

# <sup>1</sup>H-DOSY-Spektren von Liganden für hoehenantioselektive Reaktionen – eine schnelle und einfache Methode zur Optimierung katalytischer Reaktionsbedingungen\*\*

Katrin Schober, Evelyn Hartmann, Hongxia Zhang und Ruth M. Gschwind\*

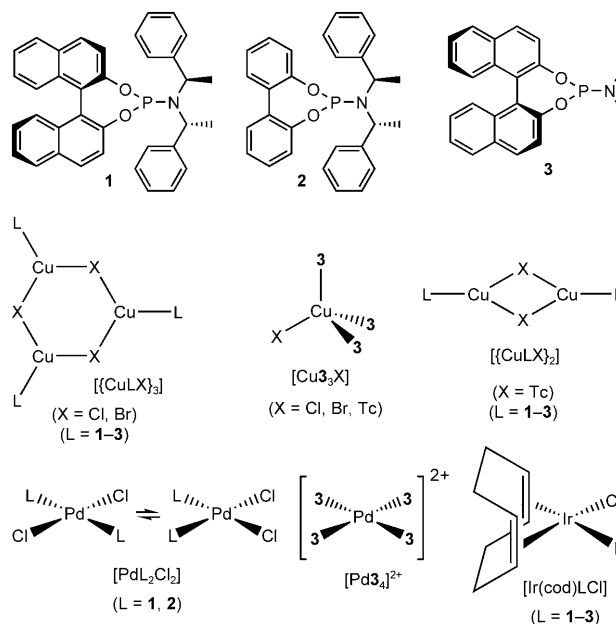
Der Bedarf an enantiomerenreinen Substanzen, wie Naturstoffen, Medikamenten oder Materialien, steigt seit Jahren rapide, und der Weltmarkt expandiert immer weiter.<sup>[1]</sup> Im Bereich der asymmetrischen Synthese zählt der Einsatz von Übergangsmetallkatalysatoren mit chiralen Liganden zu den effektivsten und vielseitigsten Methoden.<sup>[2]</sup> Die Entwicklung solcher hocheffektiven Katalysatoren ist jedoch häufig ein unberechenbarer, anspruchsvoller und zeitaufwändiger Prozess. Folglich ist jede Methode äußerst hilfreich, die dieses mühsame Verfahren vereinfacht oder eine Abschätzung von Selektivitätsbeiträgen ermöglicht. In diesem Zusammenhang wurden rationale Vorhersagemodelle für die Asymmetrie resultierender Produkte entwickelt, wie die Cramsche Regel oder das Felkin-Anh-Modell<sup>[3]</sup> und Quadrantenmodelle.<sup>[4,5]</sup> Darüber hinaus werden kombinatorische Bibliotheken für eine empirische Ligandenselektion genutzt.<sup>[6–8]</sup> In Bezug auf Temperaturoptimierung steht mit dem Isoinversionsprinzip ein allgemeines Modell für Reaktionen mit zwei oder mehr selektiven Schritten zur Verfügung.<sup>[9]</sup> Heutzutage müssen derartige rationale Modelle allerdings noch komplexere Fragestellungen bewältigen, da erkannt wurde, dass auch nichtkovalente Ligand-Ligand-Wechselwirkungen in metallorganischen Komplexen entscheidende Beiträge leisten.<sup>[10]</sup> So können selbst schwache  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen die Komplexstruktur beeinflussen;<sup>[11,12]</sup> gezeigt wurde dies z. B. an *cis*-koordinierten Liganden in einem Bis(phosphonit)-Platin-Komplex und in einem Bis(phosphoramidit)-Palladium-Komplex, deren *cis*-Anordnung auf schwache intermolekulare Wechselwirkungen zurückgeführt wurde.<sup>[13,14]</sup>

Wir berichteten kürzlich von einer temperaturabhängigen gegenseitigen Umwandlung unterschiedlicher Phosphoramidit-Kupfer-Komplexe, die wahrscheinlich durch Ligand-Ligand-Wechselwirkungen vermittelt wird.<sup>[15]</sup> Daher stellte sich die Frage, ob es eine schnelle und einfache Methode gibt, ligandeninduzierte Veränderungen der Größe von aktiven Katalysatoren, sei es aufgrund von Komplexumwandlungen oder durch Aggregation, vorherzusagen. Bisher gibt es jedoch

unseres Wissens kein schnelles und allgemeingültiges Verfahren zur zuverlässigen Vorhersage temperaturabhängiger Änderungen von Übergangsmetallkatalysatoren, was eine schnelle Ermittlung des geeigneten Temperaturbereichs für die gewünschte katalytische Reaktion ermöglichen würde.

Wir präsentieren hier die erste Aggregationsstudie für ausgewählte Phosphoramiditliganden und verschiedene Übergangsmetallkomplexe mit diesen Liganden. Die experimentellen Aggregationstrends zeigen, dass für Liganden, deren Komplexe hoehenantioselektive Reaktionen katalysieren, ein einfaches und schnelles DOSY-NMR-spektroskopisches Screening des freien Liganden die Vorhersage des Aggregationsverlaufs seiner Übergangsmetallkomplexe ermöglicht, selbst ohne Kenntnis der Komplexstruktur. Darüber hinaus diskutieren wir die Grenzen dieser Methode sowie die Art der Ligand-Ligand-Wechselwirkungen.

Chirale Phosphoramidite haben sich als eine der privilegierten Ligandenstrukturen entpuppt, die zunehmende Anwendung für hoehenantioselektive katalytische Reaktionen finden.<sup>[16–23]</sup> Aus diesem Grund wählten wir **1** und **2** (Schema 1), die hohe Selektivitäten in der Katalyse ergeben, als Modellliganden für die Binaphthol- bzw. Biphenol-Li-



**Schema 1.** Phosphoramiditliganden und Übergangsmetallkomplexe (Tc = 2-Thiophencarboxylat, cod = 1,5-Cyclooctadien), die für die Aggregationsstudien verwendet wurden.

[\*] K. Schober, E. Hartmann, Dr. H. Zhang,<sup>[†]</sup> 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

[†] Derzeitige Adresse: Institute of Applied Chemistry,  
Shanxi University (China)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der DFG unterstützt (GS13/1-1).

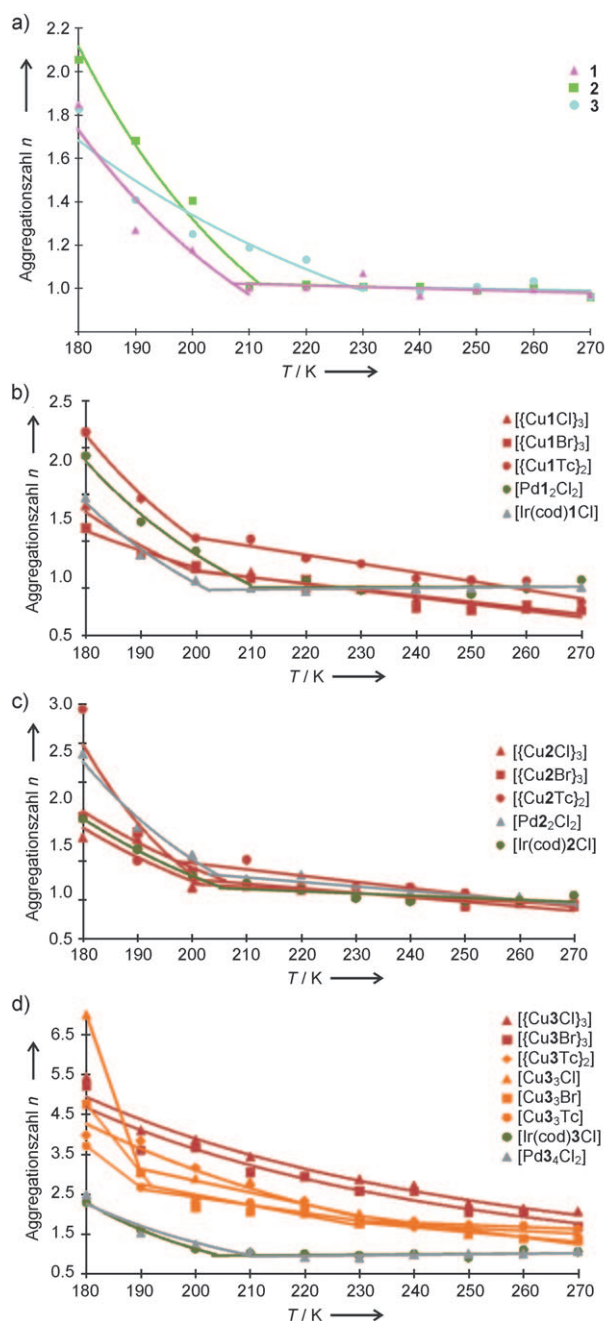
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter  
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.200907247> zu finden.

gandenfamilie.<sup>[24,25]</sup> Zusätzlich verwendeten wir den Liganden **3**, der geringere Selektivitäten liefert, um den Einfluss von reduziertem sterischem Anspruch und Rotationsbewegungen auf das Aggregationsverhalten zu untersuchen. Der Einfluss unterschiedlicher Übergangsmetalle, Komplexstöchiometrien und -geometrien wurde anhand der Komplexe  $[\{\text{CuLX}\}_3]$ ,  $[\text{CuL}_3\text{X}]$ ,  $[\{\text{CuLX}\}_2]$ ,  $[\text{PdL}_2\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Pd}_3\text{Cl}_2]$  und  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{LCl}]$  untersucht (Schema 1).

Zunächst wurden temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -DOSY-NMR-Spektren der freien Liganden gemessen und die viskositäts- und temperaturkorrigierten Diffusionskoeffizienten berechnet, um einen Einblick in das Aggregationsverhalten der jeweiligen Liganden zu erhalten. Die normierten Aggregationskurven sind in Abbildung 1a gezeigt. Alle drei Phosphoramiditliganden sind bei 270 K monomer und bilden Aggregate unterhalb einer charakteristischen Schwellentemperatur mit mittleren Aggregationswerten bis zu 2. Die einzelnen Kurvenverläufe unterscheiden sich in den Schwellentemperaturwerten und den darauf folgenden Steigungen, die die Aggregationstendenzen repräsentieren. Der kleinste Ligand, **3**, zeigt den höchsten Temperaturwert von 230 K, jedoch die geringste Steigung. Die hohe Enantioselektivitäten ergebenden Liganden **1** und **2**, die beide sterisch anspruchsvoller sind und mehr Rotationsfreiheitsgrade aufweisen, aggregieren nicht oberhalb von 210 K; unterhalb dieses Wertes zeigen jedoch beide eine ausgeprägte Aggregationstendenz, wobei **2** höhere Aggregationszahlen erreicht als **1**.

Anschließend wurde das Aggregationsverhalten der Übergangsmetallkomplexe mit **1** und **2** untersucht (Abbildung 1b,c). Die temperaturabhängige Umwandlung unterschiedlicher Komplexe ineinander, wie sie im Fall von  $[\text{Cu}_2\text{L}_3\text{X}_2]$ -Komplexen ( $\text{L} = \mathbf{2}$ ,  $\text{X} = \text{I}$ ) gezeigt wurde,<sup>[15]</sup> konnte anhand von konstanten chemischen Verschiebungen und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signalintensitäts-Verteilungen ausgeschlossen werden. Folglich sind alle gezeigten Kurven tatsächlich auf Aggregation der Komplexe zurückzuführen.<sup>[26]</sup> Alle Komplexe sind bei  $> 210$  K nahezu monomer. Zwischen 210 und 200 K zeigen alle Aggregationskurven Knicke, wobei Komplexe mit **2** bei tiefen Temperaturen geringfügig höhere Aggregationszahlen aufweisen als jene mit **1**. Ein Vergleich der Daten aus den Abbildungen 1a–c ergibt, dass das Aggregationsverhalten der Übergangsmetallkomplexe nahezu exakt den Aggregationsverlauf der zugehörigen freien Liganden widerspiegelt. Lediglich der Aggregationsbeginn verschiebt sich um bis zu 10 K zu niedrigeren Temperaturen, und es tritt eine geringfügige Aggregation einiger Komplexe bei  $> 210$  K auf. Diese enge Analogie weist darauf hin, dass das Aggregationsverhalten der Komplexe mit **1** und **2** von den Ligandeneigenschaften dominiert wird. Variationen der Übergangsmetalle und Komplexgeometrien und sogar die Gegenwart zusätzlicher Liganden mit vergleichsweise geringen Aggregationstendenzen (z. B. cod) wirken sich nur marginal aus.

Im Fall von Komplexen mit Liganden wie **1** und **2** ist eine Liganden-dominierte Aggregation wegen der effektiven sterischen Abschirmung durch die Liganden naheliegend. Für bedeutend kleinere Liganden mit einer verminderten Tendenz zur Aggregation können jedoch zusätzliche Phänomene zur Änderung des Komplexvolumens mit sinkender Temperatur beitragen. Daher wurde nun an **3** (dem kleinsten Li-



**Abbildung 1.** Temperaturabhängige Aggregation a) der freien Liganden **1–3** sowie b)–d) ihrer Komplexe in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (0.02 M), basierend auf  $\eta/T$ -korrigierten Diffusionskoeffizienten;  $\eta$  = Viskosität.

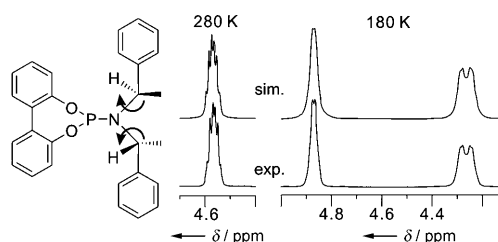
ganden) getestet, innerhalb welcher Grenzen der Aggregationsverlauf des freien Liganden Rückschlüsse auf denjenigen seiner Übergangsmetallkomplexe ermöglicht. Vorangegangene Synthese- und Strukturuntersuchungen von Komplexen mit **3** hatten gezeigt, dass die geringere Sperrigkeit von **3** die Kristallisation von ansonsten unzugänglichen Komplexen ermöglicht,<sup>[27]</sup> die Bildung von Komplexen mit höheren Ligand/Übergangsmetall-Verhältnissen begünstigt<sup>[28]</sup> und wesentlich schlechtere *ee*-Werte als **1** und **2** liefert.<sup>[25]</sup> In Übereinstimmung mit diesen Eigenschaften von **3** wurden für die Komplexe nicht nur Aggregationskurven beobachtet, die

ähnlich wie jene des freien Liganden einen Knick bei 230 K aufweisen (siehe Abbildung 1d), sondern auch Aggregationskurven mit höheren Aggregationszahlen aufgrund von Oligomerisierung (orange), mit einer stetigen Aggregation, die auf eine salzvermittelte Polymerisation hindeutet (rot) und mit einer Verschiebung der Kurvenknice hin zu niedrigeren Temperaturen (grün und grau), die auf Entropiebeiträge oder Intrakomplex-Absättigung schließen lässt (Einzelheiten siehe Hintergrundinformationen). Die Daten verdeutlichen, dass der Aggregationsverlauf aller untersuchten Übergangsmetallkomplexe mit großen Liganden nahezu exakt demjenigen der freien Liganden folgt, wogegen eine derartige Aggregationsvorhersage für kleine Liganden, die weniger geeignet für die asymmetrische Katalyse sind, nur sehr eingeschränkt möglich ist.

Kürzlich beschrieben wir die Umlagerung der katalytisch aktiven Spezies  $[\text{Cu}_2\text{L}_3\text{X}_2]$  in  $[\text{Cu}_2\text{L}_4\text{X}_2]$  ( $\text{L} = 2, \text{X} = \text{I}$ ), die mit verminderten  $ee$ -Werten einhergeht.<sup>[15]</sup> Interessanterweise stimmt die beobachtete Schwellentemperatur dieses Prozesses mit den Aggregationsknicken in Abbildung 1 a,c überein, was auf das Vorliegen ähnlicher Ligand-Ligand-Wechselwirkungen für intra- und intermolekulare Prozesse hinweist. Dies eröffnet neue Screening-Möglichkeiten in einer sehr frühen Phase der Katalysatorentwicklung. Ein einfaches und schnelles DOSY-NMR-spektroskopisches Screening des Aggregationsverhaltens sterisch anspruchsvoller (und daher hohe Enantioselektivitäten ergebender) Liganden ermöglicht somit die Vorhersage des Aggregationsverlaufs ihrer Übergangsmetallkomplexe und damit eine Anpassung der Katalysebedingungen.

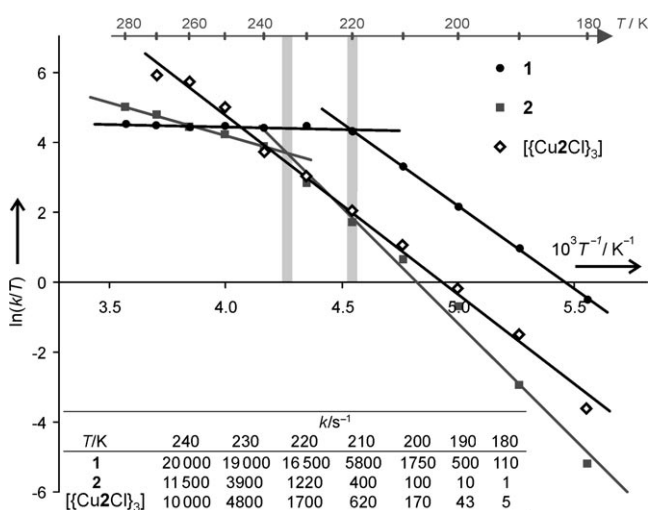
Als Nächstes untersuchten wir den Mechanismus der Aggregation. Titrationsstudien an **1** und **2** mit Chlorbenzol zeigten für beide Liganden eine stufenweise Desaggregation.<sup>[29–31]</sup> Dementsprechend spielen  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Aggregation. Aus diesem Grund wurden die Beiträge der Biphenyl- und Binaphthyleinheiten zu den  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen analysiert und mit denen der Phenylgruppen der Aminoereinheit verglichen. Ein Vergleich der Aggregationstrends der freien Liganden **1–3** (Abbildung 1a) ergibt, dass das Fehlen der Phenylgruppen in **3** zu einem geringeren Anstieg der Kurve führt, da hier nur die Binaphthyleinheit zu den  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen beitragen kann. Zudem erreicht **3** bei 180 K eine wesentlich geringere Aggregationszahl als **2**, was darauf hinweist, dass eine Biphenyleinheit und zwei Phenylgruppen bei tiefen Temperaturen trotz ähnlicher Größe des aromatischen Systems günstigere  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen bilden können als eine starre Binaphthyleinheit. Darüber hinaus lassen die größeren Steigungen der Aggregationskurven von **1** und **2** sowie die Verschiebung der Schwellenwerte zu niedrigerer Temperatur darauf schließen, dass Rotationen der  $\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}]_2$ -Einheit oder Rotationen innerhalb dieser Gruppierung zuerst langsam werden müssen, bevor die Phenylgruppen wesentlich zur Aggregation beitragen können. In diesem Zusammenhang kann man anhand der Geschwindigkeit der Rotationsprozesse, die den Phenylring betreffen, das Ausmaß seiner Einbindung in  $\pi$ - $\pi$ - oder  $\text{CH}$ - $\pi$ -Wechselwirkungen abschätzen.<sup>[32]</sup> Zu diesem Zweck wurden Rotationen um die N-C-Bindungen untersucht, da bei 180 K zwei ge-

trennte Methinsignale detektiert wurden, anhand derer sich der Rotationsprozess durch dynamische NMR-Spektroskopie mithilfe von Spektrensimulation und Eyring-Diagrammen analysieren lässt (siehe Abbildung 2 und Hintergrundinformationen).



**Abbildung 2.** Methinbereiche der simulierten und experimentellen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von **2** bei 280 und 180 K.

Die Eyring-Diagramme von **1** und **2** in Abbildung 3 zeigen jeweils zwei lineare Bereiche mit einem ausgeprägten Knick bei 220 bzw. 230 K (siehe graue Balken). Demnach dürften zwei unterschiedliche Mechanismen vorliegen, von denen einer bei hohen und einer bei tiefen Temperaturen dominiert: Bei hohen Temperaturen deuten kleine  $\Delta H^\ddagger$ -Werte in Kombination mit großen negativen  $\Delta S^\ddagger$ -Werten auf überfrachtete Übergangszustände hin, was typisch für Inversionsprozesse an Stickstoffatomen ist (Details siehe Hintergrundinformationen).<sup>[33–36]</sup> Bei tiefen Temperaturen verbleibt den thermodynamischen Parametern zufolge nur noch der Rotationsprozess (Details siehe Hintergrundinformationen). Aus den entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten (Tabelle in Abbildung 3) ist ersichtlich, dass der Rotationsprozess in **2** bei tiefen Temperaturen nahezu stoppt, während die Geschwindigkeitskonstanten bei **1** deutlich größer sind. Dies bedeutet, dass die  $\pi$ - $\pi$ - oder  $\text{CH}$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen den Phenylgruppen und dem Biphenylrückgrat in **2** wesentlich stärker sind als jene zwischen den Phenylgruppen und der Binaphthyleinheit in **1**. Außerdem scheint die gerin-



**Abbildung 3.** Eyring-Diagramm der freien Liganden **1** und **2** sowie des Komplexes  $[\text{Cu}_2\text{Cl}]_3$ . Tabelle: zugehörige Geschwindigkeitskonstanten  $k$  aus  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrensimulationen.



gere Rotation in **2** die intermolekularen Wechselwirkungen zu fördern, was sich auch in der größeren Steigung der Aggregationskurve von **2** widerspiegelt. Die starke Wechselwirkung der Phenylgruppen mit dem Biphenylrückgrat bekräftigt die Hypothese der induzierten Atropisomerie, die man als Erklärung für die hohe Enantioselektivität dieses Liganden herangezogen hat<sup>[25]</sup> und die kürzlich auch bei Rhodiumkomplexen beobachtet wurde.<sup>[37]</sup>

Anders als beim freien Liganden **2** werden im Komplex  $[\{\text{Cu}2\text{Cl}\}_3]$  keine Inversions-, sondern nur Rotationsprozesse beobachtet; dies ist in Einklang mit den in Kristallstrukturen gefundenen, leicht verkürzten P-N-Bindungen<sup>[27]</sup> und ist unter anderem auf den überfrachteten Übergangszustand der Inversion zurückzuführen. Beim Vergleich der Rotationsprozesse von **2** und  $[\{\text{Cu}2\text{Cl}\}_3]$  findet man allerdings Geschwindigkeitskonstanten der gleichen Größenordnung. Daraus lässt sich ableiten, dass die Rotationsfreiheitsgrade der N-Substituenten in **2** durch die Komplexbildung nicht wesentlich beeinflusst werden. Die große Übereinstimmung der Rotationsfreiheitsgrade könnte eine Erklärung für die Ähnlichkeit der Aggregationskurven von **2** und  $[\{\text{Cu}2\text{Cl}\}_3]$  sein und könnte darüber hinaus einen Hinweis auf die allgemeinen Struktureigenschaften privilegierter Liganden geben.

Wir haben hier die ersten Aggregationsstudien mit Phosphoramiditen und ihren Übergangsmetallkomplexen beschrieben und Einblicke in den Aggregationsmechanismus gegeben. Für Komplexe mit großen Liganden folgt die Aggregation der Übergangsmetallkomplexe dem Aggregationsverhalten des entsprechenden freien Liganden. Dagegen treten bei Komplexen mit kleinen Liganden außer der ligandendominierten Aggregation auch andere Phänomene auf. Studien zur Desaggregation, die Interpretation der Aggregationskurven sowie dynamische NMR-spektroskopische Untersuchungen der internen Dynamik der Liganden haben gezeigt, dass die Rotationsbewegungen die Schwellentemperatur der Aggregation bestimmen und Einblicke in die unterschiedlichen Beiträge der aromatischen Systeme zur Aggregation geben können. Die Komplexbildung der Liganden wirkt sich nur marginal auf die intramolekularen Rotationsprozesse aus. Dies erklärt möglicherweise die beobachteten ähnlichen Aggregationstrends und den Erfolg der Phosphoramidite als privilegierte Liganden vielfältiger Übergangsmetallkatalysatoren.

Unsere Befunde ermöglichen nun eine neue Screening-Methode zur schnelleren Temperaturoptimierung bei der Entwicklung von Übergangsmetallkatalysatoren. Im Falle sterisch anspruchsvoller und für die asymmetrische Katalyse geeigneter Phosphoramidite erlaubt ein einfaches und schnelles DOSY-NMR-spektroskopisches Screening der freien Liganden eine verlässliche Vorhersage des temperaturabhängigen Aggregationsverhaltens ihrer jeweiligen Übergangsmetallkomplexe. Nicht einmal der Einfluss verschiedener Übergangsmetalle, Komplexgeometrien oder zusätzlicher Liganden mit geringerer Aggregationstendenz beeinträchtigt die Vorhersagbarkeit der Aggregation. Da diese Methode keine Kenntnis der Struktur der katalytisch aktiven Spezies erfordert, ist sie überaus nützlich für den Optimierungsprozess, besonders in der Anfangsphase der Katalysatorentwicklung. Unsere Methode dürfte sich auch auf andere

Ligandenfamilien ausweiten lassen und für die Solvensoptimierung im Zusammenhang mit lösungsmittelabhängigen Aggregationsphänomenen nutzbar sein. Für jedes gewünschte katalytische System können zwei DOSY-NMR-Screenings – eines vom freien Liganden und eines vom Komplex – Aufschluss über die Anwendbarkeit der Methode geben. Weitere Arbeiten sind geplant, um diese Hypothese zu stützen.

Eingegangen am 23. Dezember 2009

**Stichwörter:** Aggregation · Asymmetrische Katalyse · NMR-Spektroskopie · Katalysatoroptimierung · Phosphoramiditliganden

- [1] *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] V. Caprio, J. Williams, *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl., Wiley, New York, **2009**.
- [3] A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191–1224.
- [4] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581–1590.
- [5] P. Walsh, M. Kowzowski, *Fundamentals Of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, **2008**.
- [6] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1391–1394; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1335–1338.
- [7] C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3071–3100.
- [8] K. Ding, *Chem. Commun.* **2008**, 909–921.
- [9] H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 480–518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 477–515.
- [10] B. Breit, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6976–6986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6816–6825.
- [11] E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1244–1287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1210–1250.
- [12] P. Dotta, A. Magistrato, U. Rothlisberger, P. S. Pregosin, A. Albinati, *Organometallics* **2002**, 21, 3033–3041.
- [13] A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, C. Claver, E. Fernandez, *Chem. Commun.* **2000**, 961–962.
- [14] S. Filipuzzi, P. S. Pregosin, A. Albinati, S. Rizzato, *Organometallics* **2006**, 25, 5955–5964.
- [15] K. Schober, H. Zhang, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12310–12317.
- [16] B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346–353.
- [17] A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221–3236.
- [18] A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2796–2823.
- [19] S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2824–2852.
- [20] A. J. Minnaard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. G. de Vries, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1267–1277.
- [21] Z. Hua, V. C. Vassar, H. Choi, I. Ojima, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5411–5416.
- [22] R. K. Thalji, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7192–7193.
- [23] I. S. Mikhel, G. Bernardinelli, A. Alexakis, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 1826–1836.
- [24] A. Alexakis, S. Rosset, J. Allamand, S. March, F. Guillen, C. Benhaim, *Synlett* **2001**, 1375–1378.
- [25] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2865–2878.

- [26] Bei der Kupfer-katalysierten konjugierten Addition mit  $[[\text{Cu}_3\text{Tc}]_2]$  wurde gezeigt, dass der aggregierte präkatalytische Komplex zu geringeren Umsätzen als das Monomer führt.
- [27] A. H. M. de Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2526–2528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2374–2376.
- [28] H. Zhang, R. M. Gschwind, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6691–6700.
- [29] Chlorbenzol ist ideal für diesen Zweck, da seine Dielektrizitätskonstante jener des Solvens  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ähnelt und damit substanzinduzierte Änderungen der Aggregation vermieden werden.
- [30] G. Bellachioma, G. Ciancaleoni, C. Zuccaccia, D. Zuccaccia, A. Macchioni, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 2224–2238.
- [31] D. Zuccaccia, G. Bellachioma, G. Cardaci, C. Zuccaccia, A. Macchioni, *Dalton Trans.* **2006**, 1963–1971.
- [32] Die enge Beziehung zwischen der Wechselwirkungsstärke und der Reduktion von dynamischen Prozessen ist bei molekularen Erkennungsprozessen weithin bekannt und wurde auch bei NMR-spektroskopischen Untersuchungen von ladungsunterstützten Wasserstoffbrücken-Netzwerken beobachtet: a) D. H. Williams, E. Stephens, D. P. O'Brien, M. Zhou, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6760–6782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6596–661; b) P. Ghosh, G. Federwisch, M. Kogej, C. A. Schalley, D. Haase, W. Saak, A. Lützen, R. M. Gschwind, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2691–2700; c) G. Federwisch, R. Kleinmaier, D. Drettwan, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16846–16847.
- [33] M. I. Rodríguez-Franco, I. Dorronsoro, A. Castro, A. Martínez, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1739–1743.
- [34] C. H. Bushweller, J. W. O'Neil, H. S. Bilofsky, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 5761–5766.
- [35] C. H. Bushweller, C. Y. Wang, J. Reny, M. Z. Lourandos, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3938–3941.
- [36] M. J. S. Dewar, W. B. Jennings, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 339–342.
- [37] C. Monti, C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1547–1558.