

Die Aktivierung der C-N-Bindung von tertiären Carboxamiden in Werner- Komplexen: Eine klassische Struktur- Funktions-Beziehung**

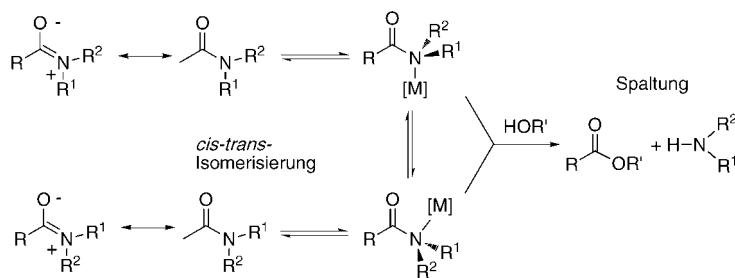
Nicole Niklas, Frank W. Heinemann,
Frank Hampel und Ralf Alsfasser*

Professor Karl Wieghardt zum 60. Geburtstag ge-
widmet

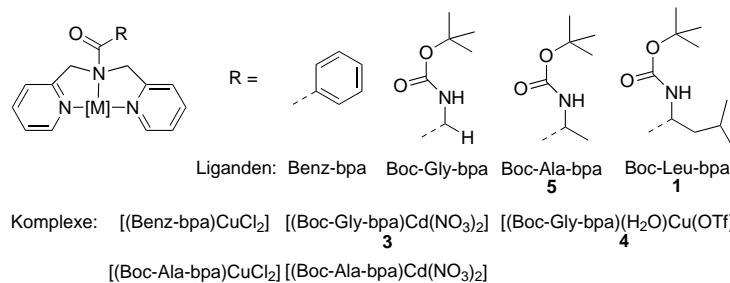
Tertiäre Carboxamide, RCONR_2 , sind vielseitige Bausteine für den Aufbau organischer und biologischer Verbindungen.^[1] Eine besonders wichtige Funktion hat die *cis-trans*-Isomerisierung um Peptidyl-Prolyl-Bindungen. Sie ist ein Schlüsselschritt bei der Proteinfaltung und wird durch Enzyme ausgelöst. Die Isomerisierung von Amiden kann aber auch durch einfache Metallsalze katalysiert werden. Metallkomplexe haben deshalb als synthetische Peptidfaltungsreagentien Interesse gefunden.^[2] Eine weitere biologisch bedeutsame Reaktion tertiärer Amide ist die hydrolytische Spaltung von Penicillinen und Cephalosporinen. Diese Reaktion wird ebenfalls durch Metallionen beschleunigt.^[3]

Die Bindung von Lewis-sauren Metallzentren an das neutrale Amid-Stickstoffatom wurde vorgeschlagen, um sowohl die *cis-trans*-Isomerisierung als auch die C-N-Bindungsspaltung zu erklären (Schema 1).^[1,3,4] Das ist insofern problematisch, als strukturell charakterisierte Beispiele für N-koordinierte tertiäre Amide außerordentlich selten sind. Es wurden bisher nur zwei Werner-Komplexe^[4,5] sowie einige wenige metallorganische und Harnstoff-Derivate beschrieben.^[6]

Um die Reaktivität von tertiären Amiden in Metallkomplexen besser zu verstehen, werden zweifellos mehr strukturelle Daten benötigt. In dieser Zuschrift können wir die Ergebnisse eines Vergleichs vorstellen, der erstmals zwischen Mitgliedern einer Familie von sehr ähnlichen Verbindungen durchgeführt wurde. Dieser Vergleich ermöglichte es uns, eine klassische Struktur-Funktions-Beziehung aufzudecken. Die verwendeten Liganden und Komplexe sind in Schema 2 zusammengefasst. Die Verbindungen Boc-Leu-bpa **1**, $[(\text{Boc-Ala-bpa})\text{CuCl}_2]$ **2**, $[(\text{Boc-Gly-bpa})\text{Cd}(\text{NO}_3)_2]$ **3** und $[(\text{Boc-Gly-bpa})(\text{H}_2\text{O})\text{Cu}(\text{OTf})_2]$ **4** werden erstmals beschrieben (Boc = *t*-Butyloxycarbonyl, bpa = *N,N*-Bis(pyridin-2-ylme-



Schema 1. Reaktionen N-koordinierter tertiärer Carboxamide.



Schema 2. Verwendete Liganden und Komplexe.

thyl)amin, OTf = Trifluormethylsulfonat). Der Ligand Boc-Ala-bpa **5** und dessen Cd(NO₃)₂-Komplex **6** wurden bereits von uns beschrieben.^[5] Die Struktur von $[(\text{Benz-bpa})\text{CuCl}_2]$ wurde von Lectka et al. veröffentlicht (Benz = Benzoyl).^[4]

In Abbildung 1 sind die Molekülstrukturen der Verbindungen **1–4** dargestellt.^[7] Sie bestätigen, dass das Metallzentrum

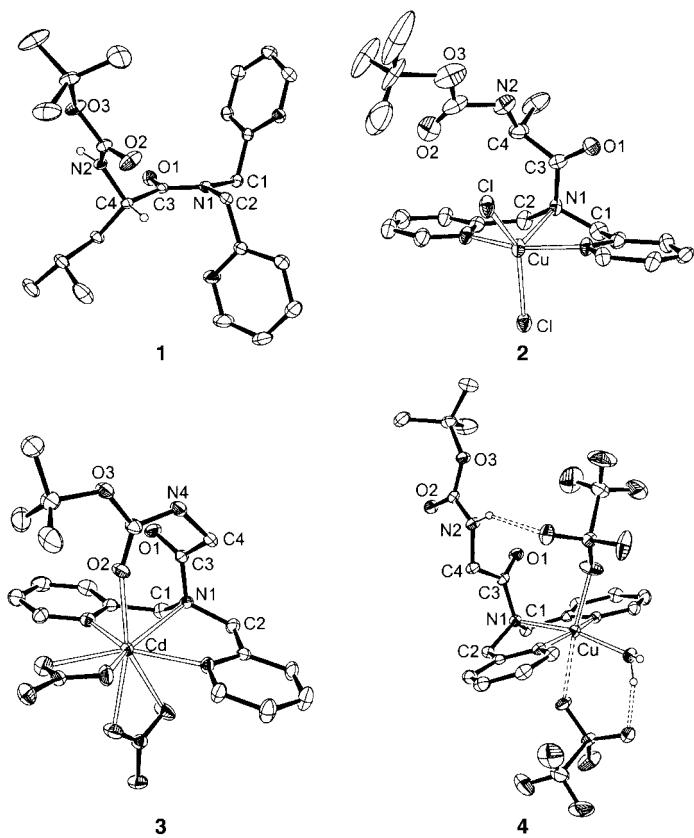


Abbildung 1. Molekülstrukturen der Verbindungen **1–4** (30% Aufenthalts wahrscheinlichkeit der Schwingungsellipsoide).

[*] Dr. R. Alsfasser, Dipl.-Chem. N. Niklas, Dr. F. W. Heinemann
Institut für Anorganische Chemie
Universität Erlangen-Nürnberg
Egerlandstraße 1, 91058 Erlangen (Deutschland)
Fax: (+49) 9131-8527387
E-mail: alsfasser@chemie.uni-erlangen.de

Dr. F. Hampel
Institut für Organische Chemie
Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, 91054 Erlangen (Deutschland)

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Bayrischen Forschungsverbund Prionen für die finanzielle Unterstützung. Ebenfalls danken wir Rudi van Eldik für seine großzügige Unterstützung.

in allen Komplexen an das Amid-Stickstoffatom koordiniert vorliegt. Die daraus resultierende Verzerrung der ursprünglich planaren Amid-Einheit ist in Abbildung 2 gezeigt. Mit Hilfe der Winkler-Dunitz-Parameter χ_N und τ kann die

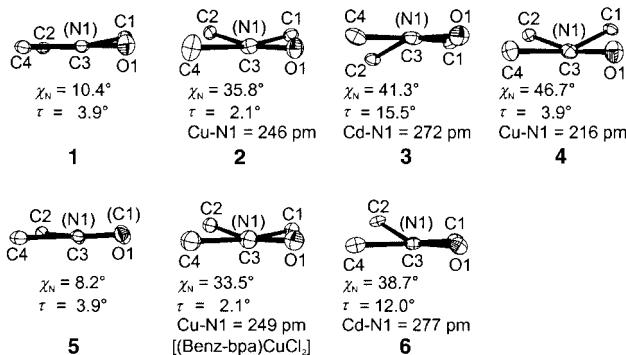


Abbildung 2. Ansicht der tertiären Amid-Einheit in **1–6** und in $[(\text{Benz-bpa})\text{CuCl}_2]$ entlang der C3→N1-Achse.

Deplanarisierung quantitativ beschrieben werden. χ_N ist ein Maß für die Pyramidalisierung von N1 und gibt an, inwieweit die Metallkoordination zu einer sp^3 -Hybridisierung des Amid-Stickstoffatoms führt. Für eine idealplanare Anordnung mit sp^2 -hybridisiertem Stickstoffatom ist $\chi_N = 0^\circ$. Das Maximum bei vollständiger sp^3 -Hybridisierung beträgt 60° . τ ist der Twist-Winkel und beschreibt die Verdrillung zwischen der O1-C4- und der C1-C2-Achse, die maximal 90° betragen kann. Beide Parameter werden aus den Torsionswinkeln zwischen den Atomen C1, C2, C3, C4, O1 und N1 berechnet.^[8] In unserer Reihe nimmt χ_N von **1** bis **4** stetig zu. Während der freie Ligand **1** ($\chi_N = 10.4^\circ$) planar ist, führt die Koordination von CuCl_2 bei **2** zu einer erheblichen Pyramidalisierung ($\chi_N = 35.8^\circ$). Einen noch größeren Wert für χ_N findet man in der $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ -Verbindung **3** ($\chi_N = 41.3^\circ$). Ein Maximum von 46.7° wird schließlich im $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -Komplex **4** erreicht. Die bekannten Strukturen von **5**, $[(\text{Benz-bpa})\text{CuCl}_2]$,^[4] und **6** bestätigen diesen Trend.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Verzerrung mit der Lewis-Acidität des Metallzentrums zunimmt. Dies wird auch durch die Länge der Cu-N-Bindungen bestätigt, die in den Dichloro-Komplexen **2** und **4** 246 bzw. 249 pm, hingegen im Triflato-Komplex nur 216 pm lang sind. Die Aktivierung der Amid-Einheit hängt demnach sowohl von dem Metallion als auch von den weiteren Liganden ab. Diese Vielfalt ist charakteristisch für Werner-Komplexe und tritt in verwandten metallorganischen Verbindungen nicht auf.

Der Unterschied wird durch eine Auftragung von χ_N gegen τ deutlich (Abbildung 3). Die Abbildung enthält die Daten aller bekannten Komplexe mit einer N-koordinierten RCONR_2 -Einheit. Organische Kationen vom Typ RCONR_3^+ wurden zum Vergleich ebenfalls aufgenommen.^[9] Die Liganden **1** und **5** dienen als Standards für ungestörte Amide. Augenfällig ist die Ähnlichkeit der χ_N -Werte bei den metallorganischen Verbindungen,^[6a–g] den organischen Kationen^[9] und einem Harnstoff-Komplex.^[6h] Diese Verbindungen weisen alle χ_N -Werte im Bereich des Maximums von 60° auf. Der Twist-Winkel streut dabei über den gesamten Bereich von 0 bis ca. 90° . Dies ist im Einklang mit einer vollständigen sp^3 -

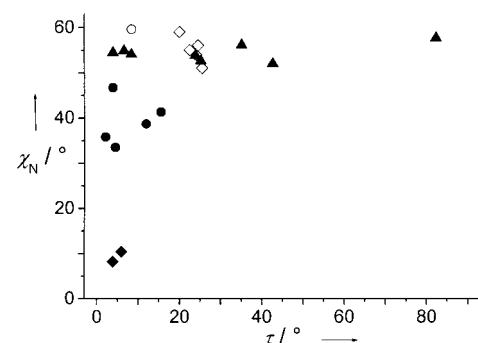


Abbildung 3. Auftragung der Pyramidalisierung χ_N gegen den Twist-Winkel τ in Komplexen vom Werner-Typ (●), einem Harnstoff-Derivat (○), metallorganischen Verbindungen (▲), den freien Liganden **1** und **5** (●) sowie in vier ausgewählten organischen Kationen RCONR_3^+ (◇).

Hybridisierung der Stickstoffatome und kovalenten M-N-Bindungen. Im Gegensatz dazu sind die χ_N -Werte in den klassischen Koordinationsverbindungen kleiner und weiter gestreut. Gleichzeitig findet man Twist-Winkel, die sich kaum von denen in den ungestörten Liganden unterscheiden. Die M-N-Bindungen in den Werner-Komplexen sind anscheinend eher elektrostatischer Natur, mit einem gestörten, aber weitgehend sp^2 -hybridisierten Stickstoffatom. Mit diesem Bindungsmodell lässt sich die Abhängigkeit des χ_N -Werts von der Acidität des Metallzentrums erklären. Zudem sollte es möglich sein, die Aktivierung der C-N-Bindung über einen weiten Bereich zu verändern.

Die bisher beobachtete Reaktivität von verschiedenen Komplexen mit tertiären Amiden bestätigt diese Schlussfolgerung. Lectka et al. berichteten, dass $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ein guter Isomerisierungskatalysator ist, während CuCl_2 nur eine sehr geringe Aktivität zeigt.^[2] Wir haben untersucht, inwieweit sich Triflat- und Chloridionen auf die Isomerisierungsraten in Zink-Komplexen von **5** auswirken.^[10] Hierzu wurden temperaturabhängige $^1\text{H-NMR}$ -Messungen in Aceton durchgeführt. Bei 25°C wurde eine Geschwindigkeitskonstante von $k = 1400 \text{ s}^{-1}$ ($\Delta H^\ddagger = 11.4 \pm 0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -6.3 \pm 1.0 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$) für das Triflatsalz ermittelt. Dagegen beträgt k in der Chlorverbindung lediglich 285 s^{-1} ($\Delta H^\ddagger = 13.2 \pm 0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -3.0 \pm 0.9 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$). Chloridionen setzen also die Fähigkeit eines Metallzentrums zur Aktivierung der C-N-Bindung erwartungsgemäß deutlich herab.

Eine Spaltung der C-N-Bindung sollte nur in stark aktivierten Komplexen auftreten. Tatsächlich bewirkt die Zugabe von $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ oder $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ eine Methanolysen, während in den entsprechenden $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ -Komplexen nur die Isomerisierung stattfindet.^[5] Diese Reaktivität steht im Einklang mit den Strukturen von **3**, **4**, und **6**. Komplizierter sind die Verhältnisse bei den CuCl_2 -Verbindungen. Wir haben bei Untersuchungen in $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Mischungen die Solvolyse aller Liganden beobachtet. Die Geschwindigkeiten sind mit denen der $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -Komplexe vergleichbar. Allerdings sollte bei $[(\text{Benz-bpa})\text{CuCl}_2]$ und **2** wegen ihrer Struktur keine Bindungsspaltung möglich sein. Dieser scheinbare Widerspruch wird durch den Austausch von Chloridliganden gegen Methanol in Lösung hervorgerufen. Hinweise dafür liefern kinetische paramagnetische Elektronenresonanz(EPR-) und UV/Vis-Messungen, die jeweils eine Induktionsperiode zei-

gen. Außerdem ist es uns gelungen, das Kation $[(\text{bpa})\text{CuCl}]^+$ im Reaktionsprodukt $[(\text{bpa})\text{CuCl}]_2[\text{CuCl}_4]$ kristallographisch zu identifizieren.^[11] Durch den Austausch eines Chloridliganden wird das Metallzentrum acider, sodass die Struktur-Reaktivitäts-Beziehung ihre Gültigkeit behält.

Unsere Ergebnisse können zu einem besseren Verständnis der Chemie tertiärer Amide in organischen und biologischen Verbindungen beitragen. Sie liefern die Grundlage für weitere Experimente, welche die Gültigkeit unserer Schlussfolgerungen für eine größere Zahl von Metallionen und Coliganden prüfen sollen. Dabei sind interessante Erkenntnisse über die Eigenschaften und die Bedeutung einer bisher kaum beachteten Klasse ungewöhnlicher Koordinationsverbindungen zu erwarten.

Eingegangen am 24. April 2002 [Z19160]

- [1] *The Amide Linkage: Selected Structural Aspects in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science* (Hrsg.: A. Greenberg, C. M. Bremerman, J. F. Liebman), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 47.
- [2] C. Cox, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 849.
- [3] a) M. I. Page, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 144; b) E. C. Constable, *Metals and Ligand Reactivity*, VCH, Weinheim, **1995**, S. 56.
- [4] C. Cox, D. Ferraris, N. N. Murthy, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5332.
- [5] N. Niklas, F. Hampel, G. Liehr, A. Zahl, R. Alsfasser, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5135.
- [6] a) J.-C. Wang, C.-H. Sun, T. J. Chow, L.-K. Liu, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1991**, *47*, 2459; b) F. Muller, G. van Koten, K. Vrieze, B. Krijnman, C. H. Stam, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 150; c) F. Muller, G. van Koten, M. J. A. Kraakman, K. Vrieze, D. Heijdenrijk, M. C. Zoutberg, *Organometallics* **1989**, *8*, 1331; d) F. Muller, G. van Koten, K. Vrieze, D. Heijdenrijk, *Organometallics* **1989**, *8*, 33; e) L. H. Polm, G. van Koten, K. Vrieze, C. H. Stam, W. C. J. van Tunen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1177; f) O. C. P. Beers, J. G. P. Delis, W. P. Mul, K. Vrieze, C. J. Elsevier, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3640; g) Z. Chen, L. Luo, S. P. Nolan, J. L. Petersen, M. L. Trudell, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *533*, 25; h) P. Maslak, J. J. Sczepanski, M. Parvez, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1062.
- [7] Synthesen: Die Liganden Boc-Gly-bpa und Boc-Leu-bpa sowie die Komplexe **2**, **3**, und **4** wurden analog zu den in Lit. [5] beschriebenen Verbindungen hergestellt. Die Synthesen der Kupfer-Komplexe erfolgte in trockenem CH_3CN , die der Cadmium-Komplexe in Methanol. Alle Komplexe wurden durch Ausfällen in Lösungsmittelgemischen gereinigt. Ausbeuten und analytische Daten: Boc-Gly-bpa: 62 %, FD-MS (CHCl_3): m/z (%) = 357 (100) [M^+]. **1**: 54 %, FD-MS (CHCl_3): m/z (%) = 413 [M^+]. **2**: 68 %; Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{CuN}_4\text{O}_3$: C 47.58, H 5.19, N 11.10; gef.: C 47.45, H 5.32, N 10.85. **3**: 44 %; Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{CdN}_6\text{O}_9$: C 38.49, H 4.08, N 14.18; gef.: C 38.90, H 4.58, N 14.15. **4**: 67 %; Elementaranalyse [%]: ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{CuF}_6\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2$: C 34.26, H 3.56, N 7.61; gef.: C 34.13, H 3.54, N, 7.46. Röntgenstrukturanalysen: Messbedingungen: MoK_α , λ = 0.71073 Å; Siemens-P4-Diffraktometer (**1**, **3**, **4**; ω -scans, 6° min^{-1} , $T = 200$ K); Nonius-Kappa-CCD (**2**; $T = 173$ K). Absorptionskorrektur: ψ -scans (**1**, **3**, **4**), SCALEPACK (**2**; Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307.). Strukturlösung und -verfeinerung: Direkte Methoden und Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F^2 (**1**, **3**, **4**: SHELXTL NT 5.10, Bruker AXS, **1998**; **2**: SHELXS-97 und SHELXL-97, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, Göttingen (Germany), **1997**). Nicht-H-Atome: anisotrop verfeinert, H-Atome: aus der Differenzfouriersynthese entnommen und isotrop verfeinert oder in idealisierten Positionen fixiert und isotrop verfeinert. CCDC-182767 (**1**), CCDC-184027 (**2**), CCDC-182768 (**3**) und CCDC-182769 (**4**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk). **1**: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$, farblose Nadeln aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$, monoklin, Raumgruppe P_{2_1} , $a = 10.185(1)$, $b = 10.174(1)$ Å, $c = 11.597(1)$ Å, $\beta = 100.42(1)^\circ$, $Z = 2$, $V = 1181.9(2)$ Å 3 , Θ -Bereich = 1.79–28.5°, Reflexe gemessen/unabhängig = 6640/6010, Daten/Restr./Verf. Param. = 6010/1/368; R_1 [$I > 2\sigma(I)$] = 0.0497, wR_2 = 0.1253 (alle Daten), max./min. Restelektronendichte = 0.300/–0.175 e Å $^{-3}$. **2**: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_{3.5}$, blaue Plättchen aus CH_2Cl_2 , 4 unabhängige Moleküle + 4 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$, monoklin, Raumgruppe P_{2_1} , $a = 16.960(1)$, $b = 13.284(1)$, $c = 26.564(1)$ Å, $\beta = 101.60(1)^\circ$, $Z = 8$, $V = 5862.4(2)$ Å 3 , Θ -Bereich = 2.19–24.11°, Reflexe gemessen/unabhängig = 18137/18137, Daten/Restr./verf. Param. = 18137/16/1192; R_1 [$I > 2\sigma(I)$] = 0.0708, wR_2 = 0.2029 (alle Daten), max./min. Restelektronendichte = 1.385/–0.703 e Å $^{-3}$. **3**: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{CdN}_6\text{O}_9\cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$, farblose Plättchen aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$, monoklin, Raumgruppe $C2/c$, $a = 22.364(3)$, $b = 16.962(2)$, $c = 17.266(2)$ Å, $\beta = 110.75(1)^\circ$, $Z = 8$, $V = 6125(1)$ Å 3 , Θ -Bereich = 1.76–27.0°, Reflexe gemessen/unabhängig = 8932/6684, Daten/Restr./verf. Param. = 6684/9/471, R_1 [$I > 2\sigma(I)$] = 0.0564, wR_2 = 0.1153 (alle Daten), max./min. Restelektronendichte = 0.557/–0.668 e Å $^{-3}$. **4**: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{CuF}_6\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2\cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, blaue Nadeln aus CH_2Cl_2 , monoklin, Raumgruppe P_{2_1}/c , $a = 12.296(1)$, $b = 15.165(3)$, $c = 18.470(3)$ Å, $\beta = 104.83(1)^\circ$, $Z = 4$, $V = 3329.4(9)$ Å 3 , Θ -Bereich = 1.76–27.01°, Reflexe gemessen/unabhängig = 8915/7260, Daten/Restr./verf. Param. = 7260/1/434, R_1 [$I > 2\sigma(I)$] = 0.0519, wR_2 = 0.1381 (alle Daten), max./min. Restelektronendichte = 0.486/–0.533 e Å $^{-3}$.
- [8] F. K. Winkler, J. D. Dunitz, *J. Mol. Biol.* **1971**, *59*, 169.
- [9] a) E. Chelain, R. Goumont, L. Hamon, A. Parlier, M. Rudler, H. Rudler, J.-C. Daran, J. Vaissermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8088; b) M. Rosoff, M. Rudler, J. Vaissermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8088; c) J. A. King, Jr., G. L. Bryant, Jr., *Acta Crystallogr. Sect. C* **1991**, *47*, 2249.
- [10] Temperaturabhängige ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen $[(\text{Boc-Ala-bpa})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Zn}](\text{OTf})_2$ und $[(\text{Boc-Ala-bpa})\text{ZnCl}_2][\text{ZnCl}_4]$ wurden in trockenem $[\text{D}_6]$ -Aceton gemessen. Einzelheiten der Methode sind in Lit. [5] beschrieben.
- [11] N. Niklas, F. W. Heinemann, unveröffentlichte Ergebnisse. Experimente zur Amidspaltung wurden mit den gereinigten Komplexen in Methanol/Dichlormethan-Mischungen (1:0, 4:1, 3:2, 1:1) unter Bedingungen für Pseudo-erste-Ordnung durchgeführt.