

Identifizierung der Struktur präkatalytischer Phosphoramidit-Kupfer-Komplexe in Lösung***Hongxia Zhang und Ruth M. Gschwind**

Kupfersalze und Organokupfer(I)-Verbindungen werden für stöchiometrische und katalytische Additionen und Substitutionen weithin eingesetzt.^[1–3] Das große Potenzial dieser Komplexe in der Synthese, aber auch die Schwierigkeiten, neue aktive Katalysatoren zu erarbeiten, resultieren beide unter anderem aus der Fähigkeit von Kupfer(I)-Verbindungen, in organischen Lösungsmitteln komplexe supramolekulare Strukturen aufzubauen, die ein anspruchsvolles Beispiel für molekulare Erkennung sind.^[1,4] Eine Optimierung von Kupferreagentien oder -katalysatoren durch rationale Ansätze wurde bisher erschwert durch die schwierige Bestimmung der Strukturen dieser supramolekularen Spezies in Lösung,^[4] das Vorhandensein dynamischer Gleichgewichte zwischen unterschiedlichen gelösten Spezies^[5] sowie die aus beiden Punkten resultierende Modulierbarkeit der Reaktionen durch unterschiedliche Salze oder Lösungsmittel.^[1,2]

In den letzten Jahren gelang es uns, an Modellverbindungen die supramolekularen Grundstrukturen und einige Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen der stöchiometrisch eingesetzten, diastereoselektiven Lithiumdiorganocuprate aufzuklären.^[6] Dagegen ist bis jetzt noch sehr wenig über die Strukturen der Präkatalysatoren oder der katalytisch aktiven Komplexe für die noch bedeutenderen katalytischen, enantioselektiven Additionen und Substitutionen mit Kupfersalzen und chiralen Liganden bekannt.^[1] Zum Beispiel sind im Falle der gesamten bahnbrechenden Katalysatorklasse für enantioselektive Additionen an Enone (Verwendung von Phosphoramiditliganden für die Kupfer-katalysierte Addition von Dialkylzink)^[2,7] bis jetzt nur zwei Kristallstrukturen von Katalysatoren mit mäßig selektiven Phosphoramiditliganden bekannt (siehe Abbildung 1).^[8,9]

Wir präsentieren hier nun die ersten Strukturinformationen über einen präkatalytischen Phosphoramidit-Kupfer-Komplex in Lösung, ermittelt unter Standardbedingungen gängiger Synthesevorschriften. Die postulierte Struktur ist das Resultat einer Kombination von ³¹P-NMR-Spektren, ¹H-NMR-spektroskopischen Diffusionsmessungen, Elementar-

[*] MSc H. Zhang, Prof. Dr. R. M. Gschwind
Institut für Organische Chemie
Universität Regensburg
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg (Deutschland)
Fax: (+49) 941-943-4617
E-Mail: ruth.gschwind@chemie.uni-regensburg.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag, einschließlich experimenteller Details, sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

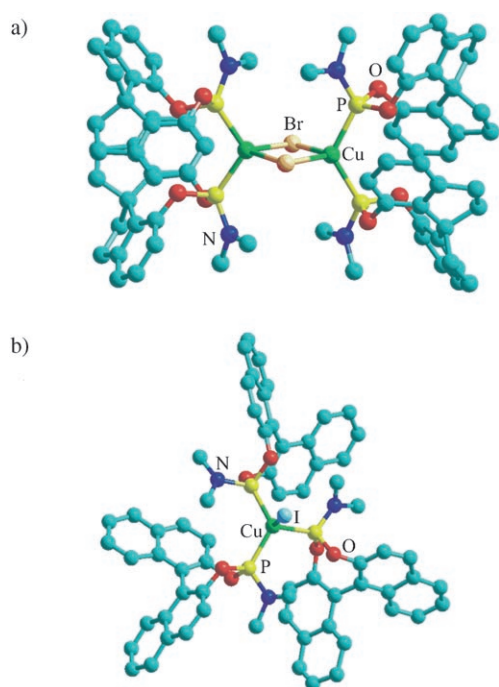
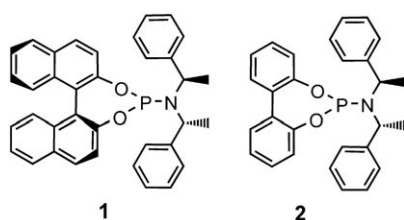


Abbildung 1. Bekannte Kristallstrukturen von Phosphoramidit-Kupfer-Komplexen. a) $[\{CuBr(O,O'-(R)-(1,1'-Spirobiindan-7,7'-diyl)-N,N'-dimethylphosphoramidit)_2\}_2]$,^[9] b) $[CuI(O,O'-(S)-(1,1'-Dinaphthyl-2,2'-diyl)-N,N'-dimethylphosphoramidit)_3]$.^[8] Schematische Modelle siehe **8** und **7** in Schema 2.

analysen, Massenspektrometrie und Kristallstrukturen ähnlicher Verbindungen. Der gefundene zweikernige Kupferkomplex mit einer gemischt trigonal/tetraedrischen Koordinationsumgebung repräsentiert einen neuen Strukturtyp präkatalytischer Kupferkomplexe. Dieser Befund kann erstmals die Beobachtungen bei präparativen Katalysatoroptimierungen erklären und bildet zudem eine Basis für das rationale Design weiterer katalytisch aktiver Komplexe.

Für die Strukturuntersuchungen der Phosphoramidit-Kupfer-Komplexe in Lösung wurden als Modellsysteme zwei Phosphoramiditliganden ausgewählt, die sich in 1,4-Additionen an Enone als höchst effizient erwiesen hatten (Schema 1). Dabei ist **1** ein Vertreter der von Feringa und Mitarbeitern entwickelten Liganden auf Binaphtholbasis^[3,8] und **2** ein Vertreter für die biphenolbasierten Liganden von Alexakis und Mitarbeitern.^[10,11] Als Kupfersalz wurde Cu^I Cl gewählt, da dieses bekanntermaßen in mehreren Lösungsmitteln zu



Schema 1. Verwendete Phosphoramidit-Liganden als typische Beispiele der in den Arbeitsgruppen von Feringa^[3] und Alexakis^[10] entwickelten Liganden auf Binaphthol- und Biphenolbasis.

hohen Ausbeuten und *ee*-Werten führt^[10] und Tests mit $CuCl$ langzeitstabile, diamagnetische NMR-Proben ergaben.

In Abbildung 2a sind die ^{31}P -NMR-Spektren einer Mischung aus **2** und $CuCl$ in vier unterschiedlichen Lösungsmitteln und im von gängigen Synthesevorschriften als optimal

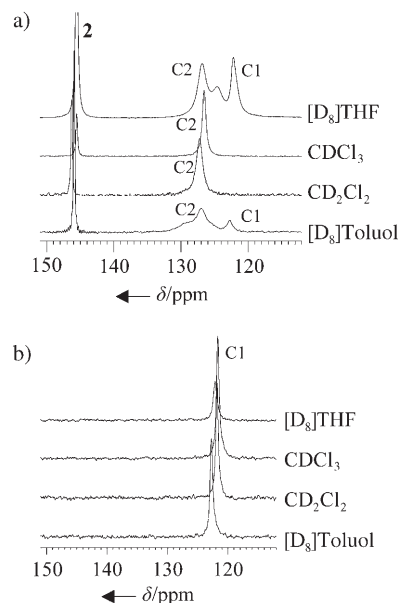


Abbildung 2. ^{31}P -NMR-Spektren der Komplexe aus **2** und $CuCl$ (0.02 M) bei einem Ligand/Kupfersalz-Verhältnis von 2:1 (a) und 1:1 (b) in vier Lösungsmitteln bei 220 K (die zwei Hauptspezies sind als C1 und C2 bezeichnet).

beschriebenen Verhältnis 2:1^[3,8,10] gezeigt. Unter Standardbedingungen wird in CD_2Cl_2 und $CDCl_3$ außer freiem Ligand nur eine einzige Komplexspezies (C2) detektiert, was auf C2 als aktiven präkatalytischen Komplex schließen lässt. In $[D_8]THF$ und $[D_8]Toluol$ belegen mehrere breite Signale in den ^{31}P -NMR-Spektren das Vorhandensein unterschiedlicher Kupferkomplexe. Trotzdem kann eine zweite Hauptspezies identifiziert werden, die in der Folge als C1 bezeichnet wird. Bei Verringerung des Ligand/Kupfersalz-Verhältnisses auf 1:1 oder weniger liegt in allen Lösungsmitteln nur C1 vor (siehe Abbildung 2b), unabhängig von Temperatur und Konzentration (Details siehe Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen). Somit können in $CDCl_3$ und CD_2Cl_2 die zwei Hauptkomplexspezies C1 und C2 getrennt untersucht werden.

Abbildung 3 zeigt den Anteil der Komplexe C1 und C2 bei variierendem Ligand/Kupfersalz-Verhältnis.^[12] Bei einem Überschuss an $CuCl$ sowie bis zu einem 1:1-Verhältnis wird ausschließlich C1 ($\delta = 121.7$ ppm) beobachtet. Ab 1.05 Äquivalenten **2** werden erste Anteile von C2 bei $\delta = 126.6$ ppm detektiert. Zwischen 1.05 und 1.5 Äquivalenten **2** wächst das ^{31}P -NMR-Signal von C2 kontinuierlich, während die Signalintensität von C1 abnimmt. Bei mehr als 1.5 Äquivalenten **2** werden neben C2 zunehmende Mengen an freiem Liganden beobachtet. Sehr ähnliche ^{31}P -NMR-Spektren einer identischen Messreihe mit Ligand **1** zeigen analoge Kom-

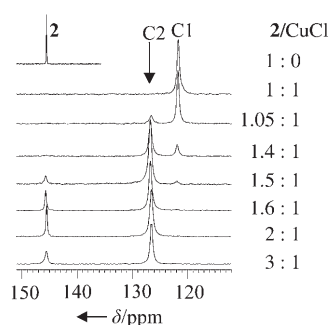


Abbildung 3. ^{31}P -NMR-Spektren von **2** und Mischungen aus **2** und CuCl in unterschiedlichen Verhältnissen in CDCl_3 bei 220 K.

plexbildungstendenzen wie bei Ligand **2** (Spektren nicht abgebildet).

Wegen der sehr effizienten Quadrupolrelaxation des asymmetrisch umgebenen Cu^{I} -Kerns sowie dynamischer Prozesse innerhalb der Komplexe zeigen die ^{31}P -NMR-Spektren sehr breite Komplexsignale ($\nu_{1/2} \approx 120 \text{ Hz}$) ohne $^1J_{\text{Cu,P}}$ - oder $^2J_{\text{PP}}$ -Kopplungsmuster und verhindern damit Diffusionsmessungen an ^{31}P -NMR-Signalen. Um Informationen über den hydrodynamischen Radius von **C1** und **C2** zu erhalten, wurden deshalb ^1H -Diffusionsexperimente durchgeführt. Die viskositätskorrigierten Diffusionskoeffizienten von **1**, **2** und ihren Komplexen **C1** und **C2** sind in Tabelle 1 auf-

Tabelle 1: Diffusionskoeffizienten $D^{[a]}$ ($10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$) der freien Liganden und der Komplexe **C1** und **C2** (CuCl mit **1** oder **2**).

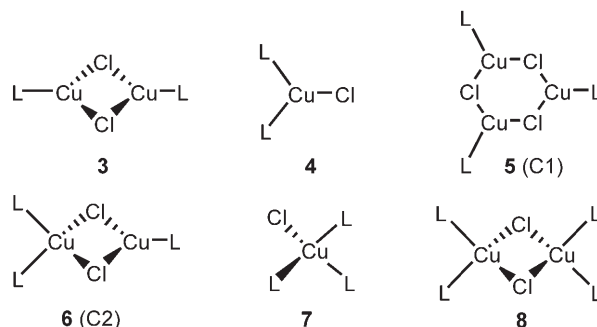
	Ligand	C1	C2
1	2.30	1.60	1.62
2	2.68	1.81	1.83

[a] Experimenteller Fehler $\pm 2\%$, 0.02 M in CDCl_3 bei 220 K.

gelistet. Die Diffusionskoeffizienten von Ligand **1** und seinen Komplexen sind insgesamt niedriger als die entsprechenden Werte von **2**, was den größeren Molekülradius von **1** widerspiegelt. Allerdings ähneln sich die Diffusionskoeffizienten von **C1** und **C2** mit dem gleichen Liganden überraschenderweise sehr.

Nun können die Informationen über die Komplexgröße und -zusammensetzung kombiniert werden, um so die beiden Komplexspezies **C2** und **C1** zu identifizieren. Als erstes stellt sich die Frage, ob sich mithilfe der Diffusionsmessungen die Zahl der Liganden und der CuCl -Einheiten in den jeweiligen Komplexen ermitteln lässt. Zur Klärung dieser Frage wurden vier Modellkomplexe ausgewählt, die alle $\text{L}_m(\text{CuCl})_n$ -Stöchiometrien mit zwei oder drei Liganden und Ligand/Kupfersalz-Verhältnissen zwischen 1:1 und 2:1 abdecken. Schematische Zeichnungen dieser Modellkomplexe **3–6** mit charakteristischen räumlichen Anordnungen in Cu^{I} -

Komplexen sind in Schema 2 gezeigt. Als zusätzliche Modellkomplexe **7** und **8** wurden die beiden bekannten Kristallstrukturen verwendet. In Tabelle 2 sind die experimen-



Schema 2. Modelle ein-, zwei- und dreikerniger Kupferkomplexe inklusive der postulierten Strukturen von **C1** und **C2**.

tellen Volumina von **C1**, **C2** sowie die berechneten Volumina der Modellkomplexe **3–8** angegeben (experimentelle Details siehe Hintergrundinformationen). Ein Vergleich der Volumina von **3–8** zeigt signifikante Unterschiede zwischen Komplexen mit **2**, **3** oder **4** Liganden; eine variierende Zahl an CuCl -Einheiten führt dagegen nur zu marginalen Änderungen. Deshalb kann aus den angegebenen Volumina von **C1**, **C2** und **3–8** gefolgert werden, dass a) unabhängig vom eingesetzten Liganden in beiden Komplexen, **C1** und **C2**, jeweils drei Liganden enthalten sind; b) mittels NMR-Diffusionsmessungen (DOSY) die absolute Zahl der CuCl -Einheiten in den Komplexen nicht bestimmt werden kann; c) leicht reduzierte Volumina von **C2** verglichen mit denen von **C1** auf eine kleinere Zahl an CuCl -Einheiten in **C2** hindeuten.

Die fehlende Information über das Verhältnis zwischen Ligand und CuCl in **C1** und **C2** kann Abbildung 3 entnommen werden. Da Tests mit reinem CuCl in CHCl_3 oder CH_2Cl_2 nur sehr geringe Löslichkeiten ergaben (ca. 1 mM bei Raumtemperatur), entspricht das angegebene Ligand/Kupfer-Verhältnis dem Verhältnis im Kupferkomplex.^[12] Daraus folgen für **C1** ein 1:1-Verhältnis und die Molekülformel $[(\text{LCuCl})_3]$ sowie für **C2** ein Verhältnis von 1.5:1 und die Formel $[\text{L}_3\text{Cu}_2\text{Cl}_2]$. Kristallstrukturen ähnlicher Verbindungen mit identischer Stöchiometrie, $[(\text{PPh}_3)_2\text{Cu}_2\text{X}_2(\text{PPh}_3)]$ mit $\text{X} = \text{Cl}$, Br , und $\text{I}^{[14]}$ sowie ein $[\text{L}_3\text{Cu}_2\text{Br}_2]$ -Komplex mit einem cyclischen Phosphorliganden,^[15] zeigen die typische räumliche

Tabelle 2: Experimentelle (**C1**, **C2**)^[a] und berechnete (**3–8**) Volumina [\AA^3] der aus CuCl und Liganden **1** oder **2** zusammengesetzten Komplexe.^[b]

Ligand	C1	C2	3 (1:1) $\text{L}_2\text{Cu}_2\text{Cl}_2$	4 (2:1) L_2CuCl	5 (1:1) $\text{L}_3\text{Cu}_3\text{Cl}_3$	6 (1.5:1) $\text{L}_3\text{Cu}_2\text{Cl}_2$	7 (3:1) L_3CuCl	8 (2:1) $\text{L}_4\text{Cu}_2\text{Cl}_2$
1	2305 ^[c]	2228 ^[d]	1595	1565	2393	2363	2333	3131
2	1588 ^[e]	1525 ^[f]	1018	989	1528	1498	1468	1977

[a] Berechnet aus den experimentellen Diffusionskoeffizienten in Tabelle 1; [b] für jeden Modellkomplex ist das Ligand/ CuCl -Verhältnis in Klammern angegeben; [c] $+383$, -314 ; [d] $+371$, -303 ; [e] $+264$, -216 ; [f] $+254$, -207 . Entspricht $\pm 5\%$ Fehler im Diffusionskoeffizienten ($\pm 2\%$ experimenteller Fehler plus $\pm 3\%$ eventueller systematischer Fehler).

Anordnung zweikerniger Komplexe mit jeweils einem dreifach und einem vierfach koordinierten Kupferzentrum. Deshalb wird für den präkatalytischen Komplex C2 ein zweikerniger Komplex mit einer gemischt trigonal-planaren/tetraedrischen Anordnung postuliert (siehe 6 in Schema 2).

Dreikernige Kupferkomplexe wie C1 sind viel seltener als zweikernige oder vierkernige Komplexe mit Cu^I , und es sind keine Kristallstrukturen von dreikernigen Komplexen mit einzähnigen, nicht chelatisierenden Phosphorliganden bekannt. Daher lässt sich für C1, in Anlehnung an andere bekannte dreikernige Kupferkomplexe,^[13] nur eine planar-hexagonale Ringstruktur (siehe 5 in Schema 2) oder eine trianguläre Struktur annehmen. Übereinstimmend mit diesen postulierten Strukturen zeigen Elektrospray-Massenspektren einer 1:1-Mischung aus 2 und CuCl in CH_2Cl_2 einen dominanten Basis-Peak eines Fragment-Ions bei m/z 605 ($[\text{2-Cu}_2\text{Cl}]^+$), während eine 2:1-Mischung ein Fragment-Ion erzeugt, dem der Basis-Peak bei m/z 941 ($[\text{2}_2\text{-Cu}]^+$) zugeordnet wird, gefolgt von dem Moleküllionen-Peak des freien Liganden 2 bei m/z 438 (Abbildung S3 in den Hintergrundinformationen).

Dank der Identifizierung der Komplexe C1 und C2 können nun nicht nur etliche Beobachtungen aus präparativen Katalysatoroptimierungen verstanden werden, es lässt sich auch ein verfeinerter Katalysezyklus postulieren. Dies ermöglicht es, ein rationales Design zukünftiger Katalysatoren zu unterstützen. 1) Ligand/Kupfersalz-Verhältnisse unter 1.5:1 führen in konjugierten Additionen an Enone bekanntermaßen zu schlechteren Ergebnissen.^[2] Dies lässt auf C2 als Vorstufe für den tatsächlichen enantioselektiven Katalysator schließen (siehe Abbildung 3). 2) Im Liganden scheint das Substitutionsmuster des Amins entscheidend die *ee*-Werte der Reaktion zu bestimmen; sowohl zu kleine Substituenten (z.B. Methylgruppen) als auch zu große Reste (z.B. 1-Naphthyl- anstelle von Phenylgruppen in 1) reduzieren die *ee*-Werte.^[3] Vergleicht man C2 mit den Molekülstrukturen in Abbildung 1, zeigt sich, dass zu kleine Amineinheiten zu einer ausschließlich tetraedrischen Koordination der Kupferatome führen können, während zu große Substituenten vermutlich die Bildung zweikerniger Strukturen behindern. 3) In dem auf der einkernigen Molekülstruktur (Abbildung 1b) basierenden Katalysezyklus für kupferkatalysierte 1,4-Additionen von Dialkylzinkreagentien wird zuerst eine Transmetallierung des Alkylrestes von Zink zu Kupfer postuliert, gefolgt von der Substitution eines Liganden durch das π -koordinierte Enon.^[16] Alternativ werden, basierend auf dem eingesetzten Ligand/Kupfersalz-Verhältnis von 2:1 und den beobachteten negativen nichtlinearen Effekten, dimere $[\text{L}_2\text{CuX}]_2$ - oder einkernige $[\text{L}_2\text{CuX}]$ -Präkatalysatoren vorgeschlagen,^[1,3,7] bei denen der zweite Komplex die für einkernige Kupferkomplexe ungewöhnliche, dreifache Koordination aufweist.^[13]

Die gemischt trigonal/tetraedrische Koordination in C2 scheint etliche Eigenschaften des untersuchten Katalysatorsystems zu erklären. Die freie Koordinationsstelle an einem der Kupferatome bietet eine einfache Erklärung für die stark ligandenbeschleunigte Katalyse. Die drei Liganden könnten für den leicht negativen nichtlinearen Effekt verantwortlich sein.^[3] Die verbrückenden Anionen können den starken

Einfluss der verwendeten Kupfersalze erklären,^[2] und die Lösungsmittelabhängigkeit lässt sich durch ein unterschiedliches Ausmaß der Komplexaggregation verstehen.^[2] Zusätzlich ist es möglich, dass π , π -Wechselwirkungen innerhalb der $\{\text{L}_2\text{Cu}\}$ -Einheit zusammen mit Stickstoff-Zink-Wechselwirkungen die Amine in Richtung der freien Koordinationsstelle ausrichten. Dies würde die starke Abhängigkeit des Katalysators von der Koordinationssphäre und dem sterischen Anspruch des Aminfragments erklären.

Durch eine Kombination von NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse gelang es uns erstmals, die Struktur eines präkatalytischen Phosphoramidit-Kupfer-Komplexes in Lösung zu postulieren, die gleichzeitig ein neues Strukturmotiv katalytisch aktiver Kupferkomplexe ist. Der gefundene zweikernige Kupferkomplex mit einer gemischt trigonal/tetraedrischen Koordinationsumgebung trägt nicht nur zum Verständnis präparativer Katalysatoroptimierungen bei, er ermöglicht zudem die Reduktion des Ligand/Kupfer-Verhältnisses von 2:1 auf 1.6:1 und legt nicht zuletzt auch den Grundstein für das Design neuer, verbesserter Katalysatoren.

Eingegangen am 12. Mai 2006

Online veröffentlicht am 23. August 2006

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Kupfer · NMR-Spektroskopie · Phosphor · Strukturaufklärung

- [1] N. Krause, *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [2] A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221.
- [3] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2865.
- [4] E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3750.
- [5] N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 186.
- [6] a) M. John, C. Auel, C. Behrens, M. Marsch, K. Harms, F. Bosold, R. M. Gschwind, P. R. Rajamohan, G. Boche, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3060; b) R. M. Gschwind, X. Xie, P. R. Rajamohan, C. Auel, G. Boche, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7299; c) X. Xie, C. Auel, W. Henze, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1595; d) W. Henze, A. Vyater, N. Krause, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17335.
- [7] B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346.
- [8] A. H. M. de Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2526; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2374.
- [9] W. Shi, L. Wang, Y. Fu, S. Zhu, Q. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3867.
- [10] A. Alexakis, C. Benhaim, S. Rosset, M. Humam, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5262.
- [11] A. Alexakis, S. Rosset, J. Allamand, S. March, F. Guillen, C. Benhaim, *Synlett* **2001**, 1375.
- [12] Die Angaben in Abbildung 2 entsprechen den Verhältnissen in Lösung. Dies wurde an ausgewählten Proben durch Elementaranalysen der filtrierten Lösungen verifiziert.
- [13] G. Wilkinson, R. Gillard, J. McCleverty, *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol. 5, Pergamon, New York, 1987.

- [14] a) J. T. Gill, J. J. Mayerle, P. S. Welcker, D. F. Lewis, D. A. Ucko, D. J. Barton, D. Stowens, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 1155; b) J. C. Dyason, L. M. Engelhardt, C. Pakawatchai, P. C. Healy, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 1243.
- [15] Juan Frutos, Dissertation, Université Pierre et Marie Curie, Paris, **1995**.
- [16] B. L. Feringa, R. Naasz, R. Imbos, L. A. Arnold in *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 234.
-