

Diss. ETH No. 18009

**Gas-Phase and Solution-State Chemistry  
of Copper(I) Bis-oxazoline Complexes**

A dissertation  
submitted to the

SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY  
ETH ZÜRICH

for the degree of  
Doctor of Sciences  
in the subject of  
Physical-Organic Chemistry

presented by

Eva Maria Zoher  
Dipl.-Chem. Univ., University of Regensburg  
born January 3<sup>rd</sup>, 1980  
citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Peter Chen, examiner  
Prof. Dr. Detlef Günther, co-examiner

Zürich, 2008

# Abstract

Electrospray tandem mass spectrometry is a very versatile tool for generating and selectively studying reactive intermediates in the gas-phase. Especially when combined with a higher order multipole like the new constructed (RF-)24-pole for thermalization of the reactant ions to a narrow kinetic energy distribution quantitative energy resolved collision induced dissociation (CID) measurements can be performed with high precision.

As chemical target system for this dissertation 2:1 bisoxazoline copper(I) complexes have been chosen. This ligand system appears repeatedly in enantioselective catalysis and opens the possibility to homo- and heterochiral metal ligand combinations being the basic prerequisite for the occurrence of nonlinear effects in asymmetric catalysis.

For the mass spectrometric investigation *pseudo*-enantiomeric chiral ligands are used with different alkyl-labels at the remote site of the ligand backbone. This allows to distinguish via mass difference between the otherwise diastereomeric 2:1 bisoxazoline copper complexes. From the experimental CID threshold curves absolute binding energies of one bidentate ligand to the respective 1:1 copper bisoxazoline fragment can be extracted. Therewith detailed insights in the influence of isopropyl- versus phenyl-substituents as steric groups on the geometrically and electronically different bisoxazoline and aza-bisoxazoline ligands could be gained. Usually the heterochiral complexes were found to be more stable in case of solely repulsive steric interactions, whereas the homochiral analogues can invert the ordering when long-range, nonbonded interactions provide sufficient stabilization.

Interestingly in solution a different situation prevails.  $\pi$ - $\pi$  Stacking interactions were confirmed to be considerably diminished by competing CH- $\pi$  interactions between solvent molecules and the aromatic substituents. Additionally, the optimal gas-phase geometry of those complexes is configurationally restricted, which is entropically unfavorable in solution. In contrast congruent solution-state stabilities compared to the respective gas-phase binding energies can only be expected when the structural properties of the noncovalently bound complexes are preserved in both media.

Concerning the originally aimed prediction of nonlinear effects in catalysis the kinetic and thermodynamic complex stabilities were found to differ remarkably. Contrarily to the commonly in the literature accepted 1:1 bisoxazoline copper complex, a 14-electron species, serving as the active catalyst for the catalytic turnover and being presumably generated in the ligand exchange process, this understanding has to be redefined. The results of this dissertation indicate instead a multistep ligand exchange process with initial rupture of only one Cu-N bonding and subsequent association of a second ligand. The 14-electron species is presumably too high in energy and therefore it is neither generated during the metal ligand equilibration of the homo- and heterochiral complexes nor on the way to the carbene formation. Instead associative pathways are preferred in solution.

The discrepancy of the CID-threshold results in comparison the observed nonlinear effects with nonenantioselective bisoxazoline ligands catalyzing asymmetric cyclopropanation reactions clearly demonstrates the failure of the so far accepted but too much simplified mechanistic model. Additionally the measured metal ligand binding energies present very valuable benchmark values, especially when nonbonded interactions like  $\pi$ - $\pi$  stacking effects play a role. Those noncovalent interactions are evidently poorly described by DFT calculations, which are common practice for such large organometallic complexes, though.

Consequently experimentally determined absolute ligand binding energies provide highly reliable thermodynamic parameters of species presumably acting as reactive intermediates and therewith leading to their definite identification or exclusion. Besides the refinement of the catalytic model for copper bisoxazoline complexes a detailed understanding of specific binding effects like  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions in the gas phase as well as in solution state lead to a significantly improved mechanistic picture.

# Zusammenfassung

Elektrospray-Tandem-Massen-Spektrometrie ist eine sehr nützliche Methode um reaktive Zwischenstufen selektiv in der Gasphase zu erzeugen und zu untersuchen. Insbesondere wenn Multipole höherer Ordnung wie der neu konstruierte (RF) 24-Pol zur Thermalisierung der Ionen eingesetzt werden kann eine enge kinetische Energieverteilung der zu studierenden Ionen erreicht werden. Dies ermöglicht eine präzise Bestimmung der Energieabhängigkeit von kollisionsinduzierten Dissoziationen der Ausgangsionen.

Als chemisches System für diese Studien wurden 2:1 Bisoxazolin-Kupfer-Komplexe gewählt. Dieses Ligandensystem hat einen hohen Stellenwert in der enantioselektiven Katalyse und kann homo- und heterochirale Metall-Ligandenkombinationen ausbilden, was eine Grundvoraussetzung für das Auftreten nicht linearer Effekte in der asymmetrischen Katalyse ist.

Um Liganden ungleicher Chiralität massenspektrometrisch unterscheiden zu können, wurden sie an einer möglichst unwesentlichen Stelle am Ligandenrückgrat mit unterschiedlichen Alkylgruppen dekoriert, wodurch die ansonsten diastereomeren homo- und heterochiralen 2:1 Bisoxazolin-Kupfer-Komplexe durch eine leicht veränderte Ionenmasse unterscheidbar werden. Ausgehend von den experimentell bestimmten kollisionsinduzierten Dissoziations-Schwellenmessungen können dann die absoluten Bindungsenergien jeweils eines bidentaten Liganden zu den entsprechenden verbleibenden 1:1 Kupfer-Bisoxazolin-Fragmenten bestimmt werden. Dies erlaubt detaillierte Einblicke in die spezifischen Einflüsse von Isopropyl- versus Phenylsubstituenten als sterische Reste an den ausserdem geometrisch und elektronisch differierenden Bisoxazolin- und Azabisoxazolin-Liganden. Im Fall von einzig und allein sterisch repulsiven Wechselwirkungen zwischen den Liganden sind

üblicherweise die heterochiralen Komplexe stabiler als ihre homochiralen Pendanten, wohingegen weitreichende, dispersive Wechselwirkungen bei genügend starker Ausprägung diese Einteilung invertieren können.

Interessanterweise herrscht in Lösung eine ganz andere Situation vor. Aromatische Wechselwirkungen werden durch konkurrierende CH- $\pi$  Interaktionen zwischen den Lösungsmittelmolekülen und den Phenylsubstituenten erwartungsgemäss merklich vermindert. Folglich ist die optimale Gasphasen-Geometrie jener Komplexe eine von vielen möglichen Konfigurationen in Lösung, die unter Einbeziehung der Lösungsmittelmoleküle nicht einmal notwendigerweise die entropisch günstigste Anordnung darstellt. Übereinstimmende Komplexstabilitäten in Lösung und in Gasphase sind daher nur zu erwarten, wenn die strukturellen Eigenheiten der nicht kovalent gebundenen Komplexe in beiden Medien möglichst identisch wären.

Um auf die ursprünglich angestrebte Vorhersagbarkeit von nicht linearen Effekten in der Katalyse zurückzukommen, muss in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass sich die kinetischen und die thermodynamischen Komplexstabilitäten drastisch voneinander unterscheiden. Die in der Literatur weit verbreitete Annahme, dass die 1:1 Bisoxazolin-Kupfer-Einheit, ein 14-Elektronen-Komplex, die aktive Katalysatorspezies darstellen würde, die den Katalysezyklus durchläuft und auch während der Ligandenaustauschprozesse am Metall generiert würde, muss grundsätzlich revidiert werden. Die Resultate dieser Dissertation lassen vielmehr auf einen mehrstufigen Ligandenaustauschprozess schliessen, wobei in einem ersten Schritt nur eine Kupfer-Stickstoff-Bindung gebrochen wird, sodass unmittelbar darauf folgend ein weiterer Ligand die freigewordene Koordinationsstelle belegen kann. Die zuvor genannte 14-Elektronenspezies ist höchstwahrscheinlich energetisch zu hoch angesiedelt, weshalb sie weder während des Ligandenaustauschprozesses zwischen homo- und heterochiralen Komplexen noch als Zwischenstufe bei der Bildung des Carbens eine Rolle spielt. Stattdessen sind in Lösung assoziative Reaktionspfade klar bevorzugt.

Die Diskrepanz zwischen den Dissoziations-Schwellenmessungen und den beobachteten nicht linearen Effekten für nicht enantiomerenreine Bisoxazolin-Kupfer katalysierte Cyclopropanierungen zeigt deutlich, dass das bisherige mechanistische Modell zu stark vereinfacht ist und daher den Katalysezyklus nicht korrekt beschreibt. Zusätzlich stellen die gemessenen Metall-Liganden-Bindungsenergien

natürlich wertvolle Richtwerte dar, die besonders bei auftretenden aromatischen Wechselwirkungen mit den üblichen DFT-Berechnungen, wie sie für grosse organometallische Komplexe üblich sind, nur unzureichend wiedergegeben werden können.

Folglich liefern die gemessenen absoluten Ligandenbindungsenergien sehr verlässliche thermodynamische Erkenntnisse über reaktive Spezies, deren Rolle als tatsächliche Zwischenstufen somit belegt oder begründet verworfen werden kann. Neben der Verfeinerung des katalytischen Modells für Kupfer-Bisoxazolin-Komplexe trugen zudem Informationen über spezielle Bindungseffekte wie aromatische Wechselwirkungen in der Gasphase und in Lösung wesentlich zu einer Verbesserung des mechanistischen Gesamtbildes bei.