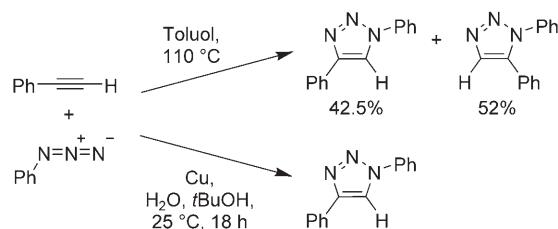


Isolierung des Kupfertriazolid-Intermediats einer Klickreaktion**

Christoph Nolte, Peter Mayer und Bernd F. Straub*

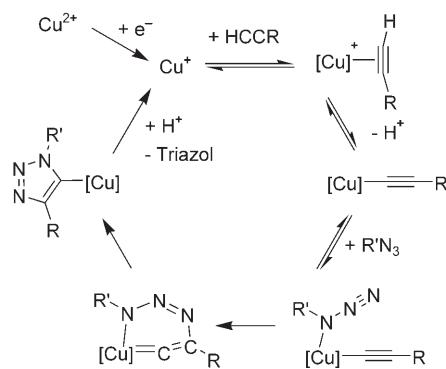
Professor Herbert Mayr zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Reaktion von Alkinen mit Organoaziden zur Synthese von Triazolderivaten ist seit über einem Jahrhundert bekannt.^[1] Sie ist ein typisches Beispiel einer 1,3-dipolaren Huisgen-Cycloaddition.^[2] Die niedrige Regioselektivität und die hohen Reaktionstemperaturen schränken jedoch die Anwendungsbreite dieser Reaktion ein. Die Arbeitsgruppen von Meldal und Sharpless berichteten unabhängig voneinander, dass Umsetzungen von terminalen Alkinen mit Aziden durch Kupfermetall-Präkatalysatoren oder Kupfersalze extrem beschleunigt werden und mit perfekter Regiospezifität verlaufen (Schema 1).^[3] Somit wird diese Umsetzung als Klickreaktion eingegordnet.^[4]



Schema 1. Konzertierte Huisgen-[3+2]-Cycloaddition (oben)^[5a] und kupferkatalysierte Klickreaktion (unten).^[5b]

Allgemein wird für diese Reaktion ein schrittweiser Reaktionspfad mit Kupfer(I)-acetylid-Katalysatoren und einem Kupfer(I)-triazolid-Intermediat angenommen (Schema 2).^[6] Mechanistische Untersuchungen durch Fokin und Finn zeigten auf, dass am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Alkin-Azid-Klickreaktion offenbar zweikernige Kupfer(I)-Komplexe beteiligt sind.^[7]



Schema 2. Einige vorgeschlagene Schritte der Alkin-Azid-Klickreaktion; [Cu] steht entweder für einkernige oder für zweikernige Fragmente von Kupfer(I)-Komplexen.

Da ein direkter Beweis für die Existenz von Kupfer(I)-Intermediaten bisher ausstand,^[8] beabsichtigten wir die Isolierung und Charakterisierung eines molekularen Kupfer(I)-triazolid-Komplexes im Rahmen unserer Studien zu den Mechanismen übergangsmetallkatalysierter Reaktionen in der organischen Chemie.^[9] Unsere Strategie zur Isolierung eines solchen Triazolidkomplexes beruhte auf der stöchiometrischen Reaktion eines Kupfer(I)-acetylid-Komplexes mit einem sterisch anspruchsvollen Organoazid. In Abwesenheit von Elektrophilen in einem aprotischen Lösungsmittel sollte der entstehende Kupfertriazolid-Komplex stabil sein. Die Synthese einkerniger Kupfer(I)-phenylacetylde mit Phenanthrolin- oder Phosphanliganden schlug jedoch fehl. In unseren Versuchen dissozierten diese Liganden vom Kupfer unter Ausfällung von polymerem Kupferphenylacetylid. Da molekulare Kupferphenylacetylid-Komplexe mit N-heterocyclischen Carbenliganden (NHCs) schon beschrieben waren,^[10] entwickelten wir einen direkteren Syntheseweg zu Kupfer(I)-phenylacetylid-Komplexen mit einem gesättigten NHC-Liganden (Schema 3).^[11] NHC-Komplexe von Kupfer(I)-halogeniden wurden erst kürzlich als hochaktive Katalysatoren für Triazol-Klickreaktionen beschrieben.^[12]

Die Reaktion des Kupfer(I)-acetat-Komplexes **1** mit Lithiumphenylacetylid ergibt tatsächlich einen geeigneten Vorstufenkomplex **2**. Zugabe von Azidodi(4-tolyl)methan zu einer Lösung des Acetylids **2** in Toluol führt zur Ausfällung des einkernigen Kupfertriazolid-Komplexes **3** bei Raumtemperatur innerhalb von 12 h. Es scheint also, dass Huisgen-Sharpless-Klickreaktionen nicht zwingend eine Beteiligung zweikerniger Komplexe erfordern, sondern dass auch einkernige Kupfer(I)-acetylde mit extremer sterischer Abschirmung bei Raumtemperatur mit sperrigen Organoaziden reagieren.^[13] Die Reaktionsgeschwindigkeit ist vergleichbar

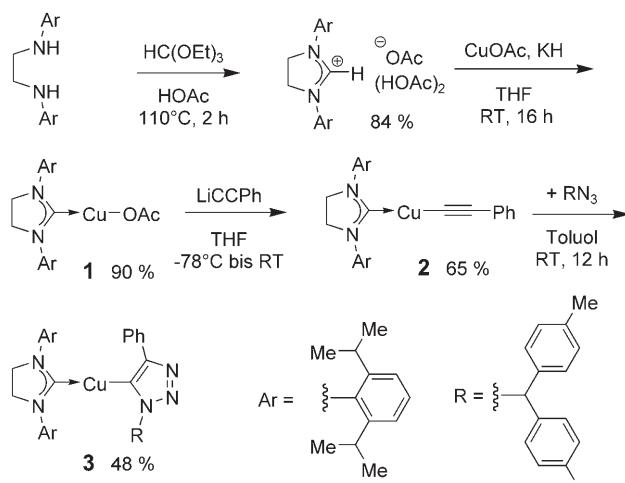
[*] C. Nolte, Dr. P. Mayer, Dr. B. F. Straub^[+]Department Chemie und Biochemie, LMU München
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
E-Mail: Bernd.F.Straub@cup.uni-muenchen.de

[+] Derzeitige Adresse:

Chemisch-Geowissenschaftliche Fakultät
Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Humboldtstraße 10, 07743 Jena (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde durch die DFG, die LMU München, die Friedrich-Schiller-Universität Jena und die Dr.-Otto-Röhm-Gedächtnisstiftung gefördert. Wir danken Prof. Dr. Herbert Mayr für seine Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (Kristallstruktur von **1**, Syntheseprotokolle und Analysendaten) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 3. Synthese des Kupfer(I)-triazolid-Komplexes **3**.

zu der von sterisch gehinderten Systemen von Nolan und Mitarbeitern.^[12]

Sowohl der Acetatkomplex **1** als auch der Triazolidkomplex **3** sind aktive Katalysatoren in der Klickchemie. Erste Ergebnisse deuten auf eine starke Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Acidität des Mediums hin. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt wechselt anscheinend von der Protonierung des Triazolidkomplexes (H_2O oder Alkin als Protonenquelle) zur Sequenz aus Alkindeprotonierung und Cycloaddition (Überschuss an Essigsäure). Der Triazolidkomplex **3** in CD_2Cl_2 reagiert mit Essigsäure quantitativ innerhalb von Minuten bei Raumtemperatur zum Triazolprodukt und zum Acetatkomplex **1**.

Die Struktur von **3** im Festkörper lässt eine $d^{10}\text{-ML}_2$ -Kupfer(I)-Spezies mit einer linearen Koordinationsumgebung am Metall erkennen (Abbildung 1).^[14] Der ungeladene Komplex ist elektronisch nahe verwandt mit Diorganocupraten mit 14 Valenzelektronen.^[15] Im Triazolid **3** sind die Cu-C-Bindungslängen zum formal ungeladenen NHC-Liganden und zum formal anionischen Triazolidliganden praktisch gleich. Die fünfgliedrigen heterocyclischen Liganden sind coplanar, was zu einer Konformation mit minimaler sterischer Abstoßung führt. Eine *ortho*-Position des Phenylsubstituenten befindet sich in unmittelbarer Nähe zum Kupferatom, was dazu führt, dass der Cu-C2-C3-Winkel im Vergleich zum Cu-C2-N5-Winkel aufgeweitet ist.

In Abbildung 2 ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3** in CD_2Cl_2 dargestellt. Die thermische Stabilität des Komplexes **3** in Lösung ist in Übereinstimmung mit seinem hohen Schmelzpunkt und der Zersetzungstemperatur von $235\text{ }^\circ\text{C}$. Der Komplex widersteht sogar einer Fragmentierung unter ESI-Bedingungen. Mit dem in **3** vorliegenden Substitutionsmuster am Triazolid beobachteten wir keine N_2 -Eliminierung.

In Zusammenfassung ist die Isolierung eines molekularen Kupfer(I)-triazolid-Komplexes ein direkter Beleg für die Existenz solcher Strukturen, die bisher als Intermediate der Huisgen-Sharpless-Klickreaktion nur angenommen wurden. Mit in Substanz verfügbaren Klick-Intermediaten können nun direkte mechanistische Studien von Elementarschritten

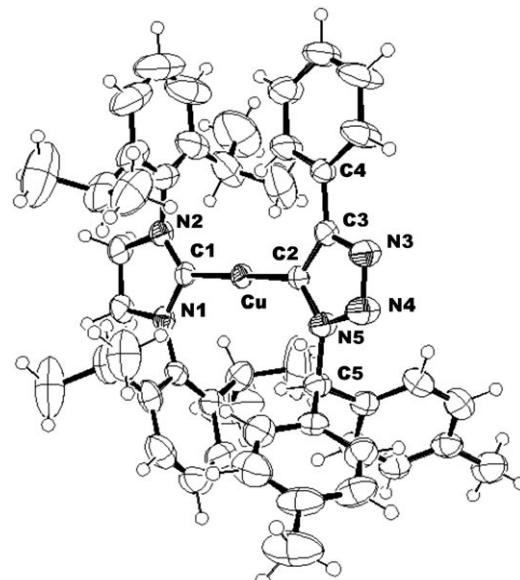


Abbildung 1. Röntgenkristallstruktur des Kupfer(I)-triazolid 3.^[16,17] Fehlgeordnete CH_2Cl_2 -Moleküle sind weggelassen, und nur eines der beiden Moleküle **3** in der Elementarzelle ist dargestellt. Mittlere Abstände (Abweichung) [pm]: Cu-C1 190.9(0.5), Cu-C2 190.4(0.2), Cu-H_{o-Ph} 269.1(7.2), C2-C3 139.8(0.3), C3-N3 136.7(0.1), C2-N5 136.8(0.2), N3-N4 131.2(0.5), N4-N5 136.1(0.1), N2-C1 133.2(0.4), N1-C1 134.1(0.1); Winkel [$^\circ$]: C1-Cu-C2 178.0(0.3), Cu-C2-N5 125.3(3.1), Cu-C2-C3 133.7(3.2), C2-C3-C4 130.7(0.3), C2-N5-C5 128.9(0.8); Diederwinkel: N2-C1-C2-C3 1.7(0.2), Cu-C2-N5-N4 178.2(1.9).

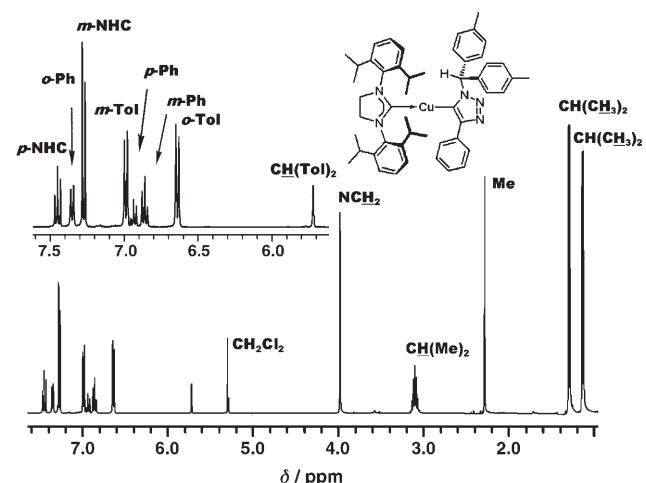


Abbildung 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3**.

ausgeführt werden, die über indirekte kinetische Messungen an Reaktionsmischungen hinausgehen.

Experimentelles

Eine Lösung von **2** (0.600 g, 1.08 mmol) in 10 mL wasserfreiem Toluol (Schlenk-Kolben, N_2 -Atmosphäre) wurde mit Azidodi(4-tolyl)methan (0.385 g, 1.62 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 h begann ein farbloser Feststoff auszufallen. Nach insgesamt 12 h wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Toluol gewaschen, in CH_2Cl_2 gelöst und durch Celite 500 filtriert. Das Filtrat wurde mit

Pentan versetzt und die Lösung auf -20°C abgekühlt. Die gesammelten Niederschläge wurden im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 414 mg (48.4%) an **3** in Form farbloser Kristalle. Für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle von **3** wurden aus CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur durch langsames Eindiffundieren von Pentan gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$: (399.92 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.13 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.29 (s, 6H, Aryl- CH_3), 3.10 (sept_{pseudo}, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.98 (s, 4H, NCH_2), 5.72 (s, 1H, Tol_2CH), 6.64 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4H, *o*-Tol), 6.86 ($t_{\text{pseudo}}t_{\text{pseudo}}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 2H, *m*- C_6H_5), 6.94 (tt, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 2H, *o*- C_6H_5), 6.99 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4H, *m*-Tol), 7.27 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4H, *m*-NHC), 7.35 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 2H, *o*- C_6H_5), 7.45 ppm (t, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 2H, *p*-NHC). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.56 MHz, CD_2Cl_2): δ = 20.8 (Aryl- CH_3), 23.6 (CHCH_3), 25.1 (CHCH_3), 29.0 (CHCH_3), 54.2 (NCH_2), 70.0 (Tol_2CH), 124.7 (*p*- C_6H_5), 125.0 (*m*-NHC), 125.3 (*o*- C_6H_5), 128.2 (*m*- C_6H_5), 128.2 (*m*-Tol), 128.9 (s, *o*-Tol), 130.0 (s, *p*-NHC), 135.0 (*o*-NHC), 136.3 (*ipso*- C_6H_5), 136.7 (*p*-Tol), 138.8 (*ipso*-Tol), 146.9 (*ipso*-NHC), 152.2 (Triazolid-C), 154.6 (Triazolid-C), 204.7 ppm (N_2CCu). MS (+p ESI): m/z (%) = 792.406 (100.00) [$M^{+}(\text{Cu}^{63})+\text{H}$], 793.411 (45.50) [$M^{+}(\text{Cu}^{63})+2\text{H}$]. IR: $\tilde{\nu}$ = 3057 (w), 2962 (s), 2924 (s), 2868 (m), 2097 (w), 1602 (w), 1513 (m), 1481 (m), 1459 (s), 1428 (s), 1385 (m), 1364 (w), 1327 (m), 1274 (s), 1182 (m), 1058 (w), 988 (m), 805 (s), 788 (m), 770 (s), 758 cm^{-1} (s). Schmp.: 235°C (Zers.). CCDC 625315 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{50}\text{H}_{58}\text{CuN}_5$: C 75.77, H 7.38, N 8.84; gef.: C 75.24, H 7.33, N 8.73.

Eingegangen am 30. Oktober 2006,
veränderte Fassung am 3. Januar 2007
Online veröffentlicht am 15. Februar 2007

Stichwörter: Alkine · Azide · Cycloadditionen · Klick-Chemie · Kupfer

- [1] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94.
- [2] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.
- [3] a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596; b) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
- [4] K. B. Sharpless, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 11, 2056; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
- [5] a) W. Kirmse, L. Horner, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 614, 1; b) L. D. Pachon, J. H. van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 811.

- [6] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
- [7] a) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noddeman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210; b) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2250; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210.
- [8] Zu Abfangreaktionen postulierter Kupfer(I)-triazolid-Intermediate mit Elektrophilen, siehe: a) B. Gerard, J. Ryan, A. B. Beeler, J. A. Porco, Jr., *Tetrahedron* **2006**, 62, 6405; b) B. H. M. Kuijpers, G. C. T. Dijkmans, S. Groothuys, P. J. L. M. Quaedflieg, R. H. Blaauw, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Synlett* **2005**, 3059; c) J. Deng, Y.-M. Wu, Q.-Y. Chen, *Synthesis* **2005**, 2730.
- [9] a) B. F. Straub, P. Hofmann, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1328; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1288; b) B. F. Straub, F. Rominger, P. Hofmann, *Organometallics* **2000**, 19, 4305; c) B. F. Straub, I. Gruber, F. Rominger, P. Hofmann, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 684, 124; d) B. F. Straub, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6129; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5974.
- [10] L. A. Goj, E. D. Blue, C. Munro-Leighton, J. L. Petersen, T. B. Gunnoe, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 8647.
- [11] a) N. P. Mankad, T. G. Gray, D. S. Laitar, J. P. Sadighi, *Organometallics* **2004**, 23, 1191; b) A. J. Arduengo III, R. Krafzyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523; c) G. A. Grasa, M. S. Vicu, J. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7729; d) L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 606, 49.
- [12] S. D. Díez-González, A. Correa, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7558.
- [13] Derzeit unternehmen wir Kreuzexperimente, um die Möglichkeit auszuschließen, dass schnelle reversible NHC-Dissoziation und Acetylidligandenaustausch zur Bildung zweikerniger Komplexe führen.
- [14] Mit einem π -Acceptorliganden anstelle eines starken Donorliganden wie NHC wäre es leicht vorstellbar, dass als Klick-intermediate fungierende Kupferkomplexe mit 16 Valenzelektronen auch die Koordinationszahl 3 einnehmen.
- [15] a) M. John, C. Auel, C. Behrens, M. Marsch, K. Harms, F. Bosold, R. M. Gschwind, P. R. Rajamohanan, G. Boche, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3060; b) G. Boche, F. Bosold, M. Marsch, K. Harms, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1684.
- [16] a) SIR97: A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Casciaro, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 115; b) SHELXL-97 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, Version 97-2).
- [17] a) Ortep-3 für Windows: L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30, 565; b) <http://www.povray.org>.