

Die Oxidation von C-H- und O-H-Bindungen durch Kupfer(II)-Komplexe**

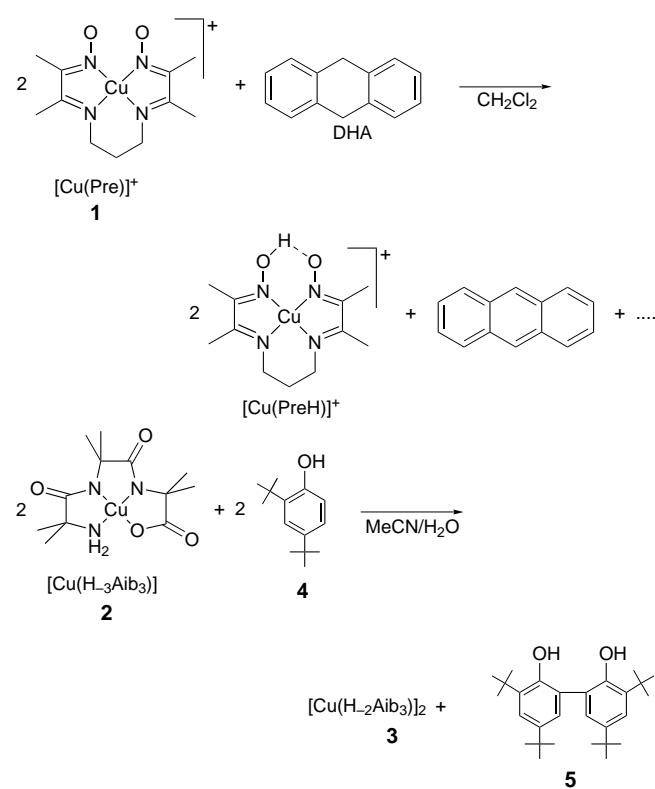
Mark A. Lockwood, Teresa J. Blubaugh, Andrea M. Collier, Scott Lovell und James M. Mayer*

Metallvermittelte H-Abstraktionen aus C-H- und O-H-Bindungen sind wegen ihrer Rolle in Metalloenzym- und industriellen Oxidationen von Interesse. Wir konnten bereits zeigen, daß für die Abspaltung von Wasserstoffatomen bei der Oxidation von Kohlenwasserstoffen mit Oxometall-Komplexen die thermodynamische Affinität für das Wasserstoffatom ($\equiv H^+ + e^-$) und weniger irgendein Radikalcharakter des Oxidationsmittels ausschlaggebend ist.^[1] Wir postulieren daher, daß jeder Metallkomplex mit ausreichender Affinität für ein Elektron und ein Proton so reagieren sollte. Kupfer(II)-Komplexe sind wichtige Modelle für die Intermediate bei Reaktionen, die durch Kupferenzyme wie Cytochrome-c-Oxidase und Dopamin- β -Hydroxylase katalysiert werden.^[2] Katalysecyclen, die für derartige Reaktionen vorgeschlagen wurden, enthalten H-Abstraktionen aus C-H- und/oder O-H-Bindungen. Wir stellen nun solche Reaktionen für zwei bekannte Kupfer(II)-Komplexe vor – $[\text{Cu}(\text{Pre})]\text{ClO}_4$ **1**– ClO_4 ^[3] und $[\text{Cu}(\text{H}_3\text{Aib}_3)]$ **2**^[4]. Für beide Komplexe sind wäßrige elektrochemische Reduktionen unter Aufnahme eines Protons beschrieben worden [Gl. (1)].



Dihydroanthracen (DHA) wird in CH_2Cl_2 von **1** in 60 % Ausbeute zu Anthracen oxidiert – unseres Wissens die erste intermolekulare Kohlenwasserstoffoxidation durch einen isolierbaren Kupfer(II)-Komplex (Schema 1). Intramolekulare Oxidationen von Liganden-C-H-Bindungen in Kupfer(II)-Komplexen sind beschrieben.^[5] Kürzlich haben Karlin et al. die intermolekulare Oxidation von C-H-Bindungen in einem System aus Kupferkomplex und O_2 beobachtet.^[6] Das Verschwinden von **1** in Gegenwart von DHA im Überschuß bei 20 °C folgt – wie die Überwachung durch optische Spektroskopie (unter Luft- und Lichtausschluß) zeigt – ohne erkennbare Induktionsperiode über mehrere Halbwertszeiten einer einfachen Kinetik zweiter Ordnung [$k_2 = (2.0 \pm 0.1) \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$]. Bei höheren Temperaturen liegt eine zunehmend kompliziertere Kinetik vor, da sich **1** zersetzt und möglicherweise noch weitere Reaktionen ablaufen. Ein Eyring-Diagramm auf der Basis von k_2 -Werten für 287–328 K liefert in Übereinstimmung mit einem bimolekularen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt $\Delta H^\ddagger \approx 15 \text{ kcal mol}^{-1}$ und $\Delta S^\ddagger \approx -23 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ (1 cal = 4.184 J). Ein Konkurrenzex-

periment bei 55 °C mit 9,9',10,10'-[D₄]Dihydroanthracen er gab einen primären kinetischen Isotopeneffekt von 3.3 ± 0.3 . Die Oxidation von Xanthen zu Bixanthenyl durch **1** (GC/MS-Analyse) verläuft ca. zehnmal schneller als die Oxidation von DHA, während bei der Reaktion mit Fluoren unter ähnlichen Bedingungen keine detektierbaren Mengen 9,9'-Bifluorenyl entstehen. Die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten korrelieren mit den C-H-Bindungsstärken (in kcal mol^{-1}) der Substrate: $k_2(\text{Xanthen} (75.5)) > k_2(\text{DHA} (78)) > k_2(\text{Fluoren} (80))$.^[7]



Schema 1. Oxidationen durch Cu^{III} -Komplexe. Pre = 3,9-Dimethyl-4,8-diazaundecan-2,10-diondioximat; Aib₃ = Tri- α -aminoisobuttersäure.

Der protonierte Ligand von **2**, Tri- α -aminoisobuttersäure, wurde in ca. 40 % Gesamtausbeute unter Verwendung des relativ neuen Peptidkupplungsreagens HATU hergestellt.^[8] Der Komplex **2** ist das Produkt der Oxidation des entsprechenden Kupfer(II)-Komplexes mit IrCl_6^{2-} .^[9] In wäßrigem Acetonitril reagierte **2** bei Raumtemperatur auch innerhalb mehrerer Tage weder mit DHA noch mit Fluoren, dagegen oxidierte es unter ähnlichen Bedingungen bereitwillig 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenol zum korrespondierenden Phenoxyl-Radikal, das EPR- und UV/Vis-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte.^[10] 2,4-Di-*tert*-butylphenol **4** reagierte mit **2** in 85 % Ausbeute (HPLC, GC) zu 2,2'-Dihydroxy-3,3',5,5'-tetra-*tert*-butylbiphenyl **5**, dem Kupplungsprodukt des 2,4-Di-*tert*-butylphenoxy-Radikals (Schema 1). Auch diese Reaktion folgt einer Kinetik zweiter Ordnung. Für den Tempera-

[*] Prof. J. M. Mayer, M. A. Lockwood, T. J. Blubaugh, A. M. Collier, S. Lovell

Department of Chemistry, University of Washington
Box 351700, Seattle, WA 98195 (USA)
Fax: (+1) 206-685-8665
E-mail: mayer@chem.washington.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health unterstützt. Wir danken Professor K. Karlin für die hilfreiche Kritik.

turbereich 283–313 K gilt bei 30 °C $k_2 = 7.4 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, $\Delta H^\ddagger = (8.3 \pm 1.1) \text{ kcal mol}^{-1}$ und $\Delta S^\ddagger = -(27 \pm 3) \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$. Ähnlich verlaufen die Oxidationen von **4** mit **1** (schnelle Bildung von **5** in >90 % Ausbeute), mit (μ -Oxo)dikupfer-Komplexen^[2e, 5a] und mit Peroxokupfer-Komplexen.^[11] Das Phenol **4** (O-H-Bindungsstärke: 81 kcal mol⁻¹^[12]) wird wesentlich schneller oxidiert als DHA (C-H-Bindungsstärke: 78 kcal mol⁻¹).

Aus Mischungen aus **2** und **4** scheiden sich langsam dunkelblaue Kristalle von dimerem $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{Aib}_3)]_2$ **3** ab (Abbildung 1). Während das Peptid in **2** als vierzähliger Chelatligand fungiert,^[4] ist es in **3** ein dreizähniger Chelatligand für das eine Kupferzentrum (Koordination durch die

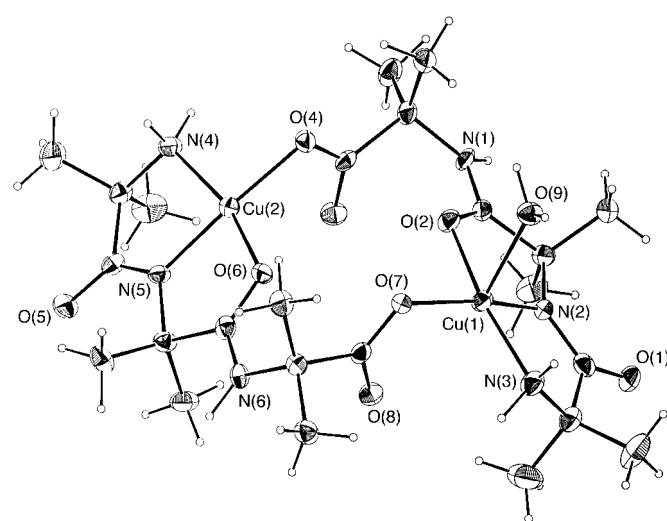


Abbildung 1. Molekülstruktur von **3** im Kristall; Lösungsmittelmoleküle wurden der besseren Übersicht halber weggelassen. Ausgewählte Bindungslängen (Å): Cu(1)-O(2) 2.007(4), Cu(1)-N(2) 1.902(4), Cu(1)-N(3) 1.992(4), Cu(1)-O(7) 1.981(4), Cu(1)-O(9) 2.323(4), Cu(2)-N(4) 1.987(4), Cu(2)-N(5) 1.881(4), Cu(2)-O(4) 1.955(4), Cu(2)-O(6) 1.964(4).

terminale Aminogruppe (N(4) bzw. N(3)), das dem protonentragenden N-Atom (N(1) bzw. N(6)) benachbarte Carbonylsauerstoffatom sowie das deprotonierte N-Atom (N(5) bzw. N(2)) und ein einzähniger Ligand (über die Carboxylatgruppe) für das andere Kupferzentrum. Cu(1) trägt zusätzlich ein axial gebundenes Wassermolekül (2.323(4) Å), Cu(2) zeigt eine schwache Wechselwirkung (3.47 Å) mit dem Carboxylatsauerstoffatom [O(5)] eines benachbarten Moleküls. Die Bildung von **3** aus **2** erfordert die Übertragung eines Elektrons auf Kupfer und die Protonierung eines Amid-N-Atoms. Dennoch könnte es sein, daß zunächst ein H-Atom vom Phenol **4** auf ein Amid-O-Atom von **2** übertragen wird. Eine derartige Protonierung konnte in einem makrocyclischen Kupfer(II)-Komplex beobachtet werden.^[13]

Wir haben hier gezeigt, daß der Cu^{III}-Komplex **1** Kohlenwasserstoffe oxidiert, wobei Verbindungen mit schwächeren C-H-Bindungen schneller reagieren. Die Komplexe **1** und **2**

oxidieren substituierte Phenole zu Radikalen oder Radikal-kupplungsprodukten. Die Reaktivitäten von **1** und **2** sind deshalb in Einklang mit einer Funktion als H-Abstraktions-reagentien – wie anhand der Grundzustandsthermodynamik vorhergesagt. Wie für Oxyradikale typisch,^[14] ist die H-Abstraktion aus O-H-Bindungen viel schneller als die aus C-H-Bindungen derselben Stärke. Die Korrelation der Geschwindigkeitskonstanten der Oxidation von C-H-Bindungen mit der Enthalpie, wie wir sie für andere Systeme durchgeführt haben,^[1] ist wegen der Koordination axialer Liganden bei der Reduktion von quadratisch planaren d⁸-Cu^{III}-Komplexen kompliziert: Zum einen wird die Reaktionenthalpie durch die Natur des axialen Liganden beeinflußt, zum anderen führt die Ligandenkoordination zu einem signifikanten Entropiebeitrag.^[15] Die Zugabe von H⁺ zu **1** liefert $[\text{Cu}(\text{PreH})]^+$, in dem die beiden Oximsauerstoffatome durch das Wasserstoffatom verbrückt sind,^[16] was den Übergangszustand weiter verkompliziert.

Experimentelles

Alle Reaktionen wurden in Inertgasatmosphäre mit wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt. **1** wurde wie beschrieben^[3] hergestellt, und HATU^[8] wurde als Kupplungsreagens in der Synthese von Aib₃ verwendet, da uns die beschriebene Synthese (Carbodiimid-Kopplung)^[17] nicht gelang.

2 wurde statt durch Flöuselektrolyse^[4] wie folgt hergestellt: Zu einer Lösung von 0.10 g (0.32 mmol) Aib₃ in 5 mL 0.1M NaOH wurden 0.06 g (0.29 mmol) Kupferacetat, 7 mL Acetatpuffer (pH 3.5) und 0.16 g (0.29 mmol) Na₂[IrCl₆] gegeben. Die Lösung wurde mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die erhaltene braune Lösung lyophilisiert, wieder in Wasser gelöst, durch eine Ionenaustrauscherkolonne gespült (Bio-Rad AG 11A8) und ein zweites Mal lyophilisiert. Umkristallisieren aus CH₃CN lieferte 62 mg (50 %) **2** (braunes Pulver).

Die Komplexe **1** und **2** wurden durch Vergleich mit den beschriebenen spektroskopischen Daten (UV/Vis für beide, ¹H-NMR für **2**)^[3, 4] und durch Redoxtitration charakterisiert.

3: 50 % Ausbeute bezogen auf **2**. UV/Vis (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 618$ (140). FAB-MS (ber. für C₂₄H₄₄N₆O₈Cu₂): 671 (M⁺ – H). Kristalle: 0.33 × 0.16 × 0.05 mm; triklin P¹; $a = 11.659(1)$, $b = 11.854(1)$, $c = 15.695(1)$ Å; $\alpha = 97.48(1)$, $\beta = 101.75(1)$, $\gamma = 101.87(1)$ °; $V = 2044.5(5)$ Å³; $Z = 2$; $\rho_{\text{ber.}} = 1.389$ g cm⁻³. Nonius-Kappa-CCD-Diffraktometer, Mo_{Kα} ($\lambda = 0.7107$ Å); 161 K; ω -Scans; 33764 gemessene, 7769 unabhängige, 5258 als beobachtet eingestufte Reflexe [$F > 3\sigma(F)$]; gelöst mit Direkten Methoden (SIR92)^[18] und verfeinert mit maXus (MacScience, Japan, 1997). $R = 0.057$ [$F > 3\sigma(F)$], $wR = 0.068$ für 460 Parameter, $\Delta\rho_{\text{max/min}} = 1.49/-0.97$ e Å⁻³. – Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurde als „supplementary publication no. CCDC-102174“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Eingegangen am 2. Juli 1998 [Z 12086]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 228–230

Stichwörter: Kohlenwasserstoffe · Kupfer · Oxidationen · Phenole · Radikalreaktionen

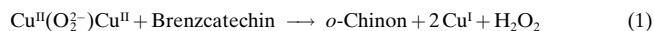
[1] a) K. A. Gardner, L. L. Kuehnert, J. M. Mayer, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 2069; b) K. Wang, J. M. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 117, 1470; c) J. M. Mayer, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 313, 441.

- [2] a) G. P. Panigrahi, *Top. Chem. Ser.* **1991**, 189–210; b) *Bioinorganic Chemistry of Copper* (Hrsg.: K. D. Karlin, Z. Tyeklár), Chapman and Hall, New York, **1993**; c) J. P. Klinman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2541–2561; d) W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 227–237; e) V. Mahadevan, Z. Hou, A. P. Cole, D. E. Root, T. K. Lal, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11996.
- [3] Y. Sulfab, N. J. Al-Shatti, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, 87, L23.
- [4] a) D. W. Margerum, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 23–34; b) L. L. Diaddario, W. R. Robinson, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 1021; c) D. W. Margerum, W. M. Schepel, M. R. McDonald, F. C. Fredericks, L. Wang, H. D. Lee in Lit. [2b], S. 213–221.
- [5] a) S. Mahapatra, J. A. Halfen, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11575–11586; b) K. V. Reddy, S.-J. Jin, P. K. Arora, D. S. Sfeir, S. C. F. Maloney, F. L. Urbach, L. M. Sayre, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2332; c) Lit [1,2,4].
- [6] H. V. Obias, Y. Lin, N. N. Murthy, E. Pidcock, E. I. Solomon, M. Ralle, N. J. Blackburn, Y.-M. Neuhold, A. D. Zuberbühler, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, im Druck.
- [7] Vgl. Lit. [1a] für Literaturstellen zu C-H-Bindungsstärken.
- [8] HATU = *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat, erhältlich bei PerSeptive Biosystems, Framingham, MA, USA: L. A. Carpino, A. El-Faham, F. Albericio, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2279–2282.
- [9] D. W. Margerum, K. L. Chellappa, F. P. Bossu, G. L. Burce, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6894.
- [10] A. R. Forrester, J. M. Hay, R. H. Thomson, *Organic Chemistry of Stable Free Radicals*, Academic Press, London, **1968**, S. 282.
- [11] a) P. P. Paul, Z. Tyeklár, R. R. Jacobson, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5322–5332; b) J. A. Halfen, V. G. Young, Jr., W. B. Tolman, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 2102–2103.
- [12] M. Lucarini, P. Pedrielli, G. F. Pedulli, S. Cabiddu, C. Farruoni, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9259.
- [13] F. Kou, S. Zhu, H. Lin, Y. Chen, H. Wang, X. Yao, *Chem. Commun.* **1996**, 59.
- [14] M. Folti, K. U. Ingold, J. Lusztyk, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9440.
- [15] M. P. Youngblood, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 3068.
- [16] A. W. Addison, M. Carpenter, L. K.-M. Lau, M. Wicholas, *Inorg. Chem.* **1978**, 17, 1545.
- [17] S. T. Kirksey, Jr., T. A. Neubecker, D. W. Margerum, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1631.
- [18] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, M. C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, 27, 435–442.

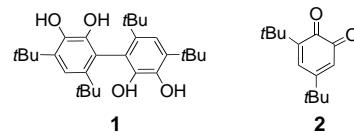
Reaktivität von Peroxo- und Di- μ -oxo-dikupferkomplexen gegenüber Brenzcatechinen**

Lisa M. Berreau, Samiran Mahapatra, Jason A. Halfen, Robert P. Houser, Victor G. Young, Jr. und William B. Tolman*

Die durch Kupferionen vermittelte aerobe Oxidation von Brenzcatechinen (engl. catechols) zu *o*-Chinonen ist sowohl bei synthetischen als auch bei Metalloprotein-Systemen ein wichtiger katalytischer Prozeß. Catechol-Oxidase^[1] und Tyrosinase,^[2] deren Katalysezyklus jeweils über eine Zwischenstufe mit einer (μ - η^2 : η^2 -Peroxo)dikupfer-Einheit als aktivem Zentrum verläuft, weisen eine solche Catecholase-Aktivität auf, wenngleich die Beteiligung diskreter Brenzcatechin-Zwischenverbindungen an der Phenoloxidation bei Tyrosinase und entsprechenden Modellsystemen etwas umstritten ist.^[3] Es gibt eine Reihe mechanistischer Untersuchungen zur katalytischen Brenzcatechinoxidation durch gelöste Kupferkomplexe, wobei häufig Kupfer-Disauerstoff-Spezies als Ursache für die Bildung von Chinon und H₂O₂ im Schlüsselschritt der Reaktion postuliert wurden [Gl. (1)].^[4]



Ob diese Umwandlung so möglich ist, haben wir direkt anhand der Reaktion von Brenzcatechinen mit isolierten (μ - η^2 : η^2 -Peroxo)- und Di- μ -oxo-dikupferkomplexen^[5] untersucht, die den Spezies mit dem aktiven Zentrum bei Tyrosinase und Catechol-Oxidase entsprechen. In der einzigen weiteren Veröffentlichung zu diesem Thema^[6] überführte eine (μ - η^2 : η^2 -Peroxo)dikupferverbindung mit einem Tris(pyrazolyl)boratliganden 3,5-Di-*tert*-butylbrenzcatechin (dbcat) unter Argon in das Kupplungsprodukt **1** und unter Sauerstoff katalytisch in eine Mischung aus **1** und dem Chinon **2**. Hier beschreiben wir, daß Komplexe mit isomeren $[\text{Cu}_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$ - und $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kernen und Aminmakrocyclen als Liganden weder die eben genannten Reaktio-



[*] Prof. W. B. Tolman, Dr. L. M. Berreau, Dr. S. Mahapatra, J. A. Halfen, R. P. Houser, Dr. V. G. Young, Jr.
Department of Chemistry and Center for Metals in Biocatalysis
University of Minnesota
207 Pleasant Street S.E., Minneapolis, MN 55455 (USA)
Fax: (+1) 612-624-7029
E-mail: tolman@chem.umn.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM47365 und ein Postdoktorandenstipendium für L.M.B.), der National Science Foundation (National Young Investigator Award für W.B.T.), der Alfred P. Sloan und der Camille and Henry Dreyfus Foundation (Stipendien für W.B.T.) sowie der Unilever Corporation gefördert. Wir danken Professor Joel Miller und Jamie Manson (University of Utah) für magnetische Messungen und hilfreiche Kommentare.