995
E-mail: jessop@chem.ucdavis.edu

[**] Wir danken Dr. Huw Davies und Dr. Susan Tucker für hilfreiche Diskussionen, der University of California, Davis, und dem EPA/NSF Partnership for Environmental Research für die finanzielle Unterstützung, Heidi Sickafoose für die Apparaturentwicklung und vor allem Dr. Michael Doyle für Ratschläge und die Bereitstellung des benötigten Katalysators.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.