

„Induced fit“ in der chiralen Erkennung: Epimerisierung durch Dimerisierung bei der hierarchischen Selbstorganisation Helicatartiger Titan(IV)-Komplexe**

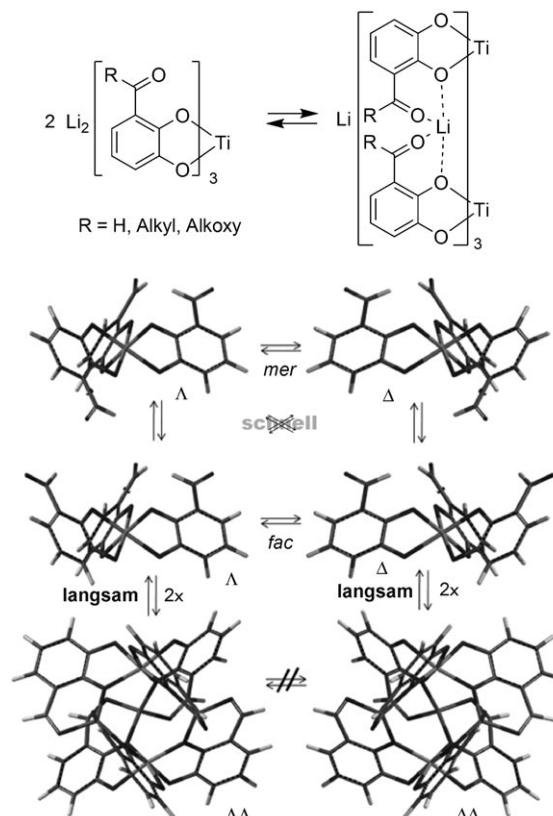
Markus Albrecht,* Elisabeth Isaak, Miriam Baumert, Verena Gossen, Gerhard Raabe und Roland Fröhlich

Professor Dieter Enders zum 65. Geburtstag gewidmet

Verarbeitung und Übertragung stereochemischer Information basieren auf der Kommunikation zwischen zwei chiralen oder zwischen einer chiralen und einer prochiralen Einheit. Stereoselektive Katalyse findet durch einen Transfer chiraler Information von einem Liganden auf ein katalytisch aktives Zentrum statt.^[1,2] Dies beruht auf Prinzipien, wie wir sie aus der supramolekularen Chemie kennen,^[3] bei der die Wechselwirkung eines Substrats mit einem Rezeptor (der ein Katalysator sein kann) dem Schlüssel-Schloss-Prinzip folgt.^[4] Eine induzierte Passform („induced fit“) der Bausteine ermöglicht eine optimierte Wechselwirkung.^[5] Stereoselektion (z.B. in der Katalyse) basiert oft auf supramolekularen chiralen Erkennungsprozessen.

In Helicates^[6] wurde die Übertragung stereochemischer Information zwischen zwei Komplexeinheiten bereits intensiv untersucht.^[7] Die Verwendung enantiomerenreiner Liganden kann dabei zu diastereomeren- und enantiomerenreinen Komplexen führen.^[8] Erst kürzlich wurden Lithium-verbrückte Helicate beschrieben, die in hierarchischen Selbstorganisationsprozessen gebildet werden.^[9,10] Drei Li⁺-Ionen verbinden zwei Komplexeinheiten, die nur dann effektiv aggregieren können, wenn beide gleich konfiguriert sind.

Die entsprechenden einkernigen verzerrt-oktaedrisch koordinierten Titan(IV)-Komplexe liegen in Lösung als vier schnell äquilibrierende Isomere vor. Die Liganden können die *fac*- oder die *mer*-Anordnung (manchmal auch als *syn* und *anti* bezeichnet) mit jeweils Λ - oder Δ -Konfiguration des Komplexes annehmen (Schema 1). Eine langsame reversible Li⁺-vermittelte Dimerisierung erfolgt nur zwischen gleich konfigurierten Einheiten des *fac*-Isomers. Im Dimer wird die Stereochemie – die helicale Verdrillung – fixiert. Eine Racemisierung des zweikernigen Helicats kann ausschließlich



Schema 1. Hierarchisch gebildete dreifach Lithium-verbrückte Bis-titan(IV)-Komplexe. Die Isomere der monomeren Einheit äquilibrieren schnell, wohingegen die $\Lambda\Lambda$ - und $\Delta\Delta$ -Dimere nur langsam aus den Monomeren gebildet werden. Die zweikernigen Komplexe können durch langsame Dissoziation racemisieren, sich aber nicht direkt durch Inversion ineinander umwandeln.^[10]

[*] Prof. Dr. M. Albrecht, E. Isaak, Dr. M. Baumert, V. Gossen, Prof. Dr. G. Raabe

Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49) 241-809-2385
E-Mail: markus.albrecht@oc.rwth-aachen.de

Dr. R. Fröhlich
Organisch-Chemisches Institut, WWU Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der DFG (Internationales Graduiertenkolleg SeleCa) unterstützt.

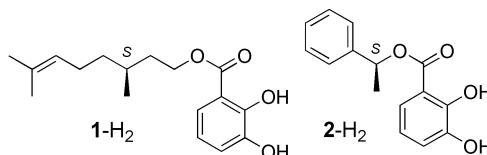
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201006448> zu finden.

durch langsame Dissoziation, aber nicht durch direkte Inversion stattfinden. Obwohl die tetraedrisch koordinierten Lithiumkationen labil sind, verlangsamt das kooperative Binden von drei Kationen die Dissoziation des Dimers.

Monomere und Dimere kann man durch NMR-Spektroskopie aufgrund von charakteristischen anisotropen Verschiebungen und diastereotopen Verhalten im Dimer einfach unterscheiden.^[10] Verschiedene Faktoren beeinflussen das Monomer-Dimer-Gleichgewicht. Das Dimer ist in schwach koordinierenden Lösungsmitteln wie Methanol stabiler,

während in stark koordinierenden Lösungsmitteln (z.B. DMSO) das Monomer bevorzugt wird.^[10]

Im racemischen System mit achiralen Liganden sind alle Gleichgewichte zwischen Enantiomeren gleichberechtigt (Schema 1), die Einführung chiraler Information führt jedoch zu Diastereomeren. Eine Epimerisierung am Metallzentrum sollte zur Bevorzugung eines der nun diastereomeren Komplexe führen. Als chirale Liganden wurden ausgehend von *S*-Citronellol und *S*-Phenylethanol die chiralen Ester **1**-H₂ und **2**-H₂ der 2,3-Dihydroxybenzoësäure hergestellt.^[11]



1-H₂ und **2**-H₂ (3 Äquiv.) bilden durch Reaktion mit [TiO(acac)₂] (1 Äquiv.) und Li₂CO₃ (1 Äquiv.) in Methanol Titan(IV)-triscatecholat-Komplexe.^[12] Eine Analyse mithilfe von ¹H-NMR-Spektroskopie zeigt im Fall von Li₂[(**1**)₃Ti] in [D₄]Methanol das Dimer Li[Li₃(**1**)₃Ti]₂ als einzige Spezies. In [D₆]DMSO sind sowohl das Monomer als auch das Dimer zu beobachten. Eine Dimerisierungskonstante $K_{\text{dim}} = 2400 \text{ M}^{-1}$ kann bestimmt werden. Man erkennt im NMR-Spektrum das Dimer an zwei Multipletts für die diastereotopen O-CH₂-Protonen bei $\delta = 3.54$ und 2.94 ppm. Das Monomer führt zu nur einem Signal bei $\delta = 4.10$ ppm. Aufgrund der schnellen Isomerisierung (z.B. durch Baillar-Twist oder Ray-Dutt-Umlagerung) können die stereoisomeren Komplexe (*SA* und *SΔ*) auf der NMR-Zeitskala nicht getrennt beobachtet werden. Demzufolge erscheint die γ -Methyl-Gruppe des Monomers nur als ein Dublett bei $\delta = 0.88$ ppm. Im Dimer findet man für diese Einheit zwei Doublets bei $\delta = 0.77$ und 0.73 ppm im Verhältnis 40:60. Somit führt die Induktion des γ -Stereozentrums zu einer Diastereoselektivität von 20% *de*. CD-Spektren des Komplexes Li₂[(**1**)₃Ti]/Li[Li₃(**1**)₃Ti]₂ in Methanol sowie DMSO zeigen, dass die Λ -Konfiguration am Komplex vorherrscht.

Im Fall des Liganden **2**-H₂ befindet sich das Stereozentrum deutlich näher am Metall, was zu einer stärkeren chiralen Induktion führt. Nur ein „enantiomerenreines“ Diastereomer wird im NMR-Spektrum für den zweikernigen Komplex Li[Li₃(**2**)₃Ti]₂ beobachtet. Der Ligand **2** enthält keine diastereotopen Protonen als NMR-Sonden; der zweikernige Titan(IV)-Komplex zeigt jedoch die charakteristische Hochfeldverschiebung für die Resonanzen der α -Protonen und der Methylgruppe. In [D₄]Methanol liegt hauptsächlich das Dimer vor ($\delta_{\text{CH-}\alpha} = 4.47$, q). Nur Spuren des Monomers ($\delta_{\text{CH-}\alpha} = 5.04$, q) werden detektiert ($K_{\text{dim}} = 4600 \text{ M}^{-1}$). In [D₆]DMSO findet man eine umgekehrte Situation. Das Monomer Li₂[(**2**)₃Ti] ($\delta_{\text{CH-}\alpha} = 5.89$, q) ist das Hauptprodukt, und vom Dimer Li[Li₃(**2**)₃Ti]₂ ($\delta_{\text{CH-}\alpha} = 4.91$, q) können nur Spuren beobachtet werden ($K_{\text{dim}} = 16 \text{ M}^{-1}$).

CD-Spektren von Li₂[(**2**)₃Ti]/Li[Li₃(**2**)₃Ti]₂ in Methanol und DMSO zeigen ein näherungsweise spiegelbildliches Verhalten (Abbildung 1). In Methanol wird ein positiver

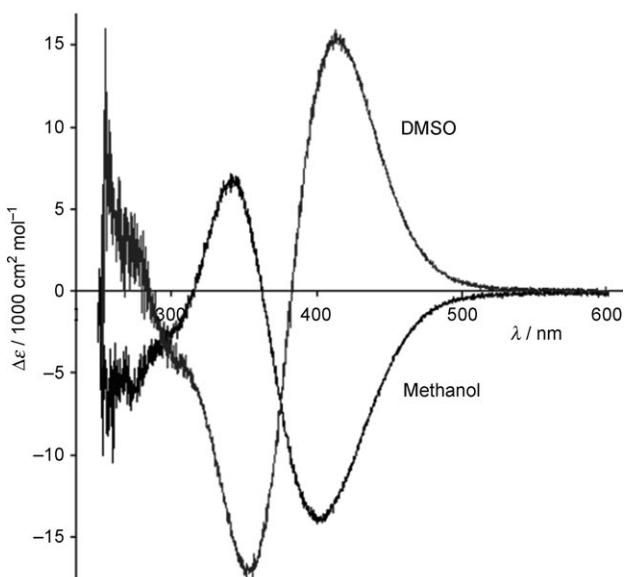


Abbildung 1. CD-Spektren von Li₂[(**2**)₃Ti]/Li[Li₃(**2**)₃Ti]₂ in Methanol und DMSO.

Cotton-Effekt bei 340 nm und ein negativer bei 405 nm gefunden. In DMSO beobachtet man einen negativen Cotton-Effekt um 360 nm und einen positiven bei 420 nm. Der freie Ligand zeigt keine signifikanten CD-Signale. Somit können die gemessenen CD-Signale den Titan(IV)-triscatecholat-Einheiten zugeordnet werden. Basierend auf früheren Studien^[13] und aktuellen theoretischen Betrachtungen (siehe die Hintergrundinformationen) können den Komplexen mit Ligand **2** gegensätzliche Konfigurationen am Metall zugeordnet werden: Δ in Methanol und Λ in DMSO. Dies sollte auf der bevorzugten Bildung des Monomers in DMSO und des Dimers in Methanol beruhen.

Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse wurden gezüchtet.^[14] Durch einen zufälligen Kationenaustausch während der Kristallisation wurde das Kaliumsalz von [Li₃(**2**)₃Ti]₂[−] erhalten. Abbildung 2 zeigt eine der beiden unabhängigen Strukturen des Anions im Kristall. Das Verzahnung der Komplexeinheiten und die Verbrückung durch drei Lithiumionen (alle Λ -konfiguriert) kann hier beobachtet werden. Der Komplex liegt in der rechtsgängig-helicalen Form ($\Delta\Delta$) vor.

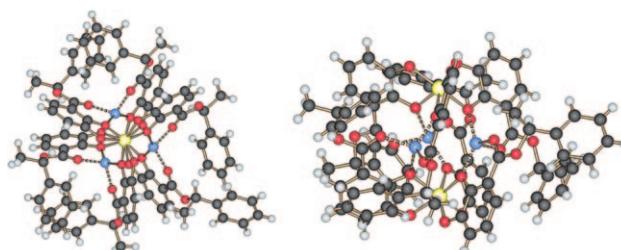


Abbildung 2. Molekülstruktur des Anions [Li₃(**2**)₃Ti]₂[−] im Kristall. (Nur eine der zwei unabhängigen Einheiten ist gezeigt.) C schwarz, O weiß, Li blau, Ti gelb.

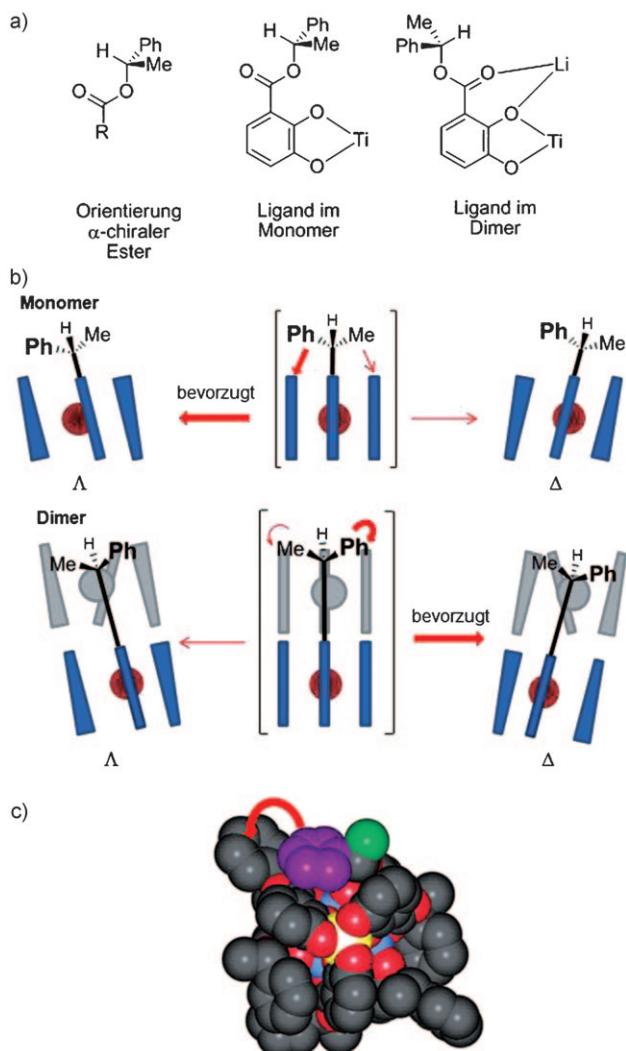


Abbildung 3. a–c) Rationalisierung der bevorzugten Stereochemie im Monomer und Dimer, basierend auf den Ergebnissen der Röntgenstrukturanalyse (c; Blick entlang der Ti-Ti-Achse; Gruppen an einem der chiralen Substituenten sind in magenta (Phenyl) und grün (Methyl) dargestellt). b) Die Anordnung des Esters wird durch die bevorzugte relative Orientierung des α -Protons in Richtung der Carbonylgruppe fixiert.^[15] Die Bildung des bevorzugten Stereoisomers wird aufgrund der sterischen Wechselwirkung in hypothetischen nichtverdrillten „trigonal-prismatischen“ Einheiten (in Klammern) verdeutlicht. Rote Pfeile zeigen sterische Wechselwirkungen.

Abbildung 3 fasst die Rationalisierung der stereochemischen Inversion an den Komplexeinheiten während der Dimerisierung zusammen. Es ist bekannt, dass Ester sekundärer Alkohole eine Konformation einnehmen, in der das α -Proton in die gleiche Richtung wie das Carbonyl-Sauerstoffatom weist. Ein Diederwinkel $C_{\text{carbonyl}}-\text{O}-\text{C}-\text{H}$ von nahezu 0° resultiert.^[15] In monomerem $\text{Li}_2[(2)_3\text{Ti}]$ wird diese Orientierung erhalten. Sowohl die Carbonylgruppe als auch das α -Wasserstoffatom zeigen weg von der Komplexeinheit („nach außen“). Dies richtet die Substituenten am Ester relativ zur Metallkomplexeinheit aus. Der größere sterische Druck der Phenyl- im Vergleich zur Methylgruppe bestimmt die Verdrillung des „Komplexpropellers“ und induziert die Λ -Konfiguration (Abbildung 3b, oben).

Im Dimer ist das Carbonyl-Sauerstoffatom „nach innen“ orientiert, um an die Lithiumionen zu binden. Hierzu erfolgt eine Rotation der Estergruppe während der Dimerisierung. Der sterische Druck der großen Phenylgruppe erfolgt aufgrund der Verzahnung auf die zweite Trischelat-Einheit (Abbildung 3b, unten) und induziert im Vergleich zum Monomer eine entgegengesetzte Verdrillung. Die Einbettung des chiralen Estersubstituenten in die Einbuchtung des helicalen Komplexes erzwingt eine Verdrillung und einen Diederwinkel $C_{\text{carbonyl}}-\text{O}-\text{C}-\text{H}$ von $20\text{--}55^\circ$. Dies wird durch eine $\text{CH}-\pi$ -Wechselwirkung des sekundären α -Protons mit einer benachbarten Catecholeinheit an der zweiten Komplexeinheit unterstützt (Abbildung 3c). Lösungsmittleinflüsse auf CD-Spektren wurden schon früher beobachtet, und es wurde bereits darauf hingewiesen, dass einfache Interpretationen von CD-Spektren zu Fehleinschätzungen führen können.^[16] In unserer Studie wurden jedoch verschiedenste Charakterisierungsmethoden und theoretische Betrachtungen (siehe die Hintergrundinformationen) kombiniert, die zu einem klaren Gesamtbild führen.

Aufgrund des geringen Raumbedarfs des Esters von Ligand 1 mit der chiralen Information in γ -Position liegt der Komplex $\text{Li}_2[(1)_3\text{Ti}]/\text{Li}[\text{Li}_3\{(1)_3\text{Ti}\}_2]$ hauptsächlich als Dimer vor. Selbst in DMSO wird das Monomer erst ab Konzentrationen unter $10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ zum Hauptprodukt. Unter den Bedingungen von NMR- ($c \approx 0.003 \text{ mol L}^{-1}$) und CD-Spektroskopie ($c \approx 0.001 \text{ mol L}^{-1}$) liegt hauptsächlich das Dimer vor, sowohl in Methanol als auch in DMSO. Dies führt zu gleichartigen CD-Spektren in beiden Lösungsmitteln.

Hier wurde ein bisher einzigartiges Beispiel für Stereoinduktion präsentiert, bei dem die Stereochemie an einem labilen Metallzentrum durch Lithium-vermittelte Dimerisierung invertiert und festgehalten wird. Die Stereokontrolle kann durch unterschiedliche Konformationen der Estersubstituenten im Monomer gegenüber dem Dimer erklärt werden. Dieses Ergebnis ist im Hinblick auf dynamische chirale Diskriminierung in supramolekularen Systemen durch „induced fit“ während der Stereokontrolle von Bedeutung.

Eingegangen am 14. Oktober 2010,
veränderte Fassung am 24. November 2010
Online veröffentlicht am 23. Februar 2011

Stichwörter: CD-Spektroskopie · Helicate ·
Molekulare Erkennung · NMR-Spektroskopie · Stereochemie

- [1] H. Brunner, *Rechts oder links*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [2] a) E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**; b) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley, Chichester, **2007**; c) H. Amouri, M. Gruselle, *Chirality in Transition Metal Chemistry*, Wiley, Chichester, **2008**; d) ein beeindruckendes Beispiel für Titan(IV)-Komplexe in der Katalyse: T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; e) mechanistische Sudien: M. G. Finn, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113–126.
- [3] a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry—Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**; b) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**; c) G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, *254*, 1312;

- d) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1154.
- [4] a) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *28*, 2985–2993; b) F. W. Lichtenhaler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2364.
- [5] a) D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1958**, *44*, 98–104; b) D. E. Koshland, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2468; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2375.
- [6] Übersichten: a) C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2005; b) M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3457; c) M. J. Hannon, L. J. Childs, *Supramol. Chem.* **2004**, *16*, 7; d) M. Albrecht, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6606–6609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6448–6451.
- [7] Diastereoselektive Helicat-Bildung: a) M. Albrecht, S. Kotila, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2134; b) M. Albrecht, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3485; c) M. Albrecht, C. Riether, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 829–832.
- [8] Frühe Arbeiten zur Bildung enantiomerenreiner Helicate: a) W. Zarges, J. Hall, J.-M. Lehn, C. Bolm, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1843; b) E. J. Enemark, T. D. P. Stack, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1082; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 996.
- [9] Siehe zum Vergleich: a) A. K. Das, A. Rueda, L. R. Falvello, S.-M. Peng, S. Batthacharya, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4365; b) J. Heinicke, N. Peulecke, K. Karaghiosoff, P. Mayer, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 2137; c) T. Konno, K. Tokuda, T. Suzuki, K. I. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1049; d) T. Konno, K. Tokuda, K. Okamoto, *Chem. Commun.* **1998**, 1697; e) M. H. W. Lam, S. T. C. Cheung, K.-M. Fung, W.-T. Wong, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4618; f) M. Albrecht, K. Witt, H. Röttele, R. Fröhlich, *Chem. Commun.* **2001**, 1330.
- [10] a) M. Albrecht, S. Mirtschin, M. de Groot, I. Janser, J. Rumsink, G. Raabe, M. Kogej, C. A. Schalley, R. Fröhlich, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10371; b) M. Albrecht, M. Baumert, J. Klankermayer, M. Kogej, C. A. Schalley, R. Fröhlich, *Dalton Trans.* **2006**, 4395; c) M. Albrecht, M. Fiege, M. Baumert, M. de Groot, R. Fröhlich, L. Russo, K. Rissanen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 609–616.
- [11] C. J. Gramer, K. N. Raymond, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2827.
- [12] B. A. Borgias, S. R. Cooper, Y. B. Koh, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 1009.
- [13] M. Albrecht, I. Janser, J. Fleischhauer, Y. Wang, G. Raabe, R. Fröhlich, *Mendeleev Commun.* **2004**, *14*, 250–253.
- [14] Röntgenstrukturanalyse von $K[Li_3\{(2)_3Ti\}_2]$: $Li_3K([C_{15}H_{12}-O_{14}]_3Ti)_2 \cdot \frac{1}{2} C_4H_{10}O \cdot C_2H_6O \cdot 2H_2O$, $M = 1812.36$, orangefarbener Kristall, $0.35 \times 0.20 \times 0.10 \text{ mm}^3$, $a = 24.1223(2)$, $b = 28.7844(2)$, $c = 29.0182(5) \text{ Å}$, $V = 20148.7(4) \text{ Å}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.195 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 0.270 \text{ mm}^{-1}$, empirische Absorptionskorrektur ($0.911 \leq T \leq 0.974$), $Z = 8$, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$ (No. 19), $\lambda = 0.71073 \text{ Å}$, $T = 223(2) \text{ K}$, ω - und ϕ -Scans, 136005 Reflexe gemessen ($\pm h$, $\pm k$, $\pm l$), $[(\sin\theta)/\lambda] = 0.59 \text{ Å}^{-1}$, 35058 unabhängige ($R_{\text{int.}} = 0.095$) und 27748 beobachtete Reflexe [$I \geq 2\sigma(I)$], 2164 verfeinerte Parameter, $R = 0.097$, $wR^2 = 0.286$, Flack-Parameter 0.10(3), max. (min.) Restelektronendichte 1.00 (-0.35) $e \text{ Å}^{-3}$. Positionen für Wasserstoffatome wurden berechnet und mithilfe eines Reitermodells verfeinert, die Wasserstoffatome des Wassers konnten nicht lokalisiert werden; eine sinnvolle chemische Zuordnung der fehlgeordneten Solvatmoleküle in den Strukturhohlräumen war nicht möglich. Der Datensatz wurde mit einem Nonius-Kappa-CCD-Diffraktometer aufgenommen. Benutzte Programme: Datensammlung COLLECT (Nonius B.V., 1998), Datenreduktion Denzo-SMN (Z. Otwinskiowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, *276*, 307–326), Absorptionskorrektur Denzo (Z. Otwinskiowski, D. Borek, W. Majewski, W. Minor, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2003**, *59*, 228–234), Strukturlösung SHELXS-97 (G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467–473), Strukturverfeinerung SHELXL-97 (G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, *64*, 112–122), Graphik SCHAKAL (E. Keller, Universität Freiburg, **1997**). CCDC-794290 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.
- [15] Zum Beispiel: K. Omata, K. Kotani, K. Kabuto, T. Fujiwara, Y. Takeuchi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3610–3612.
- [16] B. Bosnich, J. M. B. Harrowfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 989.