

Quantenchemische Untersuchungen
zur Aktivierung aliphatischer C–H-Bindungen
durch biomimetische Modellkomplexe
zweikerniger Kupferproteine

Dissertation

zur Erlangung des
Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Philipp Spuhler
aus Berlin

Marburg/Lahn 2004

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
als Dissertation am 16. September 2004 angenommen.

Erstgutachter: Prof. Dr. G. Frenking

Zweitgutachter: Prof. Dr. M. Bröring

Betreuer: Dr. M. C. Holthausen

Tag der mündlichen Prüfung am 27. September 2004.

Für Anna, Moritz und Emma

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2001 bis August 2004 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. Gernot Frenking unter der Leitung von Dr. Max C. Holthausen angefertigt.

Danksagung

Dr. Holthausen danke ich für die zahlreichen Diskussionen und Anregungen, vor allem aber für das interessante Thema und die intensive Betreuung der Arbeit. Der Wechsel nach Marburg und der Beginn einer produktiven und ereignisreichen Zeit ist auf seine Initiative zurückzuführen. Ich möchte ihm für die Unterstützung und die freundschaftliche Zusammenarbeit danken.

Prof. Dr. Frenking danke ich für die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen, für das angenehme Arbeitsklima, aber insbesondere für seine Hilfsbereitschaft und die uneigennützig Unterstützung. Vor allem habe ich die Möglichkeit zum selbständigen Arbeiten geschätzt.

Besonderes Glück hatte ich mit meinen Kollegen, mit denen eine ausgezeichnete Zusammenarbeit möglich war. In diesem Zusammenhang sind zunächst meine Bürokollegen Radovan Bast, Dr. Nikolaus Fröhlich und Dr. Karin Wichmann zu nennen, aber auch mit den anderen Mitgliedern des Arbeitskreises kam es zu einem anregenden Gedankenaustausch. Christoph Loschen, Ralf Tonner, Dr. Matthias Lein, Stefan Erhardt und Andreas Krapp möchte ich zudem herzlich für die intensive Durchsicht des Manuskripts danken.

Meiner Frau Anna Hardenberg danke ich für den wichtigen Ausgleich zur wissenschaftlichen Arbeit, ihr Verständnis und die liebevolle Unterstützung.

Philipp Spuhler, im August 2004

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Kupferproteine.....	12
1.2	Biomimetische Modellsysteme.....	22
1.2.1	Bindung und Aktivierung von O ₂ – wichtige Cu _n O ₂ -Strukturen und ihre Gleichgewichte.....	22
1.2.2	Reaktivität gegenüber Substraten.....	35
1.2.2.1	Aktivierung aromatischer C–H-Bindungen.....	35
1.2.2.2	Aktivierung aliphatischer C–H-Bindungen.....	46
2	Theoretische Grundlagen.....	55
2.1	Einleitung.....	55
2.2	Die Hartree-Fock-Näherung.....	57
2.3	Basissätze und Pseudopotentiale.....	59
2.4	Elektronenkorrelation.....	60
2.5	Dichtefunktionaltheorie.....	61
2.5.1	Die Hohenberg-Kohn-Theoreme.....	61
2.5.2	Die Kohn-Sham-Gleichungen.....	63
2.5.3	Näherungen für die Austausch-Korrelations-Energie.....	65
2.6	Lösungsmittelleffekte.....	67
2.7	Untersuchung von Potentialenergiehyperflächen.....	70
2.8	Kinetische Isotopeneffekte.....	72
2.9	Lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen.....	74
2.10	Verwendete Methoden.....	79
3	Ergebnisse.....	81
3.1	Modellsystem von Itoh mit zweizähligen Liganden.....	81

3.1.1	Experimentelle Daten	81
3.1.2	Theoretische Untersuchungen	85
3.1.2.1	Der Mechanismus	85
3.1.2.2	Substituenteneffekte auf die Reaktivität des Substrats.....	101
3.1.2.3	Substituenteneffekte auf die Reaktivität des Reagenzes ..	111
3.2	Modellsystem von Itoh mit dreizähligen Liganden	120
3.2.1	Experimentelle Daten	120
3.2.2	Theoretische Untersuchungen	125
3.3	Modellsysteme von Réglie	135
3.3.1	Experimentelle Daten	135
3.3.2	Theoretische Untersuchungen	140
3.4	Modellsystem von Schönecker	157
3.4.1	Experimentelle Daten	157
3.4.2	Theoretische Untersuchungen	159
3.5	Modellsystem von Stack	172
3.5.1	Experimentelle Daten	172
3.5.2	Theoretische Untersuchungen	174
4	Zusammenfassung	183
5	Abkürzungen	187
6	Literaturverzeichnis	189

1 Einleitung

Die Bindung und Aktivierung von Disauerstoff sind essentielle Prozesse in biologischen Systemen. Die Aufklärung der zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen und die Nachahmung der beteiligten Übergangsmetallproteine durch geeignete Modellsysteme gehören daher zu den wichtigsten Zielen im Bereich der bioanorganischen Chemie. Dabei besteht zum einen die Absicht, die grundlegenden Aspekte des Metabolismus von Organismen zu verstehen, zum anderen aber auch die Hoffnung, die gewonnenen Erkenntnisse zur Entwicklung effektiver und unter milden Bedingungen wirksamer Katalysatoren industriell nutzen zu können [1-5].

Viel Beachtung auf dem Gebiet der Bindung und Aktivierung von Disauerstoff fanden bereits die Hämproteine. Deren wohl bekanntester Vertreter, das Hämoglobin, bestimmt die Funktion und die Farbe des Blutes vieler höherer Lebewesen. Die Bedeutung des menschlichen Blutes wiederum geht bekanntermaßen weit über den physiologischen Bereich hinaus und besitzt eine in vielen Kulturen tief verwurzelte symbolische Bedeutung. Letztendlich drückt sich dies auch in der intensiven Beschäftigung der Naturwissenschaften mit diesem „ganz besonderen Saft“ [6] aus. Außer der intensiven Farbe ist auch die Omnipräsenz von Tetrapyrrol-Verbindungen, zu denen neben dem eisenhaltigen Häm beispielsweise das magnesiumbasierte Chlorophyll, der Cobalt-Komplex Coenzym B₁₂ oder das nickelhaltige Coenzym F430 zählen, maßgeblich für das Interesse, das dieser Verbindungsklasse entgegengebracht wurde und wird. Die Bedeutung dieser *pigments of life* [7, 8] äußert sich nicht zuletzt auch in der Würdigung der Leistungen in diesem Forschungszweig durch zahlreiche Nobelpreise [9]. Anstrengungen auf dem Gebiet der Hämproteine sind aber nicht nur auf die Untersuchung der Enzyme selbst beschränkt, sehr groß ist auch die Zahl der synthetisierten Modellverbindungen [1-5, 10, 11].

Vor diesem Hintergrund ist es nicht weiter erstaunlich, dass Nichthämproteine lange ein „Schattendasein“ führten und erst später erkannt wurde, dass auch sie am Transport und der Umsetzung von O₂ beteiligt sein können [12, 13]. Die aktiven Zentren dieser Proteine sind in der Regel ein- oder mehrkernige Eisen- oder Kupferstrukturen, die durch Imidazol- (Histidin), Carboxylat- (Aspartat oder Glutamat), Thioether bzw. Thiolat- (Methionin, Cysteinat) oder auch Phenolatgruppen (Tyrosinat) koordiniert sind. Dies hat eine Vielfalt von Strukturen zur Folge. Im Gegensatz zu den Hämproteinen fehlen diesen Proteinen üblicherweise charakteristische Chromophore, was die Untersuchung ihrer enzymatischen Reaktivität erschwert. Umso mehr verspricht man sich deshalb von der Untersuchung entsprechender Modellsysteme. Im Bereich der Kupferproteine, die der Bindung und Aktivierung von molekularem Sauerstoff dienen, erzielte die bioanorganische Chemie schon einige Erfolge in der Synthese biomimetischer Cu(I)-Komplexe, die nicht nur spektroskopisch und strukturell, sondern auch bezüglich ihrer Reaktivität ihren biologischen Vorbildern ähneln [14-26].

Die Untersuchung biomimetischer Modelle ermöglicht häufig einen leichteren Zugang zum Verständnis der Enzyme als Untersuchungen an den Enzymen selbst. Dies liegt daran, dass in der Regel eine größere Zahl verlässlicher Daten vorliegt, die zur Analyse und Interpretation des Reaktionsgeschehens herangezogen werden können, wie beispielsweise Informationen zur Kinetik und Thermodynamik der Reaktion, zur Struktur der Reaktanden und ihren spektroskopischen Eigenschaften. Weil die Modellsysteme sowohl überschaubarer als auch leichter modifizierbar und somit vielfältiger sind, lässt sich das Reaktionsgeschehen in Abhängigkeit unterschiedlicher Einflussfaktoren gezielt untersuchen und verstehen. Die Variation chemischer* und physikalischer† Parameter ist über einen größeren Bereich möglich und besser kontrollierbar als bei den Enzymen selbst. Zudem bietet die Verfügbarkeit

* Liganden, Substrat, Lösungsmittel oder Gegenionen.

† Temperatur oder Druck.

von Vergleichsdaten in Kombination mit einer überschaubaren Größe der Modellsysteme ideale Voraussetzungen für detaillierte quantenchemische Untersuchungen.

Prinzipiell versucht man bei der Untersuchung der Modellsysteme der Kupferproteine folgende Fragen zu klären:

1. Wie verläuft die Bindung von O_2 ?
2. Welche Cu_nO_m -Verbindungen sind zu erwarten?
3. Wie reagieren Cu_nO_m -Verbindungen mit exogenen oder endogenen Substraten?
4. Was sind die entscheidenden Einflussfaktoren für die genannten Punkte? Welche Rolle spielt also der Cu_nO_m -Kern (bezogen auf seine strukturellen und elektronischen Eigenschaften), seine Liganden (über sterische und/oder elektronische Effekte), und auch die weitere Umgebung bei der Bindung und Umsetzung von O_2 ?

Letztlich besitzen die an den biomimetischen Systeme gewonnenen Erkenntnisse nur dann eine Relevanz, wenn sie entweder dem Verständnis der Funktionsweise ihrer biologischen Vorbilder dienen oder sich auf ihrer Grundlage neue Möglichkeiten im Bereich der Synthese eröffnen und dabei insbesondere die Nutzung von O_2 als Sauerstoffquelle und Oxidationsmittel für bevorzugt selektive, katalytische und unter milden Bedingungen durchführbare Funktionalisierungen von Substraten ermöglichen. In diesem Zusammenhang versucht die vorliegende Arbeit, den Mechanismus zur Aktivierung aliphatischer C–H-Bindungen aufzuklären, die wesentlichen Voraussetzungen für die Reaktion zu analysieren und auf ihrer Grundlage die experimentellen Befunde zu verstehen.

Im Folgenden soll nun auf die für diese Arbeit wichtigsten Kupferproteine und ihre biomimetischen bzw. bioinspirierten Modelle eingegangen werden.

1.1 Kupferproteine

Das Gebiet der biologischen Sauerstoffchemie wird dominiert von Eisen- und Kupferproteinen. Nicht selten ist dabei zu beobachten, dass Kupferproteine, Nichthäm-Eisenproteine, und Hämproteine ähnliche Aufgaben erfüllen. Als Ursache für diese Vielfalt wird zum einen eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit bestimmter Elemente während der Entwicklung der Metalloenzyme diskutiert. Andererseits muss aber auch in Betracht gezogen werden, dass ein gegebenener Evolutionsdruck nicht nur ausschließlich eine Antwort provoziert. Es können sich durchaus unterschiedliche, aber dennoch ähnlich effektive Lösungen entwickeln, die diesem Druck ausweichen. Letztlich sichert diese „Redundanz“ der Metalloenzyme der belebten Natur die Möglichkeit, auf Änderungen der chemischen Zusammensetzung der Umgebung flexibel zu reagieren.

Das Kupferprotein Hämocyanin, das Nichthäm-Eisenprotein Hämerythrin und das Hämprotein Hämoglobin sind beispielweise drei unterschiedliche Lösungen für das Problem, Disauerstoff zu binden und zu transportieren. Aber auch bei den Monooxygenasen, also den Enzymen, die den Transfer eines Sauerstoffatoms aus Disauerstoff auf organische Substrate katalysieren, existiert eine solche Querbeziehung. Beispielsweise kann die Hydroxylierung aliphatischer C-H-Bindungen durch die Dopamin- β -Hydroxylase* (*D β H*), die Peptidylglycin- α -hydroxylierende Monooxygenase (*PHM*) oder die partikuläre (membrangebundene) Methan-Monooxygenase (*particulate MMO* bzw. *pMMO*) erfolgen. Diesen Kupferproteinen[†] steht nun auf der Seite der Nichthäm-Eisenproteine die lösliche Methan-Monooxygenase (*soluble MMO* bzw. *sMMO*), und als Vertreter der Hämproteine das Cytochrom P450 gegenüber. Die Funktion des Proteins bestimmt also nicht

* Sie wird häufig auch als Dopamin- β -Monooxygenase bezeichnet.

[†] Die genaue Zusammensetzung der *pMMO* ist bislang unbekannt. Neben Kupfer soll sie auch geringe Mengen an Eisen enthalten und ist somit kein reines Kupferprotein.

zwangsläufig die elementare Zusammensetzung oder die Struktur des aktiven Zentrums. Wie diese Beispiele ebenfalls zeigen, können ganz ähnliche aktive Zentren auch unterschiedliche Aufgaben erfüllen.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf eine Auswahl biomimetischer bzw. bioinspirierter zweikerniger Kupferverbindungen, die Strukturmerkmale des Hämocyanins (*Hc*), der Catecholoxidase (*CO*) und der Tyrosinase (*Tyr*) aufweisen, aber die Funktionalität der *DβH* oder der *PHM* zeigen. Im Folgenden soll daher zunächst ein Überblick über eine Auswahl kupferhaltiger Enzyme, die der Bindung, dem Transport und der Aktivierung von Sauerstoff dienen, gegeben werden, bevor anschließend auf die von ihnen abgeleiteten biomimetischen bzw. bioinspirierten Modellsysteme eingegangen wird. Eine aktuelle Einführung in die Chemie der Kupferoxidasen und -oxygenasen wie auch ihrer Modellverbindungen findet man in [16, 21, 25-28].

Hc [29], *CO* [30] und *Tyr* [31-34] gehören zu Gruppe der Kupferdimer-Proteine* und besitzen als aktives Zentrum ein „klassisches“ Typ-3-Kupferzentrum [16, 21]. *Hc* ist das Farbpigment im „blauen Blut“ vieler Gliederfüßer (*Arthropoda*), wie den Krebs- (*Crustacea*) und Spinnentieren (*Arachnida*), aber auch vieler Weichtiere (*Mollusca*), wie den Tintenfischen (*Sepioida*) und Schnecken (*Gastropoda*). Die Struktur des *Hc* ist sowohl für seine desoxygenierte (*Desoxy-Hc*) wie auch seine oxygenierte Form (*Oxy-Hc*) bekannt [29, 35]. In beiden Fällen sind zwei benachbarte Kupferionen durch jeweils drei Imidazolringe benachbarter Histidine koordiniert. In der reduzierten Form beträgt der Abstand der beiden Cu(I)-Zentren ca. 4.5 Å. Die Bindung von O₂ führt nach formaler 2e⁻-Reduktion des Sauerstoffs zur Bildung eines μ-η²:η²-gebundenen Peroxids (siehe Abbildung 1.1 auf Seite 14). Der Abstand der beiden Metallatome verringert sich dabei auf ungefähr 3.6 Å. Die beiden Cu(II)-Ionen sind antiferromagnetisch gekoppelt und führen zu einem Singulett-Grundzustand, der

* Sie werden häufig auch als „gekoppelte“ zweikernige Kupferproteine bezeichnet.

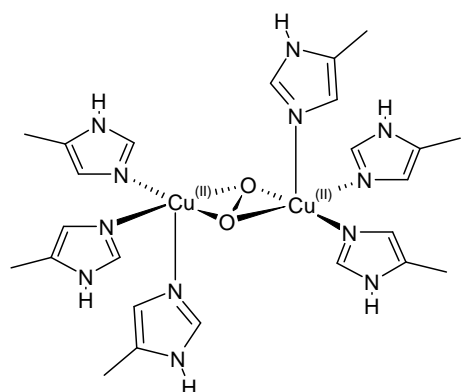


Abbildung 1.1: Der $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo-}$ Bindungsmodus von Sauerstoff im *Oxy-Hc*.

mindestens 600 cm^{-1*} unterhalb des Triplett-Zustands liegt. Im Verlauf der Bindung von Triplett-Sauerstoff an das diamagnetische aktive Zentrum des Enzyms muss es also zu einer Änderung des Spinzustands des Gesamtsystems kommen [36].

Im Gegensatz zu *Hc* konnte die *Oxy-*Form von *CO* bislang noch nicht strukturell aufgeklärt werden. Die Struktur der *Desoxy-*Form ist allerdings bekannt ebenso wie die der oxidierten *Met-Form*. In der *Met-Form*

sind die zwei Cu(II) -Ionen durch ein Hydroxidion verknüpft. Sie stellt die Ruheform der *CO* dar. Das aktive Zentrum von *Desoxy-CO* ist mit der von *Desoxy-Hc* identisch. Die Strukturaufklärung des aktiven Zentrums der *Tyr* gelang bislang nicht. Spektroskopische Ähnlichkeiten zwischen *Oxy-Hc*, *Oxy-CO* und *Ox-Tyr* deuten aber für alle drei Enzyme gleichermaßen auf eine $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo-}$ dikupfer(II)-Struktur hin (siehe Abbildung 1.1). Diese drei Enzyme sind weitere Beispiele dafür, dass trotz gleicher aktiver Zentren unterschiedliche Reaktivitäten auftreten können. Während *Hc* allein der reversiblen Bindung und dem Transport von O_2 dient, kann *CO* 1,2-Dihydroxybenzol[†] und seine Derivate zu den entsprechenden *o*-Chinonen oxidieren (Catecholase- oder Diphenolase-Aktivität) (siehe Abbildung 1.2 auf Seite 15). *CO* kommt in Pflanzen (*Plantae*) vor, aber auch in einigen Insekten (*Insecta*) und Krebstieren. *Tyr* ist dagegen sehr viel weiter in der Domäne der Eukaryonten (*Eucaryota*) verbreitet und ist in Pflanzen, Pilzen (*Fungi*), Bakterien (*Bacteria*), Insekten, Krebstieren und insbesondere Wirbeltieren (*Vertebrata*), wie den Säugetieren (*Mammalia*), zu finden.

* Rund 1.7 kcal mol^{-1} .

† Andere Bezeichnungen für 1,2-Dihydroxybenzol: 1,2-Benzodiol, Brenzcatechin, Catechol, *o*-Diphenol.

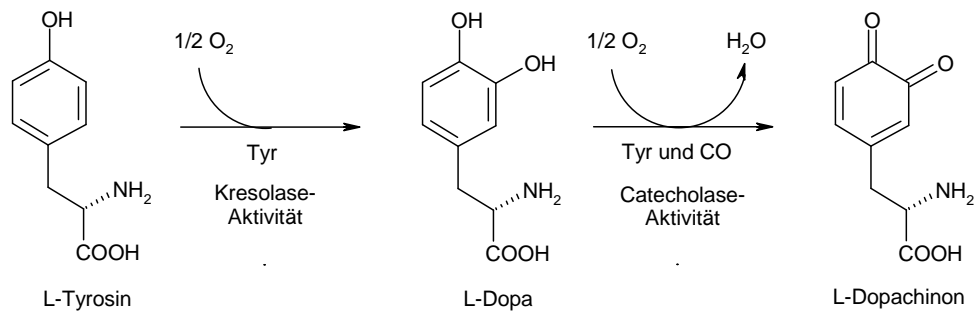


Abbildung 1.2: Kresolase- bzw. Catecholase-Aktivität bei der Tyrosinase und der Catecholoxidase.

Tyr ist in der Lage, Phenole bzw. Kresole in *ortho*-Position zu hydroxylieren (Kresolase- oder Monophenolase-Aktivität) und schließlich zu den entsprechenden *o*-Chinonen weiterzuoxidieren. Wie *CO*, zeigt also auch *Tyr* Catecholase-Aktivität. In Wirbeltieren und Pilzen katalysiert die *Tyr* die Umsetzung von Tyrosin über Dopa* zu *o*-Dopachinon (siehe Abbildung 1.2). Letzteres wird schließlich über eine Vielzahl unterschiedlicher Reaktionswege zu den verschiedenen Typen des Melanins, den Haar- und Hautpigmenten, umgesetzt. Hierbei handelt es sich um polymere *o*-Chinon-Derivate. Mutationen des Gens für die *Tyr* können zu Fehlfunktionen (etwa Albinismus) führen. In Pflanzen kann durch die *Tyr* eine Vielzahl von Phenolen umgesetzt werden. Sie bewirkt so die Bräunung von verletztem Pflanzengewebe, wie es beispielsweise an Schnittstellen von Äpfeln oder Bananen zu beobachten ist. Es wird angenommen, dass diese Bräunungsreaktion dem Schutz der Wunde dient, letztlich ist dies aber nicht geklärt. Bei Insekten soll *Tyr* ebenfalls an der Wundheilung und möglicherweise an der Härtung ihrer Außenhaut (*Cuticula*) beteiligt sein. Wie bei der *CO* ist die *Met*-Form die Ruheform der *Tyr*. Je nachdem, ob es sich beim Substrat um ein Monophenol oder aber ein *o*-Diphenol handelt, durchläuft die *Tyr* zwei unterschiedliche Katalysezyklen (den Monophenolase- oder den Diphenolase-Zyklus), die beide zum *o*-Chinon führen (siehe Abbildung 1.3 auf Seite 16). Durch den Diphenolase-Zyklus lässt sich auch die Reaktivität der *CO* erklären.

* = 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)alanin.

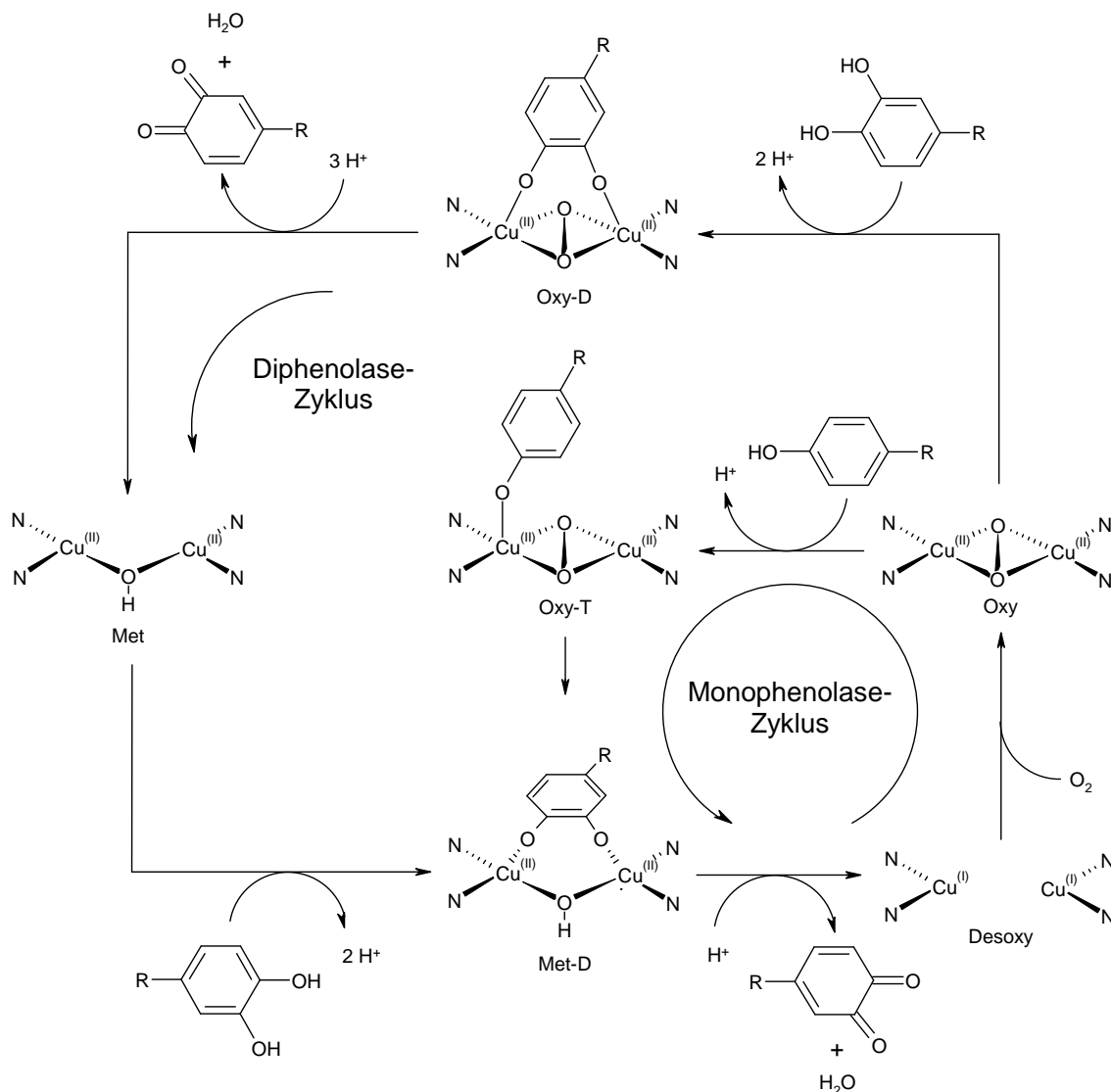


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung der katalytischen Zyklen für die Oxidation von Monophenolen und *o*-Diphenolen zu *o*-Chinonen durch die Tyr (T = Tyrosin, D = Dopa) nach [16, 21, 37]. Der genaue Reaktionsmechanismus ist bislang ungeklärt. Auf eine Darstellung der axialen Histidin-Liganden wird aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

Die Kresolase-Aktivität der Tyr tritt nicht unabhängig von ihrer Catecholase-Aktivität auf. Umgekehrt kann aber die Catecholase-Aktivität unabhängig von der Kresolase-Aktivität beobachtet werden, sofern ein *o*-Diphenol als Substrat eingesetzt wird. Beim Monophenolase-Zyklus findet eine 4e⁻-Reduktion eines

Sauerstoffmoleküls statt. Dabei wird ein Phenol- zu einem *o*-Chinonmolekül oxidiert und zusätzlich ein Wassermolekül erzeugt. Auch beim Diphenolase-Zyklus kommt es zu einer $4e^-$ -Reduktion eines Sauerstoffmoleküls. Hier werden nun allerdings insgesamt zwei Substratmoleküle, also zwei Brenzcatechinmoleküle, umgesetzt und entsprechend zwei *o*-Chinonmoleküle und auch zwei Wassermoleküle gebildet. In beiden Zyklen stammen die erforderlichen Elektronen ausschließlich aus dem Substrat. Es wird also kein zusätzliches Reduktionsmittel als Cofaktor benötigt. Die *Tyr* erfüllt damit die Kriterien einer *internen* Monooxygenase.

Die Ursache für die unterschiedliche Reaktivität der drei Enzyme *Hc*, *CO*, und *Tyr* trotz identischer Reaktionszentren wird in der unterschiedlichen Proteinumgebung des aktiven Zentrums vermutet. Beim *Hc* ist das aktive Zentrum offenbar so gut abgeschirmt, dass es nicht durch Substratmoleküle erreicht werden kann. Modifikationen des Proteins können aber dazu führen, dass *Hc* sowohl Mono- als auch Diphenolase-Aktivität zeigt [32, 38, 39].

Besondere strukturelle Voraussetzungen im Enzym werden auch als Erklärung für den Reaktivitätsunterschied zwischen *Tyr* und *CO* herangezogen. Gestützt auf Daten zur Bindung kompetitiver Inhibitoren an das aktive Zentrum der *Tyr*, nimmt man an, dass es während der Phenol-Hydroxylierung (*Oxy-T* \rightarrow *Met-D* in Abbildung 1.3 auf Seite 16) zu einer Umlagerung des Substrats und der übrigen Kupferliganden kommt [37]. Im Gegensatz dazu sollen während der Catecholoxidation keine derartigen strukturellen Änderungen in der Koordinationssphäre der Kupferionen erforderlich sein. Die Möglichkeit einer Umorientierung der Liganden ist offenbar nur bei der *Tyr* gewährleistet, dagegen aber nicht bei der *CO*, sodass letztere auch keine Reaktivität gegenüber Phenolsubstraten zeigt.

Die zweikernigen Kupferproteine *D β H* [28, 40] und *PHM* [28, 41-43] sind, wie die *CO* und die *Tyr*, ebenfalls in der Lage, O_2 zu binden und zu spalten. Sie nutzen dies aber, um aliphatische Substrate zu hydroxylieren. Ähnlich wie bei der *Tyr* findet eine $4e^-$ -Reduktion von O_2 unter Bildung eines Wassermoleküls statt. Dabei wird ein

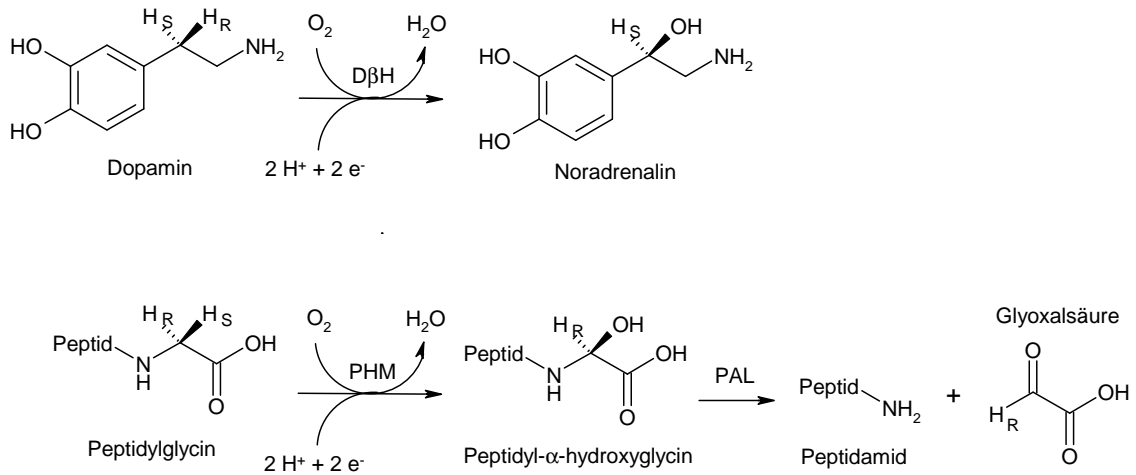


Abbildung 1.4: Durch $D\beta H$ und PAM ($PHM + PAL$) katalysierte Reaktionen.

Substratmolekül zu einem Alkoholmolekül umgesetzt. Zwei Elektronen werden dabei vom Substrat bereitgestellt und die weiteren zwei vermutlich durch ein Molekül Ascorbinsäure, das – zumindest formal – auch die notwendigen Protonen liefert. Im Gegensatz zur *Tyr* ist hier also ein Cofaktor erforderlich, um den Katalysezyklus zu schließen (siehe Abbildung 1.4).

$D\beta H$ ist für die Biosynthese der Catecholamine, einer wichtigen Klasse von Neurotransmittern, von zentraler Bedeutung. Es katalysiert die Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin*, einer Vorstufe des Adrenalins† (siehe Abbildung 1.4). PHM ist zusammen mit der Peptidylglycine- α -amidierenden Lyase (PAL) Bestandteil der bifunktionalen Peptidylglycine- α -amidierenden Monooxygenase (PAM). Dieses Enzym ist für die Biosynthese einer weiteren Gruppe von Neurotransmittern und Hormonen zuständig, den Peptidamiden. Die Amidierung des Peptids verläuft interessanterweise nicht über eine Umsetzung der C-terminalen Carboxylgruppe zu einem Carbonsäureamid, sondern über den Abbau eines entsprechenden Peptidylglycins.

* = Norepinephrin.

† = Epinephrin.

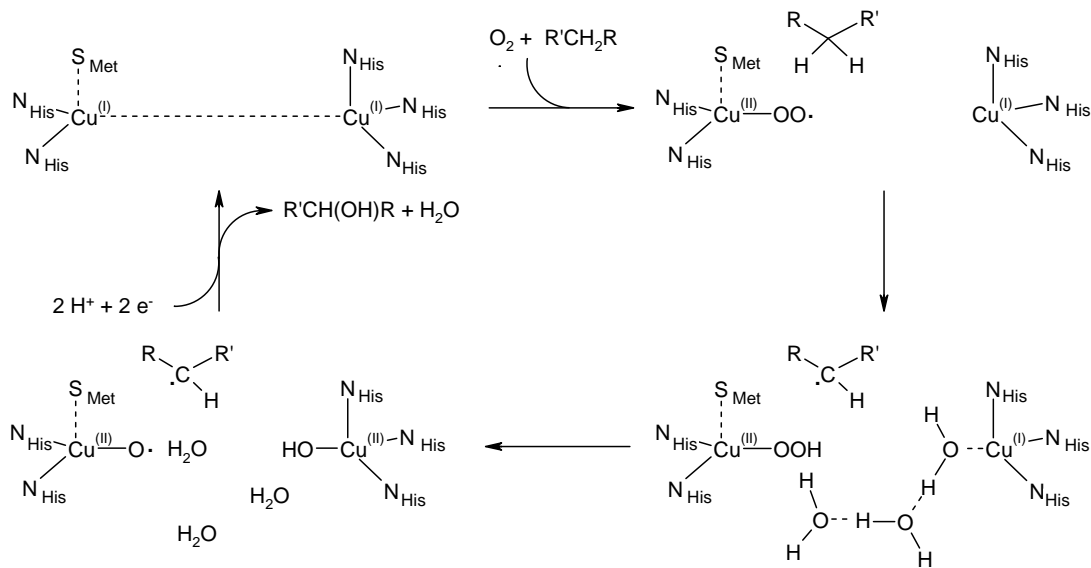


Abbildung 1.5: Vorgeschlagener *DβH*- bzw. *PHM*-Katalysezyklus zur aliphatischen Hydroxylierung nach [40] (links: Cu_b bzw. Cu_M ; rechts: Cu_a bzw. Cu_H).

Die *PHM* hydroxyliert dabei den C-terminalen Glycinrest, der anschließend durch die *PAL*, einem Zink-Enzym, unter Bildung von Glyoxalsäure abgespalten wird (siehe Abbildung 1.4 auf Seite 18). Die Struktur des katalytischen Kerns der *PHM* konnte sowohl in einer oxidierten [44] wie auch einer reduzierten Form [45] aufgeklärt werden. Der Cu–Cu-Abstand beträgt 10.6 Å im oxidierten und 10.4 Å im reduzierten Enzym. Kürzlich wurde zudem die Struktur einer oxygenierten Form der *PHM* bestimmt [46]. Interessanterweise ist O_2 dort als Superoxid *end-on* an *eines* der beiden Kupferionen gebunden. Die Struktur der *DβH* ist nicht bekannt. Ähnliche spektroskopische Eigenschaften (z.B. EXAFS), wie auch eine Übereinstimmung der Primärstruktur beider Enzyme in einem Bereich, zu dem auch die Kupferliganden gehören, deuten allerdings daraufhin, dass die aktiven Zentren von *PHM* und *DβH* gleich sind. In beiden Enzymen liegen demnach zwei nicht gekoppelte Kupferzentren vor (siehe Abbildung 1.5). Im Cu_A -Zentrum* ist das Kupferion, wie bei den bisher behandelten Enzymen, von drei Histidin-Liganden umgeben. Ein derart koordiniertes

* Wird bei *PHM* auch als Cu_H bezeichnet.

Kupferion wird auch als klassisches Kupferzentrum des Typs 2 bezeichnet*. Im Cu_B -Zentrum†, einem nicht klassischen Kupferzentrum, wird das Kupferion dagegen von zwei Histidin- und einem Methionin-Liganden koordinativ gebunden. Das Cu_B -Zentrum gleicht, bis auf einen fehlenden Cysteinat-Liganden, den klassischen Kupferzentren des Typs 1, die üblicherweise Elektronentransfer-Funktionen übernehmen.

Es wird angenommen, dass die Hydroxylierung in beiden Enzymen nach demselben Mechanismus verläuft [40, 46]. Im Verlauf der Reaktion übernehmen die beiden nichtgekoppelten Kupferzentren unterschiedliche Aufgaben (siehe Abbildung 1.5 auf Seite 19). Das Cu_A -Zentrum stellt dem Cu_B -Zentrum ein Elektron zur Verfügung. Die Bindung von O_2 und die Reaktion mit dem Substrat findet dagegen ausschließlich am Cu_B -Zentrum statt. Aus diesem Grund werden *DβH* und *PHM* auch häufiger zu den einkernigen Kupfermonooxygenasen gezählt (siehe beispielsweise [26, 28]). Zwar scheint die Zuordnung der unterschiedlichen Funktionen der Kupferzentren – zum einen als O_2 -Bindungsstelle und Ort der Wasserstofftransfers, zum anderen als Elektronenreservoir – gesichert, der genaue Ablauf der Reaktion ist aber dennoch nicht bekannt. Unklar ist insbesondere, ob der Elektronentransfer über das Solvens [40] vermittelt wird (wie in Abbildung 1.5 auf Seite 19 dargestellt) oder über das gebundene Substrat [46]. Auch bezüglich der Reihenfolge des Elektronentransfers zwischen beiden Kupferzentren und der Wasserstoffabstraktion vom Substrat während der Katalyse gibt es unterschiedliche Auffassungen [40, 46].

Neben der *DβH* und der *PHM* ist noch ein weiteres kupferhaltiges Protein bekannt, das dazu dient, aliphatische C–H-Bindungen zu hydroxylieren, die partikuläre Methan-Monooxygenase (*pMMO*) [47-51]. Methanotrophe Bakterien nutzen dieses membrangebundene Protein um Methan, ihre einzige Kohlenstoff- und Energiequelle, unter Verbrauch von Disauerstoff zu Methanol zu oxidieren – ein Prozess, der auch

* Häufig findet dabei sich noch ein Wassermolekül als vierter Ligand.

† Wird bei *PHM* auch als Cu_M bezeichnet.

von großem industriellen Interesse ist. Das Enzym enthält mehrere Kupfer- und auch einige Eisenionen. Die genaue Zusammensetzung der aktiven Zentren ist allerdings nicht bekannt. Interessanterweise exprimieren einige methanotrophe Bakterien auch eine lösliche *MMO* (*sMMO*), falls die Verfügbarkeit von Kupfer zu gering ist. Dabei handelt es sich um ein zweikerniges Nichthäm-Eisenprotein. Im Gegensatz zur *pMMO* ist die Struktur der *sMMO* bekannt und auch ihre Reaktivität recht gut verstanden [52-55].

1.2 Biomimetische Modellsysteme

1.2.1 Bindung und Aktivierung von O₂ – wichtige Cu_nO₂-Strukturen und ihre Gleichgewichte

Es wurde bereits eine Vielzahl biomimetischer Modellsysteme entwickelt, die der Nachahmung der Funktion und der Struktur von Kupferproteinen dienen. Besondere Aufmerksamkeit erfuhr dabei die kupfervermittelte Disauerstoffchemie, da sie, wie bereits erwähnt, nicht nur im Rahmen der biochemischen Grundlagenforschung eine Rolle spielt, sondern auch auf dem Gebiet der katalytischen Oxidationsreaktionen.

Im Folgenden sollen die größten Erfolge und grundlegenden Erkenntnisse auf dem Gebiet der biomimetischen Modelle von O₂-bindenden und -aktivierenden Kupferproteinen kurz erörtert werden. Dabei stehen insbesondere Cu_nO₂-Verbindungen mit (2-Pyridyl)alkylamin-Liganden im Vordergrund, da ihre theoretische Untersuchung den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit bildet. Eine aktuelle Übersicht über die Chemie der biomimetischen Cu_nO₂-Systeme findet sich in [25, 26].

Die Zusammensetzung und Struktur des Kupfer-Disauerstoff-Kerns kann sehr unterschiedlich sein. Bisher sind einkernige [56, 57], zweikernige [58-72], dreikernige [73] und vierkernige Cu_nO₂-Modellverbindungen [74-76] bekannt und auf der Grundlage von Röntgenstrukturanalysen belegt. Eine Übersicht der experimentell charakterisierten Bindungssituationen ist in Abbildung 1.6 auf Seite 23 dargestellt. Der ebenfalls aufgeführte [Cu-(η¹-O₂)]⁺-Kern ist allerdings bislang ausschließlich für ein biologisches System kristallographisch bestätigt [46]. Allerdings gibt es auch im Fall einer CuO₂-Modellverbindung deutliche Hinweise auf einen η¹-Bindungsmodus von Disauerstoff [77].

Zudem wurden Versuche unternommen, die Art, Struktur und Reaktivität der Cu_nO₂-Verbindungen auf Ligandeneffekte zurückzuführen, insbesondere auf die

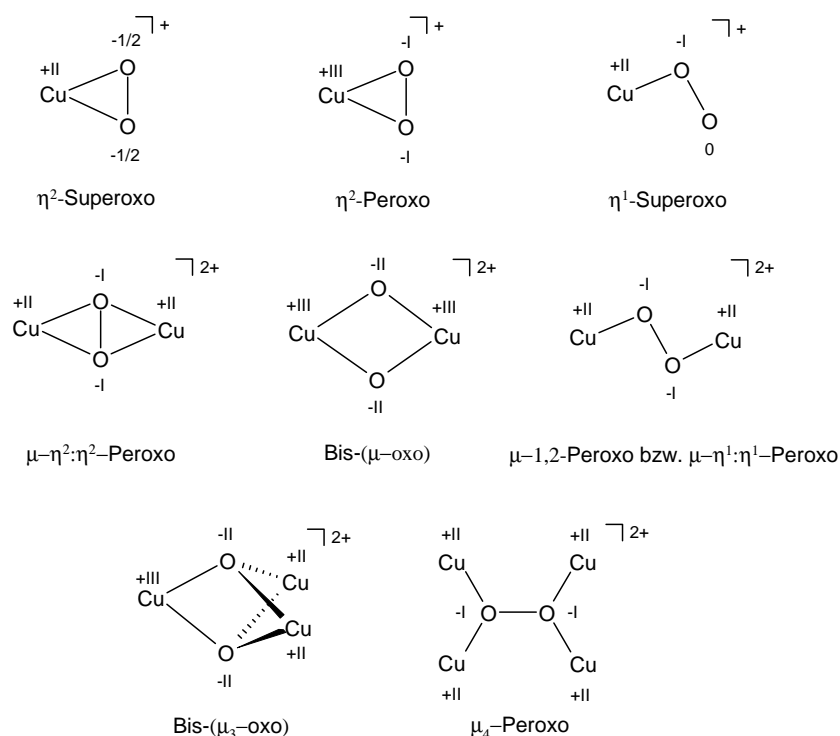


Abbildung 1.6: Bislang bekannte Strukturmotive in Cu_nO_2 -Verbindungen für unterschiedliche Cu: O_2 -Verhältnisse (1:1, 2:1, 3:1 und 4:1).

Zähigkeit des Liganden, die Größe des resultierenden Chelattrings, seine N-Donorfähigkeit, sowie die sterischen und elektronischen Effekte von Substituenten am Liganden [78-88].

Zu den besonders intensiv untersuchten Liganden gehören (2-Pyridyl)alkylamin-Derivate [17, 20, 23], die sich sich formal von Ammoniak (NH_3), primären (RNH_2) oder sekundären Aminen ($\text{RR}'\text{NH}$) durch 2-Pyridylmethyl- (PyCH_2 -, Pym) oder 2-(2-Pyridyl)ethyl-Substitution (PyCH_2CH_2 -, Pye) der Wasserstoffatome ableiten lassen. Man erhält so zwei-, drei- oder vierzählige Chelat-Liganden. Einer der wichtigsten vierzähligen Liganden dieser Sorte ist das TMPA* (siehe Abbildung 1.7 auf Seite 24). Mit diesem Liganden gelang die Synthese eines *trans*- μ -1,2-Peroxo-dikupfer(II)-Komplexes, also einer Verbindung in der die O_2 -Einheit *end-on* und verbrückend

* = Tris(2-pyridylmethyl)amin.

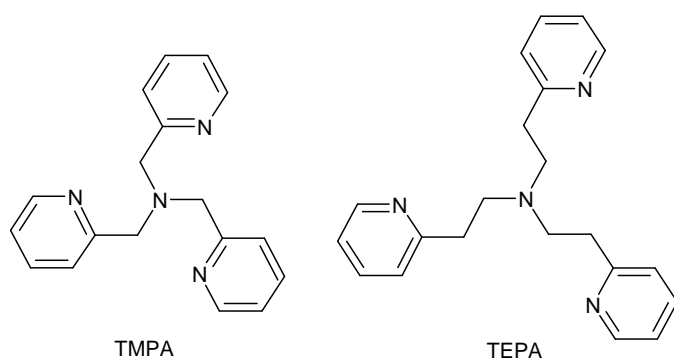


Abbildung 1.7: Die Liganden Tris(2-pyridylmethyl)amin (TMPA) und Tris[2-(2-pyridyl)ethyl]amin (TEPA).

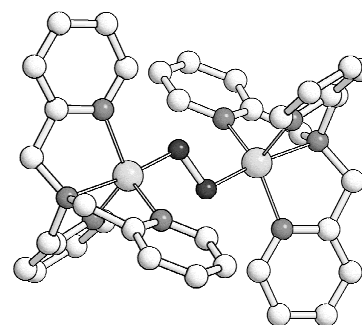


Abbildung 1.8: Kristallstruktur von $[\text{Cu}_2(\text{trans-}\mu\text{-1,2-O}_2)(\text{TMPA})_2]^{2+}$ aus [58].

zwischen den Kupferionen gebunden ist. Es war die erste strukturell charakterisierte Kupfer-Disauerstoff-Verbindung, die durch Reaktion von O_2 mit einer Cu(I)-Verbindung synthetisiert werden konnte [58]. Dieses System besitzt zwar die Funktionalität von *Hc*, also die Fähigkeit, reversibel O_2 zu binden, stellt aber aufgrund der vom biologischen Vorbild abweichenden Struktur des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns tatsächlich kein vollständiges biomimetisches Modell des *Oxy-Hc* dar.

Ersetzt man im TMPA nun einen oder mehrere Pym- durch Pye-Reste und verändert so die Größe des Chelattrings, führt dies zu großen Änderungen in der Kupfer-Disauerstoff-Reaktivität. Ist ein Cu(I)-Ion beispielsweise an TEPA* koordiniert (siehe Abbildung 1.7), kann keine Reaktivität gegenüber Sauerstoff festgestellt werden. Außerdem ist eine Abhängigkeit des Redoxpotentials des Cu(II)/Cu(I)-Redoxpaares von der Chelatringgröße festzustellen. Liganden mit kürzeren Ligandenarmen weisen danach negativere Redoxpotentiale auf, als diejenigen mit längeren Ligandenarmen [81, 89].

Kitajima et al. gelang die Synthese der ersten strukturell charakterisierten $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-dikupfer(II)-Verbindung, also einer Verbindung, bei der die O_2 -Einheit *side-on* verbrückend zwischen den beiden Kupferionen gebunden ist [59] (siehe Abbildung 1.9

* = Tris[2-(2-pyridyl)ethyl]amin.

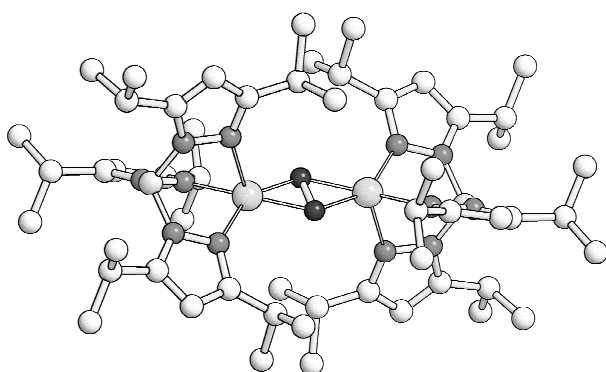


Abbildung 1.9: Kristallstruktur von $[\text{Cu}_2(\mu\text{-}\eta^2:\eta^2\text{-O}_2)(\text{Tp}^{\text{iPr,iPr}})_2]$ aus [59].

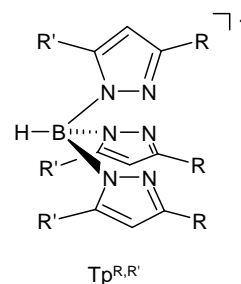


Abbildung 1.10: Der Ligand $\text{HB}(3\text{-R-5-R}'\text{-pz})_3$ bzw. $\text{Tp}^{\text{R,R}'}$.

auf Seite 25). Sie gingen dabei von einfach negativ geladenen dreizähligen Hydrotris(3-R-5-R'-pyrazolyl)boraten ($\text{Tp}^{\text{R,R}'}$) aus, einer ebenfalls sehr verbreiteten Gruppe von Liganden. (siehe Abbildung 1.10)

Das UV-VIS-Spektrum des dunkelblauen Komplexes $[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\mu\text{-}\eta^2:\eta^2\text{-O}_2)(\text{Tp}^{\text{iPr,iPr}})_2]$ zeigte charakteristische Absorptionsbanden bei $\lambda_{\text{max}} = 349 \text{ nm}$ ($\epsilon = 21000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) und 551 nm ($\epsilon = 790 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), die Peroxid \rightarrow Cu(II) LMCT-Übergängen zugeschrieben wurden, im Gegensatz zu den sonst häufig bei Cu(II)-Verbindungen beobachteten d-d-Übergängen, die zu einer ungleich schwächeren Blaufärbung führen. Die Resonanz-Raman-Banden für die O–O-Streckschwingung lagen bei 741 cm^{-1} ($^{16}\text{O}\text{-}^{16}\text{O}$) und 698 cm^{-1} ($^{18}\text{O}\text{-}^{18}\text{O}$), außerdem konnte kein ESR-Signal beobachtet werden [15]. Damit ähnelt dieser Komplex dem *Oxy-Hc*, das ebenfalls zu einer starken Absorption bei 350 nm ($\epsilon = 20000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) und einer schwächeren bei 600 nm ($\epsilon = 1000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) im UV-VIS-Spektrum führt, eine Resonanz-Raman-Bande für die O–O-Streckschwingung bei 750 cm^{-1} zeigt und ebenfalls ESR-inaktiv ist. Es wurde daher angenommen, dass es sich beim *Oxy-Hc*, ganz so wie beim Modellkomplex, um eine $\mu\text{-}\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-Verbindung handelt. Diese Vorhersage des O_2 -Bindungsmodus im *Oxy-Hc*, die wenig später durch eine Röntgenstrukturanalyse

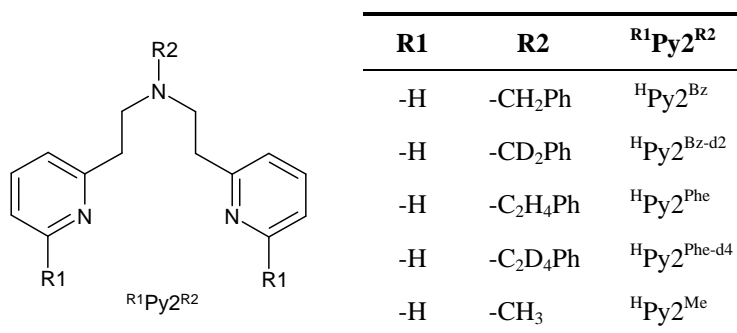


Abbildung 1.11: Dreizählige Bis[2-(2-pyridyl)ethyl]amine.

des *Oxy-Hc* bestätigt werden konnte [35], wird als einer der größten Erfolge in der biomimetischen bioanorganischen Chemie angesehen.

Ebenso wie die vierzähligen Liganden TMPA und TEPA, gehören auch die dreizähligen Bis[2-(2-pyridyl)ethyl]amine $R^1Py_2R^2$ bzw. ${}^R Py_2^{R^2}$ zur Klasse der (2-Pyridyl)alkylamine. Sie wurden erstmals von Karlin und Mitarbeitern als Liganden für Cu_nO_2 -Komplexe eingeführt (siehe Abbildung 1.11) [17, 90]. Interessanterweise führen Liganden dieser Art, im Gegensatz zum vierzähligen TMPA, bei Reaktionen der entsprechenden Cu(I)-Komplexe mit Sauerstoff zu $\mu-\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-dikupfer(II)-Verbindungen. [65, 91-95]. Auf diesen Bindungsmodus konnte aber im Fall der Bis[2-(2-pyridyl)ethyl]amine bislang nur indirekt auf Grundlage von Resonanz-Raman- und UV-VIS-Spektren geschlossen werden. Die Kristallstruktur eines reinen $\mu-\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-dikupfer(II)-Komplexes dieser Ligandenart konnte bislang nicht erhalten werden. Es wurde nur eine intermediäre Kristallstruktur gefunden, die sich später als Überlagerung einer Bis(μ -oxo)- und einer Peroxo-Struktur, die beide parallel im Kristall vorlagen, herausstellte [66].

Verbrückt man zwei Liganden dieser Art mit Aryl- oder Alkylgruppen erhält man Amine, die die Fähigkeit besitzen *zwei* Kupferionen zu koordinieren, und zwar jeweils über *drei* Stickstoffatome. Ebenso wie ihre unverbrückten Vorbilder wurden diese Liganden erstmals von Karlin et al. in das Gebiet der Cu_nO_2 -Verbindungen eingeführt [90, 96]. Werden die Bis[2-(2-pyridyl)ethyl]amin-Einheiten über einfache Alkylketten

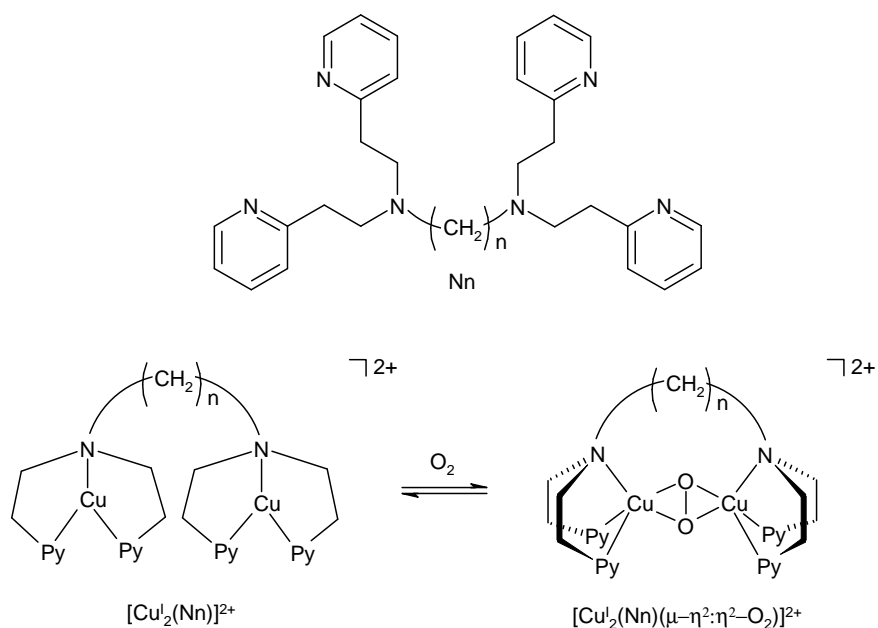


Abbildung 1.12: Reversible Bindung von Sauerstoff an $[Cu^I_2(Nn)]^{2+}$.

$-(CH_2)_n-$ verknüpft, kommt man zu den Nn-Liganden ($n=3-5$) (siehe Abbildung 1.12). Die entsprechenden zweikernigen Kupferkomplexe $[Cu^I_2(Nn)]^{2+}$ sind in der Lage, O_2 reversibel zu binden. Zudem belegen die Ähnlichkeiten zwischen den UV-VIS-Spektren des O_2 -Addukts $[Cu^I_2(N4)(O_2)]^{2+}$ und denen des *Oxy-Hc*, der *Oxy-Tyr* und der Verbindung $[Cu_2(\mu-\eta^2:\eta^2-O_2)(Tp^{iPr,iPr})_2]$ von Kitajima, dass O_2 vorwiegend in der *side-on* verbrückenden $\mu-\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-Form vorliegt [91]. Es konnte später gezeigt werden, dass die $\mu-\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-Form mit der *end-on* verbrückenden $\mu-\eta^1:\eta^1$ -Peroxo-Form im Gleichgewicht steht. Letztere ist aber im Fall des N4-Liganden thermodynamisch benachteiligt [97]. Die reversible O_2 -Bindung ebenso wie die bevorzugte Bildung des $\mu-\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-dikupfer(II)-Komplex machten $[Cu^I_2(N4)(O_2)]^{2+}$ bzw. $[Cu^I_2(N4)]^{2+}$ zum ersten kombinierten Funktions- und Strukturmodell des *Hc* [96, 98], auch wenn auf die Struktur nur indirekt über spektroskopische Daten geschlossen werden konnte.

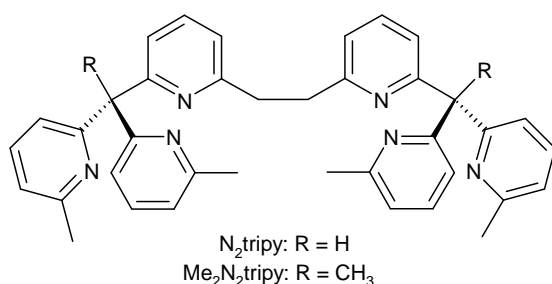


Abbildung 1.14: Die Liganden $N_2\text{tripy}$ und $Me_2N_2\text{tripy}$.

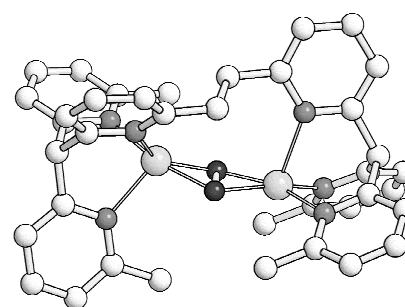


Abbildung 1.15: Kristallstruktur von $[\text{Cu}_2(\text{N}_2\text{tripy})_2(\mu\text{-}\eta^2:\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$ aus [64].

Geht man von $N_2\text{tripy}$ über zum Liganden $Me_2N_2\text{tripy}$ gelangt die Desorption von O_2 bereits bei $40\text{ }^\circ\text{C}$. Allerdings ist der O_2 -Komplex thermisch nicht so stabil wie im Fall des Liganden $N_2\text{tripy}$. Die Halbwertszeit beträgt nur noch 2.5 bis 3.6 Stunden. Der $\mu\text{-}\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-Bindungsmodus ist auch hier kristallographisch belegt [72].

Ein Bruch der O–O-Bindung in $\mu\text{-}\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-dikupfer(II)-Komplexen kann zur Bildung von Bis(μ -oxo)-dikupfer(III)-Verbindungen führen. Diese Strukturen sind im Gegensatz zu den Peroxoverbindungen bislang ohne charakterisiertes biologisches Vorbild. Der Nachweis der Existenz eines $[\text{Cu}_2^{\text{III}}(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kerns gelang der Gruppe um Tolman unter Verwendung des dreizähligen Liganden Bn_3TACN (Bn = Benzyl), einem 1,3,7-substituierten Triazacyclononan (R_3TACN) (siehe Abbildung 1.16 auf Seite 30). Mit Hilfe dieses Liganden konnte die erste Kristallstruktur einer Bis(μ -oxo)-dikupfer(III)-Verbindungen bestimmt werden (siehe Abbildung 1.17 auf Seite 30) [60, 61].

Die Untersuchung anderer TACN-Liganden führte ebenfalls zu neuen, wichtigen Ergebnissen. So konnten Tolman und Mitarbeiter mit $i\text{Pr}_3\text{TACN}$ erstmals eine reversible Umwandlung zwischen einer $\mu\text{-}\eta^2:\eta^2$ -Peroxo-dikupfer(II)- und einer Bis(μ -oxo)-dikupfer(III)-Verbindung beobachten [60, 101]. Die Lage des Gleichgewichts ließ sich dabei bereits durch die Wahl des Lösungsmittels beeinflussen (siehe Abbildung 1.18 auf Seite 31). Die Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten

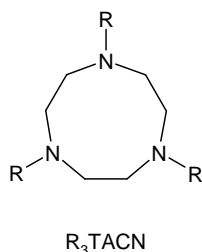


Abbildung 1.16:
Dreizählige 1,3,7- R_3 -
Triazacyclononane.

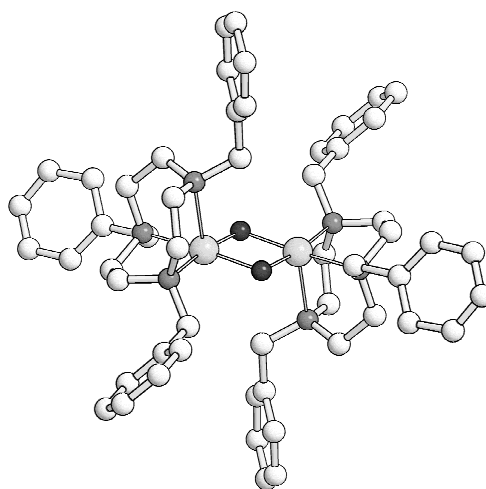


Abbildung 1.17: Kristallstruktur von
 $[(d_{21}\text{-}Bn_3TACNCu)_2(\mu\text{-}O)_2]^{2+}$ aus [61].

$K_{eq} = [\text{Peroxo}]/[\text{Bis}(\mu\text{-oxo})]$ gelang mit Hilfe der UV-VIS-Spektroskopie. Die Auswertung der Temperaturabhängigkeit von K_{eq}^* erlaubte so eine Abschätzung der Reaktionsenthalpie und -entropie[†]. Danach ist die Bis($\mu\text{-oxo}$)-Form nur geringfügig stabiler als die Peroxo-Form, sodass beide Isomere in guter Näherung als isoenergetisch betrachtet werden.

Ein weiterer wichtiger Befund war, dass die Einstellung des Gleichgewichts trotz der niedrigen Temperatur von $-80\text{ }^\circ\text{C}$ spontan verlief. Das weist auf eine geringe freie Aktivierungsenthalpie der Hin- und der Rückreaktion hin. Dieses Ergebnis steht, zumindest qualitativ, in Einklang mit bisherigen theoretischen Untersuchungen, die sich mit der Isomerisierung an ähnlichen Modellsystemen beschäftigt haben [66, 67, 102-110]. Danach verläuft die Isomerisierung unter Erhaltung der Orbitalsymmetrie der besetzten Orbitale und entspricht damit einer nach den Woodward-Hoffmann-Regeln [111] symmetrieerlaubten pericyclischen Reaktion

* $\ln(K_{eq})$ über T^{-1} für $-20\text{ }^\circ\text{C} < T < -80\text{ }^\circ\text{C}$.

† $\Delta H^\circ = 0.9(2)\text{ kcal mol}^{-1}$ und $\Delta S^\circ = 6(1)\text{ cal mol}^{-1}\text{ K}^{-1}$ für SbF_6^- als Gegenion in THF;
 $\Delta H^\circ = 0.7(2)\text{ kcal mol}^{-1}$ und $\Delta S^\circ = 5(1)\text{ cal mol}^{-1}\text{ K}^{-1}$ für PF_6^- als Gegenion in Aceton.

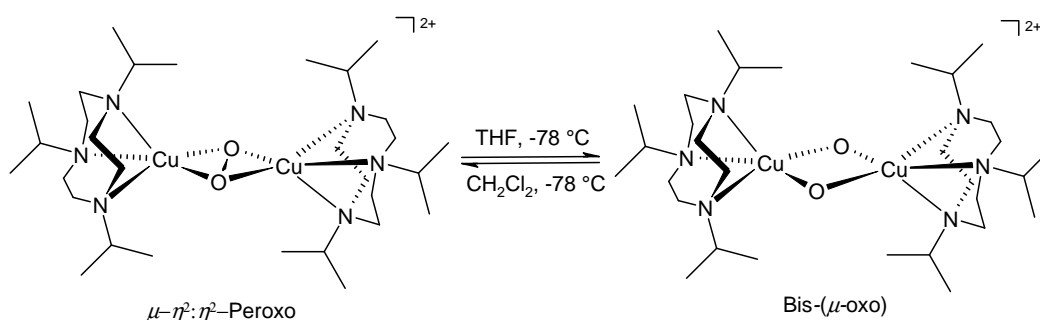


Abbildung 1.18: Das Gleichgewicht zwischen der $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo}$ - und Bis($\mu\text{-oxo}$)-Form von $[(i\text{Pr}3\text{TACNCu})_2(\text{O}_2)](\text{ClO}_4)_2$ in THF bzw. CH_2Cl_2 .

[102]. Die berechneten Daten zur Lage des Gleichgewichts fallen allerdings recht unterschiedlich aus. Vergleiche der theoretischen Ergebnisse findet man in [67, 109].

Gleichgewichte zwischen den beiden Bindungsisomeren werden darüber hinaus bei dem dreizähligen Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py}2(\text{X})^{\text{Me}^*}$ beobachtet (siehe Abbildung 1.19 auf Seite 32) [65, 66, 112], wie auch bei zweizähligen Ethandiaminen ($\text{R}_2\text{R}'_2\text{eda}$) oder 1,3-Propandiaminen ($\text{R}_2\text{R}'_2\text{pda}$) (siehe Abbildung 1.20 auf Seite 32) [24, 63, 79]. Dies ist insofern erwähnenswert, als dass durch die ${}^{\text{H}}\text{Py}2(\text{X})^{\text{Me}}$ -Liganden eine gezielte Analyse des elektronischen Einflusses der Liganden auf das Gleichgewicht möglich war. Mit Hilfe der Diamine konnte wiederum die Rolle der Ligandenstruktur, des Lösungsmittels und auch der Gegenionen bei der Einstellung des Gleichgewichts untersucht werden. Die wichtigsten Einflussfaktoren auf das Isomerengleichgewicht seien hier kurz erwähnt: Sterische Wechselwirkungen zwischen den Liganden führen zu einer Bevorzugung der Peroxo-Struktur aufgrund des größeren Cu–Cu-Abstands von ca. 3.6–3.9 Å gegenüber 2.8–3.0 Å in der Bis($\mu\text{-oxo}$)-Struktur [78, 79, 82]. Bei geringen sterischen Anforderungen der Liganden ist dagegen häufiger die Bis($\mu\text{-oxo}$)-Form zu beobachten. Entsprechend liegt bei zweizähligen Liganden auch zumeist eine Bis($\mu\text{-oxo}$)-Struktur, bei dreizähligen Liganden dagegen eine Peroxo-Struktur vor.

* X = OMe, H, NMe₂.

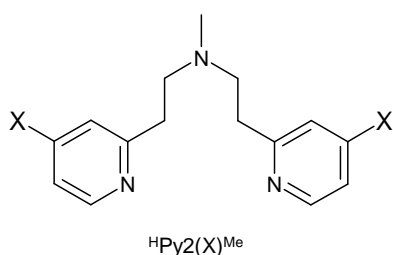


Abbildung 1.19: Die dreizähligen N,N-Bis[2-(2-pyridyl)ethyl]methyamine ${}^{\text{H}}\text{Py}2(\text{X})^{\text{Me}}$ (X=OMe, H, NMe₂).

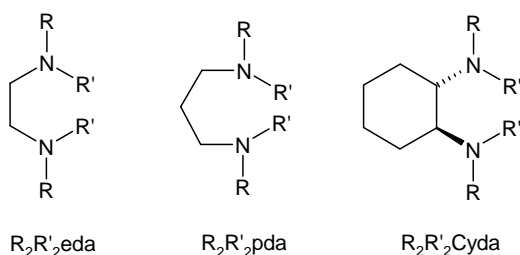
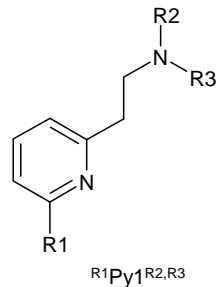


Abbildung 1.20: Zweizählige Ethandiamin- ($\text{R}_2\text{R}'_2\text{eda}$), 1,3-Propandiamin- ($\text{R}_2\text{R}'_2\text{pda}$) und 1,2-Cyclohexandiamin-Liganden.

In diesem Zusammenhang sind die von Itoh et al. intensiv untersuchten zweizähligen (2-Pyridyl)alkylamin-Liganden, die 2-(2-Pyridyl)ethylamine (${}^{\text{R}'}\text{Pye}1^{\text{R}1,\text{R}2}$ bzw. ${}^{\text{R}'}\text{Py}1^{\text{R}1,\text{R}2}$), zu erwähnen (siehe Abbildung 1.21 auf Seite 33). Auch hier würde man zunächst Bis(μ -oxo)-Komplexe erwarten, und das ist auch bei ${}^{\text{H}}\text{Py}1^{\text{Et,Ph}}$ und ${}^{\text{H}}\text{Py}1^{\text{Et,Bz}}$ der Fall. Allerdings genügt die Einführung einer Methylgruppe an der zum Pyridyl-N-Atom benachbarten Ringposition, was zum Liganden ${}^{\text{Me}}\text{Py}1^{\text{Et,Bz}}$ führt, um das Gleichgewicht vollständig auf die Seite der $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Spezies zu verschieben [82, 94, 113-115]. Bei dem sterisch wenig anspruchsvollen Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py}1^{\text{Me,Me}}$ kommt es sogar zur Ausbildung von formal gemischtvalenten Bis(μ_3 -oxo)-trikupfer(II,II,III)-Spezies [82]. Verbindungen dieser Art wurden von Stack et al. unter Verwendung des zweizähligen Liganden Me₄Cyda, einem 1,2-Cyclohexandiamin, bereits schon früher gefunden (siehe Abbildung 1.20) [73].

Die Chelatringgröße kann ebenfalls für die Lage des $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo/Bis(μ -oxo)-Gleichgewichts von Bedeutung sein [79, 80]. Was die Ursachen für diesen Effekt angeht, werden insbesondere zwei Punkte diskutiert. Zum einen kann die Größe des Chelatrings unterschiedliche Auswirkungen auf die räumliche Ausdehnung und somit die sterischen Anforderungen des Liganden haben. Zum anderen deuten theoretische Untersuchungen darauf hin, dass eine Änderung der Position der Stickstoffatome relativ zum Zentralatom Einfluss auf das Gleichgewicht nimmt. Je spitzer der



R1	R2	R3	R ¹ Py ¹ _{R¹,R³}
-H	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	H ¹ Py ¹ _{Et,Bz}
-H	-C ₂ H ₅	-CD ₂ Ph	H ¹ Py ¹ _{Et,Bz-d2}
-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	Me ¹ Py ¹ _{Et,Bz}
-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₄ Ph	H ¹ Py ¹ _{Et,Ph}
-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ D ₄ Ph	H ¹ Py ¹ _{Et,Ph-d4}
-H	-CH ₃	-CH ₃	H ¹ Py ¹ _{Me,Me}

Abbildung 1.21: Zweizählige 2-(2-Pyridyl)ethylamine (^{R1}Pye¹_{R²,R³} bzw. ^{R1}Py¹_{R²,R³}).

$N_{\text{äq}}\text{-Cu-N}_{\text{äq}}$ -Winkel* ist, desto bevorzugter ist offenbar die Bis(μ -oxo)-Form [66, 67, 104, 105]. Im Fall von dreizähligen Liganden wird angenommen, dass eine quasi-tetraedrische Koordination der Kupferionen die Peroxo-Form begünstigt. Eine quadratisch-pyramidale Koordination soll dagegen von der Bis(μ -oxo)-Form bevorzugt werden. Auch das wird auf Unterschiede zwischen den N–Cu–N-Winkeln zurückgeführt [67, 104, 105].

Bei Liganden, die zwei Kupferionen binden können, trägt die Länge des *linkers*, also der verbrückenden Gruppe, maßgeblich zur Lage des Gleichgewichts bei. Werden beispielsweise zwei $i\text{Pr}_2\text{TACN}$ -Einheiten über eine kurze Ethylengruppe verknüpft, ist ein geringerer Cu–Cu-Abstand und damit die Bis(μ -oxo)-Form bevorzugt. Wird dagegen die längere *m*-Xylylenkette gewählt, beobachtet man die $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Form [62, 116] (siehe Abbildung 1.22 auf Seite 34).

Zur Synthese von Cu_nO_2 -Spezies werden in der Regel nur tertiäre und keine sekundären Amine verwendet, da eine protische Umgebung unerwünschte Nebenprodukte zur Folge haben kann. Dennoch konnte mit Hilfe des sekundären Diamins $t\text{Bu}_2\text{H}_2\text{eda}$ (siehe auf Abbildung 1.20 Seite 14) erfolgreich eine $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Spezies synthetisiert werden. Dies ist bemerkenswert, da der sterisch

* $N_{\text{äq}}$ bezeichnet ein äquatoriales bzw. basales Stickstoffatom.

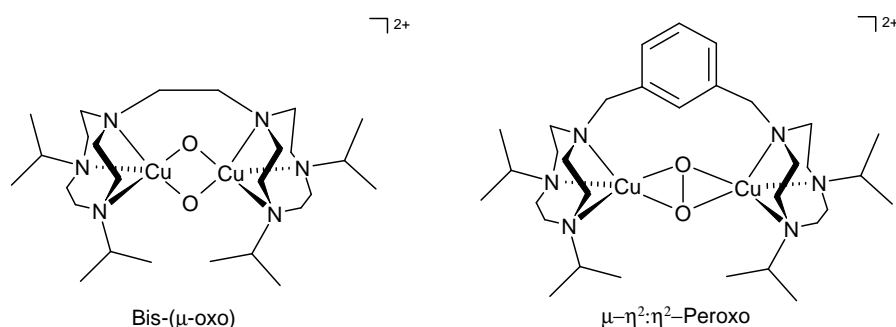


Abbildung 1.22: Das jeweils stabilste Bindungsisomer in Abhängigkeit vom *linker* der verbrückten iPr_2TACN -Einheiten.

anspruchsvollere Ligand tBu_2Me_2eda zu einem Gleichgewicht zwischen der Peroxo- und der Bis(μ -oxo)-Struktur und somit auch zum O–O-Bindungsbruch führte. Es wird daher ebenfalls ein Einfluss von Wasserstoffbrückenbindungen auf die Lage des Gleichgewichts diskutiert [25, 85].

Die Untersuchung der elektronischen Ligandeneffekte auf das Isomerengleichgewicht gelang besonders elegant mit den Liganden ${}^H\text{Py}2(\text{X})^{\text{Me}^*}$ (siehe Abbildung 1.19 auf Seite 32). Die Donorfähigkeit des Liganden lässt sich durch eine Variation der Substituenten X in *para*-Position zum Pyridyl-N-Atom gezielt beeinflussen, ohne dass dies Auswirkungen auf die sterische Wechselwirkung zwischen den Liganden haben sollte. Man stellte dabei fest, dass die Bis(μ -oxo)-Form gegenüber der μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Form mit einer Zunahme der Donorfähigkeit des Liganden bevorzugt wird, wie es auf Grundlage der höheren Oxidationsstufe auch zu erwarten wäre (siehe Abbildung 1.19 auf Seite 32) [112].

* X = OMe, H, NMe₂.

1.2.2 Reaktivität gegenüber Substraten

1.2.2.1 Aktivierung aromatischer C–H-Bindungen

Nachdem auf die unterschiedlichen Strukturtypen und die Isomerisierungsreaktionen von Cu_2O_2 -Komplexen eingegangen wurde, und sich dabei zeigte, dass einige dieser Verbindungen tatsächlich geeignete Strukturmodelle von Enzymen darstellen, stellt sich nun die Frage, ob sie auch die Funktionalität ihrer biologischen Vorbilder aufweisen. Es wurde bereits erwähnt, dass einige dieser Komplexe in der Lage sind, molekularen Sauerstoff reversibel zu binden, und damit als *Hc*-Funktionsmodelle angesehen werden können. Im Folgenden soll nun auf die biomimetischen bzw. bioinspirierten Verbindungen eingegangen werden, die den gebundenen und für weitere Reaktionen „aktivierten“ Sauerstoff, insbesondere zur Hydroxylierung organischer Substrate, nutzen (ähnlich wie *Tyr*, *DβH* oder *PHM*). Wie sich zeigt, können die Cu_2O_2 -Verbindungen entweder, so wie die enzymatischen Vorbilder, in einem intermolekularen Prozess ein exogenes Substrat umsetzen oder aber sie reagieren intramolekular, wobei der anorganische Kern (das endogene Reagenz) den Liganden (als endogenes Substrat) angreift.

Die ersten funktionsfähigen Modelle basierten auf verbrückten Bis[2-(2-pyridyl)ethyl]aminen-Liganden und zeigten eine intramolekulare Reaktivität. Anders als bei den bereits erwähnten Nn-Liganden, wurden allerdings keine unreaktiven Alkylketten sondern reaktive aromatische Gruppen als *linker* gewählt. Beispielsweise sind im Liganden *m*-XYL*, die beiden Bis[2-(2-pyridyl)ethyl]amin-Einheiten über eine *m*-Xylylengruppe verbrückt (siehe Abbildung 1.23 auf Seite 36). Der entsprechende Komplex $[\text{Cu}_2^1(\textit{m}\text{-XYL})](\text{PF}_6)_2$ zeigte bei der Umsetzung mit O_2 Kresolase-Aktivität und war damit das erste Funktionsmodell der Tyrosinase.

* Er wird auch als H-XYL-H, XYL-H oder XYL bezeichnet.

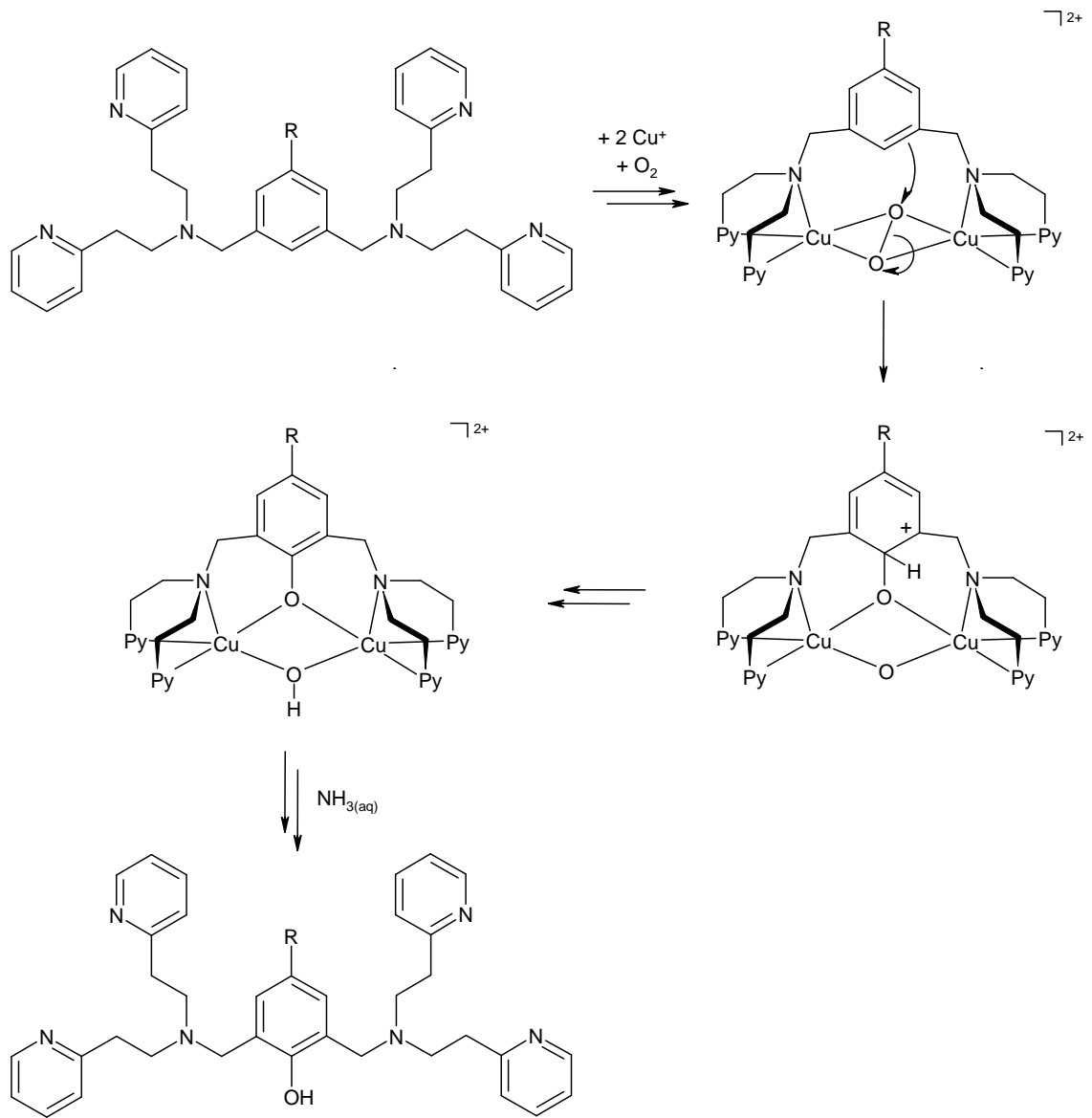


Abbildung 1.23: Das erste Funktionsmodell der Tyrosinase – mutmaßlicher Mechanismus zur Hydroxylierung des Liganden R-XYL-H zu R-XYL-OH.

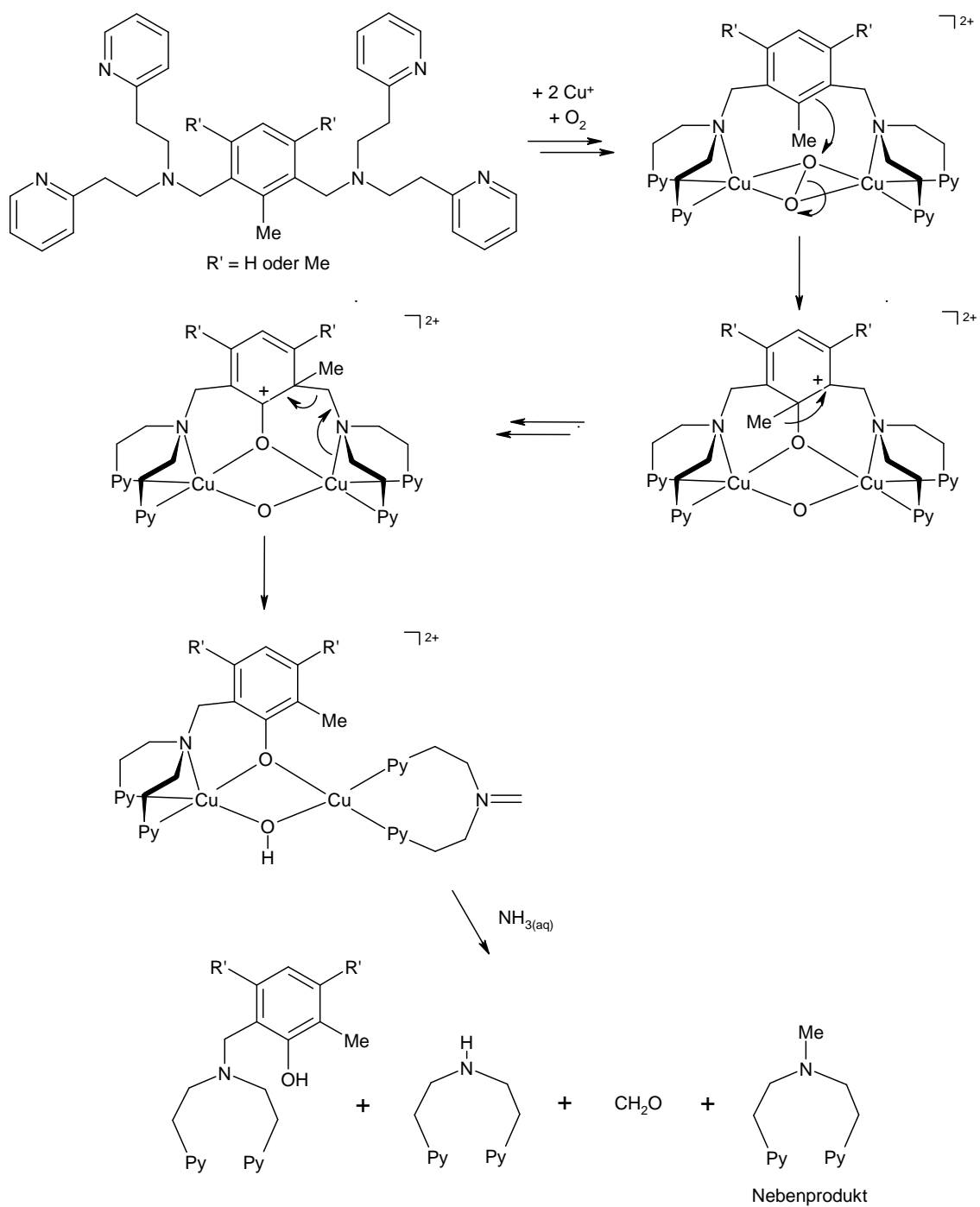


Abbildung 1.24: Aromatische Hydroxylierung verknüpft mit einer 1,2-Methylwanderung und einer N-Desalkylierung des Liganden.

Dieser Entdeckung folgte eine Vielzahl mechanistischer Studien an verwandten Systemen [96, 117-125]. Die Reaktion von $[\text{Cu}_2^1(\text{R-XYL-H})]^{2+*}$ mit O_2 , führt zu $[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{OH})(\text{R-XYL-O}^-)]^{2+}$ und nach anschließender Aufarbeitung mit $\text{NH}_{3(\text{aq})}$ zum Phenolderivat R-XYL-OH . Untersuchungen mit $^{18}\text{O}_2$ belegen, dass beide Sauerstoffatome in $[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{OH})(\text{R-XYL-O}^-)]^{2+}$ tatsächlich aus Luftsauerstoff stammen. Bei der reaktiven Spezies handelt es sich um ein 2:1-Cu/O₂-Addukt, also um einen $[\text{Cu}_2^1(\text{O}_2)(\text{R-XYL-H})]^{2+}$ -Komplex. Spektroskopisch ließ sich nur die $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Verbindung als Intermediat nachweisen. Ein kinetischer Isotopeneffekt durch H/D-Substitution wurde nicht beobachtet. Dies schließt den C–H-Bindungsbruch als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion aus. Zudem konnten Radikalfallen die Kinetik nicht beeinflussen, was einen radikalischen Mechanismus unwahrscheinlich macht. Die Untersuchung von Substituenteneffekten[†] ergab eine Hammett-Beziehung mit einer negativen Reaktionskonstante $\rho = -2.1$ bei 193 K. Diese Ergebnisse sind konsistent mit einem Mechanismus, bei dem im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ein elektrophiler Angriff des $[\text{Cu}_2(\text{II})(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$ -Kerns an den aromatischen Ring geschieht und zu einem mesomeriestabilisierten Carbokation-Intermediat führt.

Bei Verwendung eines methylierten XYL-Liganden, der durch Blockierung der zuvor reaktiven C–H-Bindung das Peroxo-Intermediat fassbar machen sollte, fand dennoch eine Reaktion statt (siehe Abbildung 1.24 auf Seite 37). Das Reaktionsgemisch enthielt nach Aufarbeitung mit $\text{NH}_{3(\text{aq})}$ mehrere Zerfallsprodukte des Liganden. Dabei zeigte sich, dass der Ligand hydroxyliert wurde, und zwar an der Stelle, an der sich zuvor die Methylgruppe befand. Die Methylgruppe selbst hatte ihre Position im aromatischen Ring geändert. Das steht in Einklang mit einem elektrophilen Angriff des Peroxo-Kerns an den aromatischen Ring. Statt einer Protonenwanderung

* R steht für einen Substituten in *para*-Position zur reaktiven C-H-Bindung.

† R = OMe, tBu, H, CN, NO₂.

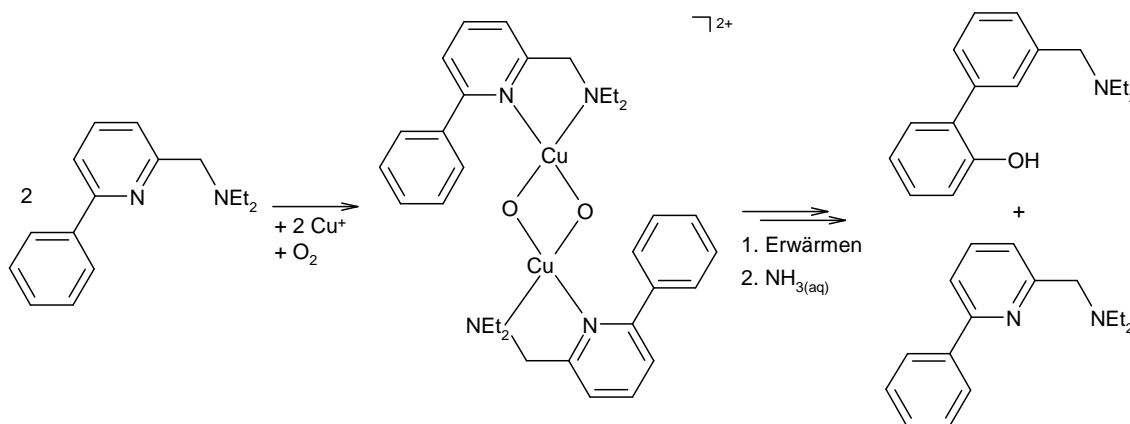


Abbildung 1.25: Aromatische Hydroxylierung ausgehend von einer Bis(μ -oxo)-Verbindung des Liganden $\text{PhPym1}^{\text{Et,Et}}$.

kommt es aber nun zu einer 1,2-Methylwanderung, dem sogenannten *NIH-shift*, und anschließend zur Rearomatisierung unter Zerfall des Liganden. Dieses Ergebnis stützt die Annahme, dass auch bei der Hydroxylierung des unmethylierten Aromaten das Kohlenstoffatom der C–H-Bindung durch den $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern angegriffen wird und nicht das Wasserstoffatom. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Untersuchungen *m*-Xylylen-verbrückter Modellsysteme auf einen μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Kern als reaktives Intermediat für die aromatische Hydroxylierung hinweisen.

Auch wenn diese Befunde häufig herangezogen werden, um der reaktiven Form der *Oxy-Tyr* im Katalysezyklus eine Peroxo-Struktur zuzuweisen, kann letztlich nicht ausgeschlossen werden, dass die Hydroxylierung des Aromaten von der Bis(μ -oxo)-Form ausgeht. Es gibt tatsächlich Hinweise, dass dies der Fall sein könnte. Wie die meisten zweizähligen Liganden bildet auch das (2-Pyridyl)methylamin $\text{PhPym1}^{\text{Et,Et}}$ bei der Umsetzung eines entsprechenden Cu(I)-Komplexes mit O_2 bevorzugt Bis(μ -oxo)-Komplexe. Ausgehend von diesem Komplex findet eine Hydroxylierung des Phenylrests statt, obwohl kein μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Isomer beobachtet werden kann (siehe Abbildung 1.25) [18, 126]. Für einen elektrophilen Angriff des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns an den aromatischen Ring sprechen, wie in den Beispielen zuvor, die Abnahme der

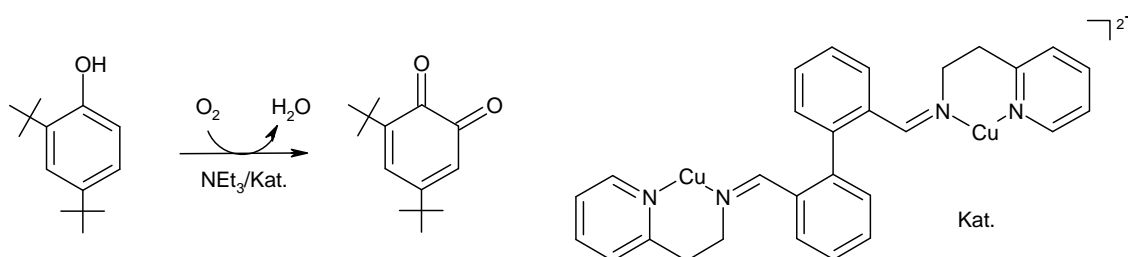


Abbildung 1.26: Katalytisches Tyrosinase-Modell von Réglier et al. [131].

Reaktionsgeschwindigkeit durch elektronenziehende Substituenten am Phenylrest und das Fehlen eines kinetischen H/D-Isotopeneffektes. Möglicherweise laufen die Reaktionen also nach einem gemeinsamen Mechanismus ab. Es ist außerdem denkbar, dass ein sich schnell einstellendes, vorgelagertes Gleichgewicht mit einer reaktiven $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo}$ -Struktur existiert. Umgekehrt ist ein solches Gleichgewicht auch bei den oben genannten Beispielen nicht auszuschließen, dort allerdings mit der Konsequenz, dass auch eine Bis($\mu\text{-oxo}$)-Verbindung als angreifende Spezies in Betracht gezogen werden muss. Die zunächst zugunsten einer Peroxo-Spezies beantwortete Frage, welches nun tatsächlich die aktive Spezies bei den Modellsystemen wie auch der *Tyr* ist, scheint nun wieder offen. Es ist denkbar, dass beide $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerne in der Lage sind, den Aromaten zu hydroxylieren, und es letztlich vom gewählten System abhängt, über welches Isomer die Reaktion bevorzugt abläuft.

Nachdem die *intramolekulare* aromatische Hydroxylierung des Liganden gelungen war, geriet nun auch die Suche nach Systemen, die eine *intermolekulare* Reaktivität aufweisen, zunehmend in den Vordergrund. Dies geschah allerdings häufig nur mit mäßigen Erfolg, da in vielen Fällen die Hydroxylierungsreaktionen gegenüber C–C-Kopplungsreaktionen benachteiligt waren [65, 79, 127-129]. Einige Systeme sollten an dieser Stelle aber dennoch erwähnt sein.

Das neben einem Patent von Bulkowski [130] erste katalytische System, dass in Gegenwart von O₂ sowohl Kresolase- als auch Catecholase-Aktivität zeigt, wurde von Réglier et al. synthetisiert [131] (siehe Abbildung 1.26). Allerdings ist hier die aktive

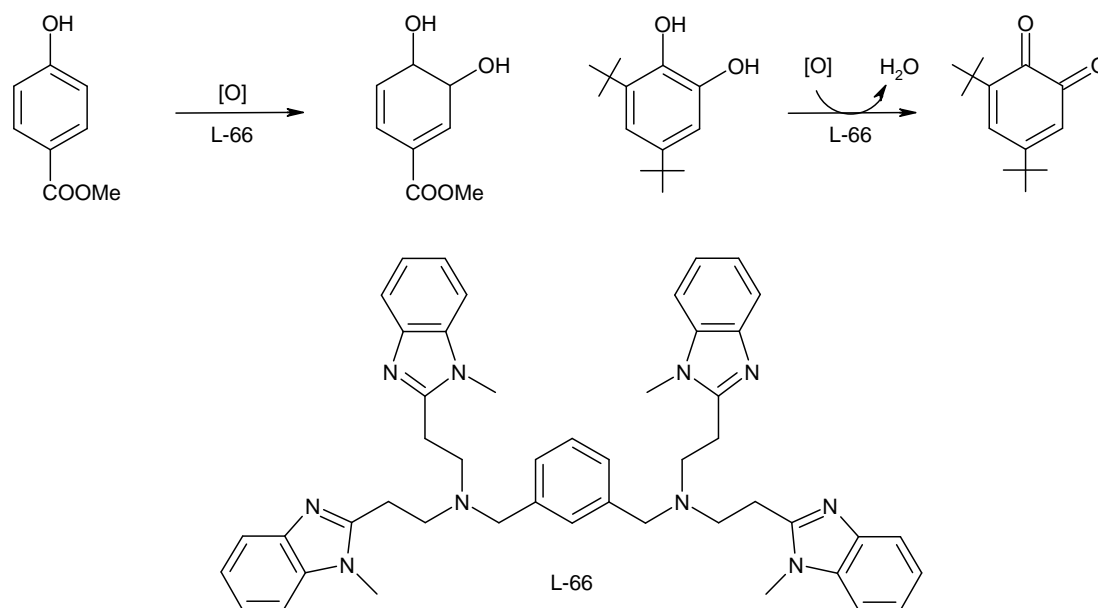


Abbildung 1.27: Tyrosinase- und Catecholase-Aktivität des Modellsystems von Casella basierend auf dem Liganden L-66 [132].

oxidierende Spezies nicht bekannt. Zudem läuft die Reaktion nur unter basischen Bedingungen ab, andernfalls sind wieder bevorzugt zu C–C-Verknüpfungen zu beobachten*.

Casella und Mitarbeiter verwendeten den Liganden L-66 (siehe Abbildung 1.27) und konnten damit eine reversible O_2 -Bindung, und Kresolase- sowie Catecholase-Aktivität feststellen. Zudem ließ sich ein $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-dikupfer(II)-Intermediat spektroskopisch bei der Reaktion von $[\text{Cu}_2(\text{L-66})]^{2+}$ mit O_2 nachweisen. Damit war dies das erste gut charakterisierte Modell der Tyrosinase, das tatsächlich deren volle Funktionalität aufwies, und die erste $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-dikupfer(II)-Verbindung die exogene Phenole bzw. Phenolate zu den entsprechenden 1,2-Benzodiolen bzw. 1,2-Benzodiolaten umzusetzen vermochte. Allerdings gelang die Hydroxylierung nur mit elektronenarmen Phenolen, die Oxidation zu *o*-Chinonen dagegen ausschließlich

* Diese Verknüpfungen lassen sich auf der Grundlage der Resonanzstrukturen intermediär auftretender Phenoxyradikale zu erklären.

mit elektronenreichen *o*-Diphenolen (siehe Abbildung 1.27 auf Seite 14). Die komplette Oxidation eines Phenols bis zum *o*-Chinon, und damit ein vollständiger Monophenolase-Zyklus, ließ sich also nicht durchführen. Zudem mussten Phenolate anstelle von Phenolen eingesetzt werden, um die Hydroxylierung zu erreichen. Die Ausbeuten waren gering und weder die Hydroxylierung noch die anschließende Weiteroxidation verlief katalytisch [132].

Da es sich bei den Hydroxylierungen der biomimetischen Modelle um $4e^-$ -Reduktionen von O_2 handelt (in der Bilanz stammen zwei Elektronen vom Substrat, und zwei Elektronen werden von den Cu(I)-Ionen zur Verfügung gestellt), endet die Hydroxylierung zwangsläufig auf der Stufe von Cu(II)-Ionen. Um den Katalysezyklus zu schließen, ist es nun notwendig, diese Cu(II)-Ionen zu reduzieren. Die Rückgewinnung kann entweder durch Zugabe eines Reduktionsmittels oder durch Weiteroxidation des hydroxylierten Substrats (also des Diphenols zum *o*-Dichinon) unter Freisetzung von zwei Elektronen erreicht werden (vergleiche Monophenolase-Zyklus auf Seite 16). Da bei dem System von Casella weder die Weiterreaktion gelang noch ein zusätzliches Reduktionsmittel verwendet wurde, konnte der Katalyse-Zyklus nicht geschlossen werden.

Nach diesem ersten Beispiel von Casella wurden noch einige andere Modellsysteme gefunden, die Kresolase und/oder Catecholase-Aktivität gegenüber exogenen Substraten zeigten und bei denen ebenfalls ein $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo-dikupfer(II)}$ -Intermediat beobachtet werden konnte [85, 94, 133]. Aufgrund der unerwünschten Nebenreaktionen sind eingehende mechanistische Untersuchungen an Systemen, die eine Reaktivität gegenüber exogenen Substraten zeigen, aber in der Regel nicht möglich. Eine Ausnahme bildet ein Modell von Itoh et al., bei dem der dreizählige Ligand ${}^H\text{Py}2^{\text{Bz-d}2}$ verwendet wurde (siehe Abbildung 1.19 auf Seite 32) [23, 94]. Dabei handelt es sich wieder um ein (2-Pyridyl)alkylamin. ${}^H\text{Py}2^{\text{Bz}}$ ist strukturell eng verwandt mit dem verbrückenden Liganden *m*-XYL, (siehe Abbildung 1.23 auf Seite 36) und kann als dessen nicht verbrückendes Analogon verstanden werden. Trotz der

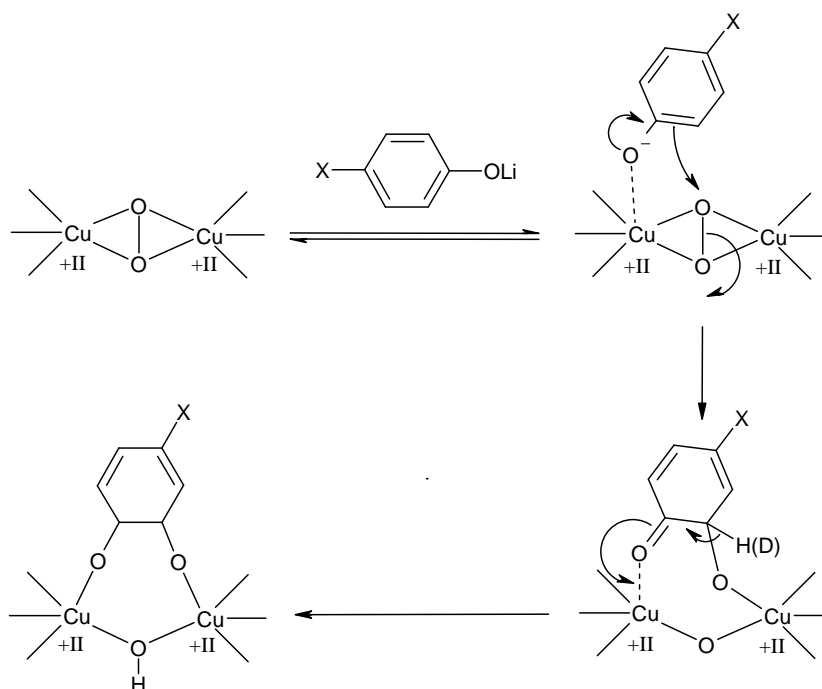


Abbildung 1.28: Mechanismus der Hydroxylierung exogener aromatischer Substrate nach [94].

Ähnlichkeit beider Liganden findet bei ${}^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Bz-d}2}$ keine intramolekulare aromatische Hydroxylierung statt*. Stattdessen zeigt der entsprechende $\mu\text{-}\eta^2:\eta^2\text{-Peroxo-dicupfer(II)}$ -Komplex aber eine hohe Reaktivität gegenüber exogenen Substraten.

Die Umsetzung von Lithiumsalzen *para*-substituierter Phenole[†] ergab die entsprechenden Brenzcatechine in guten Ausbeuten. Übliche Nebenprodukte, wie C–C- oder C–O-Kopplungsdimere, traten nicht auf. Außerdem zeigte das System ausschließlich Kresolase- und keine Catecholase-Aktivität. Die während der Hydroxylierung entstehenden Cu(II)-Ionen wurden demnach auch nicht durch eine Oxidation des Brenzcatechins zu *o*-Chinon zurück zu Cu(I)-Ionen reduziert. Die Hydroxylierung verlief also auch hier stöchiometrisch und nicht katalytisch.

* Die Deuterierung der benzyliischen Positionen soll eine konkurrierende aliphatische Hydroxylierung erschweren.

† $p\text{-X-C}_2\text{H}_4\text{OLi}$; X = *t*-Bu, Me, Cl, Br und CO_2Me .

Die kinetischen Untersuchungen ergaben, dass die Hydroxylierung ausgehend von einem $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo-dikupfer(II)}$ -Komplex als angreifende Spezies über einen elektrophilen aromatischen Substitutionsmechanismus verläuft. Der elektrophile Charakter wurde dabei über den Einfluß der Substituenten auf die beobachtete Kinetik bestimmt. Die Auswertung der kinetischen Daten zeigte zudem ein vorgelagertes Gleichgewicht für die Bildung bzw. den Zerfall eines Komplexes aus Substrat und Reagenz. Die Existenz dieses Gleichgewichts wie auch das Fehlen von C–C-verknüpften Dimeren sprechen gegen einen Elektronentransfer vom Substrat auf die Peroxo-Spezies und eine Folgereaktion der so gebildeten freien Radikale. Die Untersuchungen zeigten weiter, dass ein Bis($\mu\text{-oxo}$)-dikupfer(III)-Komplex, der durch Verwendung eines eng verwandten zweizähligen Liganden $\text{HPy1}^{\text{Et,Bz-d2}}$ zugänglich war, keine Substrathydroxylierung bewirkte. Itoh et al. schlossen daher Bis($\mu\text{-oxo}$)-dikupfer(III)-verbindungen als reaktive Spezies aus, und nahmen an, dass eine $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo-dikupfer(II)}$ -Verbindung für den elektrophilen Angriff an den Aromaten verantwortlich ist. Der O–O-Bindungsbruch, der im Laufe der Reaktion stattfinden muss, würde demnach also nicht vor Angriff des Rings erfolgen. Es bleibt allerdings die Frage offen, ob die O–O-Bindung während oder nach dem elektrophilen Angriff gebrochen wird. Wäre letzteres der Fall, so entstünden intermediär R–O–O–Cu(II)-Spezies, die wiederum in der Regel unter Bildung von Chinonen zerfallen [134, 135]. Aus diesem Grund gingen Itoh et al. davon aus, dass die Dissoziation und der elektrophile Angriff konzertiert verlaufen (siehe Abbildung 1.28 auf Seite 43). Die Umsetzung von neutralen Phenolen mit dem $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo-Komplex}$ von $\text{HPy2}^{\text{Bz-d2}}$ führt dagegen ausschließlich zu C–C-Kopplungsprodukten. In diesem Fall ist auch der Bis($\mu\text{-oxo}$)-Komplex des Liganden $\text{HPy1}^{\text{Et,Bz-d2}}$ reaktiv und führt zu den gleichen Produkten. Die Präsenz eines Protons bewirkt also offenbar einen radikalischen Reaktionsverlauf. Man nimmt an, dass es dabei nicht zu einem direkten H-Atom-Transfer (HAT) zwischen Substrat und

Reagenz kommt, sondern zunächst ein Elektronentransfer gefolgt von einem Protonentransfer stattfindet (ET/PT) [136].

Die Reaktion von O₂ mit Cu(I)-Komplexen des Liganden L-6Ph (siehe Abbildung 1.29), dem nicht verbrückenden Analogon zu L-66 (siehe Abbildung 1.27 auf Seite 41), führt ebenfalls zu einem $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Intermediat, das Phenolate zu 1,2-Benzodiolen oxidiert. Die

entsprechenden *o*-Chinone oder C–C- bzw. C–O-Kopplungsprodukte wurden nicht beobachtet [133, 134]. Stack und Mitarbeiter fanden auf der Basis des bereits behandelten Liganden tBu₂H₂eda (siehe Abbildung 1.20 auf Seite 32) ebenfalls eine reaktive $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Spezies. Mit dieser Verbindung gelang effizient die Oxidation des elektronenreichen 2,4-di-*tert*-Butylphenolat zum entsprechenden 1,2-Benzoldiolat und weiter zum *o*-Chinon [85].

Die Oxidation von Brenzcatechinen zu *o*-Chinonen, also die sogenannte Catecholase-Aktivität, konnte auch bei einer durch den Liganden Me₄pda (siehe Abbildung 1.20 auf Seite 32) zugänglichen Bis(μ -oxo)-Spezies beobachtet werden. Diese Verbindung neigt zur H-Abstraktion und der damit verknüpften Entstehung von radikalischen Spezies und deren Folgeprodukte [137]. Der Bis(μ -oxo)-Komplex des Liganden Bn₃TACN (siehe Abbildung 1.16 auf Seite 30 und Abbildung 1.17 auf Seite 30) oxidiert ebenfalls Brenzcatechine. Es kommt dabei aber zur Bildung von Monokupfersemichinon-Komplexen [138].

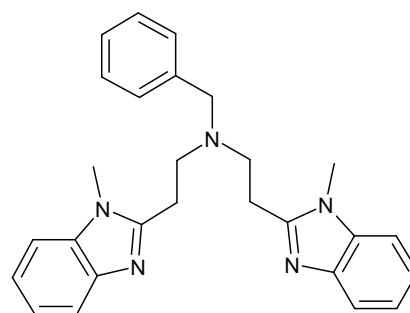


Abbildung 1.29: Der Ligand L-6Ph.

1.2.2.2 Aktivierung aliphatischer C–H-Bindungen

Cu_nO_2 -Verbindungen können nicht nur *aromatische* Substrate hydroxylieren, sondern sind ebenso in der Lage *aliphatische* Substrate zu oxidieren. Von der Untersuchung dieser Systeme verspricht man sich Einblicke in die Funktionsweise der biologischen Vorbilder *pMMO*, *DβH* und *PHM*. Dabei kommt es vorwiegend zum Angriff von C–H-Bindungen, die aufgrund ihrer Nachbarschaft zu Substituenten besonders aktiviert sind. Ein frühes Beispiel stammt von Zuberbühler und Mitarbeitern. Dabei wird das organische Substrat unter Verbrauch von O_2 zu einem Keton oxidiert [139]. Da es sich dabei um eine durch Kupferionen* katalysierte $4e^-$ -Reduktion von O_2 unter Bildung von H_2O handelt, wurde dieser Prozess von Zuberbühler und Mitarbeitern als erste Modellreaktion einer internen Monooxygenase bezeichnet.

Weitaus häufiger und zudem besser charakterisiert sind Oxidationen von C–H-Bindungen in α -Position zu Phenyl- bzw. Aminogruppen. Im ersten Fall kommt es zu einer Hydroxylierung unter Bildung eines Benzylalkoholderivats, ähnlich wie bei der *DβH*. Im zweiten Fall ist üblicherweise eine N-Desalkylierung zu beobachten, ähnlich wie bei der *PHM* (siehe Abbildung 1.4 auf Seite 18). Bei dieser Reaktion werden die eingesetzten tertiären Amine zu sekundären Aminen und Ketonen bzw.

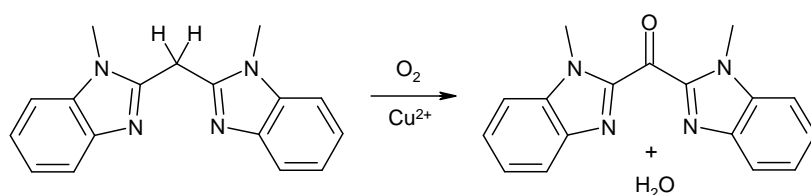


Abbildung 1.30: Erstes Modell einer internen Monooxygenase von Zuberbühler und Mitarbeitern [139].

* Zugabe von $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2$.

Aldehyden umgesetzt. Es wird davon ausgegangen, dass dabei ebenfalls zunächst eine Hydroxylierung des Amins unter Bildung eines Carbinolamins stattfindet, welches dann in die beobachteten Produkte zerfällt. Ein Überblick über die zahlreichen Beispiele dieser Reaktion findet sich in [25, 78].

Mechanistisch sehr gut untersucht sind dabei vor allem die intramolekularen N-Desalkylierungsreaktionen von Triazacyclononan-Cu₂O₂-Verbindungen, insbesondere von $[(\text{Bn}_3\text{TACNCu})_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$, der ersten kristallographisch charakterisierten Bis(μ -oxo)-Spezies (siehe Abbildung 1.16 auf Seite 30 und Abbildung 1.17 auf Seite 30) [60, 61, 78, 140]. Markierungsexperimente mit ¹⁸O₂ belegen, dass das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe des gebildeten Aldehyds bzw. Ketons aus dem Cu₂O₂-Komplex stammt. Kreuzungsexperimente mit unterschiedlichen Liganden und ¹⁶O₂ bzw. ¹⁸O₂ zeigen, dass die Verbindung nicht in monomere CuO-Komplexe dissoziiert, die somit auch nicht als reaktive Spezies in Frage kommen [140]. Die angreifende Spezies ist demnach sehr wahrscheinlich der beobachtete $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kern. Die Reaktion dieser Spezies ist erster Ordnung bezogen auf den Bis(μ -oxo)-Komplex und zeigt einen großen kinetischen Isotopeneffekt bei Deuterierung der Benzylreste des Liganden (*d*₂₁-Bn₃TACN) von $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 40 \pm 4$ bei -40 °C. Dies spricht für einen intramolekularen Angriff des $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kerns an die C–H-Bindung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. Die Einführung von Substituenten in *para*-Position ergibt eine Hammett-Beziehung mit einer Reaktionskonstanten von $\rho = -0.4^*$ [25]. Offenbar handelt es sich um einen elektrophilen Angriff des Bis(μ -oxo)-Kerns an die benzyliche C–H-Bindung (siehe Abbildung 1.31 auf Seite 48) [140]. Auch auf der Grundlage theoretischer Untersuchungen scheint der Bis(μ -oxo)-Kern die angreifende Spezies zu sein [61, 102, 141, 142]. Seine Elektrophilie lässt sich gut durch Grenzorbitalbetrachtungen erklären [21, 106, 143]. Es stellt sich nun die Frage, ob bei der Hydroxylierung des Liganden zunächst eine

* Ursprünglich wurden -0.8 angegeben [140].

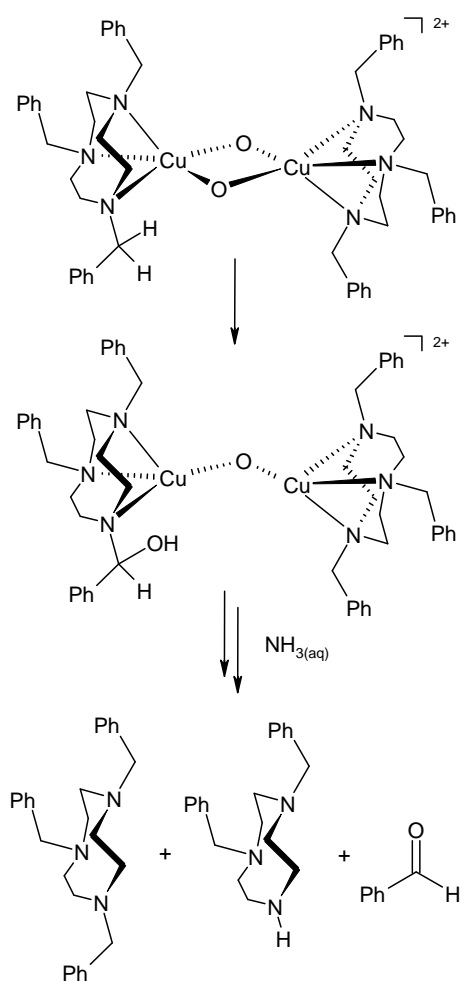


Abbildung 1.31: N-Desalkylierung des Liganden durch intramolekulare Reaktion eines $(\text{Bn}_3\text{TACNCu})_2(\mu\text{-O})_2^{2+}$ -Komplexes.

Abstraktion des Wasserstoffatoms der $\alpha\text{-C-H}$ -Bindung stattfindet und erst im folgenden Schritt die C–O-Bindung gebildet wird, oder ob beide Schritte konzertiert verlaufen. Diese Frage wird auch beim Hämprotein Cytochrom P450 lebhaft diskutiert. Umfangreiche mechanistische Untersuchungen von Newcomb und Mitarbeitern führten dabei zur Formulierung eines asynchronen konzertierten *rebound*-Mechanismus [144-146].

Nach bisherigen theoretischen Untersuchungen verläuft die Bildung eines Carbinolamins ausgehend von der Bis($\mu\text{-oxo}$)-Struktur des TACN-Komplexes nicht konzertiert [141, 142]. Es kommt vielmehr zur Bildung eines Intermediats nach der H-Abstraktion. Die Rechnungen weisen zudem darauf hin, dass die reagierende C–H-Bindung in der gleichen Ebene liegt wie der $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern und sich somit nah am angreifenden Sauerstoffatom befindet. Dies

steht in Einklang mit der Reaktivität von Cu_2O_2 -Komplexen verbrückter $i\text{Pr}_2\text{TACN}$ -Liganden. Es wurde bereits darauf eingegangen, dass die Umsetzung entsprechender Cu(I)-Komplexe mit O_2 im Falle eines Ethylen-*linkers* zu Bis($\mu\text{-oxo}$)-Spezies führt (siehe Abbildung 1.22 auf Seite 34 und Abbildung 1.32 auf Seite 49) [62]. Die Röntgenstrukturanalyse dieser Verbindung zeigt eine äquatoriale Anordnung der Isopropylreste, wohingegen der Ethylen-*linker* die axialen Stickstoffatome

verbrückt. Die α -C–H-Bindungen der Isopropylreste zeigen eine Vororientierung in Richtung der Oxo-Brücken. Die Analyse der Zerfallsprodukte der thermisch induzierten N-Desalkylierung belegt, dass ausschließlich die Isopropylreste und nicht die verbrückende Ethylengruppe angegriffen werden.

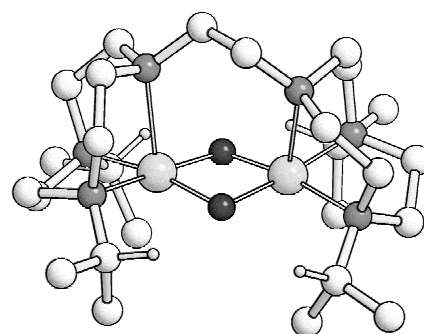


Abbildung 1.32: Kristallstruktur von $[\text{d}_{28}\text{-iPr}_4\text{dtneCu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ aus [62].

Bei den Verbindungen, die zu einer N-Desalkylierung neigen, handelt es sich in der Regel um Bis(μ -oxo)-Spezies. Dies lässt vermuten, dass die Existenz dieses Strukturmotivs eine notwendige Voraussetzung für die beobachtete Reaktivität darstellt. Wie bereits erwähnt, führt die Verwendung von $^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Et,Bz}}$ zu einem Bis(μ -oxo)-Komplex, die von $^{\text{Me}}\text{Py1}^{\text{Et,Bz}}$ aber zu einer $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Verbindung (siehe Abbildung 1.21 auf Seite 33). Dennoch kommt es in beiden Fällen zur N-Desalkylierung des Liganden. Dies legt nahe, dass auch die Peroxo-Struktur in der Lage ist, aliphatische C–H-Bindung anzugreifen. Beide Reaktionen unterscheiden sich deutlich in den Aktivierungsparametern*. Auch die kinetischen H/D-Isotopeneffekte bei Deuterierung der beiden benzyliischen C–H-Bindungen der Liganden fallen recht unterschiedlich aus† [82]. Dies führte zur Schlussfolgerung, dass zwar vermutlich auch im Fall des Liganden $^{\text{Me}}\text{Py1}^{\text{Et,Bz}}$ der Angriff der C–H-Bindung durch eine Bis(μ -oxo)-Spezies und nicht durch die beobachtete Peroxo-Form erfolgt, dafür aber der O–O-Bindungsbruch die Kinetik bestimmt. In beiden Liganden befindet sich die reaktive C–H-Bindung in α -Position sowohl zu einer Aminofunktion als auch zu einem Phenylrest. Es findet also eine intramolekulare Hydroxylierung einer benzyliischen C–H-Bindung statt. Das entstehende Benzylalkoholderivat ist als

* $^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Et,Bz}}$: $\Delta H^\ddagger = 13.1 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -7.3 \pm 1.1 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$;

$^{\text{Me}}\text{Py1}^{\text{Et,Bz}}$: $\Delta H^\ddagger = 7.5 \pm 0.1 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -28.9 \pm 0.5 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$.

† $^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Et,Bz}}$: H/D-KIE = 32.9 bei $-55 \text{ }^\circ\text{C}$;

$^{\text{Me}}\text{Py1}^{\text{Et,Bz}}$: H/D-KIE = 3.5 bei $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ bzw. 1 bei $-16 \text{ }^\circ\text{C}$.

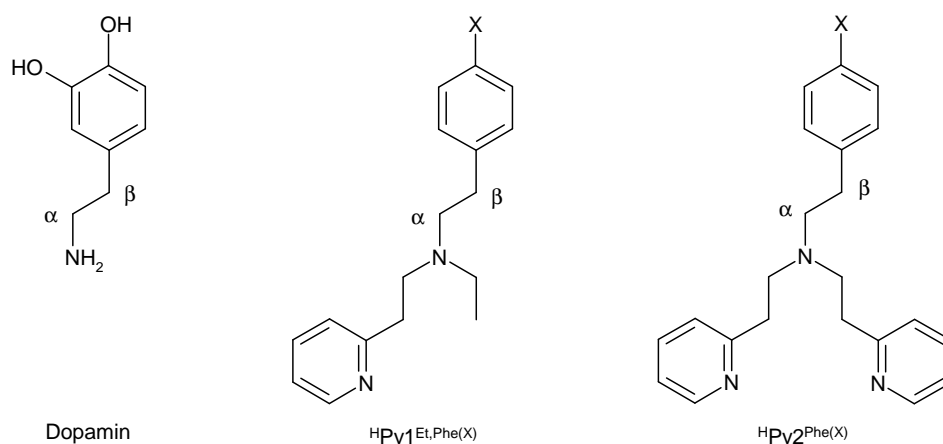


Abbildung 1.33: Natürliches exogenes Substrat und biomimetische endogene Substrate von Itoh et al. für die Cu(I)-vermittelte β -Hydroxylierung durch O_2 .

Carbinolamin aber instabil und zerfällt spätestens bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit wässriger Ammoniaklösung in die beobachteten N-Desalkylierungsprodukte.

Es können aber auch intramolekulare Hydroxylierungen von C–H-Bindungen in α -Position zu Arylresten beobachtet werden, die zu *stabilen* Alkoholen führen [92, 93, 113, 147-152]. Besonders hervorzuheben sind dabei die von Itoh und Mitarbeitern untersuchten Liganden $^H\text{Py}2^{\text{Phe(X)}}$ und $^H\text{Py}1^{\text{Et,Phe(X)}}$ (siehe Abbildung 1.33). Bei diesen 2-(2-Pyridyl)ethylamin-Liganden wird bei Umsetzung entsprechender Cu(I)-Komplexe mit O_2 eine Hydroxylierung in der β -Position zur Aminofunktion beobachtet. Somit zeigen diese Systeme die Funktionalität der *D β H*, die Dopamin in der β -Position zur Aminogruppe hydroxyliert und so zu Noradrenalin umsetzt. Abbildung 1.33 zeigt die Verwandtschaft des biologischen und der biomimetischen Substrate.

Die Untersuchung der Modellsysteme von Itoh bildet den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit. Auf sie wird daher detaillierter in den Abschnitten 3.1 und 3.2 eingegangen. Es soll hier nur erwähnt werden, dass sich bei der Hydroxylierung dieser Liganden ein ähnliches Bild ergibt wie bei der N-Desalkylierung von $^{\text{Me}}\text{Py}1^{\text{Et,Bz}}$ und $^H\text{Py}1^{\text{Et,Bz}}$. Die Liganden $^H\text{Py}2^{\text{Phe(X)}}$ und $^H\text{Py}1^{\text{Et,Phe(X)}}$ unterscheiden sich zwar nicht in

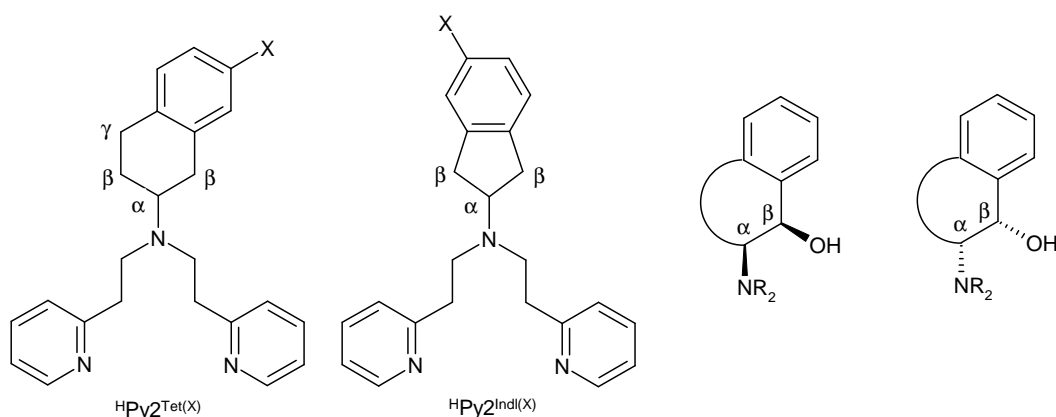


Abbildung 1.34: Biomimetische endogene Substrate von Réglie und Mitarbeitern für die β -Hydroxylierung, mit schematischer Darstellung der beobachteten *cis*-Produkte.

ihrer Reaktivität, im Falle des dreizähligen Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Phe}(\text{X})}$ wird aber ausschließlich die Peroxo-Form beobachtet, beim zweizähligen Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py}1^{\text{Et,Phe}(\text{X})}$ dagegen die Bis(μ -oxo)-Verbindung. Große kinetische H/D-Isotopeneffekte sind wieder ausschließlich bei der Hydroxylierung der Bis(μ -oxo)-Spezies zu beobachten. Zudem treten nur bei dieser Struktur signifikante Substituenteneffekte durch Einführung einer Gruppe X in *para*-Position auf. Es wird angenommen, dass sowohl für den zweizähligen als auch für den dreizähligen Liganden das Bis(μ -oxo)-Isomer die reaktive Spezies ist, wobei der $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kern die aliphatische C–H-Bindung elektrophil angreift. Beim sterisch anspruchsvolleren Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Phe}(\text{X})}$ soll nun aber analog zu ${}^{\text{Me}}\text{Py}1^{\text{Et,Bz}}$ die Umwandlung von der Peroxo- in die Bis(μ -oxo)-Form der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion sein.

In diesem Zusammenhang sind die Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Tet}(\text{X})}$ (7-X-TetralPY2) und ${}^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Ind}(\text{X})}$ (5-X-IndPY2) von Réglie und Mitarbeitern erwähnenswert (siehe Abbildung 1.34) [148-150]. Sie lassen sich als Derivate des ${}^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Phe}}$ -Liganden verstehen und zeigen eine vergleichbare Reaktivität. Auch hier findet eine Hydroxylierung der benzyliischen C–H-Bindungen statt, und zwar ausschließlich in der β -Position zum zentralen Stickstoffatom. Diese Regioselektivität ist vor allem beim Tetralinderi-

vat ${}^{\text{H}}\text{Py}_2^{\text{Tet}(\text{X})}$ bemerkenswert, da bei diesem Liganden auch eine Reaktion der benzyllischen C–H-Bindungen in der γ -Position möglich sein sollte. Zudem erfolgt die Hydroxylierung der beiden Liganden stereoselektiv. Denkbar ist eine *cis*- oder *trans*-Anordnung der Hydroxylgruppe und der Aminofunktion, tatsächlich ist aber die *cis*-Anordnung bevorzugt. Für weitere Einzelheiten zu diesen beiden Modellsystemen sei auf Abschnitt 3.3 verwiesen.

Bemerkenswerterweise ist auch eine Hydroxylierung „nicht aktivierter“ aliphatischer C–H-Bindungen möglich, also solcher C–H-Bindungen, die sich nicht in Nachbarschaft zu stabilisierenden funktionellen Gruppen oder aromatischen Resten befinden [129, 153-156]. In einem Fall konnte dabei die Bis(μ -oxo)-Spezies als Intermediat nachgewiesen werden [155]. Schönecker et al. nutzten eine derartige Funktionalisierung nicht aktivierter C-H-Bindungen zur Synthese schwer zugänglicher Steroide, worauf in Abschnitt 3.4 noch eingegangen wird [156].

Es stellt sich nun die Frage, ob Bis(μ -oxo)-Spezies auch eine Reaktivität gegenüber *exogenen* Substraten erkennen lassen und zwar insbesondere bei – aktivierten oder nicht aktivierten – aliphatischen C–H-Bindungen. Die Gruppe um Stack konnte zeigen, dass dies im Falle des Liganden Me_4pda (siehe Abbildung 1.20 auf Seite 32) möglich ist, und zwar dann, wenn sich die C–H-Bindungen in α -Position zu Sauerstoffatomen befinden [137]. Dies führte bei Umsetzung von Alkoholen bzw. Alkoholaten zu den entsprechenden Aldehyden oder Ketonen, was in Abschnitt 3.5 noch thematisiert wird. Man beobachtete außerdem eine Reaktion mit Benzylaminen. Dabei entstanden allerdings keine N-Desalkylierungsprodukte wie NH_3 und Benzaldehyd, vielmehr wurde Benzylamin zu Benzonitril oxidiert. Die Bis(μ -oxo)-Spezies war zudem in der Lage, H-Abstraktionen unter Bildung von Radikalen und ihren Kopplungsprodukten zu bewirken, und Brenzcatechine zu *o*-Chinonen zu oxidieren. Damit ist diese Verbindung in ihrer Reaktivität sehr vielseitig. Im Falle der durch den zweizähligen Liganden $\text{tBu}_2\text{H}_2\text{eda}$ zugänglichen μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Spezies kommt es ebenfalls zu aliphatischen C–H-Aktivierungen.

Benzylalkohol wird dabei zu Benzaldehyd und Benzylamin zu Benzonitril oxidiert, aber auch die Umsetzung von Brenzcatechinen zu *o*-Chinonen ist zu beobachten [85].

Sehr kompliziert verhält es sich mit dem Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Et,Bz-d2}}$ (siehe Abbildung 1.21 auf Seite 33). Auch hier führt die Umsetzung des entsprechenden Cu(I)-Komplexes mit O_2 zu einer Bis(μ -oxo)-Verbindung, die in der Lage ist exogene aliphatische Substrate anzugreifen. Dabei sind ebenfalls H-Abstraktionen zu beobachten. Die aktive Spezies ist hier aber vollkommen unklar. Da die beobachtete Kinetik zweiter Ordnung bezogen auf den Bis(μ -oxo)-Komplex ist, wurde angenommen, dass entweder eine Disproportionierung dieses Komplexes zur reaktiven Spezies führt, oder aber eine vierkernige Kupferverbindung das Substrat angreift [114].

Wie schon erwähnt, zeigt der Ligand ${}^{\text{H}}\text{Py2}(\text{X})^{\text{Me}}$ (Abbildung 1.19 auf Seite 32) ein vom Substituenten X abhängiges Gleichgewicht zwischen dem μ - η^2 : η^2 -Peroxo- und dem Bis(μ -oxo)-Isomer. Dieses Modellsystem kann ebenfalls exogene aliphatische Substrate oxidieren. Allerdings ist nicht klar, welches Isomer nun tatsächlich die aktive Spezies darstellt. Die Cu_2O_2 -Verbindungen sind in der Lage, Alkohole zu Aldehyden und Ketonen zu oxidieren, und zeigen damit eine ähnliche Reaktivität wie der Komplex $[\text{Cu}_2(\text{Me}_4\text{pda})_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$. Außerdem kann dieses Modellsystem THF in α -Position hydroxylieren. Das ist bemerkenswert, da diese Reaktivität bei Kupferkomplexen zuvor noch nicht beobachtet wurde. Markierungsexperimente mit ${}^{18}\text{O}_2$ belegen, dass das Sauerstoffatom der Hydroxylgruppe tatsächlich aus dem Cu_2O_2 -Komplex stammt. Zudem wurde ein primärer H/D-KIE beobachtet, was für die einen C–H-Bindungsbruch im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt spricht. Die Reaktion mit N,N'-Dimethylanilin führt zu den N-Desalkylierungsprodukten Methylanilin und Formaldehyd. Es ist denkbar, dass auch hier zunächst eine Hydroxylierung des Substrates stattfindet, und anschließend der Zerfall des so entstandenen Carbinolamins zu den beobachteten Produkten führt. Diese intermolekularen Reaktionen gleichen damit den intramolekularen C–H-Bindungsaktivierungen durch

Bis(μ -oxo)-Spezies. Die Untersuchung von Substituenteneffekten zeigt eine Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit mit steigender Donorfähigkeit des Liganden* [65, 86, 87]. Ob die Verschiebung des Gleichgewichts auf die Seite des Bis(μ -oxo)-Isomers allein für die Änderung der Reaktivität verantwortlich ist, lässt sich nicht sagen. Zudem wird angenommen, dass bei elektronenliefernden Substituenten† ein ET/PT-Mechanismus vorliegt, es aber mit Abnahme der Donorfähigkeit‡ zu einem Wasserstoffatom-Transfer (HAT) kommt [87].

Die Beispiele machen deutlich, dass intermolekulare Aktivierungen aliphatischer C–H-Bindungen durch Cu_2O_2 -Komplexe bei einer Vielzahl exogener Substrate möglich sind, experimentelle Untersuchungen aber bislang kein einheitliches mechanistisches Bild ergeben. Eine theoretische Arbeit auf diesem Gebiet setzt daher sinnvollerweise zunächst bei den besser untersuchten intramolekularen Hydroxylierungsreaktionen an, auch wenn diese aus präparativer Sicht von geringerem Interesse zu sein scheinen. Einen geeigneten Zugang versprechen die Modellsysteme von Itoh (siehe Abbildung 1.33 auf Seite 50). Genaue Daten zur Kinetik der Reaktion sowie zu Isotopen- und Substituenteneffekten in Kombination mit einer überschaubaren Größe der Systeme bieten ideale Voraussetzungen für detaillierte quantenchemische Rechnungen. Ihre theoretische Untersuchung bildet den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit (siehe Abschnitt 3.1 und 3.2). Darauf aufbauend wird in Abschnitt 3.3 versucht, die Regio- und Stereoselektivität der Hydroxylierung der Liganden von Réglier (siehe Abbildung 1.34 auf Seite 51) zu verstehen. Abschnitt 3.4 widmet sich dann der Untersuchung einer von Schönecker entwickelten bioinspirierten Steroidfunktionalisierung. Abschnitt 3.5 befasst sich schließlich noch mit der Oxidation eines exogenen Substrats durch einen Modellkomplex von Stack.

* Ungefähr um den Faktor 2000 beim Übergang von $X = \text{H}$ zu $X = \text{NMe}_2$.

† $X = \text{OMe}, \text{Me}$.

‡ $X = \text{H}, \text{CN}$.

2 Theoretische Grundlagen

In diesem Abschnitt soll ein kurzer Überblick über die verwendeten Methoden und die ihnen zugrunde liegenden theoretischen Konzepte gegeben werden. Für eine eingehendere Behandlung sei auf die Lehrbücher der theoretischen Chemie verwiesen [157-164].

2.1 Einleitung

In der Quantenmechanik wird die zeitliche Entwicklung des Zustands eines Systems von N Teilchen durch eine Wellenfunktion Ψ beschrieben. Sie ist abhängig von den Koordinaten* der Teilchen $\tau = \{\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_N\}$ sowie der Zeit t und repräsentiert zu jedem Zeitpunkt den Zustand des Systems. Für den nicht relativistischen Fall ist Ψ eine Lösung der zeitabhängigen Schrödinger-Gleichung [165]†:

$$i \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\tau, t) = \hat{H} \Psi(\tau, t). \quad (2.1)$$

Hierin ist \hat{H} der Hamilton-Operator. Er ist der Gesamtenergie des Systems zugeordnet und hat bei Abwesenheit äußerer Felder die folgende Gestalt:

$$\hat{H} = \underbrace{-\sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2}_{\hat{T}_e} - \underbrace{\sum_\alpha \frac{1}{2M_\alpha} \nabla_\alpha^2}_{\hat{T}_N} - \underbrace{\sum_{i\alpha} \frac{Z_\alpha}{r_{i\alpha}}}_{\hat{V}_{eN}} + \underbrace{\sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}}}_{\hat{V}_{ee}} + \underbrace{\sum_{\beta>\alpha} \frac{Z_\alpha Z_\beta}{r_{\alpha\beta}}}_{\hat{V}_{NN}}. \quad (2.2)$$

* Orts- und Spinkoordinaten.

† Alle Gleichungen sind in atomaren Einheiten.

M bezeichnet die Masse eines Kerns, Z seine Ladungszahl und r den Abstand zwischen zwei Teilchen. Die Indizes i und j beziehen sich auf Elektronen, α und β auf Atomkerne. \hat{H} setzt sich dabei aus Operatoren für die kinetische Energie \hat{T} und die potentielle Energie \hat{V} der Kerne (N) und Elektronen (e) zusammen. Aufgrund der Zeitunabhängigkeit des Hamilton-Operators existieren stationäre Lösungen der zeitabhängigen Schrödinger-Gleichung:

$$\Psi(\tau, t) = \psi(\tau) e^{-iEt}. \quad (2.3)$$

Die zeitunabhängige Wellenfunktion ψ ist dabei eine Lösung der zeitunabhängigen Schrödinger-Gleichung:

$$\hat{H}\psi(\tau) = E\psi(\tau). \quad (2.4)$$

ψ ist also eine Eigenfunktion von \hat{H} zum Eigenwert E , der Energie des Systems. Im Fall der stationären Lösungen repräsentiert die Wellenfunktion Ψ zu jedem Zeitpunkt t denselben Zustand, die Wahrscheinlichkeitsdichte $|\Psi|^2$ und auch Erwartungswerte von Observablen sind zeitlich konstant. Im Fall von wechselwirkenden Teilchen ist die zeitunabhängige Schrödinger-Gleichung nur für Zweikörperprobleme exakt lösbar. Für die meisten chemisch relevanten Systeme müssen also Näherungen hingenommen werden.

Die Born-Oppenheimer-Näherung [166] berücksichtigt, dass sich die Elektronen aufgrund ihrer geringeren Masse sehr viel schneller bewegen als die Kerne. Man löst zunächst die elektronische Schrödinger-Gleichung für eine gegebene Anordnung der Kerne:

$$\hat{H}_e \psi_e = E_e \psi_e \quad \text{mit} \quad \hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN}. \quad (2.5)$$

E_e ist dabei die elektronische Energie des Moleküls, also die potentielle und kinetische Energie der Elektronen. Die Gesamtenergie ohne Beitrag der Kernbewegung E_{tot} erhält man über:

$$E_{tot} = E_e + \hat{V}_{NN}. \quad (2.6)$$

E_{tot} beschreibt die effektive potentielle Energie der Kerne in Abhängigkeit von ihren Kernkoordinaten \mathbf{R} und bildet so die *potential energy surface* (PES). Sie kann wiederum zur Lösung der Kern-Schrödinger-Gleichung verwendet werden:

$$\hat{H}_N \psi_N = E_N \psi_N \quad \text{mit} \quad \hat{H}_N = \hat{T}_N + E_{tot}(\mathbf{R}). \quad (2.7)$$

Die Lösungen der Kern-Schrödinger-Gleichung sind für einige Modellsysteme, wie beispielsweise dem Teilchen im Kasten, dem starren Rotator und dem harmonischen Oszillator, bekannt und die resultierenden energetischen Korrekturterme zur Berücksichtigung des Beitrags der Kernbewegung zur Gesamtenergie lassen sich in der Regel auf reale Systeme übertragen.

2.2 Die Hartree-Fock-Näherung

Im Fall eines Systems von N nicht wechselwirkenden, ununterscheidbaren Fermionen sind Slaterdeterminanten ϕ_{SD} [167, 168] exakte Lösungen der zeitunabhängigen Schrödinger-Gleichung:

$$\phi_{SD}(1, 2, \dots, N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \cdots & \chi_N(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \cdots & \chi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(N) & \chi_2(N) & \cdots & \chi_N(N) \end{vmatrix}. \quad (2.8)$$

ϕ_{SD} setzt sich aus N orthonormierten Ein-Teilchen-Wellenfunktionen χ_i , den Spin-orbitalen, zusammen und erfüllt das Pauli-Prinzip [169]. Bei gleichzeitiger Vertauschung der Koordinaten zweier ununterscheidbarer Fermionen ändert sich also das Vorzeichen der Zustandsfunktion. Da eine Slaterdeterminante die einfachste Form einer antisymmetrischen Wellenfunktion darstellt, verwendet man sie im Hartree-Fock-Verfahren [170, 171] als Näherung an die exakte Grundzustandsfunktion. Unter Ausnutzung des Variationsprinzips [172, 173], nach dem der Energieerwartungswert

\tilde{E}_0 einer beliebigen normierten Testfunktion $\tilde{\Psi}$ eine obere Schranke zur exakten Energie E_0 des Grundzustandes darstellt,

$$\tilde{E}_0 = \langle \tilde{\Psi} | \hat{H} | \tilde{\Psi} \rangle \geq E_0 \quad (2.9)$$

kann der Energieerwartungswert einer Slaterdeterminanten

$$\begin{aligned} \tilde{E}_0[\{\chi_i\}] &= \sum_i \langle \chi_i | \hat{h} | \chi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \left\{ \langle \chi_i \chi_j | r_{12}^{-1} | \chi_i \chi_j \rangle - \langle \chi_i \chi_j | r_{12}^{-1} | \chi_j \chi_i \rangle \right\} \\ &\text{mit } \hat{h} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha}} \end{aligned} \quad (2.10)$$

als Funktional der Spinorbitale unter der Randbedingung $\langle \chi_i | \chi_j \rangle = \delta_{ij}$ minimiert werden. Dies führt zu den kanonischen Hartree-Fock-Gleichungen, einem Satz von Bestimmungsgleichungen für die günstigsten Spinorbitale:

$$\hat{f}(1) \chi_i(1) = \varepsilon_i \chi_i(1). \quad (2.11)$$

Die gesuchten Spinorbitale χ_i sind Eigenfunktionen des Fock-Operators \hat{f} zu den Eigenwerten ε_i , den Orbitalenergien. Der Fock-Operator setzt sich aus einem Operator \hat{h} für die Bewegung eines Elektrons im Feld der Kerne, den Coulomb-Operatoren \hat{J}_j und den Austauschoperatoren \hat{K}_j zusammen:

$$\hat{f}(1) = \hat{h}(1) + \sum_j \hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1) = \hat{h}(1) + \hat{v}^{HF}(1). \quad (2.12)$$

Das Hartree-Fock-Potential \hat{v}^{HF} stellt dabei ein gemittelttes Potential für die Wechselwirkung zwischen den Elektronen dar. Da der Fock-Operator nicht ohne Kenntnis seiner Eigenfunktionen formulierbar ist, handelt sich bei Gleichung (2.11) um ein Pseudo-Eigenwertproblem, das nur iterativ über das Verfahren des selbstkonsistenten Feldes (*self consistent field*, SCF) lösbar ist.

Roothan und Hall [174,175] wählten einen Ansatz, der eine besonders effiziente Lösung der HF-Gleichungen ermöglichte. Sie führten einen Satz von Basisfunktionen

ϕ_μ ein, die üblicherweise atomzentriert gewählt sind, und stellen die Raumorbitale φ_i als Linearkombination dieser Funktionen dar (*linear combination of atomic orbitals*, LCAO):

$$\varphi_i = \sum_{\mu} C_{\mu i} \phi_{\mu}. \quad (2.13)$$

Die Integro-Differentialgleichung (2.11), wird so zu einem leichter lösbaeren verallgemeinerten Matrix-Pseudo-Eigenwertproblem:

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\epsilon. \quad (2.14)$$

2.3 Basissätze und Pseudopotentiale

Die für den LCAO-Ansatz gebräuchlichsten Basisfunktionen sind *Slater-type-Orbitale* (STO) und *gaussian-type-Orbitale* (GTO). Letztere werden dabei in ihrer sphärischen oder kartesischen Form verwendet:

$$\phi^{STO} = N r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_{lm}(\vartheta, \varphi), \quad (2.15)$$

$$\phi_{\text{sphärisch}}^{GTO} = N r^{2n-2-l} e^{-\alpha r^2} Y_{lm}(\vartheta, \varphi), \quad (2.16)$$

$$\phi_{\text{kartesisch}}^{GTO} = N x^i y^j z^k e^{-\alpha r^2} \quad \text{mit } i + j + k = l. \quad (2.17)$$

Hierbei ist N ein Normierungsfaktor, n die Hauptquantenzahl, Y_{lm} die Kugelflächenfunktion zur Nebenquantenzahl l und zur Magnetquantenzahl m . Bei ζ und α handelt es sich um Orbitalexponenten, bei i, j, k um positive, ganzzahlige Zahlen (einschließlich null). STOs gleichen zwar den exakten Wasserstofforbitalen, ihre Mehrzentrenintegrale können aber nur numerisch berechnet werden. Im Gegensatz dazu sind die Mehrzentrenintegrale von GTOs analytisch lösbar, dafür besitzen GTOs aber eine inkorrekte exponentielle Abhängigkeit von r , was sich insbesondere in der Nähe und auch in großer Entfernung vom Kern zeigt. Besonders geeignet sind daher Basisfunktionen, die den Verlauf von STOs nachbilden, aber die praktischen Vorteile

von GTOs bieten. Dies führt zu den kontrahierten GTOs, die man durch Linearkombination einzelner, primitiver GTOs erhält.

Da der Rechenaufwand mit der Zahl der Elektronen und Basisfunktionen ansteigt, das chemische Verhalten eines Atoms aber im Wesentlichen durch seine Valenzelektronen bestimmt wird, sollte es zur Untersuchung chemischer Reaktionen nicht notwendig sein, die Rumpfelektronen explizit zu behandeln. Man formuliert dazu einen Valenz-Hamilton-Operator \hat{H}_{val} , der ausschließlich von den Koordinaten der Valenzelektronen abhängt und im nicht relativistischen Fall die folgende Gestalt hat:

$$\hat{H}_{val} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_i V(\mathbf{r}_i) + \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}}. \quad (2.18)$$

Die Wechselwirkung der Valenzelektronen mit den Rumpfelektronen und dem abgeschirmten Kern wird durch einen Ein-Elektron-Operator, dem Pseudopotential $V(\mathbf{r}_i)$ beschrieben. Die Verwendung eines Pseudopotentials (auch *effective core potential*, ECP) bei quantenchemischen Rechnungen bietet neben der Ersparnis an Rechenzeit den Vorteil, dass relativistische Effekte, trotz Verwendung eines nicht relativistischen Hamilton-Operators, zum Teil erfasst werden können.

2.4 Elektronenkorrelation

In der HF-Näherung wird die Grundzustandsfunktion durch eine Wellenfunktion approximiert, die nur im Falle nicht wechselwirkender Fermionen eine exakte Lösung der Schrödinger-Gleichung darstellt. Die Coulomb-Wechselwirkung zwischen den Elektronen wird dabei nur über ein gemittelttes Feld berücksichtigt. Die dabei vernachlässigte Elektronenkorrelation wird als Coulomb-Korrelation bezeichnet. Sie bestimmt die Korrelationsenergie E_{korr} des Systems. E_{korr} ist dabei definiert als die Differenz zwischen der exakten nicht relativistischen Grundzustandsenergie E_{exakt} des Systems und der HF-Energie bei vollständiger Basis E_{HF} [176]:

$$E_{korr} = E_{exakt} - E_{HF} . \quad (2.19)$$

Elektronen sind aber nicht nur aufgrund ihrer Coulomb-Wechselwirkung korreliert, sondern auch wegen ihres halbzahligen Spins. Das äußert sich in der Forderung an die Wellenfunktion, das Pauli-Prinzip zu erfüllen. Dieser Fermi- bzw. Austauschkorrelation wird in der HF-Näherung aufgrund der Antisymmetrie der Slaterdeterminante bereits Rechnung getragen. Im Gegensatz zur Coulomb-Korrelation wird die Austauschkorrelation im HF-Verfahren also korrekt beschrieben. Es gibt zahlreiche Methoden, um die Elektronenkorrelation zu berücksichtigen. Zu ihnen gehört beispielweise die Dichtefunktionaltheorie.

2.5 Dichtefunktionaltheorie

2.5.1 Die Hohenberg-Kohn-Theoreme

Ab initio Methoden haben zum Ziel, möglichst gute Näherungen für die Wellenfunktion eines Moleküls zu finden. Einen ganz anderen Ansatz macht die Dichtefunktionaltheorie (DFT). Dort ist die entscheidende Größe die Elektronendichte $\rho(\mathbf{r})$. Die Elektronendichte stellt im Gegensatz zur Wellenfunktion eine Observable dar. Zudem hängt sie statt von $4N$ nur von 3 Variablen ab. Damit verspricht die DFT nicht nur anschaulicher, sondern auch effizienter zu sein als Methoden, die auf der Wellenfunktion basieren. Wie Hohenberg und Kohn [177] zeigen konnten, sind alle Eigenschaften eines Systems von N Elektronen, insbesondere die des Grundzustandes, aber auch die angeregter Zustände [178], eindeutig durch die Grundzustandselektronendichte ρ definiert. Durch sie wird nämlich einerseits das externe Potential $v(\mathbf{r}_i)$ eindeutig bestimmt* (1. Hohenberg-Kohn-Theorem),

* Bis auf eine additive Konstante.

andererseits aber auch die Zahl der Elektronen ($N = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$). Für die Konstruktion von \hat{H}_e sind $v(\mathbf{r}_i)$ und N die einzig notwendigen Größen:

$$\hat{H}_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N v(\mathbf{r}_i) + \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}}. \quad (2.20)$$

\hat{H}_e wird also durch ρ eindeutig festgelegt* und so auch seine Eigenfunktionen und die damit verknüpften Eigenschaften des Moleküls. Die elektronische Energie des Grundzustands lässt sich demnach als Funktional von ρ darstellen:

$$E[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[\rho]. \quad (2.21)$$

Der erste Term stellt die potentielle Energie der Elektronen aufgrund des externen Potentials dar. Das zweite Funktional $F[\rho]$ ist die Summe aus der kinetischen Energie der Elektronen $T[\rho]$ und der Wechselwirkungsenergie $V_{ee}[\rho]$:

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad \text{mit} \quad V_{ee}[\rho] = J[\rho] + E_{nkl}[\rho]. \quad (2.22)$$

$V_{ee}[\rho]$ setzt sich dabei aus der klassischen Coulomb-Wechselwirkung der Elektronendichte mit sich selbst $J[\rho]$ und einem nicht klassischen Teil $E_{nkl}[\rho]$ zusammen.

Für die Praxis von entscheidender Bedeutung ist das 2. Hohenberg-Kohn-Theorem. Es besagt, dass die Energie bei dem durch ρ vorgegebenen externen Potential $v(\mathbf{r}_i)$ für eine Testelektronendichte $\tilde{\rho}$ immer größer oder gleich der Energie des Grundzustands E_0 ist, also:

$$E_0 = E[\rho] \leq E[\tilde{\rho}]. \quad (2.23)$$

Tatsächlich gelten die Hohenberg-Kohn-Theoreme streng nur für nicht entartete Grundzustände und nur für $v(\mathbf{r}_i)$ -abbildbare Dichten, also Dichten die sich aus Eigenfunktionen eines Hamilton-Operators zu einem externen Potential für N

* Bis auf eine additive Konstante.

Elektronen ergeben. Diese Einschränkungen sind für die Praxis nicht akzeptabel. Es kann aber gezeigt werden, dass sich die Gleichungen (2.21) und (2.23) auf entartete Grundzustände und auf N-abbildbare Testdichten, also Dichten, die aus antisymmetrischen N-Teilchen-Wellenfunktion resultieren, welche *nicht* Eigenfunktionen eines Hamilton-Operators sein müssen, erweitern lassen [179].

2.5.2 Die Kohn-Sham-Gleichungen

Da die exakten Funktionale $T[\rho]$ und $E_{nkl}[\rho]$ nicht bekannt sind, ist die Berechnung der Grundzustandsenergie nur näherungsweise möglich. Erste Versuche scheiterten aber insbesondere an einer unzulänglichen Formulierung des Zusammenhangs zwischen der Elektronendichte und der kinetischen Energie. Kohn und Sham [180] machten nun einen Ansatz, durch den die Berechnung der kinetischen Energie in guter Näherung möglich wurde. Sie führten ein nicht wechselwirkendes Referenzsystem gleicher Elektronenzahl ein, dessen Grundzustandselektronendichte aufgrund seines externen Potentials $v_s(\mathbf{r})$ identisch mit der des zu untersuchenden wechselwirkenden Systems ist. Der Hamilton-Operator \hat{H}_s des Referenzsystems hat die folgende Gestalt:

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^N \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \right) = \sum_{i=1}^N \hat{h}_s(i). \quad (2.24)$$

Er lässt sich als Summe von Ein-Teilchen-Operatoren darstellen. Seine exakte Grundzustandseigenfunktion ψ_s kann somit als Slater-Determinante dargestellt werden. Sie setzt sich aus den N energetisch niedrigsten orthonormalisierten Eigenfunktionen χ_i von \hat{h}_s zusammen:

$$\hat{h}_s \chi_i(\boldsymbol{\tau}) = \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_s(\mathbf{r}) \right] \chi_i(\boldsymbol{\tau}) = \varepsilon_i \chi_i(\boldsymbol{\tau}). \quad (2.25)$$

Die Grundzustandselektronendichte beider Systeme ist dann gegeben durch:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\varphi_i(\mathbf{r})|^2, \quad (2.26)$$

wobei φ_i der Ortsanteil des Kohn-Sham-Spinorbitals χ_i ist. Für die kinetische Energie des Referenzsystems folgt:

$$T_s = \sum_{i=1}^N \left\langle \chi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \chi_i \right\rangle. \quad (2.27)$$

Man erhält dadurch nun für $F[\rho]$:

$$F[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho]. \quad (2.28)$$

Die Austausch-Korrelations-Energie $E_{xc}[\rho]$ enthält die Differenz zwischen der exakten und der approximierten kinetischen Energie der Elektronen sowie den nicht klassischen Teil der Wechselwirkung zwischen den Elektronen:

$$E_{xc}[\rho] \equiv T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho]. \quad (2.29)$$

Sie ist die einzige Unbekannte, die zur exakten Berechnung der Grundzustandsenergie notwendig ist. In der Praxis wird $E_{xc}[\rho]$ als Summe eines Korrelationsteils $E_c[\rho]$ und eines Austauschterms $E_x[\rho]$ angesetzt.

Unter Ausnutzung des 2. Hohenberg-Kohn-Theorems ergibt sich unter der Nebenbedingung, dass die gesuchten Spinorbitale orthonormiert sein sollen:

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{\text{eff}}(\mathbf{r}) \right] \chi_i = \varepsilon_i \chi_i. \quad (2.30)$$

Für das effektive Potential $v_{\text{eff}}(\mathbf{r})$ gilt dabei:

$$v_{\text{eff}}(\mathbf{r}) = v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho[\mathbf{r}']}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{xc}(\mathbf{r}), \quad (2.31)$$

wobei $v_{xc}(\mathbf{r})$ das sogenannte Austausch-Korrelations-Potential ist:

$$v_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})}. \quad (2.32)$$

Bei den Gleichungen (2.30), (2.31) und (2.32) handelt es sich um die Kohn-Sham-Gleichungen. Gleichung (2.30) ist wie die HF-Gleichung ein Pseudo-Eigenwertproblem, dass mit Hilfe des SCF-Verfahrens gelöst werden kann.

2.5.3 Näherungen für die Austausch-Korrelations-Energie

Bei der *local-density approximation* (LDA) geht man vom Modell des homogenen Elektronengases aus und setzt für die Austausch-Korrelations-Energie $E_{XC}^{LDA}[\rho]$ an:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{XC}(\rho) d\mathbf{r}. \quad (2.33)$$

Dabei ist $\varepsilon_{XC}(\rho)$ die Austausch-Korrelations-Energie pro Teilchen eines homogenen Elektronengases der Dichte ρ . Berücksichtigt man explizit die Spindichten, führt dies zur *local spin-density approximation* (LSDA):

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{XC}(\rho^\alpha, \rho^\beta) d\mathbf{r}. \quad (2.34)$$

ε_{XC} wird üblicherweise als Summe eines Austauschterms ε_X und eines Korrelationsterms ε_C angesetzt. Für ε_X existiert nach Bloch und Dirac, im Gegensatz zu ε_C , eine analytische Lösung [181, 182]. Auf der Grundlage numerischer Quanten-Monte-Carlo-Rechnungen am homogenen Elektronengas [183] lassen sich durch Interpolation der Daten analytische Näherungsausdrücke für ε_C formulieren. In der LSDA wird häufig eines der von Vosko, Wilk und Nusair vorgeschlagen Funktionale verwendet (VWN1-VWN5) [184].

Die der LDA oder LSDA zugrunde liegende Annahme, dass sich das Elektronengas lokal als homogen beschreiben lässt, weist bei stark inhomogenen Systemen Defizite auf. Um der Änderung der Elektronendichte gerecht zu werden, wird bei Ausdrücken für E_{XC} zusätzlich der Gradient der Dichte berücksichtigt:

$$E_{XC}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha, \rho^\beta, \nabla\rho^\alpha, \nabla\rho^\beta) d\mathbf{r}. \quad (2.35)$$

Dies führt zu den gradientenkorrigen Methoden (*general gradient approximation*, GGA). Ein häufig verwendeter Ausdruck für eine nicht lokale Korrektur zur LSDA-Austauschenergie stammt von Becke (B88) [185]. Er enthält genau einen Parameter, dessen Wert durch Anpassung an durch HF-Rechnungen bestimmte atomare Austauschenergien ermittelt wurde. Lee, Yang und Parr (LYP) formulierten einen sehr verbreiteten Ansatz für die Korrelationsenergie [186]. Dabei handelt es sich nicht um eine nicht lokale Korrektur zur LSDA, sondern um ein eigenständiges Funktional, dessen vier Parameter an Daten zum Heliumatom angepasst wurden.

Eine Verbesserung zur LSDA bzw. GGA kann durch Verbindung zwischen DFT- und HF-Theorie erreicht werden [187]. Bei diesen Hybridmethoden wird der exakte HF-Ausdruck für den Austausch in das Funktional $E_{xc}[\rho]$ integriert. Die theoretische Rechtfertigung dafür liefert die *adiabatic connection formula* (ACF) [188]. Ein besonders erfolgreicher Ansatz ist das 3-Parameter-Funktional von Becke [189], auf dessen Grundlage Stephens et al. das weit verbreitete Hybridfunktional B3LYP formulierten [190]:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1-a)E_x^{LSDA} + aE_x^{HF} + bE_x^{B88} + (1-c)E_c^{VWN} + cE_c^{LYP}. \quad (2.36)$$

Die Bestimmung der drei Parameter $a = 0.2$, $b = 0.72$ und $c = 0.81$ erfolgte durch Anpassung an experimentelle Daten ausgewählter Verbindungen der ersten und zweiten langen Perioden sowie H und He (allerdings in Verbindung mit dem Korrelationsfunktional PW91 von Perdew und Wang [191, 192]).

In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich B3LYP als Dichtefunktional verwendet, wobei sich das zugrunde liegende VWN-Funktional je nach Programmpaket unterscheiden kann [193].

2.6 Lösungsmittelleffekte

Ein naheliegender Ansatz zur Behandlung von Lösungsmittelleffekten ist die explizite Berücksichtigung von Solvensmolekülen in der Umgebung des solvatisierten Moleküls. Mikroskopische Effekte des Solvens, die auf den Eigenschaften einzelner Lösungsmittelmoleküle beruhen, werden dadurch erfasst. Um das reale Verhalten des Lösungsmittels korrekt wiederzugeben, muss allerdings eine Vielzahl von Solvensmolekülen in einer statistisch repräsentativen Zahl von Konfigurationen untersucht werden. Im Rahmen einer quantenchemischen Untersuchung ist dies in der Regel nicht möglich. Alternativ kann man das Lösungsmittel als dielektrisches Kontinuum betrachten [160, 194-198]. Das gelöste Teilchen befindet sich dabei in einem Hohlraum, der vom Solvens umgeben wird. Die wesentlichen makroskopischen Effekte des Lösungsmittels werden bei diesem Ansatz korrekt erfasst, seine lokalen Eigenschaften bleiben aber unberücksichtigt. Der elektronische Hamilton-Operator für das solvatisierte Molekül wird um den Term \hat{V}_{int} für die Wechselwirkung mit dem Dielektrikum ergänzt:

$$\hat{H} \psi = \left(\hat{H}_0 + \hat{V}_{int} \right) \psi = E \psi . \quad (2.37)$$

E ist die elektronische Energie des solvatisierten Moleküls. Bei der Solvation ist noch die Arbeit E_{pol} zu berücksichtigen, die verrichtet werden muss, um das Kontinuum zu polarisieren. Sie ist folgendermaßen mit der Wechselwirkungsenergie E_{int} verknüpft:

$$E_{pol} = -\frac{1}{2} E_{int} \quad \text{mit} \quad E_{int} = \left\langle \psi \left| \hat{V}_{int} \right| \psi \right\rangle . \quad (2.38)$$

Um die Stabilisierungsenergie E_{diel} zu erhalten, muss die Wechselwirkungsenergie E_{int} um E_{pol} korrigiert werden:

$$E_{diel} = E_{int} + E_{pol} = \frac{1}{2} \left\langle \psi \left| \hat{V}_{int} \right| \psi \right\rangle . \quad (2.39)$$

\hat{V}_{int} beschreibt die potentielle Energie der Kerne α mit der Kernladung Z_α und der Elektronen i mit dem durch das Kontinuum erzeugten elektrostatischen Potential ϕ_σ :

$$\hat{V}_{\text{int}} = -\sum_i \phi_\sigma(\mathbf{r}_i) + \sum_\alpha Z_\alpha \phi_\sigma(\mathbf{r}_\alpha). \quad (2.40)$$

Die Kontinuumsmodelle unterscheiden sich in der Berechnung von ϕ_σ und der Wahl des Hohlraums, bezogen auf seine Größe und Form. Die Oberfläche des Hohlraums wird häufig durch eine dem Lösungsmittel zugängliche Oberfläche beschrieben (*solvent accessible surface*, SAS). Das Potential ϕ_σ lässt sich durch eine Summe von Ladungen q_k^* auf der SAS darstellen (*apparent surface charge*, ASC), wovon beim *polarizable continuum model* (PCM) [194] oder dem *conductor-like screening model* (COSMO) [197] Gebrauch gemacht wird:

$$\phi_\sigma(\mathbf{r}) = \sum_k \frac{q_k}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_k|}. \quad (2.41)$$

Die klassische Elektrostatik fordert für diese Oberflächenladungen:

$$q_k = \frac{1}{4\pi} \frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon} A_k \nabla \phi_{in}(\mathbf{r}_k) \cdot \mathbf{n}_k, \quad (2.42)$$

wobei A_k die Fläche des Segments k auf der SAS ist, ε die Dielektrizitätszahl ausserhalb des Hohlraums, ϕ_{in} der Grenzwert des Potentials innerhalb des Hohlraums am Ort \mathbf{r}_k des Segments k und \mathbf{n}_k der nach außen zeigende Normalenvektor auf der Oberfläche. ϕ_{in} ist dabei die Summe aus dem Potential $\phi_{\sigma,in}$, das durch das Dielektrikum innerhalb des Hohlraums erzeugt wird, und dem Potential $\phi_{sol,in}$, das durch das gelöste Teilchen innerhalb des Hohlraums hervorgerufen wird. Da sich $\phi_{\sigma,in}$ und $\phi_{sol,in}$ gegenseitig beeinflussen, kann die Lösung von (2.41) und (2.42) nur iterativ erfolgen und muss zusätzlich zur iterativen Lösung der Wellenfunktion verlaufen (*self-consistent reaction field*, SCRF). COSMO umgeht die iterative Berechnung der Oberflächenladungen (Abschirmladungen). Dazu wird das polarisierbare Kontinuum

* Eigentlich ist der Übergang zu infinitesimalen Ladungen durchzuführen ($\Sigma \rightarrow \int$). In der Praxis wird allerdings summiert.

als elektrischer Leiter approximiert ($\epsilon \rightarrow \infty$). Für den Vektor \mathbf{q}^* , der die Oberflächenladungen q_k^* auf den k Segmenten der SAS beschreibt, gilt:

$$\mathbf{q}^* = -\mathbf{A}^{-1}\boldsymbol{\phi}_{\text{sol}}. \quad (2.43)$$

Dabei ist \mathbf{A} die Matrix für die Coulomb-Wechselwirkung der Abschirmladungen mit sich selbst, und $\boldsymbol{\phi}_{\text{sol}}$ ein Vektor, der die durch das gelöste Teilchen erzeugten Potentiale $\phi_{\text{sol},k}$ auf der SAS zusammenfasst. Eine iterative Lösung ist nicht notwendig, da \mathbf{A} und $\boldsymbol{\phi}_{\text{sol}}$ ausschließlich von der Ladungsverteilung des Moleküls sowie der Gestalt und Segmentierung der SAS abhängen. Die Abschirmladungen für das Dielektrikum lassen sich dann näherungsweise aus den Oberflächenladungen des elektrischen Leiters berechnen:

$$\mathbf{q} = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon - 1/2} \mathbf{q}^*. \quad (2.44)$$

Die Wechselwirkungsenergie E_{int} ergibt sich aus der Wechselwirkung der Oberflächenladung mit dem durch das Teilchen erzeugten Potential:

$$E_{\text{int}} = \mathbf{q}\boldsymbol{\phi}_{\text{sol}}. \quad (2.45)$$

Die dielektrische Energie E_{diel} ergibt sich daraus wie folgt:

$$E_{\text{diel}} = E_{\text{int}} + E_{\text{pol}} = \mathbf{q}\boldsymbol{\phi}_{\text{sol}} - \frac{1}{2}\mathbf{q}\boldsymbol{\phi}_{\text{sol}} = \frac{1}{2}\mathbf{q}\boldsymbol{\phi}_{\text{sol}}. \quad (2.46)$$

Bei quantenchemischen Berechnung existiert die Ladungsdichte des solvatisierten Moleküls auch außerhalb des Hohlraums, was im Rahmen der Theorie nicht erlaubt ist. Diesem Effekt muss durch eine Renormierung der Oberflächenladungen Rechnung getragen werden, was schließlich zu leicht korrigierten Werten für die dielektrische Energie führt.

2.7 Untersuchung von Potentialenergiehyperflächen

Die Bestimmung der Struktur und der Eigenschaften stationärer Punkte auf der PES ist für das Verständnis des chemischen Verhaltens eines Systems von wesentlicher Bedeutung. Zum Auffinden dieser stationären Punkte entwickelt man üblicherweise die Energie $E_{tot}(\mathbf{R})$ als Taylor-Reihe um einen Entwicklungspunkt \mathbf{R}_0 :

$$E_{tot}(\mathbf{R}) = E_{tot}(\mathbf{R}_0) + \mathbf{g}^T (\mathbf{R} - \mathbf{R}_0) + \frac{1}{2} (\mathbf{R} - \mathbf{R}_0)^T \mathbf{H} (\mathbf{R} - \mathbf{R}_0) + \dots \quad (2.47)$$

Dabei ist \mathbf{g} der Gradient und \mathbf{H} die Hesse-Matrix am Entwicklungspunkt, mit den Elementen:

$$g_i = \left. \frac{\partial E(\mathbf{R})}{\partial R_i} \right|_{\mathbf{R}=\mathbf{R}_0}, \quad (2.48)$$

$$H_{ij} = \left. \frac{\partial^2 E(\mathbf{R})}{\partial R_i \partial R_j} \right|_{\mathbf{R}=\mathbf{R}_0}. \quad (2.49)$$

Im Newton-Raphson-Verfahren wird die Reihenentwicklung nach dem quadratischen Term abgebrochen. Da an einem stationären Punkte der Gradient von $E_{tot}(\mathbf{R})$ null ist, lässt sich die Auslenkung vom Entwicklungspunkt bestimmen:

$$\mathbf{R} - \mathbf{R}_0 = -\mathbf{H}^{-1} \mathbf{g}. \quad (2.50)$$

Handelt es sich bei $E_{tot}(\mathbf{R})$ um eine quadratische Funktion, so wird der nächstgelegene stationäre Punkt in einem Schritt erreicht. Die Berechnung der Hesse-Matrix ist in der Regel aufwendig. Bei den pseudo-Newton-Raphson-Verfahren wird \mathbf{H} daher zunächst geschätzt und im Verlauf der Optimierung iterativ verbessert. Neben der Qualität der Hesse-Matrix ist die Wahl der Koordinaten für die Konvergenz des Verfahrens wichtig. Durch die Analyse der Eigenwerte der Hessematrix kann der Charakter des stationären Punktes ermittelt werden. Liegen nur positive Eigenwerte vor, wurde ein

Minimum gefunden, genau ein negativer Eigenwert zeigt einen Übergangszustand an^{*}. Die Verknüpfung der Minima durch einen Übergangszustand kann durch Bestimmung der intrinsischen Reaktionskoordinate (*intrinsic reaction coordinate*, IRC) erreicht werden [199-203]. Die IRC ist der Pfad niedrigster Energie zwischen dem Übergangszustand und den Minima in massengewichteten Koordinaten. Sie beschreibt die Bewegung der Kerne ausgehend vom Übergangszustand für eine infinitesimale Startgeschwindigkeit auf der Grundlage der klassischen Mechanik.

Für eine quantitative Beschreibung chemischer Reaktionen ist die Bestimmung von thermodynamischen Größen, insbesondere der freien Enthalpie G , von Bedeutung. Ist die freie Enthalpie der stationären Punkte entlang der Reaktionskoordinate bekannt, lassen sich die Gleichgewichtskonstanten K berechnen und auf der Grundlage der Theorie des aktivierten Komplexes (*transition state theory*, TST) [204, 205] auch Geschwindigkeitskonstanten k :

$$K = e^{-\frac{\Delta G^0}{RT}}, \quad (2.51)$$

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}. \quad (2.52)$$

Gleichung (2.52) kann durch Multiplikation mit einem Transmissionskoeffizienten $\kappa(T)$ verbessert werden. Über diesen Faktor lassen sich beispielsweise Tunneleffekte und nicht klassische Reflexionen an Potentialbarrieren berücksichtigen [164, 205]. Die Berechnung der thermodynamischen Größen geschieht mit Hilfe der statistischen Mechanik, dem Bindeglied zwischen Quantenmechanik und klassischer Thermodynamik. Man betrachtet dazu für jeden stationären Punkt ein kanonisches Ensemble[†] von Systemen aus Teilchen der entsprechenden Struktur. Die thermodynamischen Größen lassen sich dann über die Zustandssumme des Systems ermitteln. Diese kann wiederum auf die Energieeigenwerte der Schrödinger-Gleichung

^{*} Nicht berücksichtigt sind die Eigenwerte für Rotation und Translation. Sie müssen (innerhalb numerischer Grenzen) null betragen.

[†] Für jedes System in diesem Ensemble ist die Teilchenzahl, das Volumen und die Temperatur konstant.

eines einzelnen, isolierten Moleküls zurückgeführt werden, sofern die Wechselwirkungen zwischen den Molekülen vernachlässigt werden. Ist die Zahl der erreichbaren Quantenzustände des Teilchen größer als die Anzahl der Teilchen, so lässt sich der funktionelle Zusammenhang zwischen den Teilchen- und Systemeigenschaften über die Maxwell-Boltzmann-Statistik formulieren [206-210].

2.8 Kinetische Isotopeneffekte

Die Geschwindigkeit einer Reaktion kann durch Isotopsubstitution verändert werden [211, 212]. Als Maß für diesen kinetischen Isotopeneffekt (KIE) wird das Verhältnis der gemessenen Geschwindigkeitskonstanten gewählt. Man unterscheidet zwischen primären und sekundären kinetischen Isotopeneffekten. Im Fall eines primären KIE ist das isotopensubstituierte Atom am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion beteiligt und Bindungen zwischen ihm und anderen Atomen werden gebildet oder gebrochen. Dies äußert sich in einer starken Beteiligung des Atoms an der Übergangmode. Nimmt das isotopensubstituierte Atom nicht direkt an der Reaktion teil, kann es ebenfalls zu einem kinetischen Isotopeneffekt kommen. Man spricht dann von einem sekundären KIE. Zur Analyse von Reaktionsmechanismen dient häufig der KIE der bei Substitution von ^1H durch ^2H auftreten kann (H/D-KIE). Er lässt sich nach Gleichung (2.52) unter Berücksichtigung der Transmissionskoeffizienten wie folgt berechnen:

$$\text{H/D-KIE} = \frac{k_{\text{H}}}{k_{\text{D}}} = \frac{\kappa_{\text{H}}(T)}{\kappa_{\text{D}}(T)} \exp\left(-\frac{\Delta G_{\text{H}}^{\ddagger} - \Delta G_{\text{D}}^{\ddagger}}{RT}\right). \quad (2.53)$$

In erster Näherung kann $\kappa_{\text{H}} = \kappa_{\text{D}} = 1$ gesetzt werden. Der H/D-KIE hängt dann ausschließlich von der Differenz der freien Aktivierungsenthalpien ab. Die Deuterierung führt zu einer Verringerung der Frequenz derjenigen Normalmoden, an

denen das Wasserstoffatom beteiligt ist. Sind *reale* Schwingungen* betroffen, verringert sich die Nullpunktsschwingungsenergie (*zero-point vibrational energy*, ZPVE), und die freie Enthalpie des Systems nimmt ab. Übergangsmode[†] gehen dagegen in die Berechnung der Energie nicht ein. Ist das isotopensubstituierte Atom an der Reaktion beteiligt, so ist die Änderung der freien Enthalpie des Übergangszustands bei Isotopensubstitution durch Verlust dieses Schwingungsfreiheitsgrades geringer als beim Edukt. Damit ist $\Delta G_{\text{H}}^{\ddagger} < \Delta G_{\text{D}}^{\ddagger}$ und der primäre H/D-KIE immer größer als 1. Ist das isotopensubstituierte Atom dagegen nicht direkt am Reaktionsschritt beteiligt, führt die Deuterierung zu einer ähnlichen energetischen Absenkung von Übergangszustand und Edukt. Ein sekundärer H/D-KIE ist daher in der Regel klein und kann außerdem normal ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} > 1$) oder invers ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} < 1$) sein. Unabhängig von der Art des Isotopeneffekts führt eine Temperaturabnahme zur seiner Vergrößerung.

Die Reaktion leichter Atome kann durch Tunneleffekte beschleunigt oder aber durch nicht klassische Reflexionen verlangsamt werden [164, 205, 213]. Bei der Berechnung von Geschwindigkeitskonstanten können diese Effekte durch Einführung eines Transmissionskoeffizienten κ berücksichtigt werden. Er hängt von der Form und der Ausdehnung der Barriere, der Masse der Teilchen und der Temperatur ab. Im Allgemeinen genügt es, sich bei der Berechnung von κ auf nur einen Freiheitsgrad der Bewegung, und zwar den entlang der Reaktionskoordinate, zu beschränken. Außerdem kann der komplizierte Verlauf der PES durch einfache Funktionen approximiert werden [214-217]. Für unsymmetrische, parabolische Barrieren lässt sich κ nach der Methode von Skodje und Truhlar berechnen [217]. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden im Folgenden die Variablen α und β definiert:

$$\alpha = \frac{2\pi}{h|v^{\ddagger}|}, \quad (2.54)$$

* Sie haben *reelle* Frequenzen bzw. Wellenzahlen.

† Sie haben *imaginäre* Frequenzen bzw. Wellenzahlen.

$$\beta = \frac{1}{k_b T}. \quad (2.55)$$

Dabei ist ν^\ddagger die imaginäre Frequenz der Übergangsmode. Ist $\beta \leq \alpha$, so gilt für $\kappa(T)$:

$$\kappa(T) = \frac{\beta\pi/\alpha}{\sin(\beta\pi/\alpha)} - \frac{\beta}{\alpha - \beta} \exp\left[(\beta - \alpha)(\Delta E_{\text{ZPVE}}^\ddagger - E)\right]. \quad (2.56)$$

Bei $\Delta E_{\text{ZPVE}}^\ddagger$ handelt es sich um die ZPVE-korrigierte Aktivierungsenergie. Der Parameter E ist im Fall einer endothermen Reaktion identisch mit der ZPVE-korrigierten Reaktionsenergie ΔE_{ZPVE} . Bei einer exothermen Reaktion ist er dagegen null. Für $\beta \geq \alpha$ gilt für $\kappa(T)$:

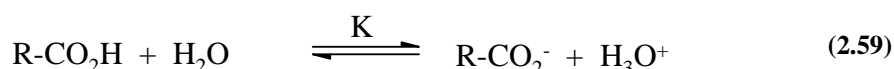
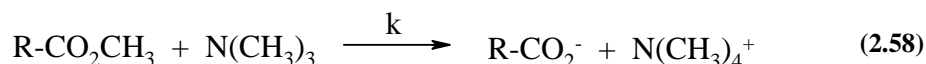
$$\kappa(T) = \frac{\beta}{\beta - \alpha} \left\{ \exp\left[(\beta - \alpha)(\Delta E_{\text{ZPVE}}^\ddagger - E)\right] - 1 \right\}. \quad (2.57)$$

Der Einfluss von Tunneleffekten auf die Geschwindigkeitskonstante und damit auf den H/D-KIE nimmt mit abnehmender Temperatur zu und sollte insbesondere bei niedrigen Temperaturen nicht vernachlässigt werden.

2.9 Lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen

Lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen [211, 212, 218-221] gehören zu den grundlegenden Konzepten auf dem Gebiet der quantitativen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (*quantitative structure-activity relationships*, QSAR) und quantitativen Struktur-Eigenschafts-Beziehungen (*quantitative structure-property relationships*, QSPR). Bei einer Vielzahl organischer Reaktionen erlauben sie die Berechnung von Reaktionsgeschwindigkeiten und Gleichgewichtskonstanten und helfen bei der Deutung von Reaktionsmechanismen. Lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen sind allerdings rein empirisch und ergeben sich nicht zwangsläufig, sondern nur als Näherung aus den Gesetzen der Thermodynamik und der Kinetik.

Ihr Ursprung geht auf die Entdeckung Hammetts zurück, nach der die Geschwindigkeitskonstanten k der Reaktion einer Reihe von Methylestern mit Trimethylamin von den Gleichgewichtskonstanten K der Hydrolysereaktion der entsprechenden Carbonsäuren abhängen [222].



Hammett fand dabei für die verschiedenen Reste R einen linearen Zusammenhang zwischen $\lg k$ und $\lg K$:

$$\lg k = \rho \lg K + c. \quad (2.60)$$

Nach Gleichung (2.51) und (2.52) gilt aber für K und k ganz allgemein:

$$-\lg K = \frac{\Delta G^0}{RT \ln 10}, \quad (2.61)$$

$$-\lg k = \frac{\Delta G^\ddagger}{RT \ln 10} - \lg \frac{\kappa k_B T}{h}. \quad (2.62)$$

Die freie Standardreaktionsenthalpie ΔG^0 des Gleichgewichts (2.59) muss daher in einem linearen Zusammenhang mit der freien Standardaktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger der Reaktion (2.58) stehen. Insbesondere bei *meta*- und *para*-substituierten Benzolderivaten sind solche Hammett-Beziehungen häufig zu beobachten. Gleichung (2.60) lässt sich wie folgt umschreiben:

$$\lg \frac{k_X}{k_H} = \rho \lg \frac{K_X}{K_H}. \quad (2.63)$$

Dabei bezeichnet X den Substituenten. Der Index H steht für den unsubstituierten Fall. Unter Ausnutzung von Gleichung (2.61) und (2.62) folgt aus Gleichung (2.63):

$$\Delta G_X^\ddagger - \Delta G_H^\ddagger = \rho (\Delta G_X^0 - \Delta G_H^0). \quad (2.64)$$

Hammett-Beziehungen sind demnach dann gegeben, wenn sich ΔG^\ddagger bei einer Variation des Substituenten proportional zu ΔG ändert, wenn also eine *lineare Freie-Enthalpie-Beziehung* existiert. Ausdruck (2.63) kann umgeschrieben werden, indem die sogenannte Substituentenkonstante σ_X eingeführt wird:

$$\sigma_X = \lg \frac{K_X}{K_H}. \quad (2.65)$$

Sie bezieht sich auf eine Standardreaktion. Dabei handelt es sich in der Regel um die Hydrolyse substituierter Benzoessäuren, analog zu Gleichung (2.59). Die Substituentenkonstante ist ein Maß für den polaren Gesamteffekt, den ein Substituent auf das Reaktionszentrum ausübt. σ_X gibt damit die Stärke und die Richtung induktiver Effekte, Feldeffekte und Resonanzeffekte des Substituenten in Relation zum unsubstituierten Fall an. Für elektronenziehende Substituenten ist σ_X positiv, für elektronenliefernde Substituenten negativ und im unsubstituierten Fall (σ_H) nimmt sie den Wert 0 an. Führt man die Gleichungen (2.63) und (2.65) zusammen, erhält man die Hammett-Gleichung für Reaktionsgeschwindigkeiten (2.66), die sich unter der Annahme, dass auch zwischen Reaktionsgleichgewichten lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen existieren können, ganz analog für die entsprechenden Gleichgewichtskonstanten formulieren lässt (2.67):

$$\lg \frac{k_X}{k_H} = \rho \sigma_X, \quad (2.66)$$

$$\lg \frac{K'_X}{K'_H} = \rho \sigma_X. \quad (2.67)$$

Der Proportionalitätsfaktor ρ wird als Reaktionskonstante bezeichnet. Sie ist für die Analyse von Reaktionsmechanismen von Bedeutung. Die Reaktionskonstante kann als Maß für die Empfindlichkeit (Suszeptibilität) einer Reaktion gegenüber dem elektronischen Einfluss des Substituenten aufgefasst werden. Wendet man die Hammett-Gleichung (2.67) auf die Standardreaktion an und berücksichtigt die Definition von σ_X (2.65), so muss ρ für die Standardreaktion den Wert 1 annehmen.

Ist die Reaktionskonstante negativ, so muss nach Gleichung (2.66) die Reaktionsgeschwindigkeit bei elektronenliefernden Substituenten ($\sigma_X < 0$) zunehmen und bei elektronenziehenden ($\sigma_X > 0$) abnehmen. Ist sie dagegen positiv, wird die Reaktion im Falle elektronenliefernder Substituenten verlangsamt und im Falle elektronenziehender Substituenten beschleunigt. Dies hängt wiederum mit der Veränderung der Ladung am Reaktionszentrum zusammen. Findet dort eine Zunahme positiver Ladung (eine Abnahme negativer Ladung) statt, so ist $\rho < 0$. Ist dagegen $\rho > 0$, so deutet dies auf die Abnahme positiver Ladung (die Zunahme negativer Ladung) am Reaktionsort hin. Da die Reaktionsgeschwindigkeit bei negativen Werten von ρ zunimmt, je elektronenspendender der Substituent ist, lässt dies vermuten, dass während der Reaktion ein elektrophiler Angriff am Reaktionszentrum stattfindet. Tatsächlich ist die Klassifikation nach elektrophilem Angriff bei $\rho < 0$ oder nucleophilem Angriff bei $\rho > 0$ ist nicht immer zulässig, wie man am Beispiel der nucleophilen Substitutionen des Typs S_N2 zeigen kann. Je nachdem wie weit der Bindungsbruch des Nucleofugs oder die Bindungsbildung des Nucleophils im Übergangszustand fortgeschritten ist und welche Ladung beide Gruppen tragen, nimmt die Ladung am Reaktionszentrum (dem zentralen Kohlenstoffatom) zu oder ab. Entsprechend können S_N2 -Reaktionen mit positiven oder negativen Reaktionskonstanten verknüpft sein, obwohl das Reaktionszentrum nucleophil angegriffen wird. Findet also im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion ein Austausch von Gruppen am Reaktionszentrum statt, kann über das Vorzeichen der Reaktionskonstante nicht entschieden werden, ob es sich um elektrophile oder nucleophile Angriffe an das Reaktionszentrum handelt. Löst oder bildet sich eine Bindung zum Reaktionszentrum nur von einer Gruppe, können dagegen direkte Rückschlüsse von ρ auf die Art des Angriffs an das Reaktionszentrum gemacht werden. S_N1 -Reaktionen weisen beispielsweise stets negative Reaktionskonstanten auf.

Für einige Reaktionen ergeben sich bei Verwendung der Substituentenkonstanten σ_X keine linearen Freie-Enthalpie-Beziehungen, da besondere elektronische Effekte auf

das Reaktionszentrum wirken, die in der Standardreaktion* nicht berücksichtigt werden. Dazu gehört die Hydrolyse *para*-substituierter 2-Chlor-2-Phenylpropane (eine S_N1-Reaktion). Befindet sich beispielsweise in *para*-Position eine Methoxygruppe wird das entstehende tertiäre Carbeniumion durch die Direkt-Konjugation des Substituenten stabilisiert. Dieser Effekt wirkt sich auch auf die Stabilität des Übergangszustands aus. Um der Direkt-Konjugation Rechnung zu tragen, wurden anhand dieser Reaktion neue Werte für die Substituentenkonstanten bestimmt, die mit σ_X^+ bezeichnet werden.† Es ist aber nicht immer von vornherein zu erkennen, wie ausgeprägt die Direkt-Konjugation im Übergangszustand ist. Welche der Substituentenkonstanten für die Verwendung in den Hammett-Beziehung am besten geeignet ist, lässt sich somit nicht vorhersagen. Häufig liegen die passenden Werte für die Substituentenkonstanten zwischen denen von σ_X^+ und σ_X . Die Yukawa-Tsuno-Gleichung versucht dies zu berücksichtigen‡:

$$\lg \frac{k_X}{k_H} = \rho \left[\sigma_X + r(\sigma_X^+ - \sigma_X) \right]. \quad (2.68)$$

Der Parameter r kann dabei Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Ist r = 0, so erhält man die übliche Hammett-Gleichung (2.66), ist r = 1, erhält man dagegen die Hammett-Gleichung für den Fall der Direkt-Konjugation‡:

$$\lg \frac{k_X}{k_H} = \rho \sigma_X^+. \quad (2.69)$$

Für die Analyse von Reaktionsmechanismen beschränkt man sich in der Regel auf eine der beiden einfachen Hammett-Gleichungen, also auf Gleichung (2.66) oder (2.69).

* Dabei handelt es sich um die Hydrolyse entsprechend substituierter Benzoesäuren.

† Bei einer elektronenziehenden Direkt-Konjugation, wie sie beispielsweise im Fall der Hydrolyse von *para*-substituierter Phenole auftreten kann gibt es analog die Konstanten σ_X^- .

‡ Sie kann analog für σ_X^- formuliert werden.

2.10 Verwendete Methoden

Die Strukturoptimierungen wurden mit den Programmen *Gaussian 98* und *Gaussian 03* [223] auf B3LYP-Niveau* [190] mit der Standard-Basissatz/ECP-Kombination LANL2DZ (BS1) [224, 225, 226, 227] durchgeführt. Stationäre Punkte auf der PES wurden mit Hilfe von Frequenzanalysen charakterisiert und die Verknüpfung der Minima durch die gefundenen Übergangszustände in der Regel durch IRC-Rechnungen überprüft. Nullpunktsschwingungsenergien ebenso wie thermische Energiekorrekturen wurden ausschließlich auf BS1-Niveau berechnet. Verbesserte Energien wurden durch *single-point*-Rechnungen mit dem Programm *Turbomole* [228] und dem darin implementierten B3LYP-Funktional* unter Verwendung der Standardbasissätze TZVP [229, 230] für H, C, N, O, F und Cl und der Standard-Basissatz/ECP-Kombination ecp-10-mdf für Cu [231] durchgeführt (BS2). Lösungsmittelseffekte wurden auf BS2-Niveau mit Hilfe des COSMO-Kontinuumsmodells erfasst [197, 198]. Für den Aufbau des Hohlraums wurden folgenden Radien verwendet: H: 1.300, C: 2.000 N: 1.830, O: 1.720, F: 1.720, Cl: 2.050, Cu: 2.223 und für das Solvens: 1.300. Für die Lösungsmittel wurde die Dielektrizitätszahl ϵ bei Raumtemperatur gewählt: Aceton: 20.7, CH₂Cl₂: 8.93, und THF: 7.58.

* In *Gaussian* wird das Funktional VWN3 verwendet, in *Turbomole* dagegen VWN5.

3 Ergebnisse

3.1 Modellsystem von Itoh mit zweizähligen Liganden

3.1.1 Experimentelle Daten

Viele der experimentell untersuchten biomimetischen Modellsysteme kommen für eine eingehendere theoretische Untersuchung nicht in Betracht, da sie schlicht zu groß sind, um sie in einem vertretbaren Zeitrahmen mit ausreichender Genauigkeit zu berechnen. Zudem ist es hilfreich, wenn Informationen zu ihrer Struktur oder Reaktivität vorliegen, um sie mit berechneten Daten zu vergleichen. Ideale Voraussetzungen für eine quantenchemische Untersuchung bietet daher ein von Itoh et al. untersuchtes System [113].

Sie veröffentlichten eine Studie zur Reaktionskinetik einer intramolekularen benzyllischen Hydroxylierung, die bei der Umsetzung von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{H}^{\text{Et,Ph}}\text{Py1})(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$ mit molekularem Sauerstoff zu beobachten war. Dabei wurde der Ligand $\text{H}^{\text{Et,Ph}}\text{Py1}$ in einer Ausbeute von nahezu 50% in ein Benzylalkoholderivat $\text{H}^{\text{Et,Ph}}\text{Py1-OH}$ überführt (siehe Abbildung 3.1 auf Seite 82 und Abbildung 1.21 auf Seite 33). Da die Hydroxylierung in β -Position zur Aminogruppe stattfindet, zeigt das Modellsystem Analogien zur $D\beta H$ (siehe Abbildung 1.33 auf Seite 50).

Beim Einleiten von O_2 in eine Lösung von $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{H}^{\text{Et,Ph}}\text{Py1})(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$ in Aceton bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ trat im UV-VIS-Spektrum zunächst eine Bande bei 402 cm^{-1} auf. Die entstandene Verbindung zeigte keine ESR-Aktivität. Außerdem war im Resonanz-Raman-Spektrum ($\lambda_{\text{ex}} = 457.9\text{ nm}$) ein intensiver Peak bei 607 cm^{-1} zu beobachten, der sich bei Isotopensubstitution mit $^{18}\text{O}_2$ auf 578 cm^{-1} ($\Delta\nu = 29\text{ cm}^{-1}$) verschob. Diese Daten belegen die Bildung einer Bis(μ -oxo)-dikupfer(III)-Verbindung. Die anhand der

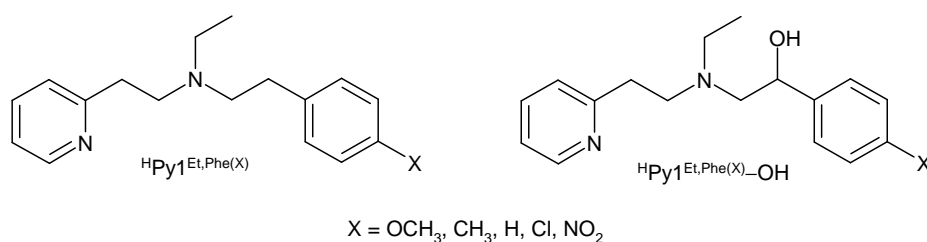


Abbildung 3.1: Zweizählige Liganden von Itoh et al. vor und nach der aliphatischen Ligandenhydroxylierung aus den experimentellen Untersuchungen.

zeitlichen Änderung dieser Bande untersuchte Kinetik zeigte, dass im geschwindigkeitsbestimmenden bimolekularen Schritt offenbar ein zuvor gebildeter monomerer $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{Py1}^{\text{Et,Phe}})(\text{O}_2^{\bullet-})]^+$ -Komplex mit einem weiteren Eduktmolekül reagiert. Das dabei vermutlich zunächst entstehende $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-dikupfer(II)-Intermediat isomerisiert dann schnell zur beobachteten Bis(μ -oxo)-dikupfer(III)-Verbindung.

Die Kinetik der anschließenden, mutmaßlich intramolekularen benzylichen Hydroxylierung der Bis(μ -oxo)-dikupfer(III)-Verbindung wurde, wie zuvor, anhand der zeitlichen Änderung der UV-VIS-Bande bei 402 cm^{-1} untersucht. Sie zeigte ein Verhalten erster Ordnung. Eine Eyring-Auftragung von $\ln(k_{\text{eff}}/T)^*$ über T^{-1} für den Bereich von ca. $-95\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-70\text{ }^\circ\text{C}$ ergab die Aktivierungsparameter $\Delta H_{\text{H}}^\ddagger = 39.1 \pm 0.4\text{ kJ mol}^{-1}$ und $\Delta S_{\text{H}}^\ddagger = -72.6 \pm 1.9\text{ J K}^{-1}\text{ mol}^{-1}\ddagger$. Dies entspricht einer freien Aktivierungsenthalpie von $\Delta G_{\text{H}}^\ddagger = 53.1 \pm 0.8\text{ kJ mol}^{-1}$ bei $-80\text{ }^\circ\text{C}^\ddagger$. Der H/D-KIE bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ wurde mit 35.4 bestimmt. Die Produktanalyse ergab, dass nur einer der beiden Liganden hydroxyliert wurde. Dies wurde dahingehend interpretiert, dass es sich bei dem Endprodukt der Reaktion um eine (μ -Alkoxo)(μ -hydroxo)-dikupfer(II)-Verbindung handelt. Das Massenspektrum des hydroxylierten Liganden bei der Umsetzung mit $^{18}\text{O}_2$ zeigte eindeutig, dass das Sauerstoffatom aus dem molekularen Sauerstoff stammte. Das manometrisch bestimmte stöchiometrische Verhältnis $\text{O}_2\text{:Cu}$

* Bei k_{eff} handelt es sich um die beobachtete, effektive Geschwindigkeitskonstante.

† $\Delta H_{\text{H}}^\ddagger = 9.35 \pm 0.10\text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta S_{\text{H}}^\ddagger = -17.4 \pm 0.5\text{ cal K}^{-1}\text{ mol}^{-1}$; $\Delta G_{\text{H}}^\ddagger = 12.7 \pm 0.2\text{ kcal mol}^{-1}$.

von 1:2 unterstützt die Annahme einer intramolekularen Hydroxylierung einer intermediär entstandenen Verbindung mit $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern. Über die genauen Zwischenschritte der Reaktion konnte dagegen nur spekuliert werden. Aufgrund der Ähnlichkeit der Aktivierungsparameter und des KIE-Wertes zu einem von Mahapatra et al. untersuchten System mit R_3TACN -Liganden [140] (siehe Seite 47) gingen Itoh et al. davon aus, dass es sich um denselben Mechanismus handeln müsste. Diese Annahme wurde unterstützt durch eine Hammett-Auftragung der effektiven Geschwindigkeitskonstante k_{eff} gegen die Substituentenkonstante σ^+ [221] für eine Reihe *para*-substituierter Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Et,Phe(X)*}}$, die einen Wert für die Reaktionskonstante ρ von -1.48 ergab. Wie beim System von Mahapatra et al. nimmt die Geschwindigkeitskonstante also ab, je stärker der elektronenziehende Effekt des Substituenten ist, was wiederum für einen elektrophilen Angriff des $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kerns an die aliphatische C–H-Bindung spricht.

Itoh et al. schlugen daher für den Reaktionsverlauf zwei Alternativen vor: Entweder findet zunächst eine Abstraktion des Wasserstoffatoms statt, die zunächst zur Bildung eines $(\mu\text{-Hydroxo})(\mu\text{-oxo})$ -dikupfer(II,III)-Intermediates und anschließend, über eine Wanderung der gebildeten OH-Gruppe, zum Benzylalkoholderivat führt, oder aber die Insertion des Sauerstoffatoms verläuft konzertiert (siehe Abbildung 3.2 auf Seite 84). Für vergleichbare Systeme diskutieren Mahapatra et al. zusätzlich die im Falle eines nicht-konzertierten Verlaufs der Reaktion denkbaren alternativen Mechanismen [140]. Diese unterscheiden sich im Wesentlichen in den auftretenden Formalladungen und Oxidationsstufen der beteiligten Atome, also in der elektronischen Struktur der Intermediate. Beispielsweise kann die zunächst stattfindende Wasserstoffübertragung als Transfer eines neutralen Wasserstoffatoms oder aber eines Hydridions betrachtet werden, mit entsprechenden Auswirkungen auf die Formulierung der Oxidationsstufen und Formalladungen der Kupferionen und des entstehenden ungesättigten Kohlenstoffs. Dies führt letztendlich zu einer Beschreibung der Reaktion als eine

* X = OMe, Me, H, Cl, NO₂.

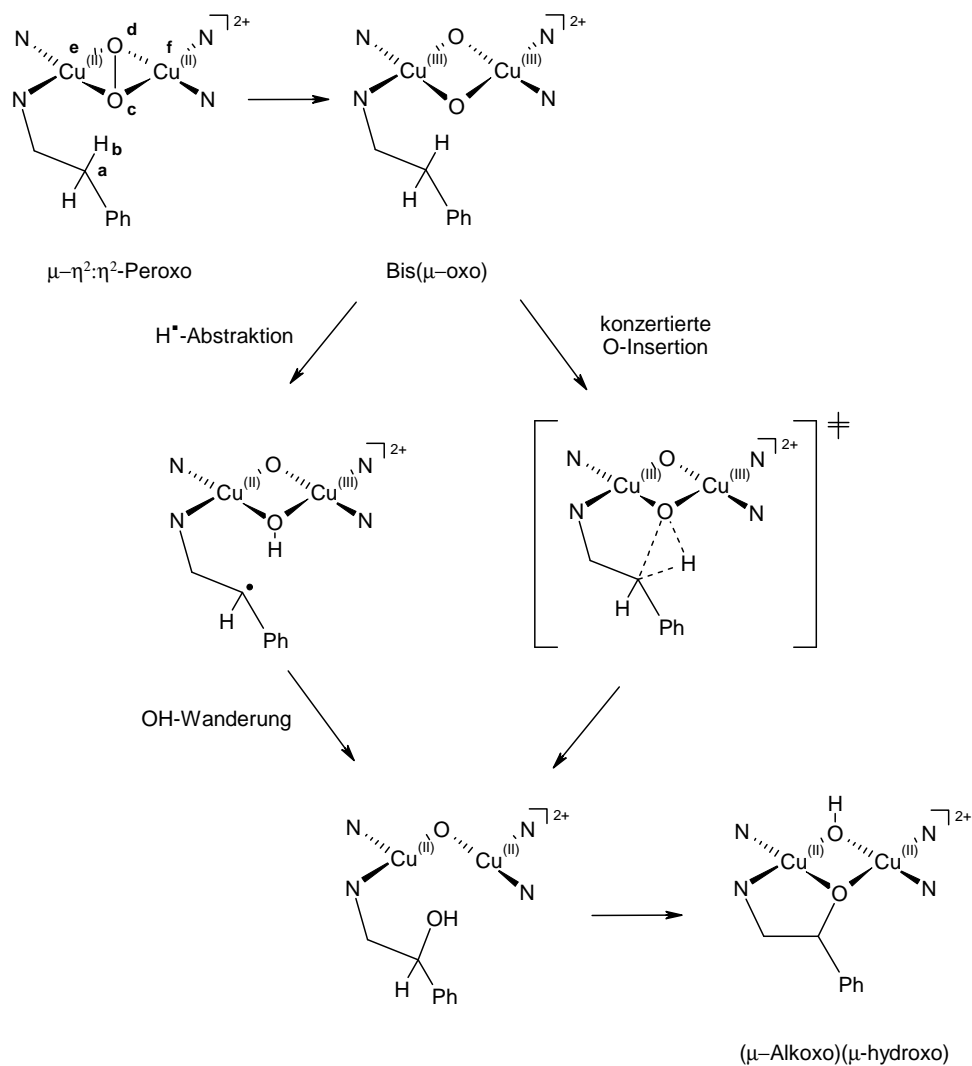


Abbildung 3.2: Vorschläge zum Mechanismus der Ligandenhydroxylierung nach Itoh et al. [113].

radikalische oder aber „ionische“ intramolekulare Umlagerung. Allerdings ist diese Unterscheidung nicht unproblematisch. Mahapatra et al. kommen beispielsweise zu dem Schluss, dass sich der $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kern als elektrophiles Radikal verhält, trotz des diamagnetischen Grundzustands der $\text{Bis}(\mu\text{-oxo})$ -Verbindung.

Diskussionen dieser Art sind in verwandten Gebieten nicht unbekannt. Der Mechanismus der durch das Enzym Cytochrom P450 katalysierten aliphatischen Hydroxylierung weist eine ähnliche Problematik auf [144] (siehe Seite 48).

3.1.2 Theoretische Untersuchungen

3.1.2.1 Der Mechanismus

Im Rahmen der quantenchemischen Untersuchung des Reaktionsmechanismus wurden kleinere Modelle des von Itoh verwendeten Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Et,Ph}}$ verwendet. Als „aktiver“ Ligand wurde zunächst $\text{Im1}^{\text{H,Ph}*}$ gewählt (siehe Abbildung 3.3). Dieses Imin verfügt über benzyliche C-H-Bindungen und steht somit für eine Hydroxylierung zur Verfügung. Beim „passiven“ oder „inaktiven“ Ligand $\text{Im1}^{\text{H,H}}$ kann dagegen auf eine reaktive Seitenkette verzichtet werden. Beide Verbindungen unterscheiden sich vom Realsystem dadurch, dass der Pyridylrest durch eine $\text{HN}=\text{CH}_2$ -Gruppe und die Alkylreste am tertiären Stickstoffatom, soweit sie nicht an der

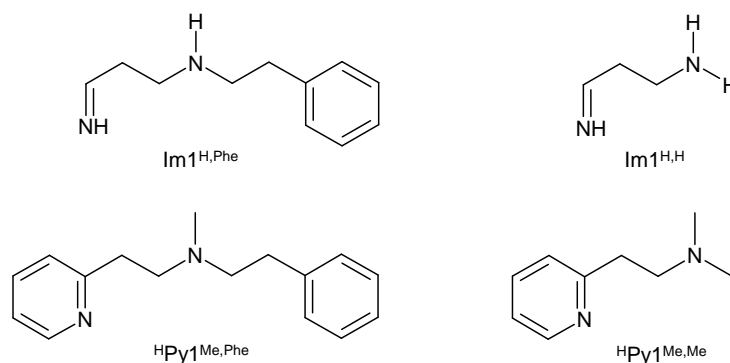


Abbildung 3.3: Zweizählige Liganden des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns in den theoretischen Untersuchungen zur aliphatischen Ligandenhydroxylierung. Die Nomenklatur der Imin-Liganden ist der 2-(2-Pyridyl)ethylamine angepasst.

* Die Nomenklatur entspricht der der 2-(2-Pyridyl)ethylamine.

Reaktion beteiligt sind, durch Wasserstoffatome ersetzt wurden. Soll das C₃-Rückgrat des Liganden, das die beiden Stickstoffatome verbindet, erhalten bleiben, so bilden Im1^{H,Phē} und Im1^{H,H} die größtmögliche Vereinfachung des realen Liganden. Grundlegende elektronische Effekte von ^HPy1^{Et,Phē} auf den [Cu₂O₂]²⁺-Kern sollten durch Im1^{H,Phē} und Im1^{H,H} erfasst werden, auch wenn nicht zu erwarten ist, dass die Donoreigenschaften der Stickstoffatome unbeeinflusst bleiben. Zudem werden sterische Effekte weitgehend vernachlässigt. Als Ausgangspunkt für die Reaktion wurde der Komplex [Cu₂(Im1^{H,Phē})(Im1^{H,H})(μ-η²:η²-O₂)]²⁺ gewählt.

Der anhand dieses kleinen Modells gefundene günstigste Reaktionsverlauf diene als Grundlage für eine Untersuchung der Reaktion eines grösseren Modells mit den Liganden ^HPy1^{Me,Phē} und ^HPy1^{Me,Me} an Stelle von Im1^{H,Phē} und Im1^{H,H}. ^HPy1^{Me,Phē} bezeichnet also den aktiven und ^HPy1^{Me,Me} den inaktiven Liganden (siehe Abbildung 3.3 auf Seite 85). Sie enthalten im Gegensatz zu Im1^{H,Phē} und Im1^{H,H} den Pyridylrest des realen Liganden. Außerdem werden die an der Reaktion nicht beteiligten Alkylreste des realen Liganden nun nicht durch Wasserstoffatome ersetzt, wie im Falle von Im1^{H,Phē} und Im1^{H,H}, sondern durch Methylgruppen. Die Ethylgruppe des realen Liganden wurde nicht übernommen, um die Menge an Konformeren möglichst klein zu halten. Prinzipiell ergibt sich dennoch eine Vielzahl denkbarer Strukturen der Peroxo- und der Bis(μ-oxo)-Spezies. Leider existieren keine experimentellen Daten zu ihrer Struktur. Aufgrund von sterischen Betrachtungen wie auch der Strukturen

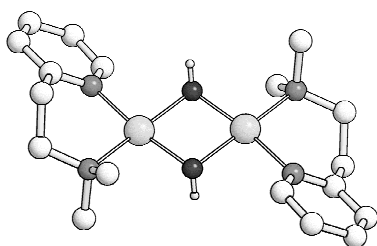


Abbildung 3.4: Kristallstruktur von [Cu₂(^HPy1^{Me,Me})₂(μ-OH)₂]²⁺ aus [82].

verwandter Komplexe ist aber zu vermuten, dass das Grundgerüst C_i-Symmetrie aufweist. Dabei sei insbesondere auf die Verbindung [Cu₂^{II}(^HPy1^{Me,Me})₂(μ-OH)₂]²⁺ verwiesen (siehe Abbildung 3.4) deren Ligand das Grundgerüst von ^HPy1^{Et,Phē} darstellt und beim größeren Modellsystem als passiver Ligand Anwendung

findet [82]. Weiterhin wurde angenommen, dass sich die zu aktivierenden Alkylketten in äquatorialer Position befinden und vollständig *anti*-gestaffelt vorliegen um *gauche*-Wechselwirkungen innerhalb des Liganden zu vermeiden. Damit wird zugleich eine Orientierung eingenommen, über die eine anschließende Reaktion mit dem $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern möglich wird. Die stationären Punkte auf der PES für das kleine und das grosse Modellsystem werden im folgenden mit einem hochgestellten **S** für „small“ bzw. **L** für „large“ gekennzeichnet. Der Einfluss des Solvens wurde über ein Kontinuumsmodell (COSMO) erfasst. Gegenionen fanden bei den Rechnungen aber keine Berücksichtigung. Aufgrund der Tatsache, dass die Bis(μ -oxo)-Verbindung keine ESR-Aktivität aufweist, wurde zunächst nur die Reaktion auf der PES des Singulett-Zustands in Betracht gezogen. Die Rechnungen bestätigen die Untersuchungen von Itoh et al., wonach die Hydroxylierung der C–H-Bindung von der Bis(μ -oxo)-Verbindung ausgeht. Es konnte kein Reaktionspfad gefunden werden, in der die Peroxo-Form die aktive Spezies ist. Ausgehend von der Peroxo-Verbindung verläuft die intramolekulare Reaktion auf der Singulett-PES in vier Schritten zur (μ -Alkoxo)(μ -hydroxo)-Struktur, dem Endprodukt der Reaktion (siehe Abbildung 3.2 auf Seite 84). Im ersten Schritt findet die Isomerisierung der μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Struktur (**1**) zur Bis(μ -oxo)-Spezies (**2**) statt. Danach erfolgt die Übertragung eines benzyli-schen H-Atoms zum verbrückenden Sauerstoffatom und die Bildung einer C–O-Bindung (**3**). Der C–H-Bindungsbruch, die O–H-Bindungsbildung und die anschließende C–O-Verknüpfung („*rebound*-Schritt“), erfolgen konzertiert. Im edukt-nahen Übergangszustand **TS23** bildet sich dabei ein sechsgliedriger Ring aus. Anschließend kommt es zu einer Protonenübertragung von der gebildeten Hydroxylgruppe auf das verbliebene verbrückende Sauerstoffatom (ein formales O^{2-}), unter Bildung eines (Alkoxo)(μ -hydroxo)-Komplexes (**4**). Im letzten Schritt der Reaktion bildet sich nach Rotation des inaktiven Liganden die stabilste Struktur entlang der Reaktionskoordinate, die (μ -Alkoxo)(μ -hydroxo)-Verbindung (**5**).

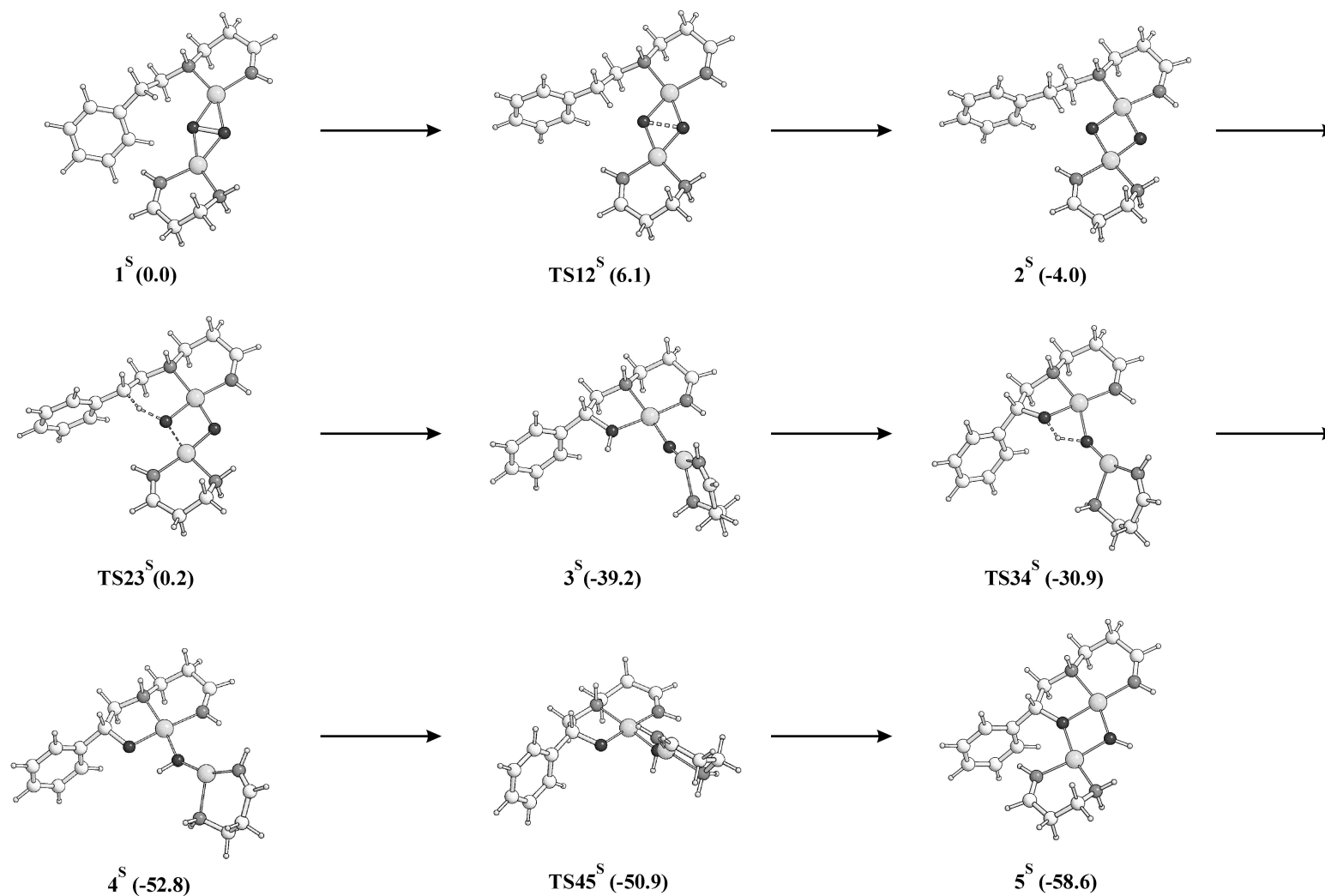


Abbildung 3.5: Stationäre Punkte entlang der Reaktionskoordinate für die Hydroxylierung der benzylichen C-H-Bindung des kleinen Modellsystems **S**, ausgehend von $[Cu_2(Im1^{H,H})(Im1^{H,Phen})(\mu-\eta^2:\eta^2-O_2)]^{2+}$. Relative Energien bezogen auf 1^S ($\Delta G^{-80^\circ C, 1\text{ atm}}$ in kcal mol^{-1} , Aceton) sind in Klammern angegeben.

Die stationären Punkte auf der PES für das kleine Modellsystem sind in Abbildung 3.5 auf Seite 88 dargestellt und die für das große in Abbildung 3.6 auf Seite 90. Die Energien der stationären Punkte für das kleine und große Modellsystem finden sich in Tabelle 3.1 auf Seite 92.

Es zeigt sich, dass die von Itoh et al. beobachtete Kinetik nicht durch das kleine Modell reproduziert werden kann. Zwar liegt das Gleichgewicht mit $-4.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ zwischen der Peroxo- ($\mathbf{1}^S$) und der Bis(μ -oxo)-Form ($\mathbf{2}^S$) wie im Experiment klar auf der Seite der Bis(μ -oxo)-Spezies, jedoch stellt **TS12^S** das globale Maximum auf der PES entlang der Reaktionskoordinate dar. Die aufzubringende freie Aktivierungsenthalpie für die Isomerisierung ist trotz ihres niedrigen Wertes von $6.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ größer als die der folgenden Hydroxylierung ($4.2 \text{ kcal mol}^{-1}$). Das widerspricht dem experimentellen Befund, nach dem die Barriere für die Isomerisierung geringer sein muss als die der Folgeschritte.

Im Fall des großen Modells liegt die Bis(μ -oxo)-Form ($\mathbf{2}^L$) ebenfalls energetisch unterhalb der Peroxo-Form ($\mathbf{1}^L$) ($-2.3 \text{ kcal mol}^{-1}$). Die harmonische O-O-Streckschwingung von $\mathbf{2}^L$ bei 606 cm^{-1} verschiebt sich nach $^{18}\text{O}_2$ -Isotopensubstitution um $\Delta\tilde{\nu} = -28 \text{ cm}^{-1}$ und stimmt mit dem Experiment überein (606 cm^{-1} , $\Delta\tilde{\nu} = -29 \text{ cm}^{-1}$)*. Die Barriere für die Bildung der Bis(μ -oxo)-Form, also für die Hinreaktion $\mathbf{1}^L \rightarrow \mathbf{2}^L$, beträgt $7.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ und die für die Rückreaktion $\mathbf{1}^L \leftarrow \mathbf{2}^L$ $9.7 \text{ kcal mol}^{-1}$. Diese Daten gleichen damit denen des kleinen Modellsystems. Im Gegensatz zu Modell **S** ist nun aber die freie Aktivierungsenergie für den anschließenden Hydroxylierungsschritt, $\mathbf{2}^L \rightarrow \mathbf{3}^L$ mit $12.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ sehr viel größer.

* Die Rechnungen wurden an $\mathbf{2}^L$ unter Verwendung eines an den vier aliphatischen Positionen des 2-Phenylethylrests deuterierten aktiven Liganden $^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Me,Phe-d4}}$ durchgeführt, also analog dem Experiment, bei dem $^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Et,Phe-d4}}$ eingesetzt wurde (Abbildung 1.21 auf Seite 33). Die Übereinstimmung mit dem Experiment ist außergewöhnlich gut und auf eine stabile Fehlerkompensation zurückzuführen. Üblicherweise ist mit Abweichungen von einigen 10 cm^{-1} zu rechnen.

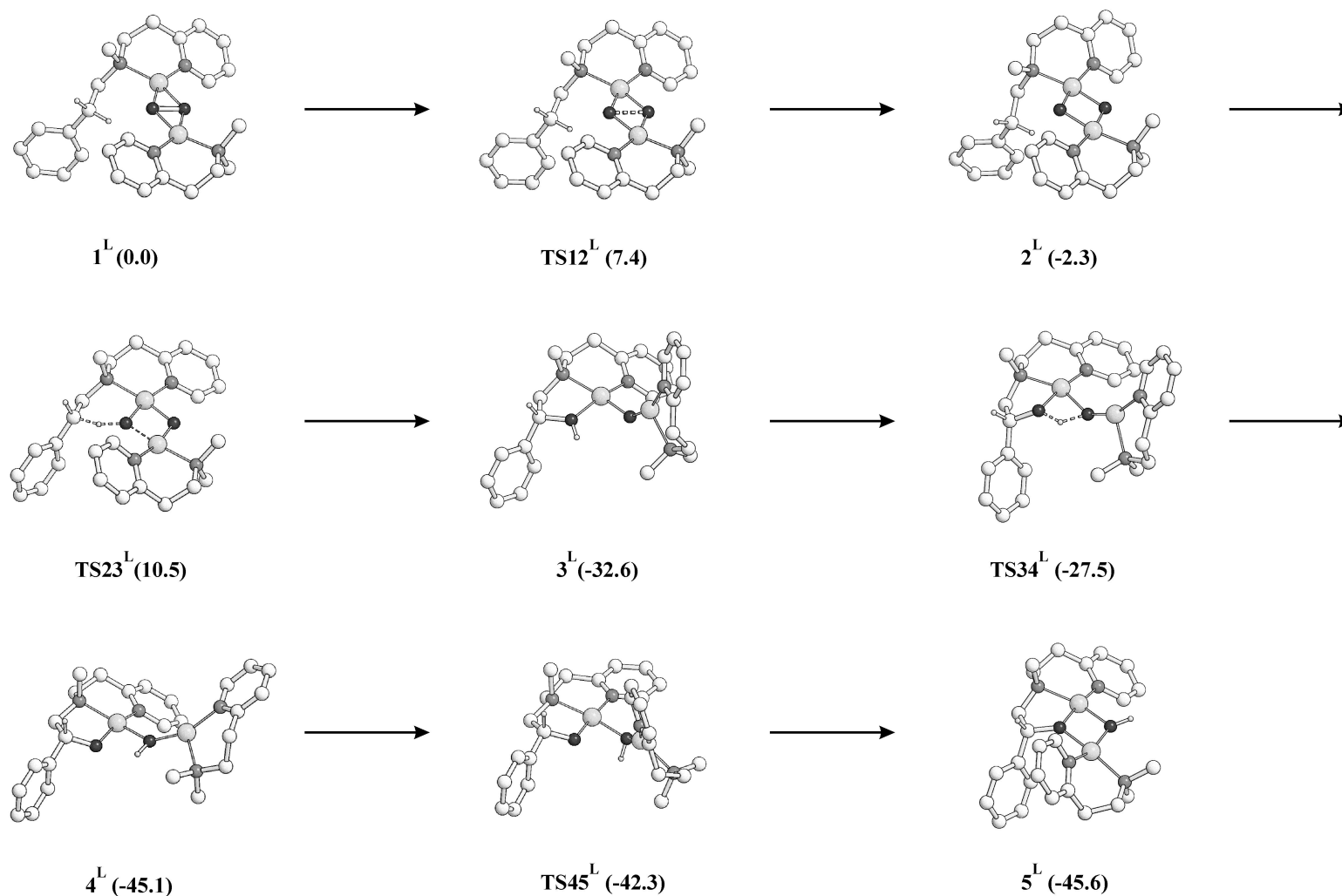
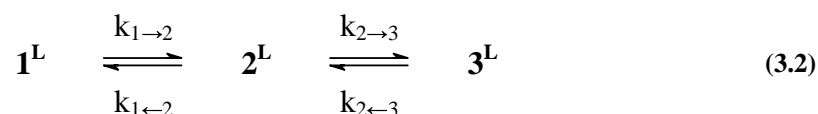


Abbildung 3.6: Stationäre Punkte entlang der Reaktionskoordinate für die Hydroxylierung der benzylichen C-H-Bindung des großen Modellsystems **L**, ausgehend von $[Cu_2(HPy1^{Me,Me})(HPy1^{Me,Phc})(\mu-\eta^2:\eta^2-O_2)]^{2+}$. Relative Energien bezogen auf 1^L ($\Delta G^{-80^\circ C, 1 \text{ atm}}$ in kcal mol^{-1} , Aceton) sind in Klammern angegeben.

Itoh et al. verfolgten die Hydroxylierungsreaktion ausgehend von der Bis(μ -oxo)-dikupfer(III)-Verbindung fanden ein Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung bezüglich der Konzentration von **2**:

$$\frac{d[\mathbf{2}]}{dt} = -k_{\text{eff}}[\mathbf{2}] \quad (3.1)$$

Auf der Grundlage des berechneten Mechanismus muss für die zeitliche Änderung von $[\mathbf{2}^L]$ Folgendes gelten:



$$\frac{d[\mathbf{2}^L]}{dt} = k_{1\rightarrow 2}[\mathbf{1}^L] - k_{1\leftarrow 2}[\mathbf{2}^L] - k_{2\rightarrow 3}[\mathbf{2}^L] + k_{2\leftarrow 3}[\mathbf{3}^L]. \quad (3.3)$$

Der letzte Summand kann wegen der hohen Barriere der Reaktion $\mathbf{2}^L \leftarrow \mathbf{3}^L$ (43.0 kcal mol⁻¹) und der daraus resultierenden geringen Geschwindigkeitskonstanten $k_{2\leftarrow 3}$ vernachlässigt werden:

$$\frac{d[\mathbf{2}^L]}{dt} = k_{1\rightarrow 2}[\mathbf{1}^L] - k_{1\leftarrow 2}[\mathbf{2}^L] - k_{2\rightarrow 3}[\mathbf{2}^L]. \quad (3.4)$$

Die Hin- und Rückreaktion der Isomerisierung zwischen der Bis(μ -oxo)- und Peroxo-Verbindung verlaufen aufgrund ihrer geringen Barrieren im Vergleich zur anschließenden Hydroxylierung schnell. Man kann daher ein vorgelagertes Gleichgewicht zwischen $\mathbf{1}^L$ und $\mathbf{2}^L$ annehmen. Die Konzentration von $\mathbf{1}^L$, die aufgrund der Gleichgewichtslage vernachlässigbar gering sein sollte, ändert sich mit der Zeit nicht wesentlich und wird als quasistationär betrachtet.

$$\frac{d[\mathbf{1}^L]}{dt} = -k_{1\rightarrow 2}[\mathbf{1}^L] + k_{1\leftarrow 2}[\mathbf{2}^L] = 0 \Leftrightarrow K = \frac{[\mathbf{2}^L]}{[\mathbf{1}^L]} = \frac{k_{1\rightarrow 2}}{k_{1\leftarrow 2}}, \quad (3.5)$$

$$\Rightarrow \frac{d[\mathbf{2}^L]}{dt} = -k_{2\rightarrow 3}[\mathbf{2}^L] \Leftrightarrow k_{2\rightarrow 3} = k_{\text{eff}}. \quad (3.6)$$

Tabelle 3.1: Relative Energien des undeuterierten kleinen (S) und des großen (L) Modellsystems für den Singulett-Zustand in kcal mol⁻¹.

Struktur	Moden (BS1) [i cm ⁻¹]	E(BS1) ^[a]	ZPVE ^[b] (BS1)	$\Delta G^{[c]}$ -80 °C, 1 atm (BS1)	E(BS2) ^[d]	$\Delta E_{\text{Solvens}}^{[e]}$ (BS2)	G ^[f] -80 °C, 1 atm Aceton	$\Delta G^{\ddagger}(\rightarrow)^{[g]}$ -80 °C, 1 atm Aceton	$\Delta G^{\ddagger}(\leftarrow)^{[h]}$ -80 °C, 1 atm Aceton
1^S		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
TS12 ^S	231	7.9	-0.7	-0.9	9.2	-2.3	6.1	6.1	10.0
2^S		3.1	0.0	-0.1	0.5	-4.4	-4.0		
TS23 ^S	156	3.3	-1.7	-1.1	2.9	-1.6	0.2	4.2	39.3
3^S		-39.8	0.9	0.3	-41.5	2.0	-39.2		
TS34 ^S	1135	-27.7	-1.8	-2.0	-29.5	0.6	-30.9	8.3	21.9
4^S		-46.1	0.3	-0.3	-51.8	-0.7	-52.8		
TS45 ^S	24	-43.1	-0.1	0.0	-50.0	-0.9	-50.9	1.9	7.7
5^S		-60.6	0.8	1.5	-61.2	1.0	-58.6		
1^L		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
TS12 ^L	242	6.7	0.2	1.0	7.4	-1.0	7.4	7.4	9.7
2^L		1.4	1.5	2.4	-2.9	-1.8	-2.3		
TS23 ^L	671	7.4	-2.3	-0.5	9.1	1.9	10.5	12.7	43.0
3^L		-35.0	1.4	2.3	-37.3	2.4	-32.6		
TS34 ^L	1003	-27.9	-1.3	-0.2	-29.6	2.3	-27.5	5.0	17.6
4^L		-42.5	0.9	1.4	-47.4	0.8	-45.1		
TS45 ^L	28	-38.4	0.5	1.4	-44.1	0.3	-42.3	2.8	3.3
5^L		-53.3	1.1	3.1	-53.9	5.2	-45.6		

[a] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS1-Niveau.

[b] Energiekorrekturterm für die Berücksichtigung der Nullpunktsschwingung.

[c] Korrekturterm für die freie Enthalpie bei -80 °C und 1 atm.

[d] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS2-Niveau.

[e] Energiekorrekturterm für die Lösungsmittelleffekte.

[f] $G = E(\text{BS2}) + \Delta G(\text{BS1}) + \Delta E_{\text{Solvens}}(\text{BS2})$.

[g] freie Aktivierungsenthalpie der Hinreaktion über den gegebenen Übergangszustand.

[h] freie Aktivierungsenthalpie der Rückreaktion über den gegebenen Übergangszustand.

Hat sich das Gleichgewicht erst einmal eingestellt, wie es bei den Untersuchungen von Itoh et al. der Fall war, kann für die Geschwindigkeit der Abnahme der Konzentration der Bis(μ -oxo)-Form demnach nur der Hydroxylierungsschritt verantwortlich sein. Nach den Rechnungen muss daher die beobachtete effektive freie Aktivierungsenthalpie der des Hydroxylierungsschritts $2^L \rightarrow 3^L$ entsprechen. Tatsächlich stimmt der berechnete Wert von $12.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ mit dem experimentellen Wert von $12.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ überein*.

Itoh et al. beobachteten außerdem einen H/D-KIE von 35.4 bzw. eine freie Aktivierungsenthalpie von $14.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ im Falle der deuterierten Liganden ${}^H\text{Py1}^{\text{Et,Ph-e-d4}}$. Für das Modellsystem **L** ergaben die Rechnungen unter Verwendung eines deuterierten aktiven Liganden ${}^H\text{Py1}^{\text{Me,Ph-e-d4}}$ eine freie Aktivierungsenthalpie von $13.8 \text{ kcal mol}^{-1}$, und damit einen niedrigeren klassischen KIE von 14.7. Tunneleffekte können nach Truhlar und Mitarbeitern [217] unter Berücksichtigung der ZPVE-korrigierten Aktivierungsenergie und der Übergangsmode für die gegebene Temperatur berechnet werden[†]. Damit erhöht sich der berechnete KIE auf 27.9 und liegt nun nah am experimentellen Wert von 35.4.

Ist die Barriere für den Hydroxylierungsschritt erst einmal überwunden, fällt das Modell **L** in ein energetisch tiefes Tal und reagiert in schnellen exergonischen Folgeschritten von 3^L bis zum globalen Minimum der Reaktion, der (μ -Alkoxo)(μ -hydroxo)-Verbindung 5^L . Auch im Fall des kleinen Systems liegen alle stationären Punkte entlang der Reaktionskoordinate zwischen 3^S und 5^S energetisch weit unter denen davor und die auf 3^S folgenden Reaktionsschritte sind ebenfalls exergonisch. Dennoch ist die höchste aufzubringende freie Aktivierungsenthalpie der

* Die Übereinstimmung mit dem Experiment ist außergewöhnlich gut und auf eine stabile Fehlerkompensation zurückzuführen. Üblicherweise ist mit Abweichungen von einigen kcal mol^{-1} zu rechnen.

[†] $\Delta E_{\text{ZPVE}}^\ddagger = 12.9$ für $\text{Py1}^{\text{Me,Ph-e}}$ und 11.9 kcal/mol für $\text{Py1}^{\text{Me,Ph-e-d4}}$,
 $\tilde{\nu} = i671 \text{ cm}^{-1}$ für ${}^H\text{Py1}^{\text{Me,Ph-e}}$ und $i537 \text{ cm}^{-1}$ für ${}^H\text{Py1}^{\text{Me,Ph-e-d4}}$,
 $T = -80 \text{ }^\circ\text{C}$.

Tabelle 3.2: Relevante Kernabstände (Å) ausgewählter stationärer Punkte auf der PES des kleinen (**S**) und des großen Systems (**L**). C_a , H_b und O_c sind die an der Hydroxylierung direkt beteiligten Atome, O_d bezeichnet das am Hydroxylierungsschritt nicht beteiligte Sauerstoffatom (siehe auch Abbildung 3.2 auf Seite 84).

Struktur	S				L			
	C_a-H_b	H_b-O_c	O_c-O_d	Cu_e-Cu_f	C_a-H_b	H_b-O_c	O_c-O_d	Cu_e-Cu_f
1	1.099	2.279	1.515	3.643	1.098	2.405	1.523	3.657
TS12	1.122	1.783	1.863	3.294	1.098	2.307	1.857	3.295
2	1.136	1.679	2.296	2.916	1.096	2.554	2.271	2.923
TS23	1.207	1.406	2.299	2.943	1.290	1.256	2.258	3.019

gesamten Reaktion die für die Protonenübertragung zwischen den Sauerstoffatomen ($3^S \rightarrow TS34^S \rightarrow 4^S$). Die Reaktion könnte also bei sehr niedrigen Temperaturen bei 3^S zum Stillstand kommen. Beide Szenarien stehen mit den experimentellen Untersuchungen in Einklang. Itoh et al. analysierten das Reaktionsprodukt nach wässriger Aufarbeitung des Reaktionsgemisches. Diese führt unabhängig vom tatsächlichen Endprodukt der Reaktion, sei es **3**, **4** oder **5**, immer zum hydroxylierten Liganden ${}^H\text{Py1}^{\text{Et,Ph}}\text{-OH}$.

Interessanterweise ist die freie Aktivierungsenthalpie für die Hydroxylierung bei Modell **S** um $8.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ kleiner als bei Modell **L**. Die Ursache dafür ist in der geringeren sterischen Wechselwirkung zwischen den beiden Liganden $\text{Im1}^{\text{H,Ph}}$ und $\text{Im1}^{\text{H,H}}$ zu suchen. Der Pyridinring bei ${}^H\text{Py1}^{\text{Me,Me}}$ führt dagegen zu einer sterischen Hinderung bei Annäherung des 2-Phenylethylrests des Liganden ${}^H\text{Py1}^{\text{Me,Ph}}$ an den $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern. Dies hat zur Folge, dass der O–H-Abstand in der Struktur von 2^S mit 1.679 \AA viel kleiner ist als bei 2^L mit 2.554 \AA . Entsprechend gering fallen die strukturellen Änderungen beim Schritt von 2^S zu $TS23^S$ aus, was sich in einer vergleichsweise geringen Barriere äußert. 2^S stellt damit einen idealen Vorläufer für die Hydroxylierung dar. Eine Zusammenfassung der wichtigsten strukturellen Daten findet sich in Tabelle 3.2.

Tabelle 3.3: NPA-Ladungen der wichtigsten Atome auf BS1-Niveau. C_a , H_b , O_c sind die an der Hydroxylierung direkt beteiligten Atome, O_d bezeichnet das am Hydroxylierungsschritt nicht beteiligte Sauerstoffatom. Cu_e ist das an den aktiven Liganden gebundene Kupferatom, Cu_f ist entsprechend das an den passiven Liganden gebundene Kupferatom (siehe auch Abbildung 3.2 auf Seite 84).

Struktur	C_a	H_b	O_c	O_d	Cu_e	Cu_f	C_aH_b	Cu_2O_2
1^S	-0.45	0.23	-0.53	-0.50	1.15	1.15	-0.22	1.27
TS12 ^S	-0.42	0.25	-0.69	-0.67	1.23	1.21	-0.17	1.07
2^S	-0.43	0.28	-0.87	-0.87	1.29	1.27	-0.15	0.82
TS23 ^S	-0.39	0.32	-0.89	-0.88	1.28	1.25	-0.06	0.75
3^S	0.13	0.55	-0.86	-1.07	1.23	1.04	-	-
1^L	-0.45	0.23	-0.54	-0.54	1.16	1.16	-0.22	1.25
TS12 ^L	-0.45	0.23	-0.69	-0.69	1.25	1.24	-0.21	1.10
2^L	-0.44	0.23	-0.87	-0.87	1.31	1.31	-0.22	0.87
TS23 ^L	-0.34	0.36	-0.92	-0.91	1.28	1.25	0.02	0.69
3^L	0.13	0.55	-0.86	-1.09	1.23	1.07	-	-

Es stellt sich nun die Frage, wie sich die Elektronenstruktur während der intramolekularen benzyllischen Hydroxylierung ändert. Die NPA-Ladungen [232, 233] der Atome auf BS1-Niveau sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst. Insgesamt lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Modell **S** und Modell **L** im Einfluß der Liganden auf die Partiaalladungen der Atome des $[Cu_2O_2]^{2+}$ -Kerns feststellen. Es ist daher anzunehmen, dass die elektronischen Effekte der Liganden in beiden Modellsystemen im Wesentlichen gleich sind. Mit der formalen Erniedrigung der Oxidationsstufe der Sauerstoffatome von $-I$ auf $-II$ beim Übergang von 1^S bzw. 1^L zu 2^S bzw. 2^L zeigt sich eine Abnahme der mittleren Partiaalladung der Sauerstoffatome von ca. -0.5 auf -0.9 . Dies wird zu einer Vergrößerung der attraktiven elektrostatischen Wechselwirkung zwischen dem positiv polarisierten Wasserstoffatom und dem negativ polarisierten Sauerstoffatom führen und damit die Reaktion des $[Cu_2O_2]^{2+}$ -Kerns mit der C–H-Bindung erleichtern.

Auf der Grundlage der Partialladungen lässt sich die Hydroxylierung als nucleophiler Angriff des verbrückenden Sauerstoffanions an das positiv polarisierte Wasserstoffatom betrachten. Andererseits wird negative Ladung beim Schritt **2** → **TS23**, vom Kohlenstoff- und vom Wasserstoffatom abgezogen (2^L : 0.20, 2^S : 0.09) und auf den $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern übertragen (2^L : 0.18, 2^S : 0.07). Das entspricht wiederum einem elektrophilen Angriff des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns an die C–H-Bindung (siehe Tabelle 3.3 auf Seite 95). Verfolgt man die Änderung der Oxidationstufen während der Reaktion ausgehend von **2**, erkennt man, dass sich die des Kohlenstoffatoms C_a von –II auf 0 erhöht und die der Kupferionen von +III auf +II erniedrigt. Die Oxidationszahlen aller anderen Atome bleiben unverändert. Diese formale Sichtweise entspricht einer elektrophilen Reaktion des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns mit der C–H-Bindung und stimmt mit dem beobachteten Ladungsfluß qualitativ überein. Ein elektrophiler Angriff eines verwandten Bis(μ -oxo)-Komplexes an einen Aromaten wurde bereits beobachtet [126]. Außerdem wurde die Möglichkeit eines elektrophilen Angriffs an C-H-Bindungen durch Bis(μ -oxo)-Spezies schon an anderer Stelle diskutiert [21, 106, 140, 143]. Dabei wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass eine relevante Orbitalwechselwirkung während der Reaktion zwischen dem LUMO der Bis(μ -oxo)-Verbindung und dem HOMO des Substrats auftritt. Das LUMO der Bis(μ -oxo)-Spezies ist dabei im Wesentlichen durch eine σ^* -Kombination der p-Orbitale der Sauerstoffatome charakterisiert. Ein durch diese Orbitalwechselwirkung vermittelter Reaktionsverlauf wird daher auch als σ^* -Pfad bezeichnet [21].

Orbitalbetrachtungen sind im Rahmen der DFT zwar nur mit Einschränkung gerechtfertigt, die Theorie der Fukui-Funktionen [234] lässt jedoch eine Übertragung der grundlegenden Konzepte der Grenzorbitaltheorie [235-239] auf die DFT zu. Dasjenige Grenzorbital, das die Reaktivität eines intramolekularen Prozesses am stärksten beeinflusst, ist danach in der Regel das HOMO. Im Fall von **TS23^S** und **TS23^L** zeigt das HOMO in der Tat eine Überlappung des antibindenden σ^* -Orbitals

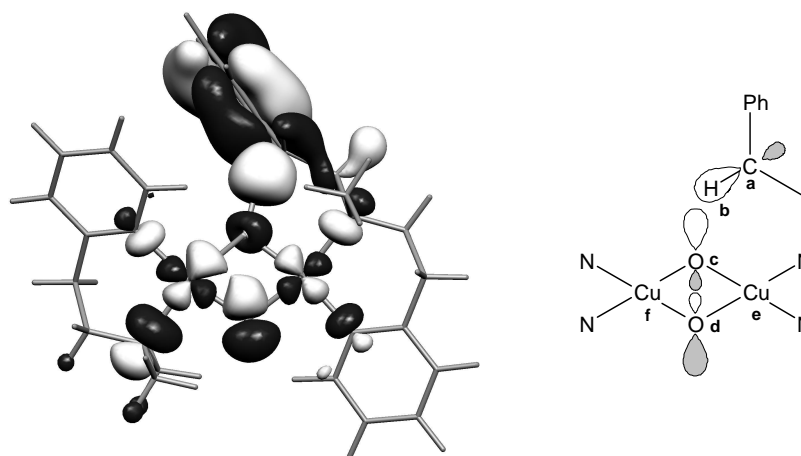


Abbildung 3.7: HOMO von TS23. Die schematische Darstellung (rechts) zeigt das σ^* -Orbitals des O_2 -Fragments und das σ -Orbital der C–H-Bindung.

des gebrochenen O_2 -Fragments mit dem bindenden σ -Orbital der C–H-Bindung (siehe Abbildung 3.7 auf Seite 97). Dies entspricht in einem intermolekularen Prozess – beispielweise zwischen Toluol und den aus passiven Liganden aufgebauten Modellsystemen $[Cu_2(Im1^{H,H})_2(\mu-O)_2]^{2+}$ bzw. $[Cu_2(^H Py1^{Me,Me})_2(\mu-O)_2]^{2+}$ – der Überlappung des HOMO des exogenen Substrats mit dem LUMO der Bis(μ -oxo)-Verbindung. Nach der störungstheoretischen Herleitung der Grenzorbitaltheorie sind drei Einflußfaktoren für die Reaktivität entscheidend: die sterische Wechselwirkung, die elektrostatische Wechselwirkung und die Orbitalwechselwirkung zwischen den an der Reaktion beteiligten Fragmenten. Überwiegt der Ladungsterm, so bezeichnet man die Reaktion als ladungskontrolliert; ist dagegen der Orbitalwechselwirkungsterm entscheidend, so spricht man von einer orbitalkontrollierten Reaktion. Interessant ist nun, dass beide Faktoren im vorliegenden Fall *gleichgerichtet* auf die Reaktion wirken: Das Grenzorbital zeigt eine konstruktive Überlappung zwischen Wasserstoff- und Sauerstoffatom. Ebenso kommt es zwischen diesen beiden Atomen aufgrund ihrer entgegengesetzten Partialladungen zu einer attraktiven Coulomb-Wechselwirkung.

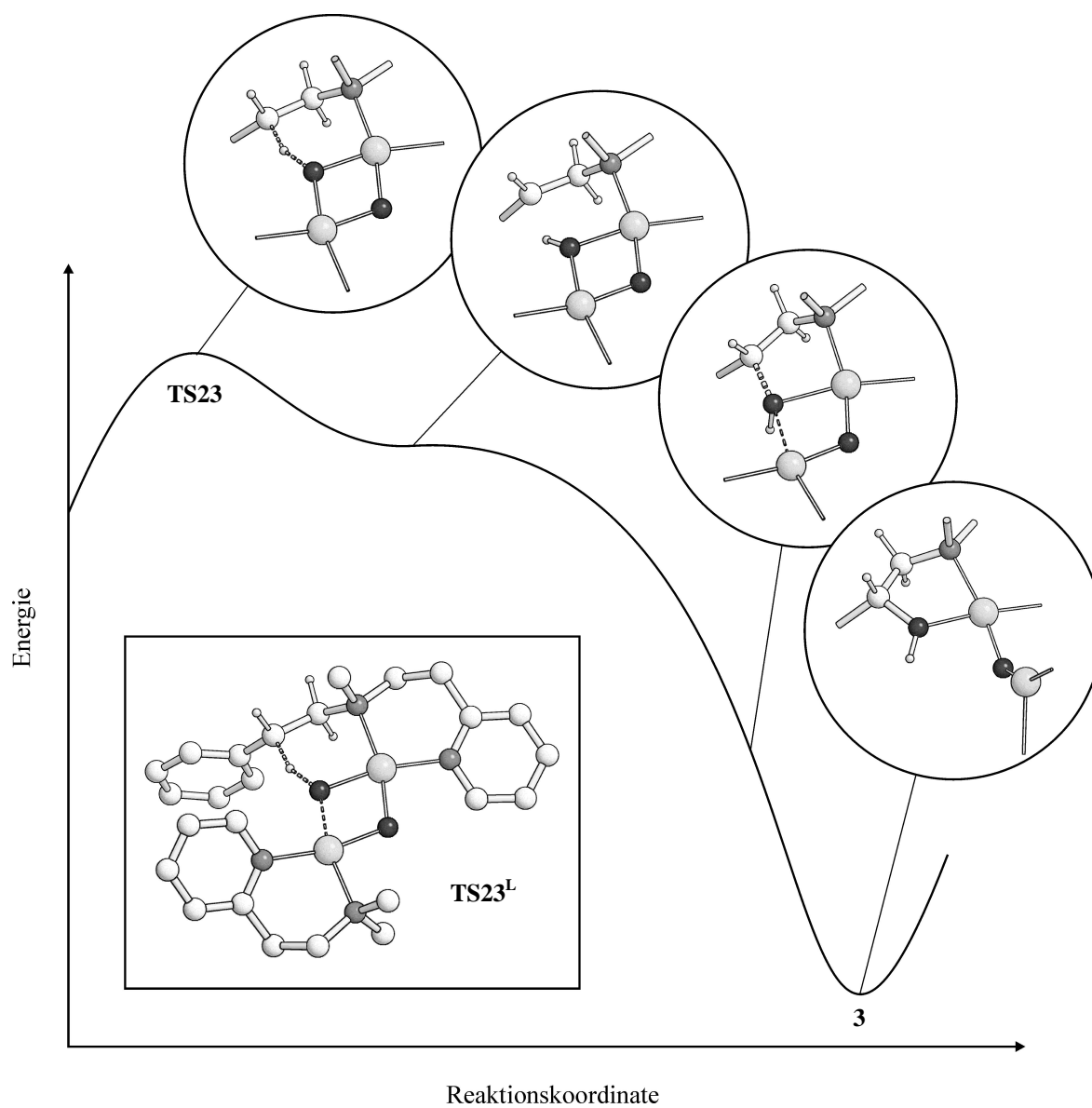


Abbildung 3.8: Schematische Darstellung des asynchronen konzertierten Mechanismus für den Schritt ausgehend von **TS23** bis zu **3**. Links unten ist **TS23^L** gezeigt.

Der Mechanismus der benzylichen Hydroxylierung weist eine weitere Besonderheit auf. Wie bereits erläutert, erfolgen der C–H-Bindungsbruch, die O–H- sowie die C–O-Bindungsbildung konzertiert. Diese Teilprozesse verlaufen allerdings nicht alle synchron. Für den Schritt **TS23** → **3** beobachtet man zwar die gleichzeitige Ausbildung der C–H-Bindung und Auflösung der O–H-Bindung in beiden Modellsystemen, die Bildung der C–O-Bindung findet aber erst statt, nachdem die anderen beiden Teilschritte bereits abgeschlossen sind. Die PES ist im Bereich der Struktur zwischen der Bildung der O–H-Bindung und der C–O-Bindung sehr flach (siehe Abbildung 3.8 auf Seite 98). Dennoch existiert in diesem Bereich kein lokales Minimum und somit kein $(\mu\text{-Hydroxo})(\mu\text{-oxo})$ -dikupfer(II,III)-Intermediat. Die Hydroxylierung verläuft demnach nach einem *asynchronen konzertierten* Mechanismus. Interessanterweise wird im Falle des Enzyms Cytochrom P450 ebenfalls ein asynchroner konzertierter Mechanismus für die Hydroxylierung aliphatischer C–H-Bindungen diskutiert [144-146]. Es ist dennoch nicht auszuschließen, dass ein Intermediat bei verwandten Reaktionen oder veränderten Reaktionsbedingungen entsteht, da bereits geringfügige stabilisierende Effekte ausreichen sollten, um ein lokales Minimum auf der PES zu erzeugen. Die Ausbildung eines lokalen Minimum in diesem flachen Bereich der PES wirkt sich allerdings nicht auf die beobachtete Kinetik aus, solange die Barriere der Folgereaktion gering bleibt.

Da der eingesetzte Disauerstoff und die entstehenden Cu(II)-Verbindungen paramagnetisch sind, sollte es im vollständigen Verlauf der Reaktion, beginnend mit der Bindung von O₂ an die Cu(I)-Verbindung bis schließlich zur Bildung der $(\mu\text{-Alkoxo})(\mu\text{-hydroxo})$ -Verbindung **5**, zu spinverbotenen Übergängen zwischen Singulett- und Triplett-Zustand kommen. Um abzuschätzen, ob ein möglicher *high-spin*-Zustand die Reaktivität* beeinflusst, wurden die wichtigsten energetischen Daten für den Singulett- und den Triplett-Zustand berechnet und in Tabelle 3.4 auf Seite 100

* Es sind insbesondere der geschwindigkeits- und der produktbestimmende Schritt der Reaktion zu betrachten.

Tabelle 3.4: Relative Energien der stationären Punkte des Modells **L** für den Singulett-Zustand und den Triplett-Zustand auf BS2-Niveau in kcal mol⁻¹ ohne Beiträge der Kernbewegung. Strukturen wurden auf BS1-Niveau im Singulett-Zustand optimiert.

Struktur	E(BS2) Singulett	E(BS2) Triplett	E(BS2) Singulett Aceton	E(BS2) Triplett Aceton
1^L	0.0	1.4	0.0	0.8
TS12^L	7.4	16.9	6.4	16.6
2^L	-2.9	14.6	-4.7	14.6
TS23^L	9.1	11.5	11.0	14.5
3^L	-37.3	-47.0	-34.8	-45.3
TS34^L	-29.6	-40.6	-27.3	-39.8
4^L	-47.4	-48.5	-46.6	-53.4
TS45^L	-44.1	-49.0	-43.8	-51.1
5^L	-53.9	-76.9	-48.7	-76.4

gegenübergestellt. Es handelt sich dabei um *single-point*-Energien auf BS2-Niveau der auf BS1-Niveau im Singulett-Zustand optimierten stationären Punkte. Den Rechnungen nach liegt die Triplett-PES im entscheidenden Bereich der Reaktion (zwischen der Peroxo-Spezies **1^L** und dem Übergangzustand für die Hydroxylierung **TS23^L**) oberhalb der Singulett-PES.

Der experimentelle Wert für die Energiedifferenz zwischen Triplett- und Singulett-Zustand beim *Oxy-Hc* beträgt mindestens 1.7 kcal mol⁻¹ (siehe auch Seite 13) [21]. Die berechneten Werte für die vertikale Anregungsenergie der verwandten Peroxo-Spezies **1^L** von 1.4 kcal mol⁻¹ bzw. 0.8 kcal mol⁻¹ stehen damit in Einklang. Bei Bis(μ -oxo)-dikupfer(III)-Verbindungen handelt es sich um diamagnetische Spezies. Im Experiment konnte daher bei **2** auch keine ESR-Aktivität festgestellt werden. Die berechneten Werte für die vertikalen Anregungsenergien von jeweils 14.6 kcal mol⁻¹ sprechen ebenfalls deutlich für einen *low-spin*-Grundzustand. Erst hinter **TS23^L**

kommt es zu einer Kurvenkreuzung der Singulett- und der Triplett-PES. Wie für Kupfer(II)-Verbindungen erwartet, sind der Benzylalkohol-Komplex 3^L und die folgenden stationären Punkte bis 5^L paramagnetisch. Für die Produktbildung wie auch die Reaktionskinetik ist das nicht von Bedeutung. Da das B3LYP-Funktional dazu neigt, die Stabilität von *high-spin*-Zuständen zu überschätzen [162], liegen die tatsächlichen Triplettzustände vermutlich höher als berechnet. Der Triplett-Zustand wird also weder bei der O–O-Bindungsisomerisierung noch bei der anschließenden Hydroxylierung eine Rolle spielen.

3.1.2.2 Substituenteneffekte auf die Reaktivität des Substrats

Die bisherige Diskussion hat gezeigt, dass der Hydroxylierungsschritt auf der Basis von Grenzoritalbetrachtungen als elektrophiler Angriff des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns an die benzyliche C-H-Bindung verstanden werden kann. Verfolgt man die Richtung der Elektronenwanderung bzw. der Ladungsverschiebung während des Redoxprozesses führt dies zur gleichen Interpretation des Mechanismus. Einen experimentellen Zugang zur Überprüfung dieser Annahme liefert die Untersuchung von elektronischen Substituenteneffekten auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Im vorliegenden Fall bieten sich dabei Substituenten am Benzolring des 2-Phenylethylrests in *para*-Position zur Alkylkette an (siehe Abbildung 3.1 auf Seite 82). Der Substituent kann so über seinen polaren Gesamteffekt einen elektronischen Einfluss auf das Reaktionszentrum ausüben. Ein sterischer Einfluss des Substituenten auf das Reaktionsgeschehen ist dabei gering. Handelt es sich bei der Hydroxylierung tatsächlich um einen elektrophilen Angriff, dann wird die Reaktion durch elektronenliefernde Substituenten beschleunigt und durch elektronenziehende verlangsamt.

Tabelle 3.5a: Relative Energien der auf BS1-Niveau optimierten Strukturen des undeuterten Modellsystems **L** für den Singulett-Zustand in kcal mol⁻¹ in Abhängigkeit vom Substituenten X am Benzolring in *para*-Position zum Alkylrest.

Struktur	Moden (BS1) [i cm ⁻¹]	E(BS1) [a]	ZPVE ^[b] (BS1)	$\Delta G^{[c]}$ -80 °C, 1 atm (BS1)	E(BS2) [d]	$\Delta E_{\text{Solvens}}^{[e]}$ (BS2)	G ^[f] -80 °C, 1 atm Aceton	$\Delta G^{\ddagger}(\rightarrow)^{[g]}$ -80 °C, 1 atm Aceton	$\Delta G^{\ddagger}(\leftarrow)^{[h]}$ -80 °C, 1 atm Aceton
<i>p</i> -OCH ₃	2 ^L		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-
	TS23 ^L	433	2.1	-3.0	-2.0	6.2	4.6	8.9	42.2
	3 ^L		-36.7	-0.1	-0.8	-36.3	3.7	-33.4	-
<i>p</i> -CH ₃	2 ^L		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-
	TS23 ^L	473	3.9	-3.5	-2.4	9.8	4.5	11.9	42.5
	3 ^L		-37.1	0.1	-0.1	-35.2	4.8	-30.6	-
<i>p</i> -C(CH ₃) ₃	2 ^L		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-
	TS23 ^L	454	3.3	-3.2	-2.1	9.2	5.1	12.1	43.2
	3 ^L		-37.4	0.0	-0.6	-35.7	5.1	-31.2	-
<i>p</i> -H	2 ^L		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-
	TS23 ^L	671	6.0	-3.8	-2.9	12.0	3.7	12.7	43.0
	3 ^L		-36.4	-0.1	-0.2	-34.4	4.3	-30.3	-

[a] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS1-Niveau.

[b] Energiekorrekturterm für die Berücksichtigung der Nullpunktsschwingung.

[c] Korrekturterm für die freie Enthalpie bei -80 °C und 1 atm.

[d] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS2-Niveau.

[e] Energiekorrekturterm für die Lösungsmittelleffekte.

[f] $\Delta G = E(\text{BS2}) + \Delta G(\text{BS1}) + \Delta E_{\text{Solvens}}(\text{BS2})$.

[g] freie Aktivierungsenthalpie der Hinreaktion über den gegebenen Übergangszustand.

[h] freie Aktivierungsenthalpie der Rückreaktion über den gegebenen Übergangszustand.

Tabelle 3.5b: Relative Energien der auf BS1-Niveau optimierten Strukturen des undeuterten Modellsystems **L** für den Singulett-Zustand in kcal mol⁻¹ in Abhängigkeit vom Substituenten X am Benzolring in *para*-Position zum Alkylrest.

Struktur	Moden (BS1) [i cm ⁻¹]	E(BS1) [a]	ZPVE ^[b] (BS1)	$\Delta G^{[c]}$ -80 °C, 1 atm (BS1)	E(BS2) [d]	$\Delta E_{\text{Solvens}}^{[e]}$ (BS2)	G ^[f] -80 °C, 1 atm Aceton	$\Delta G^{\ddagger}(\rightarrow)^{[g]}$ -80 °C, 1 atm Aceton	$\Delta G^{\ddagger}(\leftarrow)^{[h]}$ -80 °C, 1 atm Aceton
<i>p</i> -Cl	2 ^L		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-
	TS23 ^L	573	6.0	-3.8	-2.8	11.3	4.6	13.1	43.3
	3 ^L		-35.6	-0.1	-0.6	-33.9	4.3	-30.2	-
<i>p</i> -CO ₂ CH ₃	2 ^L		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-
	TS23 ^L	556	6.5	-4.1	-3.7	12.2	4.3	12.8	42.9
	3 ^L		-35.5	-0.2	-1.1	-33.7	4.6	-30.2	-
<i>p</i> -CF ₃	2 ^L		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-
	TS23 ^L	482	9.1	-4.1	-3.5	14.1	3.3	13.9	0.3
	3 ^L		8.5	-2.8	-2.7	11.5	4.8	13.6	-
<i>p</i> -NO ₂	2 ^L		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-
	TS23 ^L	588	9.8	-4.2	-3.1	15.2	2.6	14.7	-0.2
	3 ^L		9.3	-2.8	-2.2	13.4	3.6	14.9	-
	TS3'3 ^L	39	9.3	-2.9	-1.6	12.5	3.9	14.8	0.0
	3 ^L		-33.5	-0.2	-0.5	-32.0	3.5	-29.0	-

[a] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS1-Niveau.

[b] Energiekorrekturterm für die Berücksichtigung der Nullpunktsschwingung.

[c] Korrekturterm für die freie Enthalpie bei -80 °C und 1 atm.

[d] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS2-Niveau.

[e] Energiekorrekturterm für die Lösungsmittelleffekte.

[f] $\Delta G = E(\text{BS2}) + \Delta G(\text{BS1}) + \Delta E_{\text{Solvens}}(\text{BS2})$.

[g] freie Aktivierungsenthalpie der Hinreaktion über den gegebenen Übergangszustand.

[h] freie Aktivierungsenthalpie der Rückreaktion über den gegebenen Übergangszustand.

In der Tat beobachteten Itoh et al. eine Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit je elektronenziehender der Substituent X^* war. Wenn der berechnete Mechanismus tatsächlich auf das Realsystem übertragbar ist, so müssen die berechneten Reaktionsbarrieren mit der Variation der Substituenten dem experimentellen Trend folgen. In Tabelle 3.5 auf Seite 102 und 103 sind die wichtigsten energetischen Daten des Modellsystems **L** für unterschiedliche *para*-Substituenten zusammengefasst. Es zeigt sich, dass die freie Aktivierungsenthalpie im Fall der von Itoh verwendeten Substituenten mit ihrem elektronenziehenden Charakter abnimmt. Die Rechnungen stehen also in Einklang mit dem Experiment.

Reaktionen, die dem elektronischen Einfluss von substituierten Phenylresten unterliegen, weisen häufig lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen auf und bieten somit die Möglichkeit, den Einfluss der Substituenten auf die Geschwindigkeits- oder Gleichgewichtskonstanten quantitativ zu erfassen. Tatsächlich fanden Itoh et al. eine lineare Korrelation ($r = -0.99$) bei einer Hammett-Auftragung von $\lg(k_X/k_H)$ in Abhängigkeit von der Substituentenkonstante σ^+ [221] und erhielten einen Wert für die Reaktionskonstante ρ von -1.48 . Die berechneten Werte für die freie Aktivierungsenthalpie des Hydroxylierungsschritts und für $\lg(k_X/k_H)$ in Abhängigkeit von σ^+ bzw. σ_p sind in Tabelle 3.6 auf Seite 105 zusammengefasst. Man sieht deutlich, dass die Reaktionsbarrieren mit Ausnahme von *p*-CO₂CH₃-substituierten mit steigenden Substituentenkonstanten[†] zunehmen. Die Hammett-Auftragung von $\lg(k_X/k_H)$ über σ^+ ergibt eine Reaktionskonstante von -3.4 ($r = -0.92$) (siehe Abbildung 3.9 auf Seite 106). Eine Vernachlässigung von Solvenseffekten in den Rechnungen führt zu einer Reaktionskonstante von -4.7 ($r = -0.94$) und damit zu einer größeren Abweichung vom Experiment. Dies macht deutlich, dass die Berücksichtigung des Lösungsmittels die Ergebnisse entscheidend beeinflusst.

* $X = \text{OCH}_3, \text{CH}_3, \text{H}, \text{Cl}, \text{NO}_2$.

† Dabei ist zu beachten, dass sich die Reihenfolge der Substituenten, je nachdem, ob σ^+ oder σ_p betrachtet wird, unterscheiden kann. In Tabelle 3.6 kommt es daher zu einer Vertauschung von Methyl- und *t*-Butyl-Substituent beim Übergang von σ^+ zu σ_p .

Tabelle 3.6: Freie Aktivierungsenthalpien für den Hydroxylierungsschritt und die damit verknüpften Geschwindigkeitskonstanten für auf BS1-Niveau optimierte Strukturen bei -80 °C und 1 atm für die Gasphase und unter Berücksichtigung des Lösungsmittels Aceton in Abhängigkeit von den Substituentenkonstanten nach Hansch et al. [221]. (Werte ergeben sich aus Tabelle 3.5 auf den Seiten 102 und 103).

Substituent X	σ^+	σ_p	Gasphase		Aceton	
			$\Delta G^\ddagger(\rightarrow)$	$\lg(k_X/k_H)$	$\Delta G^\ddagger(\rightarrow)$	$\lg(k_X/k_H)$
<i>p</i> -OCH ₃	-0.78	-0.27	4.2	5.4	8.9	4.4
<i>p</i> -CH ₃	-0.31	-0.17	7.4	1.8	11.9	0.9
<i>p</i> -C(CH ₃) ₃	-0.26	-0.20	7.0	2.3	12.1	0.8
<i>p</i> -H	0.00	0.00	9.0	0.0	12.7	0.0
<i>p</i> -Cl	0.11	0.23	8.5	0.6	13.1	-0.4
<i>p</i> -CO ₂ CH ₃	0.49	0.45	8.4	0.7	12.8	0.0
<i>p</i> -CF ₃	0.61	0.54	10.5	-1.7	13.9	-1.3
<i>p</i> -NO ₂	0.79	0.78	12.1	-3.5	14.7	-2.2

Ignoriert man zwei „Ausreißer“^{*} erhält man eine bessere Übereinstimmung mit dem Experiment (siehe Abbildung 3.9 auf Seite 106). Die Reaktionskonstante sinkt nun auf -2.6 ($r = -0.99$). Eine Erklärung für das Ausscheren der beiden Punkte ist allerdings nicht offensichtlich. Die Berücksichtigung von Tunneleffekten nach der Methode von Skodje und Truhlar [217] führt zu keiner nennenswerten Änderung der Reaktionskonstanten[†]. Eine Strukturoptimierung der stationären Punkte auf BS2-Niveau unter Berücksichtigung von Solvenseffekten verbessert das Ergebnis. Die Reaktionskonstante beträgt nun 2.2 ($r = -0.95$) (siehe Tabelle 3.7 auf Seite 107 und Abbildung 3.10 auf Seite 108). Die Berücksichtigung von Tunneleffekten führt auch hier nur zu geringen

^{*} X = OCH₃, CO₂CH₃.

[†] -2.6 ($r = -0.99$) für alle Substituenten ohne die „Ausreißer“ X = OCH₃, CO₂CH₃. Betrachtet man die Hydroxylierung für X = CF₃, NO₂ als *endergonischen* Schritt (s.u.) führt dies zu negativen und somit unphysikalischen Transmissionskoeffizienten. Werden aus diesem Grund nur noch die Fälle X = CH₃, C(CH₃)₃, H und Cl betrachten, so gilt $\rho = -2.2$ ($r = -0.996$).

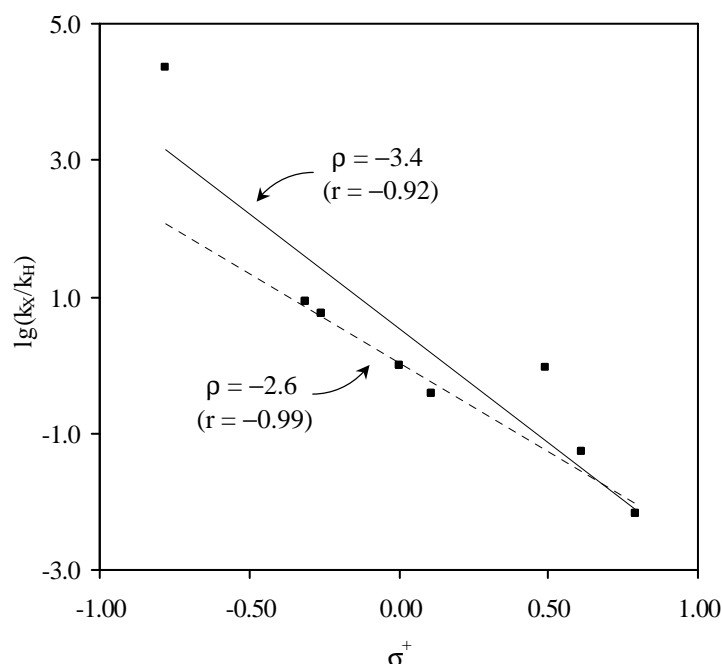


Abbildung 3.9: Hammett-Auftragung der kinetischen Daten für den Hydroxylierungsschritt $2^L \rightarrow \text{TS}23^L / \text{TS}23'^L$ auf der Basis der Werte aus Tabelle 3.6 auf Seite 105. Durchgezogene Linie für $X = \text{OCH}_3, \text{CH}_3, \text{C}(\text{CH}_3)_3, \text{H}, \text{Cl}, \text{CO}_2\text{CH}_3, \text{CF}_3, \text{NO}_2$. Gestrichelte Linie wie oben aber ohne OCH_3 und CO_2CH_3 .

Veränderungen der Reaktionskonstanten*. Eine größere Abweichung einzelner Punkte von der Ausgleichsgeraden ist in der Hammett-Auftragung nicht mehr zu beobachten.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass der Betrag der Reaktionskonstanten sehr empfindlich auf das Niveau der quantenchemischen Behandlung des Systems reagiert. Allerdings ist die Reaktionskonstante durchweg negativ. Dies sollte mit einer Zunahme an positiver bzw. Abnahme an negativer Ladung am Reaktionszentrum, dem benzyliischen Kohlenstoffatom, beim Übergang vom Bis(μ -oxo)-Komplex zum Übergangszustand verknüpft sein. Wie man Tabelle 3.8 auf Seite 109 entnehmen kann, ist das in der Tat der Fall. Die negative Partiaalladung am Kohlenstoffatom ab und die positive Partiaalladung am Wasserstoffatom zu. Wie man aufgrund der

* -2.0 ($r = -0.93$) für alle Substituenten. Vernachlässigt man wieder $X = \text{CF}_3, \text{NO}_2$, so erhält man: $\rho = -1.6$ ($r = -0.84$).

Tabelle 3.7: Energien für den Hydroxylierungsschritt und die damit verknüpften Geschwindigkeitskonstanten für auf BS2/COSMO-Niveau optimierte Strukturen bei -80 °C und 1 atm für die Gasphase und unter Berücksichtigung des Lösungsmittels Aceton in Abhängigkeit von den Substituentenkonstanten nach Hansch et al. [221].

Substituent X	σ^+	σ_p	ΔE^\ddagger [a] Aceton (BS2)	ZPVE [b] (BS1)	ΔG [b] -80 °C , 1 atm (BS1)	$\Delta G^\ddagger(\rightarrow)$ [c] -80 °C , 1 atm , Aceton	$\lg(k_X/k_H)$ -80 °C , 1 atm , Aceton
<i>p</i> -OCH ₃	-0.78	-0.27	13.4	-3.0	-2.0	11.4	2.3
<i>p</i> -CH ₃	-0.31	-0.17	15.1	-3.5	-2.4	12.8	0.7
<i>p</i> -C(CH ₃) ₃	-0.26	-0.20	15.4	-3.2	-2.1	13.3	0.2
<i>p</i> -H	0.00	0.00	16.4	-3.8	-2.9	13.4	0.0
<i>p</i> -Cl	0.11	0.23	16.6	-3.8	-2.8	13.7	-0.4
<i>p</i> -CO ₂ CH ₃	0.49	0.45	17.4	-4.1	-3.7	13.6	-0.2
<i>p</i> -CF ₃	0.61	0.54	18.0	-4.1	-3.5	14.5	-1.2
<i>p</i> -NO ₂	0.79	0.78	18.0	-4.2	-3.1	15.0	-1.7

[a] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS2-Niveau unter Berücksichtigung von Solvenseffekten der auf (BS2,COSMO)-Niveau optimierten Struktur.

[b] Korrekturterm für die Nullpunktsschwingungsenergie auf BS1-Niveau und BS1-Struktur (aus Tabelle 3.5 auf den Seiten 102 und 103).

[c] Korrekturterm für die freie Enthalpie bei -80 °C und 1 atm auf BS1-Niveau und BS1-Struktur (aus Tabelle 3.5 auf den Seiten 102 und 103).

[d] freie Aktivierungsenthalpie der Hinreaktion: $\Delta G^\ddagger = \Delta E(\text{BS2,Aceton})^\ddagger + \Delta G(\text{BS1})$.

Elektronenwanderung bei der Redoxreaktion erwarten würde, findet eine Verschiebung von negativer Ladung von der C–H-Gruppe zum $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern statt. Es besteht zudem eine Korrelation zwischen der Aktivierungsenergie und den Strukturänderungen beim Übergang vom Minimum zum Übergangszustand. Es zeigt sich, dass sich der Übergangszustand mit Zunahme der Barriere strukturell immer stärker von **2** entfernt. Je höher die Aktivierungsenergie ist, desto stärker ist die C–H-Bindung im Übergangszustand gedehnt und der O–H-Abstand verkürzt.

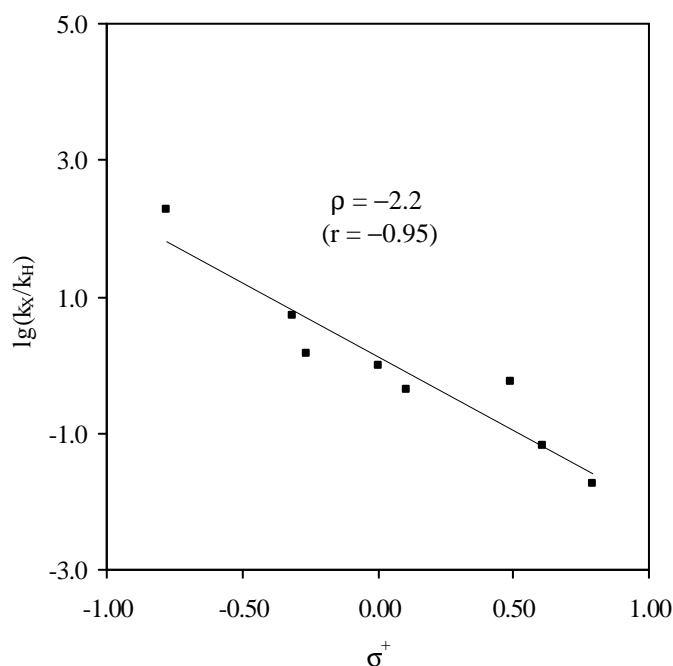


Abbildung 3.10: Hammett-Auftragung der kinetischen Daten für den Hydroxylierungsschritt $2^L \rightarrow \text{TS}23^L / \text{TS}23'^L$ auf der Basis der Werte aus Tabelle 3.7 für $X = \text{OCH}_3, \text{CH}_3, \text{C}(\text{CH}_3)_3, \text{H}, \text{Cl}, \text{CO}_2\text{CH}_3, \text{CF}_3, \text{NO}_2$.

Vom Übergangszustand ausgehende IRC-Rechnungen* ergaben für die meisten Substituenten einen Reaktionsverlauf wie er bereits beim unsubstituierten Modell **L** ($X = \text{H}$) gefunden wurde: C–H-Bindungsbruch, O–H-Bindungsbildung und *rebound*-Schritt, also die Bildung des Alkohols, verlaufen in einem Schritt. Ausnahmen ergeben sich bei den stark elektronenziehenden Substituenten $X = \text{CF}_3, \text{NO}_2$. Hier existiert ein Minimum (**3'**) auf der PES vor dem *rebound*-Schritt.

Beim unsubstituierten Modellsystem wurde bereits festgestellt, dass die PES in diesem Bereich sehr flach ist und daher schon geringfügig stabilisierende Einflüsse zur Ausbildung eines lokalen Minimums führen können. Das ist hier der Fall.

* Im Anschluss an die IRC-Rechnungen wurden die Strukturen noch nachoptimiert.

Tabelle 3.8: Relevante Kernabstände (Å) und NPA-Ladungen der wichtigsten Atome auf BS1- Niveau. Bezeichnungen der Atome siehe Abbildung 3.2 auf Seite 84 und Abbildung 3.7 auf Seite 107.

Struktur	Kernabstände		NPA-Ladungen								
	C _a -H _b	O _c -H _b	C _a	H _b	O _c	O _d	Cu _e	Cu _f	C _a H _b	Cu ₂ O ₂	
<i>p</i> -OCH ₃	2 ^L	1.101	2.130	-0.45	0.25	-0.89	-0.89	1.29	1.29	-0.20	0.81
	TS23 ^L	1.237	1.351	-0.39	0.33	-0.91	-0.92	1.27	1.24	-0.05	0.69
	3 ^L	2.131	0.978	0.12	0.55	-0.86	-1.09	1.23	1.06	0.67	0.33
<i>p</i> -CH ₃	2 ^L	1.097	2.561	-0.44	0.23	-0.87	-0.87	1.31	1.31	-0.22	0.87
	TS23 ^L	1.263	1.299	-0.36	0.35	-0.91	-0.91	1.28	1.24	-0.02	0.69
	3 ^L	2.124	0.978	0.13	0.55	-0.86	-1.09	1.23	1.07	0.68	0.34
<i>p</i> -C(CH ₃) ₃	2 ^L	1.097	2.520	-0.45	0.23	-0.88	-0.88	1.31	1.30	-0.22	0.86
	TS23 ^L	1.256	1.312	-0.37	0.34	-0.91	-0.91	1.27	1.24	-0.02	0.69
	3 ^L	2.125	0.978	0.13	0.55	-0.86	-1.09	1.23	1.06	0.68	0.34
<i>p</i> -H	2 ^L	1.096	2.554	-0.44	0.23	-0.87	-0.87	1.31	1.31	-0.22	0.87
	TS23 ^L	1.290	1.256	-0.34	0.36	-0.92	-0.91	1.28	1.25	0.02	0.69
	3 ^L	2.124	0.978	0.13	0.55	-0.86	-1.09	1.23	1.07	0.68	0.35
<i>p</i> -Cl	2 ^L	1.962	2.543	-0.44	0.23	-0.87	-0.87	1.31	1.31	-0.21	0.87
	TS23 ^L	1.302	1.243	-0.34	0.36	-0.93	-0.91	1.27	1.24	0.02	0.68
	3 ^L	2.123	0.978	0.13	0.55	-0.86	-1.09	1.23	1.07	0.68	0.35
<i>p</i> -COOCH ₃	2 ^L	1.097	2.622	-0.44	0.22	-0.87	-0.87	1.31	1.31	-0.22	0.87
	TS23 ^L	1.300	1.242	-0.34	0.36	-0.92	-0.91	1.28	1.25	0.02	0.69
	3 ^L	2.122	0.978	0.13	0.55	-0.86	-1.09	1.23	1.07	0.68	0.35
<i>p</i> -CF ₃	2 ^L	1.096	2.511	-0.45	0.23	-0.88	-0.87	1.31	1.31	-0.22	0.87
	TS23 ^L	1.363	1.177	-0.31	0.39	-0.95	-0.91	1.28	1.25	0.08	0.66
	3 ^L	1.782	1.021	-0.17	0.47	-1.05	-0.94	1.24	1.22	0.30	0.47
<i>p</i> -NO ₂	2 ^L	1.096	2.486	-0.45	0.23	-0.88	-0.87	1.31	1.31	-0.21	0.87
	TS23 ^L	1.377	1.166	-0.30	0.39	-0.95	-0.91	1.28	1.25	0.09	0.66
	3 ^L	1.709	1.032	-0.19	0.46	-1.04	-0.94	1.25	1.22	0.27	0.50
	TS3 ³	1.932	1.006	-0.14	0.48	-1.06	-0.95	1.24	1.21	0.35	0.44
	3 ^L	0.978	2.718	0.13	0.55	-0.86	-1.09	1.23	1.08	0.68	0.36

Obwohl es sich bei der Reaktion um einen elektrophilen Angriff an die C–H-Bindung handelt und aus dieser Bindung negative Ladung abfließt, ist das Kohlenstoffatom während des C–H-Bindungsbruchs und der O–H-Bindungsbildung partiell negativ geladen (siehe Tabelle 3.8 auf Seite 109). Erst bei der Bildung der C–O-Bindung kommt es zu einer Ladungsumkehr. Offenbar kann die Partialladung durch stark elektronenziehende Substituenten ausreichend stabilisiert werden, sodass die Weiterreaktion über eine Barriere verläuft ($\mathbf{3}' \rightarrow \mathbf{TS3'3} \rightarrow \mathbf{3}$). Der wesentliche strukturelle Unterschied zwischen $\mathbf{3}'$ und $\mathbf{TS3'3}$ liegt im C_a – H_b -Abstand, dieser vergrößert sich im Verlauf der Reaktion von 1.709 Å auf 1.933 Å (siehe Tabelle 3.8 auf Seite 109). Da die C_a – H_b -Bindung allerdings bereits gebrochen ist, sind damit keine großen Energieänderungen verknüpft. Die Übergangsmode ist entsprechend klein ($i39 \text{ cm}^{-1}$) und zeigt nur eine Bewegung des H-Atoms aus der C_a – H_b – O_c -Ebene. Sie beschreibt die Drehung der μ -Hydroxo-Gruppe die schließlich zur C–O-Verknüpfung führt. Die Strukturen $\mathbf{3}'$ und $\mathbf{TS3'3}$ existieren zwar als stationäre Punkte auf der PES, allerdings werden dabei nur die elektronischen Beiträge zur Gesamtenergie und die elektrostatische Wechselwirkung zwischen den Kernen berücksichtigt. Tatsächlich muss aber noch der Beitrag der Kernbewegung zur Gesamtenergie des Systems betrachtet werden. Dies kann nun aber dazu führen, dass bei einer sehr flachen PES die Minima energetisch auf gleicher Höhe oder oberhalb der folgenden Übergangszustände liegen. Diese Strukturen stellen dann *keine* stationären Punkte auf einer Hyperfläche der ZPVE-korrigierten Energie oder der freien Enthalpie dar. In Tabelle 3.5b auf Seite 103 sind die energetischen Daten für den *p*-NO₂-substituierten Liganden zusammengefasst. Es wird deutlich, dass der hier skizzierte Fall tatsächlich eintritt. Der Energieunterschied zwischen $\mathbf{TS3'3}$ und $\mathbf{3}'$ auf der PES ist mit $0.02 \text{ kcal mol}^{-1}$ praktisch nicht existent. Die Reaktion verläuft also weiterhin nach einem asynchronen konzertierten Mechanismus ($\mathbf{2} \rightarrow \mathbf{TS23} \rightarrow \mathbf{3}$) anstelle eines zweistufigen Mechanismus ($\mathbf{2} \rightarrow \mathbf{TS23'} \rightarrow \mathbf{3}' \rightarrow \mathbf{TS3'3} \rightarrow \mathbf{3}$).

3.1.2.3 Substituenteneffekte auf die Reaktivität des Reagenzes

Nachdem nun klar ist, wie die elektronischen Eigenschaften des (endogenen) Substrats auf dessen Reaktivität wirken, ist mit Ausblick auf ein rationales Katalysatordesign natürlich interessant, wie sich die Reaktivität des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns, also des (endogenen) Reagenzes, durch eine gezielte Wahl des Liganden beeinflussen lässt. Zur theoretischen Untersuchung dieser Frage wurden Liganden gewählt, die sich von denen in Abschnitt 3.1.2.1 verwendeten durch einen Substituenten X^* in *para*-Position zum Pyridyl-N-Atom unterscheiden (siehe Abbildung 3.11). Der aktive Ligand ist hierbei ${}^{\text{H}}\text{Py}1(\text{X})^{\text{Me,Phc}}$ und der passive Ligand ${}^{\text{H}}\text{Py}1(\text{X})^{\text{Me,Me}}$. Es ist davon auszugehen, dass die Substituenten keinen Einfluss auf die sterische Wechselwirkung zwischen den Liganden haben, aber durch ihren polaren Gesamteffekt elektronisch stark auf die Pyridyl-N-Donoratome des Liganden, und so auf den $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern, wirken.

Der Reaktionsverlauf des nitrierten Systems entspricht dem des bereits in Abschnitt 3.1.2.1 behandelten unsubstituierten Modells **L** ($\text{X} = \text{H}$). Ausgehend von der Peroxo-Spezies **1** findet also zunächst ein O–O-Bindungsbruch statt. Dies führt zur reaktiven Bis(μ -oxo)-Verbindung **2**.

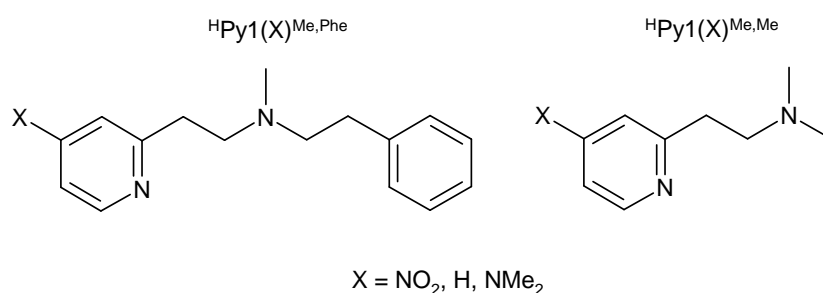


Abbildung 3.11: Aktive (links) und passive (rechts) Liganden zur Untersuchung elektronischer Einflüsse auf die Reaktivität des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns.

* $\text{X} = \text{NO}_2, \text{H}, \text{NMe}_2$.

Tabelle 3.9: Relative Energien des Modellsystems **L** für den Singulett-Zustand in kcal mol⁻¹ in Abhängigkeit vom Substituenten X am Pyridylrest in *para*-Position zum Pyridyl-N-Atom.

Struktur	Moden (BS1) [i cm ⁻¹]	E(BS1) ^[a]	ZPVE ^[b] (BS1)	$\Delta G^{[c]}$ -80 °C, 1 atm (BS1)	E(BS2) ^[d]	$\Delta E_{\text{Solvens}}$ ^[e] (BS2)	G ^[f] -80 °C, 1 atm Aceton	$\Delta G^{\ddagger}(\rightarrow)$ ^[g] -80 °C, 1 atm Aceton	$\Delta G^{\ddagger}(\leftarrow)$ ^[h] -80 °C, 1 atm Aceton
1^L	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-
<i>p</i> -NO ₂ TS12 ^L	236	7.1	0.1	1.1	8.5	-0.4	9.1	9.1	10.0
2^L	-	2.5	1.4	2.6	-1.5	-1.9	-0.8	-	-
TS23 ^L	504	5.9	-1.9	0.2	7.9	2.7	10.7	11.6	44.2
3^L	-	-36.8	1.6	2.5	-38.6	2.7	-33.4	-	-
1^L	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-
<i>p</i> -H TS12 ^L	242	6.7	0.2	1.0	7.4	-1.0	7.4	7.4	9.7
2^L	-	1.4	1.5	2.4	-2.9	-1.8	-2.3	-	-
TS23 ^L	671	7.4	-2.3	-0.5	9.1	1.9	10.5	12.7	43.0
3^L	-	-35.0	1.4	2.3	-37.3	2.4	-32.6	-	-
1^L	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-
<i>p</i> -N(CH ₃) ₂ TS12 ^L	249	6.2	0.1	0.9	6.8	-0.9	6.8	6.8	10.3
2^L	-	-0.3	1.6	2.9	-4.6	-1.8	-3.5	-	-
TS23 ^L	649	8.8	-2.6	-0.5	10.2	0.8	10.5	14.0	1.0
3^L	-	7.9	-1.3	0.4	7.8	1.4	9.5	-	-
TS3'3 ^L	47	7.9	-1.6	0.6	7.3	1.4	9.3	-0.2	41.3
3^L	-	-32.7	1.4	2.2	-35.2	1.1	-31.9	-	-

[a] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS1-Niveau.

[b] Energiekorrekturterm für die Berücksichtigung der Nullpunktsschwingung.

[c] Korrekturterm für die freie Enthalpie bei -80 °C und 1 atm.

[d] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS2-Niveau.

[e] Energiekorrekturterm für die Lösungsmittelleffekte.

[f] $\Delta G = E(\text{BS2}) + \Delta G(\text{BS1}) + \Delta E_{\text{Solvens}}(\text{BS2})$.

[g] freie Aktivierungsenthalpie der Hinreaktion.

[h] freie Aktivierungsenthalpie der Rückreaktion.

Die Hydroxylierung verläuft nun ausgehend von **2** in einem asynchronen konzertierten Schritt ohne Zwischenstufen zum Benzylalkohol-Komplex **3**. Im Fall des aminierten Liganden existiert dagegen ein lokales Minimum (**3'**) zwischen **2** und **3**, ganz so wie es in Abschnitt 3.1.2.2 beim Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Me,Phe}(\text{NO}_2)}$ beobachtet wurde. Wie dort, führt allerdings auch hier die Berücksichtigung des Beitrags der Kernbewegung zur Energie zu einem Verschwinden der Barriere, sodass also für $\text{X} = \text{NMe}_2$ ebenfalls von einem asynchronen konzertierten Mechanismus ausgegangen werden kann (s. Tabelle 3.9 auf Seite 112).

Beim Übergang von der Peroxo- zur Bis(μ -oxo)-Struktur findet eine Änderung der Oxidationsstufen der Sauerstoffatome von $-I$ auf $-II$ und der Kupferatome von $+II$ auf $+III$. Dies äußert sich in einer entsprechenden Änderung der Partiaalladungen der Atome des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns (siehe Tabelle 3.10 auf Seite 114). Mit zunehmender Donorfähigkeit* des Substituenten werden nun höhere Oxidationsstufen des Kupfers bevorzugt, die Bis(μ -oxo)-Struktur **2** wird also gegenüber der Peroxo-Struktur **1** stabilisiert. Experimentelle Untersuchungen zum Einfluß der Substituenten X^\dagger eines verwandten dreizähligen Liganden $\text{Py2}(\text{X})^{\text{Me}}$ auf das Bis(μ -oxo)/ μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Gleichgewicht bestätigen diesen Trend. Dort konnte ebenfalls eine bevorzugte Bildung der Bis(μ -oxo)- gegenüber der μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Struktur mit zunehmender Donorstärke ‡ des Substituenten festgestellt werden [112] (siehe auch S. 32).

Auf der Grundlage des Bell-Evans-Polanyi-Prinzips [240, 241] ist zu erwarten, dass die Verschiebung des Gleichgewichts mit einer Absenkung der Barriere für die Isomerisierung einhergeht. Dies ist in der Tat auch der Fall. Nach dem Hammond-Postulat [242] sollte der Übergangszustand strukturell umso näher an der Peroxo-Form liegen, je bevorzugter die Bis(μ -oxo)-Form ist.

* $\text{NO}_2 < \text{H} < \text{NMe}_2$.

† $\text{X} = \text{H}, \text{OMe}, \text{NMe}_2$.

‡ $\text{H} < \text{OMe} < \text{NMe}_2$.

Tabelle 3.10: NPA-Ladungen des Modellsystems **L** in Abhängigkeit vom Substituenten **X** am Pyridylrest in *para*-Position zum Pyridyl-N-Atom. C_a , H_b , O_c sind die an der Hydroxylierung direkt beteiligten Atome, O_d bezeichnet das am Hydroxylierungsschritt nicht beteiligte Sauerstoffatom. Cu_e ist das am aktiven Liganden gebundene Kupferatom und Cu_f das am passiven Liganden gebundene Kupferatom (siehe auch Abbildung 3.2 auf Seite 84).

Struktur	C_a	H_b	O_c	O_d	Cu_e	Cu_f	C_aH_b	Cu_2O_2	
<i>p</i> -NO ₂	1^L	-0.45	0.22	-0.54	-0.54	1.17	1.16	-0.22	1.25
	TS12^L	-0.44	0.23	-0.70	-0.70	1.25	1.24	-0.21	1.09
	2^L	-0.45	0.23	-0.87	-0.87	1.31	1.31	-0.21	0.88
	TS23^L	-0.36	0.34	-0.90	-0.90	1.28	1.25	-0.02	0.72
	3^L	0.13	0.55	-0.86	-1.09	1.24	1.07	-	-
<i>p</i> -H	1^L	-0.45	0.23	-0.54	-0.54	1.16	1.16	-0.22	1.25
	TS12^L	-0.45	0.23	-0.69	-0.69	1.25	1.24	-0.21	1.10
	2^L	-0.44	0.23	-0.87	-0.87	1.31	1.31	-0.22	0.87
	TS23^L	-0.34	0.36	-0.92	-0.91	1.28	1.25	0.02	0.69
	3^L	0.13	0.55	-0.86	-1.09	1.23	1.07	-	-
<i>p</i> -N(CH ₃) ₂	1^L	-0.45	0.23	-0.55	-0.54	1.16	1.16	-0.22	1.24
	TS12^L	-0.45	0.23	-0.69	-0.68	1.24	1.24	-0.21	1.11
	2^L	-0.45	0.23	-0.88	-0.88	1.31	1.31	-0.21	0.86
	TS23^L	-0.32	0.38	-0.95	-0.92	1.28	1.24	0.07	0.65
	3^L	-0.17	0.47	-1.05	-0.96	1.24	1.21	-	-
	TS3'3	-0.15	0.48	-1.06	-0.96	1.23	1.20	-	-
3^L	0.13	0.55	-0.86	-1.09	1.23	1.07	-	-	

Auch dies bestätigt sich, wenn der Abstand zwischen den Sauerstoffatomen des $[Cu_2O_2]^{2+}$ -Kerns als Strukturkriterium gewählt wird. Er nimmt mit zunehmender Donorfähigkeit des Liganden im **TS12** leicht ab, und bei **1** und **2** etwas zu (siehe Tabelle 3.11 auf Seite 115).

Tabelle 3.11: Relevante Kernabstände (Å) ausgewählter stationärer Punkte auf der PES des Modellsystems **L** in Abhängigkeit vom Substituenten X am Pyridylrest in *para*-Position zum Pyridyl-N-Atom. C_a, H_b und O_c sind die an der Hydroxylierung direkt beteiligten Atome, O_d bezeichnet das am Hydroxylierungsschritt nicht beteiligte Sauerstoffatom (siehe auch Abbildung 3.2 auf Seite 84).

Struktur	C _a -H _b	H _b -O _c	O _c -O _d	Cu _e -Cu _f
1^L	1.098	2.376	1.520	3.663
<i>p</i> -NO ₂	TS12^L	1.105	2.041	3.298
	2^L	1.096	2.460	2.936
	TS23^L	1.254	1.313	3.024
<i>p</i> -H	1^L	1.098	2.405	3.657
	TS12^L	1.098	2.307	3.295
	2^L	1.096	2.554	2.923
	TS23^L	1.290	1.256	3.019
<i>p</i> -N(CH ₃) ₂	1^L	1.097	2.373	3.652
	TS12^L	1.097	2.345	3.306
	2^L	1.095	2.478	2.914
	TS23'^L	1.359	1.181	3.008

Bei der Hydroxylierung ist ein ganz anderer Trend zu beobachten als bei der Isomerisierung des [Cu₂O₂]²⁺-Kerns. Hier nimmt die Barriere mit zunehmender Akzeptorfähigkeit des Substituenten ab und nicht zu. Wie bereits in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurde, lässt sich die Reaktion als elektrophiler Angriff an die C-H-Bindung verstehen. Liganden, die die Elektrophilie des [Cu₂O₂]²⁺-Kerns erhöhen, sollten daher die Barriere senken.

Für die Substituenteneffekte auf das endogene *Substrat* konnten lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen beobachtet werden. Es stellt sich daher die Frage, ob dies auch bei den Substituenteneffekten auf das endogene *Reagenz* der Fall ist. In Tabelle 3.12

Tabelle 3.12: Freie Aktivierungsenthalpien für den Hydroxylierungsschritt und die damit verknüpften Geschwindigkeitskonstanten bei -80 °C und 1 atm für die Gasphase und unter Berücksichtigung des Lösungsmittels Aceton in Abhängigkeit von den Substituentenkonstanten nach Hansch et al. [221] (Die Werte ergeben sich aus Tabelle 3.9 auf Seite 112).

Substituent X	σ_p	Gasphase		Aceton	
		$\Delta G^\ddagger(\rightarrow)$	$\lg(k_X/k_H)$	$\Delta G^\ddagger(\rightarrow)$	$\lg(k_X/k_H)$
<i>p</i> -NO ₂	0.78	7.0	2.3	11.6	1.3
<i>p</i> -H	0.00	9.0	0.0	12.7	0.0
<i>p</i> -N(CH ₃) ₂	-0.83	11.4	-2.7	14.0	-1.5

auf Seite 116 sind die für eine Hammett-Auftragung erforderlichen Daten zusammengefasst.

Bei der Wahl der geeigneten Substituentenkonstanten wurde berücksichtigt, dass die Substituenten zwar innerhalb des Rings über konjugative Effekte auf das Pyridyl-N-Atom wirken, der Ligand aber ein klassischer σ -Donor ist. Die Substituenteneffekte werden also über σ -Donorbindungen auf den $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern übertragen. Daher wurden σ_p -Werte und nicht, wie bei der Untersuchung der Substituenteneffekte auf das Substrat, σ^+ -Werte als Substituentenkonstanten gewählt. Man erhält so eine ausgezeichnete lineare Korrelation zwischen den σ^+ - und den $\lg(k_X/k_H)$ -Werten mit Reaktionskonstanten von 1.7 ($r = 0.99996$) in Aceton (siehe Abbildung 3.12 auf Seite 117) bzw. 3.1 ($r = 0.9996$) ohne Lösungsmittelumgebung. Das ist insofern bemerkenswert, als dass es sich beim $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern nicht um ein organisches Reaktionszentrum handelt. Wie in Abschnitt 3.1.2.2 ist auch hier ein großer Einfluss des Lösungsmittels auf den Betrag der Reaktionskonstanten zu beobachten. Das System reagiert also empfindlich auf das Lösungsmittel bzw. auf das gewählte Lösungsmodell. Eine zuverlässige, quantitative Vorhersage der Reaktionskonstanten soll daher auch nicht versucht werden. Weitaus wichtiger als ihr Betrag ist vielmehr ihr positives Vorzeichen. Dies spricht für eine Abnahme an positiver bzw. Zunahme an

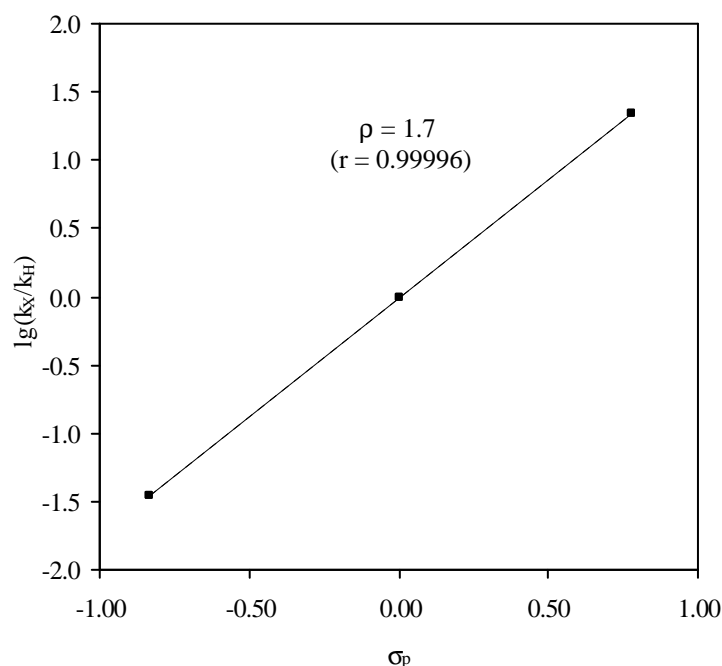


Abbildung 3.12: Hammett-Auftragung der kinetischen Daten für den Hydroxylierungsschritt $2^L \rightarrow \text{TS23}^L / \text{TS23}'^L$ unter Berücksichtigung des Solvens auf Basis der Werte aus Tabelle 3.12 auf Seite 116.

negativer Ladung am Reaktionszentrum während der Hydroxylierung, ganz so wie man es für einen elektrophilen Angriff des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns auch erwarten würde. Die Änderungen der Partialladungen der Atome des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns beim Übergang von **2** zu **TS23** bzw. **TS23'** stehen damit in Einklang (siehe Tabelle 3.10 auf Seite 114). Wie im Fall des endogenen Substrats ist allerdings auch beim endogenen Reagenz keine ausgeprägte Abhängigkeit der Partialladungen des Reaktionszentrums vom Substituenten zu erkennen.

Da mit der Donorstärke des Substituenten die Barriere für die Hydroxylierung zunimmt, sollte sich der Übergangszustand auch strukturell stärker vom Edukt entfernen. Vergleicht man den C–H- und O–H-Abstand für die verschiedenen Substituenten, bestätigt sich diese Vermutung (siehe Tabelle 3.11 auf Seite 115). Je stärker die Donorfähigkeit des Liganden ist, desto stärker ist die C–H-Bindung

aufgeweitet und desto kürzer der O–H-Abstand, also desto produktnaher ist der Übergangszustand.

Betrachtet man die freien Enthalpien der stationären Punkte entlang der Reaktionskoordinate, so wird deutlich, dass die Wahl des Substituenten die grundlegenden Charakteristika der Kinetik nicht ändert. Die Isomerisierung des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns verläuft in beide Richtungen im Vergleich zum folgenden irreversiblen Hydroxylierungsschritt schnell. Weiterhin zeigt sich, dass die Bis(μ -oxo)-Spezies **2** gegenüber der μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Form **1** bevorzugt ist. Danach sollte bei der Umsetzung einer Lösung eines Cu(I)-Komplexes der entsprechenden Liganden mit Disauerstoff kein Peroxo-Komplex sondern ein Bis(μ -oxo)-Komplex zu beobachten sein, ganz so wie im Experiment von Itoh et al. für den unsubstituierten Fall. Die Kinetik der Hydroxylierungsreaktion ließe sich dann wieder durch spektroskopische Untersuchung der Zerfallsrate von **2** bestimmen. Die Reaktionsgeschwindigkeit sollte stark mit der Akzeptorfähigkeit des Liganden zunehmen. Es ist interessant, dass sich der Energieunterschied zwischen **TS23** und **1** praktisch nicht ändert. Allerdings ist dies für die Zerfallsgeschwindigkeit von **2** nicht relevant.

Die Energieunterschiede zwischen dem Bis(μ -oxo)- und dem μ - η^2 : η^2 -Peroxo-Isomer sind allerdings gering und liegen in der Größenordnung der energetischen Korrekturterme für das Solvens und für die freie Enthalpie wie auch des anzunehmenden Fehlers der elektronischen Energie. Die Lage des Gleichgewichts kann auf dieser Grundlage nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden. Ebenso wenig ist eine quantitative Vorhersage der Kinetik dieser Modellsysteme zu erwarten, auch wenn die Ergebnisse für den unsubstituierten Fall mit dem Experiment perfekt übereinstimmen. Eine Voraussage von Trends sollte dagegen weitaus verlässlicher und von allgemeinerer Bedeutung sein: Ist die Bis(μ -oxo)-Spezies **2** stabiler als die Peroxo-Form **1** und ist die Aktivierungsenergie der Hydroxylierungsreaktion größer als die der Bildung der Bis(μ -oxo)-Struktur, so wird die Reaktion (also der Zerfall von **2**) mit Zunahme der *Akzeptorfähigkeit* beschleunigt werden. Die genannten Voraussetzungen sind

beispielsweise beim zweizähligen Liganden von Itoh et al. gegeben. Ist dagegen die Peroxo-Form stabiler als die Bis(μ -oxo)-Struktur und ist die Bildung der letzteren mit einer höheren Barriere verknüpft als der folgende Hydroxylierungsschritt, so sollte die Reaktion (hier der Zerfall von **1**) mit Zunahme der *Donorfähigkeit* beschleunigt werden. Dies wäre bei den im folgenden Abschnitt 3.2 behandelten dreizähligen Liganden von Itoh et al. zu erwarten.

3.2 Modellsystem von Itoh mit dreizähligen Liganden

3.2.1 Experimentelle Daten

In ihren Untersuchungen zur aliphatischen Ligandenhydroxylierung haben sich Itoh et al. nicht nur auf zweizählige Liganden beschränkt, sondern auch dreizählige Liganden behandelt (siehe Abbildung 3.13) [82, 92, 93, 147]. Diese Systeme unterscheiden sich in ihrem Geschwindigkeitsgesetz, was die Frage aufwirft, ob durch Veränderung des Liganden ein anderer Mechanismus durchlaufen wird.

Ausgangspunkt der Reaktion war der Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{HPy2}^{\text{Phe}})(\text{ClO}_4)_2]$. Im Unterschied zum Modellsystem aus Abschnitt 3.1 setzten Itoh et al. eine Cu(II)- anstelle einer Cu(I)-Verbindung ein. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass im Verlauf der enzymatischen O_2 -Aktivierung durch *DβH* oder *PHM* nicht nur das zu hydroxylierende Substrat selbst, sondern zusätzlich noch ein Cosubstrat an der Reduktion des Sauerstoffs beteiligt ist (siehe Seite 17). Dabei handelt es sich im Allgemeinen um Ascorbinsäure bzw. Ascorbat. In Anlehnung an die enzymatische

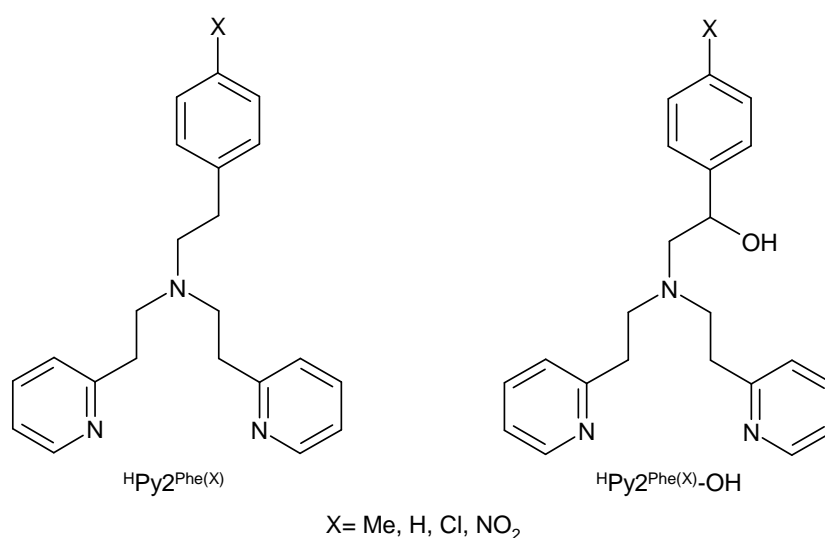


Abbildung 3.13: Dreizähliger Ligand vor und nach der aliphatischen Ligandenhydroxylierung von Itoh et al.

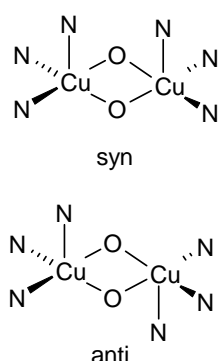


Abbildung 3.14: schematische Darstellung der *syn*- bzw. *anti*-Anordnung der axialen Liganden.

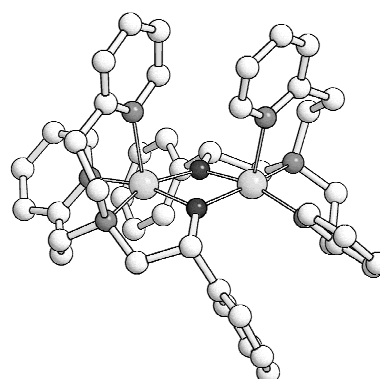


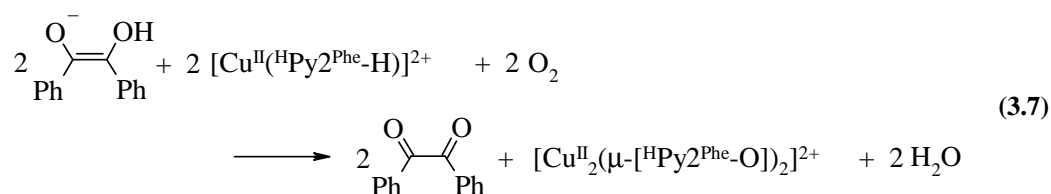
Abbildung 3.15: Kristallstruktur des Reaktionsprodukts $[\text{Cu}^{\text{II}}(\mu\text{-}[\text{H}]\text{Py}2^{\text{Phe}}\text{-O})_2]^{2+}$ aus [92].

Hydroxylierung wurde Ascorbat, ein 1,2-Endiolat, im Experiment durch ein Gemisch aus Benzoin und Triethylamin ersetzt. Äquimolare Mengen des dabei entstehenden 1,2-Endiolats und der Verbindung $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}^{\text{Py}2^{\text{Phe}}})(\text{ClO}_4)_2]$ wurden in CH_2Cl_2 zur Reaktion gebracht, mit O_2 umgesetzt und das Reaktionsgemisch nach vollendeter Reaktion mit $\text{NH}_3(\text{aq})$ aufgearbeitet. Die Produktanalyse ergab, dass der Ligand $\text{H}^{\text{Py}2^{\text{Phe}}}$ in einer Ausbeute von nahezu 100% in sein Benzylalkoholderivat $\text{H}^{\text{Py}2^{\text{Phe}}}\text{-OH}$ überführt wurde.

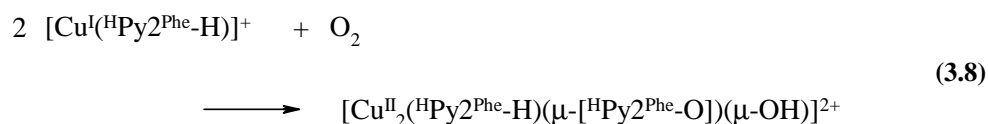
Markierungsexperimente mit $^{18}\text{O}_2$ belegten, dass das eingeführte Sauerstoffatom aus dem eingesetzten Disauerstoff stammt. Manometrische Messungen ergaben ein stöchiometrisches Verhältnis von 1:1 für $\text{Cu}:\text{O}_2$. Zudem fand die Reaktion nur statt, wenn tatsächlich alle Komponenten, also Benzoin, Triethylamin, O_2 und der $\text{Cu}(\text{II})$ -Komplex, vorhanden waren. Der gebildete Alkoholat-Komplex $[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\mu\text{-}[\text{H}^{\text{Py}2^{\text{Phe}}}\text{-O})_2]^{2+}$ weist C_2 -Symmetrie auf. Die beiden axialen Liganden befinden sich also in *syn*-Anordnung (siehe Abbildung 3.14 und Abbildung 3.15).

Die Hydroxylierung des Liganden konnte auch ausgehend von der $\text{Cu}(\text{I})$ -Verbindung $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{H}^{\text{Py}2^{\text{Phe}}})]\text{PF}_6$ durch Reaktion mit O_2 erreicht werden. Die Ausbeute betrug 50% und das stöchiometrische Verhältnis von $\text{Cu}:\text{O}_2$ lag bei 2:1. Itoh et al. nahmen an, dass die Hydroxylierung bei der $\text{Cu}(\text{II})$ - und der $\text{Cu}(\text{I})$ -Verbindung

nach demselben Mechanismus abläuft. Die unterschiedlichen Cu:O₂-Verhältnisse und Ausbeuten lassen sich auf die Stöchiometrie der Redoxreaktionen zurückführen. In beiden Fällen handelt es sich um eine 4e⁻-Reduktion von O₂. Beim Cu(II)-System stammen zwei der aufzubringenden Elektronen aus dem 1,2-Endiolat und zwei aus dem Liganden ^HPy2^{Phe}. Liegen [Cu^{II}(^HPy2^{Phe})(ClO₄)₂], Endiolat (bzw. Endiol/Triethylamin) und O₂ im Verhältnis 1:1:1 vor, so muss die theoretisch mögliche Ausbeute der Ligandenhydroxylierung bei 100% liegen:



Beim Cu(I)-System werden zwei der vier aufzubringenden Elektronen von ^HPy2^{Phe} und zwei weitere von den beiden Kupferionen zu Verfügung gestellt. Existiert kein zusätzliches Reduktionsmittel, so liegt das stöchiometrische Verhältnis von Cu:O₂ bei 2:1 und die theoretisch mögliche Ausbeute der Ligandenhydroxylierung bei 50%:



Itoh et al. beobachteten beim Einleiten von O₂ in eine Lösung der Cu(I)-Verbindung in THF bei -80 °C eine starke Absorption bei 362 nm und eine schwache bei 526 nm im UV-VIS-Spektrum. Damit gleicht das Spektrum denen bereits bekannter μ-η²:η²-Peroxo-dikupfer(II)-Verbindungen [29, 59, 60, 35] (siehe auch Seite 25)*. Die entstandene Verbindung war zudem ESR-inaktiv. Bei Verwendung eines an den vier aliphatischen Positionen des 2-Phenylethylrests deuterierten Liganden ^HPy2^{Phe-d4} (siehe Abbildung 1.11 auf Seite 26) zeigte das Resonanz-Raman-Spektrum (λ_{ex} = 514.5 nm) eine Bande bei 746 cm⁻¹, die sich bei Substitution mit ¹⁸O₂ nach 704 cm⁻¹ verschob

* Dasselbe Spektrum wurde auch bei Umsetzung der Cu(II)-Verbindung [Cu^{II}(^HPy2^{Phe})](ClO₄)₂ mit H₂O₂ unter Zusatz von Triethylamin beobachtet.

($\Delta\nu = 42 \text{ cm}^{-1}$). Diese Befunde sprechen für die Bildung einer $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-dikupfer(II)-Verbindung beim Einleiten von O_2 in die $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{H}^{\text{Py}}2^{\text{Phe}})]\text{PF}_6$ -Lösung.

Die Kinetik der Bindung von O_2 wurde anhand der zeitlichen Änderung der UV-VIS-Bande bei 362 nm verfolgt. Wie bei dem auf $\text{H}^{\text{Py}}1^{\text{Et,Phe}}$ basierenden System aus Abschnitt 3.1 ist die Reaktion zweiter Ordnung bezüglich der Eduktkonzentration. Itoh et al. gingen daher auch hier davon aus, dass bei der Reaktion mit O_2 zunächst ein monomerer Superoxo-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}^{\text{Py}}2^{\text{Phe}})(\text{O}_2^{\bullet-})]^+$ entstand und anschließend, im geschwindigkeitsbestimmenden, bimolekularen Schritt der Reaktion, mit einem weiteren Eduktkomplex $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{H}^{\text{Py}}2^{\text{Phe}})]^+$ unter Bildung der Peroxo-Spezies $[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{H}^{\text{Py}}2^{\text{Phe}})_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$ reagierte. Im Unterschied zu dem in Abschnitt 3.1 behandelten System wurde kein Bis(μ -oxo)-dikupfer(III)-Komplex beobachtet.

Nach der Bildung der Peroxo-Verbindung fand schließlich die benzyliche Hydroxylierung des Liganden statt. Diese im Vergleich zur Sauerstoffbindung langsame Reaktion wurde ebenfalls über die zeitliche Änderung der UV-VIS-Bande bei 362 nm verfolgt. Sie zeigte eine Abhängigkeit erster Ordnung von der Konzentration der Peroxo-Spezies. Eine Eyring-Auftragung von $\ln(k_{\text{eff}}/T)^*$ über T^{-1} für den Bereich zwischen $-50 \text{ }^\circ\text{C}$ und $-90 \text{ }^\circ\text{C}$ ergab eine Aktivierungsenthalpie von $\Delta H_{\text{H}}^\ddagger = 28.1 \pm 1.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ und eine Aktivierungsentropie von $\Delta S_{\text{H}}^\ddagger = -155 \pm 5 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$. Dies entspricht einer freien Aktivierungsenthalpie von $\Delta G_{\text{H}}^\ddagger = 58 \pm 2 \text{ kJ mol}^{-1\dagger}$. Aus dem kleinen H/D-KIE von 5.9 bei $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ und dem geringen Einfluss verschiedener *para*-Substituenten X^\ddagger am Phenylethylrest des Liganden (siehe Abbildung 3.13 auf Seite 120) auf k_{eff} schlossen Itoh et al., dass nicht der Wasserstofftransfer geschwindigkeitsbestimmend ist, sondern möglicherweise der O–O-Bindungsbruch.

* Bei k_{eff} handelt es sich um die beobachtete, effektive Geschwindigkeitskonstante.

† $\Delta H_{\text{H}}^\ddagger = 6.7 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta S_{\text{H}}^\ddagger = -37.0 \pm 1.2 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$; $\Delta G_{\text{H}}^\ddagger = 13.9 \pm 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$.

‡ X = H, CH_3 , Cl, NO_2 .

Der Einfluss der Umgebung, also des Lösungsmittel und der Gegenionen, auf die Hydroxylierung wurde ebenfalls untersucht. Signifikante Änderungen der Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von den Gegenionen* waren aber nicht feststellbar. Andererseits konnte die Kinetik durch die Wahl des Lösungsmittels beeinflusst werden. Die effektive Geschwindigkeitskonstante der Hydroxylierung† nahm bei -80 °C für CH_2Cl_2 ($\epsilon = 8.93$), CH_3OH ($\epsilon = 32.63$) und THF ($\epsilon = 7.58$) von $0.86 \cdot 10^{-4}\text{ s}^{-1}$ über $3.1 \cdot 10^{-4}\text{ s}^{-1}$ auf $8.1 \cdot 10^{-4}\text{ s}^{-1}$ zu. Sie korrelierte also nicht mit der Dielektrizitätszahl des Solvens. Die Reaktion verlief in THF am schnellsten. Für ein vergleichbares iPr_3TACN -System liegt das Gleichgewicht zwischen der $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo- und der Bis($\mu\text{-oxo}$)-Spezies in THF bei -78 °C auf der Seite der Bis($\mu\text{-oxo}$)-Verbindung (siehe Seite 29) [60]. Umgekehrt verläuft die Reaktion in CH_2Cl_2 am langsamsten. Im Falle dieses Solvens beobachtet man beim iPr_3TACN -System bevorzugt die Peroxo-Verbindung. Diese Korrelation, zusammen mit dem geringen H/D-KIE der Reaktion wie auch dem geringen Einfluss verschiedener *para*-Substituenten auf die Geschwindigkeitskonstante, interpretierten Itoh et al. dahingehend, dass die Hydroxylierung nicht direkt von einem Peroxo-Komplex ausgeht, sondern über eine Bis($\mu\text{-oxo}$)-Verbindung verläuft.

Um zu klären, ob es sich im vorliegenden Fall um einen intra- oder intermolekularen Hydroxylierungsmechanismus handelt, mischten Itoh et al. Lösungen von $[\text{Cu}_2(\text{H}^{\text{Phe}}\text{Py}_2)_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}^{18}\text{O}_2)]^{2+}$ sowie $[\text{Cu}_2(\text{H}^{\text{Phe(Cl)}}\text{Py}_2)_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}^{16}\text{O}_2)]^{2+}$ und untersuchten die Produktverteilung. Bei einem intramolekularem Verlauf der Reaktion sollten ausschließlich $\text{H}^{\text{Phe}}\text{Py}_2\text{-}^{18}\text{OH}$ und $\text{H}^{\text{Phe(Cl)}}\text{Py}_2\text{-}^{16}\text{OH}$ entstehen, und dies in äquimolaren Mengen. Im Falle eines intermolekularen Verlaufs würde man dagegen $\text{H}^{\text{Phe}}\text{Py}_2\text{-}^{18}\text{OH}$, $\text{H}^{\text{Phe(Cl)}}\text{Py}_2\text{-}^{16}\text{OH}$, $\text{H}^{\text{Phe}}\text{Py}_2\text{-}^{16}\text{OH}$, $\text{H}^{\text{Phe(Cl)}}\text{Py}_2\text{-}^{18}\text{OH}$ im Verhältnis 1:1:1:1 erhalten. Tatsächlich zeigte das Experiment ein Verhältnis von 0.87:1:0.36:0.37. Die Autoren deuteten dies als Hinweis auf eine intramolekulare Reaktion, auch wenn in

* PF_6^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , BPh_4^- .

† Für PF_6^- als Gegenion.

einem geringen Umfang ein Isotopenaustausch stattfand. Zum selben Ergebnis führten Kreuzungsexperimente der Gruppe um Tolman zur Ligandenhydroxylierung von $[\text{Cu}_2(\text{R}_3\text{TACN})_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Komplexen [140]. Eine Dissoziation der $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Verbindung in monomere $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{-O}^\bullet]^+$ - bzw. $[\text{Cu}^{\text{III}}\text{=O}]^+$ -Spezies und eine intermolekulare Folgereaktion dieser Intermediate, wie sie von Kitajima et al. für den Peroxo-Komplex $[\text{Cu}_2(\text{Tp}^{\text{Me,Me}})_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]$ beobachtet wurde [127], kann also ausgeschlossen werden. Itoh et al. schlugen daher einen Mechanismus vor, bei dem zunächst ein Peroxo-Komplex $[\text{Cu}_2(\text{H}^{\text{Phe(X)}}\text{Py}_2)_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$ entsteht und anschließend zu einer Bis-(μ -oxo)-Verbindung $[\text{Cu}_2(\text{H}^{\text{Phe(X)}}\text{Py}_2)_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ isomerisiert, deren $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kern dann intramolekular die benzyliche C–H-Bindung angreift. Aufgrund des geringen H/D-KIE nahmen sie an, dass die Bildung der Bis-(μ -oxo)-Verbindung der langsamste Schritt der Reaktion ist und dass möglicherweise eine schnelle Rückreaktion zur Peroxo-Verbindung mit einer schnellen C–H-Aktivierungsreaktion in Konkurrenz steht.

3.2.2 Theoretische Untersuchungen

Wie bereits erläutert, führt die Hydroxylierung der Liganden ausgehend von Cu(II)- oder Cu(I)-Verbindung mit oder ohne Reduktionsmittel zu unterschiedlichen Ausbeuten von 100% bzw. 50%. Der Mechanismus soll dabei in den Schritten der Sauerstoffaktivierung und der Hydroxylierung identisch sein. Es ist daher sinnvoll, sich bei den quantenchemischen Rechnungen auf den einfacheren Fall zu beschränken: die Hydroxylierung der Cu(I)-Verbindung durch O_2 ohne zusätzliches Reduktionsmittel. Die Reaktion wird, wie im Experiment, ausgehend von einer Peroxo-Verbindung untersucht. Da nur einer der beiden Liganden hydroxyliert wird, genügt $[\text{Cu}_2(\text{H}^{\text{Phe}}\text{Py}_2)(\text{H}^{\text{Me}}\text{Py}_2)(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$ als Modellkomplex, mit $\text{H}^{\text{Me}}\text{Py}_2$ als passivem und $\text{H}^{\text{Phe}}\text{Py}_2$ als aktivem Liganden. Bei $\text{H}^{\text{Phe}}\text{Py}_2$ handelt es sich um den

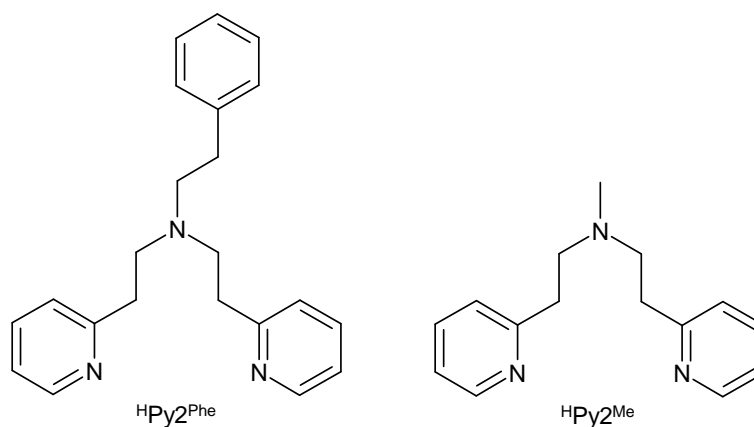


Abbildung 3.16: Dreizählige Liganden des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns in den theoretischen Untersuchungen zur aliphatischen Ligandenhydroxylierung.

Liganden des Realsystems (siehe Abbildung 1.11 auf Seite 26 und Abbildung 3.16). Ein signifikanter Einfluß von Gegenionen auf die Reaktivität wurde von Itoh et al. nicht beobachtet. Sie sollen daher nicht weiter berücksichtigt werden.

Es ergibt sich auch hier wieder eine Vielzahl möglicher Konformere der Peroxo-Verbindung und ihrer Folgeprodukte. Bis auf das Reaktionsprodukt $[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\mu\text{-}[\text{HPy}2^{\text{Phe}}\text{-O}])_2]^{2+}$ der *zweifachen* Hydroxylierung existieren allerdings keine experimentellen Strukturdaten. Zwar handelt es sich bei dieser Verbindung nicht um das Reaktionsprodukt der hier untersuchten Reaktion, in Ermangelung anderer Daten, soll aber davon ausgegangen werden, dass die Anordnung der Liganden auf das vorliegende System übertragen werden kann. Es sollte sich dann bei der Ausgangsverbindung $[\text{Cu}_2(\text{HPy}2^{\text{Phe}})_2(\mu\text{-}\eta^2:\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$ um einen C_2 -symmetrischen Komplex mit einer *syn*-Anordnung der Liganden handeln. Der Reaktionsverlauf ausgehend von der Modellverbindung $[\text{Cu}_2(\text{HPy}2^{\text{Me}})(\text{HPy}2^{\text{Phe}})(\mu\text{-}\eta^2:\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$ mit entsprechender Orientierung der Liganden ist in Abbildung 3.17 auf Seite 127 dargestellt. Die Energiedaten sind in Tabelle 3.13 auf Seite 128 zusammengetragen und die wichtigsten strukturellen Parameter in Tabelle 3.14 auf Seite 129.

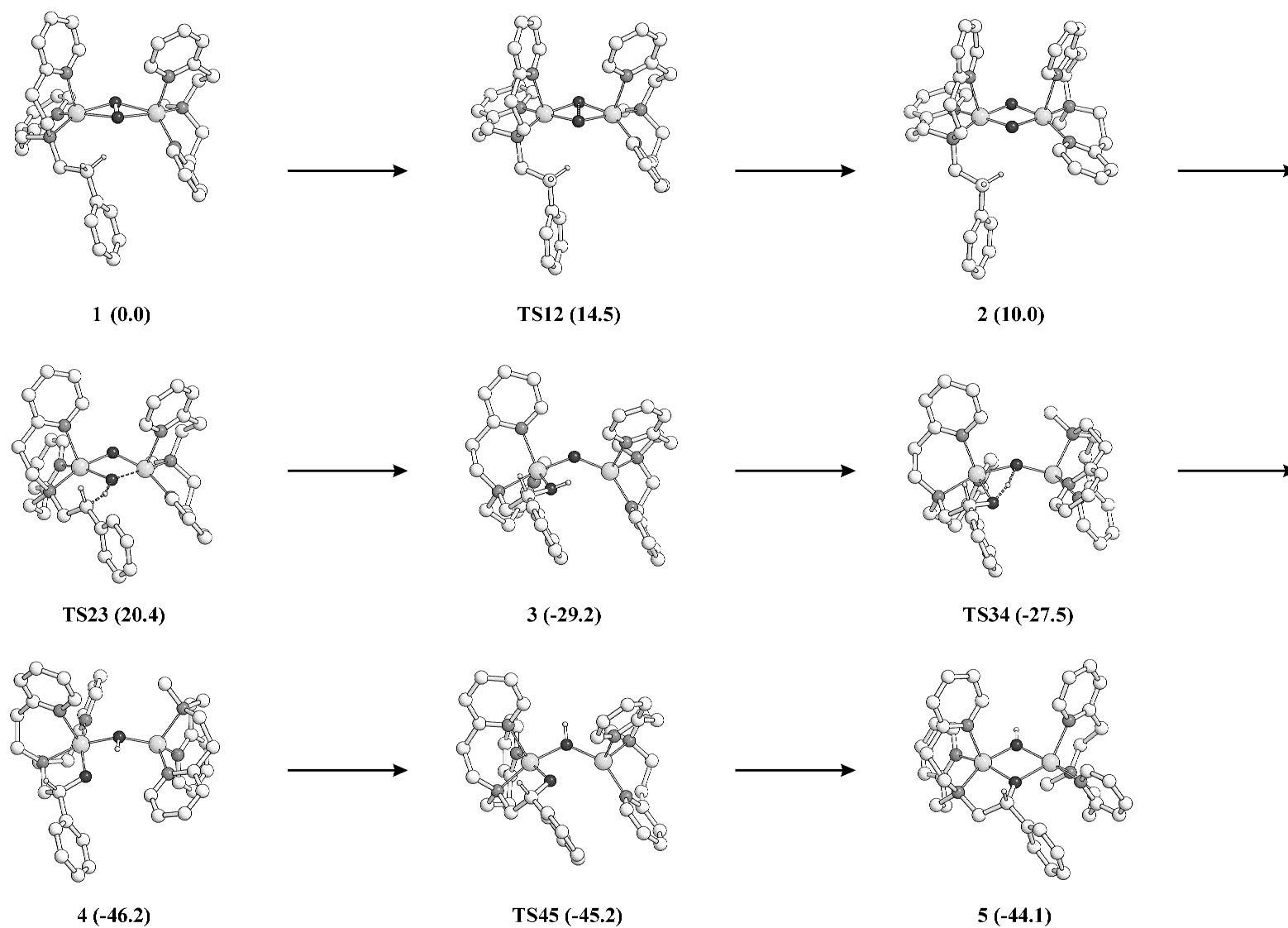


Abbildung 3.17: Stationäre Punkte entlang der Reaktionskoordinate für die Hydroxylierung der benzylichen C–H-Bindung, ausgehend von $[\text{Cu}_2(\text{H}^{\text{Me}}\text{Py}2^{\text{Me}})(\text{H}^{\text{Phe}}\text{Py}2^{\text{Phe}})(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$. Relative Energien ($\Delta G^{-80^\circ\text{C}, 1\text{ atm}}$ in kcal mol^{-1} , THF) stehen in Klammern.

Tabelle 3.13: Relative Energien der stationären Punkte entlang der Reaktionskoordinate für die Hydroxylierung der C–H-Bindung ausgehend von $[\text{Cu}_2(\text{H}^{\text{Me}}\text{Py}2)(\text{H}^{\text{Phe}}\text{Py}2)(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$ für den Singulett-Zustand (in kcal mol⁻¹).

Struktur	Moden (BS1) [i cm ⁻¹]	E(BS1) ^[a]	ZPVE ^[b] (BS1)	$\Delta G^{\text{[c]}}$ -80 °C, 1 atm (BS1)	E(BS2) ^[d]	$\Delta E_{\text{Solvens}}^{\text{[e]}}$ (BS2)	$G^{\text{[f]}}$ -80 °C, 1 atm THF	$\Delta G^{\ddagger(\rightarrow)\text{[g]}}$ -80 °C, 1 atm THF	$\Delta G^{\ddagger(\leftarrow)\text{[h]}}$ -80 °C, 1 atm THF
1		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
TS12	176	14.0	0.3	1.3	14.2	-1.1	14.5	14.5	4.5
2		11.6	1.6	2.9	9.3	-2.3	10.0		
TS23	430	19.5	-3.1	-0.8	20.2	1.0	20.4	10.5	49.6
3		-28.4	0.6	1.7	-32.4	1.5	-29.2		
TS34	610	-26.5	-1.6	0.1	-28.7	1.2	-27.5	1.7	18.7
4		-41.0	0.6	1.9	-47.8	-0.4	-46.2		
TS45	167	-37.8	-0.2	1.5	-44.2	-2.5	-45.2	1.0	-1.2
5		-42.4	0.3	2.1	-46.0	-0.2	-44.1		
TS23'	391	20.6	-3.2	-1.0	21.2	0.9	21.1	11.9	

[a] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS1-Niveau.

[b] Energiekorrekturterm für die Berücksichtigung der Nullpunktsschwingung.

[c] Korrekturterm für die freie Enthalpie bei -80 °C und 1 atm.

[d] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS2-Niveau.

[e] Energiekorrekturterm für die Lösungsmittelleffekte .

[f] $\Delta G = E(\text{BS2}) + \Delta G(\text{BS1}) + E_{\text{Solvens}}(\text{BS2})$.

[g] freie Aktivierungsenthalpie der Hinreaktion über den gegebenen Übergangszustand.

[h] freie Aktivierungsenthalpie der Rückreaktion über den gegebenen Übergangszustand.

Der Reaktionsverlauf entspricht dem des Modellsystems aus Abschnitt 3.1. Wieder findet zunächst eine Isomerisierung des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns statt. Aus der Peroxo-Verbindung (**1**) entsteht so die reaktive Bis(μ -oxo)-Spezies (**2**). Anschließend findet in einem asynchronen konzertierten Schritt die Spaltung der benzyllischen C–H-Bindung, die Ausbildung der O–H-Bindung und schließlich die Knüpfung der C–O-Bindung (der *rebound*-Schritt) statt. Ausgehend vom so gebildeten Benzylalkohol-Komplex (**3**)

Tabelle 3.14: Relevante Kernabstände (Å) ausgewählter stationärer Punkte auf der PES. C_a , H_b und O_c sind die an der Hydroxylierung direkt beteiligten Atome, O_d bezeichnet das am Hydroxylierungsschritt nicht beteiligte Sauerstoffatom (siehe auch Abbildung 3.2 auf Seite 84).

Struktur	C_a-H_b	H_b-O_c	O_c-O_d	Cu_e-Cu_f
1	1.096	3.547	1.481	3.799
TS12	1.096	2.283	1.956	3.239
2	1.094	2.328	2.230	2.994
TS23	1.355	1.165	2.241	3.094
TS23'	1.382	1.149	2.261	3.096

kommt es im dritten Schritt der Reaktion zum Protonentransfer vom hydroxylierten Liganden ${}^H\text{Py}2^{\text{Phe}}\text{-OH}$ auf das verbrückende Oxo-Atom. Das führt zu einer (Alkoxo)(μ -hydroxo)-Verbindung (**4**), die im letzten Reaktionsschritt, durch Rotation des passiven Liganden, zum Endprodukt der Reaktion, einem (μ -Alkoxo)(μ -hydroxo)-Komplex (**5**), isomerisiert. Nach dem Hydroxylierungsschritt ist allerdings, wie im Fall des Modells aus Abschnitt 3.1, mit einem spinverbotenen Übergang in den Triplett-Zustand zu rechnen. Wie dort, ist das für die beobachtete Kinetik der Hydroxylierung aber nicht von Bedeutung.

Ein Vergleich der Energiedaten zeigt, dass die Peroxo-Verbindung stabiler ist als die Bis(μ -oxo)-Struktur. Das stimmt mit dem experimentellen Befund überein, wonach im Fall des dreizähligen Liganden ${}^H\text{Py}2^{\text{Phe}}$ nur die Peroxo-Spezies beobachtet werden konnte. Beim zweizähligen Liganden ${}^H\text{Py}1^{\text{Et,Phe}}$ lag das Gleichgewicht zwischen den beiden Isomeren dagegen ganz auf der Seite des Bis(μ -oxo)-Komplexes. Aufgrund der zusätzlichen axialen 2-(2-Pyridyl)ethylreste ist bei ${}^H\text{Py}2^{\text{Phe}}$ im Vergleich zu ${}^H\text{Py}1^{\text{Et,Phe}}$ mit einer stärkeren sterischen Wechselwirkung zwischen den Liganden zu rechnen. Diese sterische Wechselwirkung wird in der Peroxo-Form aufgrund des um ca. 0.8 Å geringeren Cu–Cu-Abstandes stärker sein als in der Bis(μ -oxo)-Struktur. Das erklärt

den energetischen Anstieg von **2** relativ zu **1** beim Übergang von zwei- zu dreizähligen Liganden und führt schließlich zu einer Umkehr der Gleichgewichtslage.

Mögliche elektronische Effekte spielen offenbar eine untergeordnete Rolle, sollten sie doch genau in die entgegengesetzte Richtung wirken. Von einer Zunahme der Donorfähigkeit des Liganden, wie sie beim Übergang vom zwei- zum dreizähligen Liganden zu erwarten ist, sollten Verbindungen mit höheren Oxidationsstufen der Kupferatome stärker profitieren als diejenigen mit niedrigeren. Danach müsste die Bis(μ -oxo)-dikupfer(III)-Verbindung relativ zur Peroxo-dikupfer(II)-Verbindung stabiler werden, also umgekehrt als beobachtet (siehe dazu auch die Seiten 34 und 113 sowie [112]).

Die sterische Hinderung ist auch verantwortlich für die hohe Barriere von $14.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, die für die Spaltung der O–O-Bindung (**1** \rightarrow **2**) überwunden werden muss. Die freie Aktivierungsenthalpie der Rückreaktion (**1** \leftarrow **2**) fällt mit $4.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ erwartungsgemäß klein aus. An dieser Stelle ist anzumerken, dass die Konformation der reaktiven Seitenkette von ${}^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Phe}}$ so gewählt wurde, dass eine optimale Vororientierung für den Hydroxylierungsschritt gegeben ist. Das bedeutet nicht, dass diese Anordnung bei **1**, **TS12**, und **2** die günstigste sein muss. Umlagerungen der 2-Phenylethyl- wie auch der Py-Reste sind also nicht auszuschließen.

Im Gegensatz zum Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py}1^{\text{Et,Phe}}$ ist die Barriere für den Hydroxylierungsschritt (**2** \rightarrow **3**) mit $10.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ um 4 kcal mol^{-1} niedriger als die für den O–O-Bindungsbruch. Sie weicht damit nur gering von der Barriere von $12.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ für die Hydroxylierung des Modells **L** aus Abschnitt 3.1 ab. Der entscheidende Unterschied zwischen zwei- und dreizähligen Liganden liegt also in ihrem Einfluss auf die Sauerstoffaktivierung und nicht auf die C–H-Bindungsspaltung.

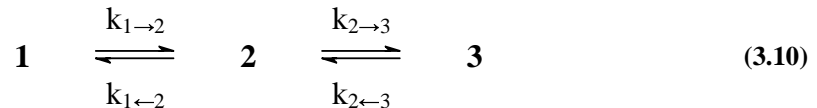
Struktur **3** befindet sich ganz analog zu **3^L** in einer tiefen Senke auf der PES. Dadurch ist die Rückreaktion (**2** \leftarrow **3**) mit einer Barriere von $49.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ praktisch ausgeschlossen. Die Folgereaktion zu **4** und schließlich zu **5** verläuft wie in den bereits

behandelten Beispielen schnell. Das sich einstellende Gleichgewicht zwischen den nahezu isoenergetischen Strukturen **4** und **5** liegt allerdings auf der Seite von **4**.

Itoh et. al verfolgten die Kinetik der Reaktion ausgehend von der Peroxo-Verbindung und fanden ein Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung bezüglich der Konzentration von **1**:

$$\frac{d[\mathbf{1}]}{dt} = -k_{\text{eff}}[\mathbf{1}]. \quad (3.9)$$

Auf der Grundlage des berechneten Mechanismus müssen für die Formulierung der Differentialgleichungen zur Reaktionskinetik, wie in Abschnitt 3.1, folgende Elementarschritte berücksichtigt werden:



Für die zeitliche Änderung der Konzentration von **1** folgt daraus:

$$\frac{d[\mathbf{1}]}{dt} = -k_{1\rightarrow 2}[\mathbf{1}] + k_{1\leftarrow 2}[\mathbf{2}]. \quad (3.11)$$

Da die Reaktion $\mathbf{2} \leftarrow \mathbf{3}$ wegen der mit ihr verknüpften Barriere von 49.6 kcal mol⁻¹ vernachlässigt werden kann, erhält man für die zeitliche Änderung der Konzentration von **2**:

$$\frac{d[\mathbf{2}]}{dt} = k_{1\rightarrow 2}[\mathbf{1}] - k_{1\leftarrow 2}[\mathbf{2}] - k_{2\rightarrow 3}[\mathbf{2}]. \quad (3.12)$$

Geht man vom quasistationären Zustand für **2** aus, folgt daraus:

$$\frac{d[\mathbf{2}]}{dt} = k_{1\rightarrow 2}[\mathbf{1}] - k_{1\leftarrow 2}[\mathbf{2}] - k_{2\rightarrow 3}[\mathbf{2}] = 0 \quad (3.13)$$

$$\Rightarrow [\mathbf{2}] = [\mathbf{1}] \frac{k_{1\rightarrow 2}}{k_{1\leftarrow 2} + k_{2\rightarrow 3}}. \quad (3.14)$$

Diese Näherung ist gerechtfertigt, da $k_{1\rightarrow 2}$, wie von Itoh et al. vermutet, sehr viel kleiner ist als $k_{1\leftarrow 2}$ und $k_{2\rightarrow 3}$. Die Konzentration von **2** bleibt daher nach einer kurzen Akkumulationsphase klein und ändert sich nur noch wenig. Mit Gleichung (3.11) und

(3.14) erhält man schließlich für die zeitliche Änderung der Konzentration von **1**, wie von Itoh et al. vorgeschlagen [93]:

$$\frac{d[\mathbf{1}]}{dt} = -\frac{k_{1\rightarrow 2} k_{2\rightarrow 3}}{k_{1\leftarrow 2} + k_{2\rightarrow 3}} [\mathbf{1}] \quad (3.15)$$

$$\Rightarrow k_{\text{eff}} = \frac{k_{1\rightarrow 2} k_{2\rightarrow 3}}{k_{1\leftarrow 2} + k_{2\rightarrow 3}}. \quad (3.16)$$

Es lassen sich nun zwei Extremfälle unterscheiden. Ist $k_{2\rightarrow 3}$ sehr viel größer als $k_{1\leftarrow 2}$, folgt für k_{eff} :

$$k_{\text{eff}} = k_{1\rightarrow 2}. \quad (3.17)$$

In diesem Fall ist der O–O-Bindungsbruch geschwindigkeitsbestimmend und man erhält eine Übereinstimmung zwischen der berechneten Barriere von $14.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ und dem experimentellen Wert von $13.9 \pm 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$. Unter dieser Annahme ist zudem ein geringer, sekundärer H/D-KIE bei Deuterierung der vier aliphatischen Position des 2-Phenylethylrests zu erwarten. Auf der Grundlage der berechneten Barrieren ist allerdings der umgekehrte Fall zutreffend, $k_{1\leftarrow 2}$ ist also sehr viel größer als $k_{2\rightarrow 3}$. Damit folgt wiederum für k_{eff} :

$$\Rightarrow k_{\text{eff}} = \frac{k_{1\rightarrow 2} k_{2\rightarrow 3}}{k_{1\leftarrow 2}}. \quad (3.18)$$

Die effektive freie Aktivierungsenthalpie entspricht damit der Gesamtbarriere:

$$\Delta G_{\text{eff}} = \Delta G_{1\rightarrow 2}^{\ddagger} + \Delta G_{2\rightarrow 3}^{\ddagger} - \Delta G_{1\leftarrow 2}^{\ddagger} = G(\mathbf{TS23}) - G(\mathbf{1}). \quad (3.19)$$

Dies hat zur Folge, dass die berechnete Barriere mit $20.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ um $6.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ vom experimentellen Wert abweicht. Zudem ist nun ein primärer H/D-KIE zu erwarten, da die Gesamtbarriere durch den Hydroxylierungsschritt bestimmt wird.

Die Abweichung ist zwar noch im Bereich des Fehlers, der für das Niveau der quantenchemischen Methode zu erwarten ist, im Vergleich zu den Ergebnissen für die zweizähnigen Liganden ist das Resultat jedoch unbefriedigend. Daher ist die Frage

gerechtfertigt, ob noch andere, günstigere Übergangszustände für die Hydroxylierung existieren.

Wenn die Konformation der Liganden, wie sie in der Kristallstruktur von $[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\mu\text{-}[\text{H}^{\text{Py}}2^{\text{Phe}}\text{-O}])_2]^{2+}$ zu beobachten ist (siehe Abbildung 3.15 auf Seite 121), erhalten bleiben soll, sich also die relative Anordnung der Atome *innerhalb* der Liganden nicht verändern kann, dann gibt es zur Anordnung des aktiven Liganden $\text{H}^{\text{Py}}2^{\text{Phe}}$ in **TS23** aufgrund der Fixierung des 2-Phenylethylrests durch die Wechselwirkung mit dem $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern keine Alternative. Allerdings ist eine Umorientierung des passiven Liganden $\text{H}^{\text{Py}}2^{\text{Me}}$ möglich. Sie lässt sich als Rotation von $\text{H}^{\text{Py}}2^{\text{Me}}$ um die Cu–Cu-Kernverbindungsachse beschreiben und führt zu einer *anti*-Anordnung der Liganden. Dabei findet ein Übergang der beiden Py-Reste von der basalen in die apicale, *anti*-ständige Position einerseits und von der apicalen, *syn*-ständigen Position in die basale Koordinationsstelle andererseits statt (siehe Abbildung 3.18 auf Seite 134). Bei dieser Umlagerung bleibt die Methylgruppe des Liganden, an deren Stelle sich im Realsystem der sterisch anspruchsvolle 2-Phenylethylrest befindet, in basalen Position. Allerdings liegt auch dieser Übergangszustand **TS23'** mit $21.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ vergleichbar hoch wie **TS23** (siehe Tabelle 3.13 auf Seite 128).

Es ist nicht auszuschließen, dass alternative, günstigere Übergangszustände existieren. Allerdings kann die relative Anordnung der Atome *innerhalb* der Liganden dann nicht mehr der in $[\text{Cu}_2^{\text{II}}(\mu\text{-}[\text{H}^{\text{Py}}2^{\text{Phe}}\text{-O}])_2]^{2+}$ entsprechen. Eine systematische Untersuchung aller denkbaren Konformere ist aber praktisch unmöglich und die Behandlung einer beliebigen Auswahl nicht gerechtfertigt, weshalb an dieser Stelle auch darauf verzichtet wird. Zu bedenken ist dennoch die Möglichkeit, dass der Ligand $\text{H}^{\text{Py}}2^{\text{Phe}}$ bzw. $\text{H}^{\text{Py}}2^{\text{Me}}$ während des Hydroxylierungsschritts seine koordinativen Bindungen löst und intermediär die Rolle eines zweizähligen Liganden übernimmt. Dies könnte die sterische Hinderung mindern und die effektive Barriere senken.

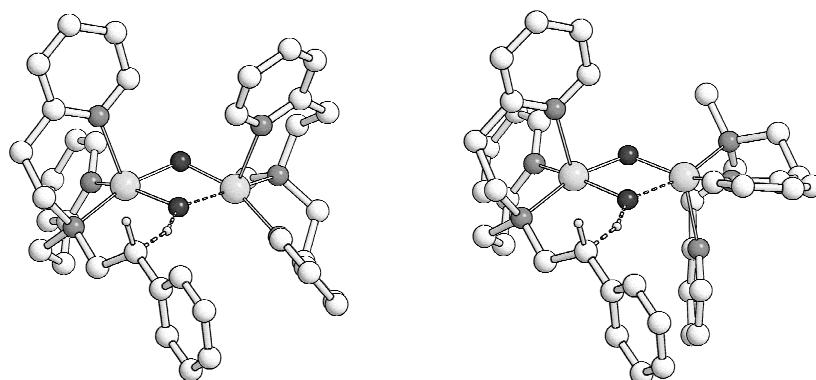


Abbildung 3.18: TS23 (links) und TS23' (rechts) mit *syn*- bzw. *anti*-Anordnung. Die Strukturen lassen sich durch Drehung von ${}^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Me}}$ um die Cu–Cu-Achse ineinander überführen.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass auf der Grundlage der Rechnungen die Peroxo-Form stabiler ist als das Bis(μ -oxo)-Isomer. Letzteres besitzt nur eine kurze Lebensdauer. Dies steht in Einklang mit dem Experiment, wonach diese Spezies nicht beobachtet werden konnte. Wie von Itoh et al. vermutet wurde, ist der Bis(μ -oxo)-Kern in der Lage die 2-Phenylethylkette an ihrer benzylicischen Position zu hydroxylieren. Allerdings ist die effektive Barriere für die Funktionalisierung des Liganden niedriger als berechnet. Es ist anzunehmen, dass sich der berechnete Reaktionsverlauf auch auf den Fall der *zweifachen* Hydroxylierung, wie sie ausgehend von einer Cu(II)-Verbindung in Gegenwart eines Reduktionsmittel beobachtet wurde, übertragen lässt. Die Hydroxylierung des *ersten* Liganden sollte dabei nach einer zunächst erforderlichen Reduktion der Cu(II)-Ionen durch das Benzoin/NEt₃-Gemisch analog der hier vorgestellten Reaktion ablaufen. Das Reaktionsprodukt kann anschließend nach Protonierung und einer weiteren Reduktion der Cu(II)-Ionen erneut zu einer reaktiven Cu(I)-Verbindung umgesetzt werden. Eine wiederholte Bindung und Aktivierung von O₂ wird so möglich und erlaubt die Hydroxylierung des *zweiten* Liganden nach dem hier vorgestellten Mechanismus.

3.3 Modellsysteme von Réglie

3.3.1 Experimentelle Daten

Die experimentellen Untersuchungen von Itoh und Mitarbeitern haben gezeigt, dass die Umsetzung von Cu(I)-Komplexen des Liganden $\text{HPy1}^{\text{Et,Ph}}$ mit O_2 über ein Bis(μ -oxo)-dikupfer(III)-Intermediat zu einer aliphatischen Hydroxylierung des 2-Phenylethylrests führt. Dies steht in Einklang mit den bereits besprochenen theoretischen Untersuchungen an einem kleineren, aus den Liganden $\text{HPy1}^{\text{Me,Ph}}$ und $\text{HPy1}^{\text{Me,Me}}$ aufgebauten Modellsystem (siehe Abschnitt 3.1.2). Als neuer Aspekt dieser Chemie soll nun die Regio- und Stereoselektivität der Reaktion untersucht werden.

In den bislang untersuchten Verbindungen wurden nur die benzylicchen C–H-Bindungen in β -Position zur Aminogruppe angegriffen. Dafür ist in erster Linie die benachbarte Phenylgruppe verantwortlich, die über ihr π -System einen C–H-Bindungsbruch stabilisierend unterstützt. Eine ähnliche Stabilisierung ist aber auch im Fall der C–H-Bindungen zu erwarten, die in α -Stellung zu einem benachbarten Stickstoffatom stehen. Hierfür sprechen zahlreiche Modellsysteme, bei denen experimentell eine Hydroxylierung der α -C–H-Bindung beobachtet wurde (siehe Abschnitt 1.2.2) [25, 78]. Dabei kommt es zunächst zur Bildung von Carbinolaminen, die anschließend in einem N-Desalkylierungsprozess zerfallen. Diese charakteristischen Zerfallsprodukte wurden im Fall des Liganden $\text{HPy1}^{\text{Et,Ph}}$ aber nicht beobachtet, sodass eine Hydroxylierung der α -Position ausgeschlossen werden kann. Für die Reaktivität

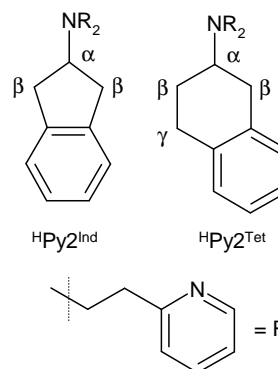


Abbildung 3.19: biomimetische Liganden mit endogenen Substraten zur Hydroxylierung benzylicher C–H-Bindungen von Réglie und Mitarbeitern.

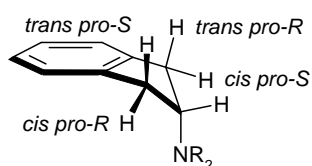


Abbildung 3.20: Topologisch unterschiedliche benzyliche H-Atome von 2-Aminoindan-Derivaten.

der C–H-Bindung ist eine stabilisierende Gruppe in direkter Nachbarschaft also nicht hinreichend, offensichtlich wird sie noch durch andere Faktoren beeinflusst.

Im Fall einer kinetisch kontrollierten Reaktion wird die Selektivität durch die energetische Lage des Übergangszustandes bestimmt. Bei der Ausbildung der günstigsten Struktur wird das System bestrebt sein, Ringspannungen und sterische Wechselwirkungen zu vermeiden, andererseits aber auch eine optimale Orbital- und Ladungswchselwirkung zwischen der C–H-Bindung und dem $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern zu erreichen. Dies sollte sich bei Substraten bemerkbar machen, bei denen eine Hydroxylierung benzylicher C–H-Positionen zu Diastereomeren oder Konstitutionsisomeren und so zu unterschiedlichen Produktverteilungen führen kann. Im Fall der endogenen Substrate $^{\text{H}}\text{Py}1^{\text{Et,Phe}}$ bzw. $^{\text{H}}\text{Py}1^{\text{Me,Phe}}$ ist dies nicht möglich, wohl

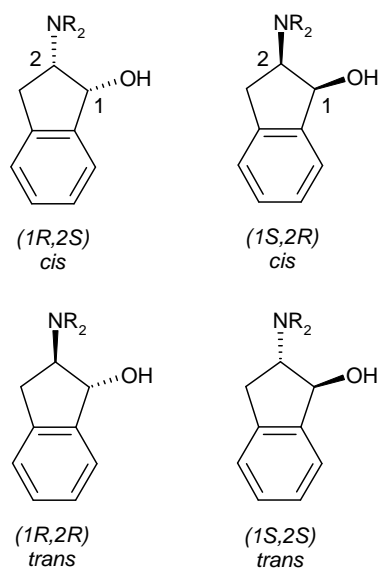


Abbildung 3.21: Mögliche Hydroxylierungsprodukte des Liganden $^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Ind}}$.

aber für die dreizähligen Bis[2-(2-pyridyl)ethyl]amine $^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Ind(X)}}$, einem 2-Aminoindan, und $^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Tet(X)}}$, einem 2-Aminotetralin (siehe Abbildung 1.34 auf Seite 51 und Abbildung 3.19 auf Seite 135). In Abschnitt 1.2.2 (siehe Seite 51) wurde bereits darauf hingewiesen, dass diese Liganden von Réglier und Mitarbeitern für Reaktivitätsstudien biomimetischer Cu_2O_2 -Verbindungen eingesetzt wurden [148, 149, 150].

Wie beim Liganden $^{\text{H}}\text{Py}1^{\text{Et,Phe}}$ sind auch bei diesen Liganden keine N-Desalkylierungsreaktionen zu beobachten. Die α -C–H-Bindung wird also offenbar nicht angegriffen. Vielmehr wird das Substrat auch hier nur an den benzylichen Positionen

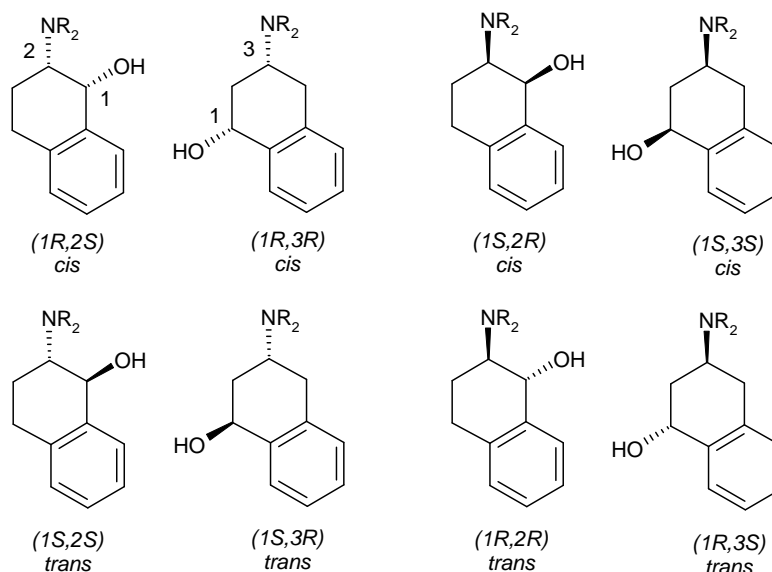


Abbildung 3.22: Mögliche Hydroxylierungsprodukte des Liganden HPy2^{Tet} .

hydroxyliert. Im Falle des achiralen Liganden HPy2^{Ind} ($= \text{HPy2}^{\text{Ind(H)}}$) kommt es dabei zur Ausbildung von zwei Stereozentren. Es sind daher vier Stereoisomere denkbar, wovon zwei eine *cis*- und zwei eine *trans*-Anordnung der beiden funktionellen Gruppen aufweisen (siehe Abbildung 3.20 auf Seite 136 und Abbildung 3.21 auf Seite 136). Im Experiment beobachtete man aber ausschließlich die Bildung eines racemischen Gemischs der *cis*-Isomere.

Im Gegensatz zum Liganden HPy2^{Ind} ist HPy2^{Tet} ($= \text{HPy2}^{\text{Tet(H)}}$) chiral. Prinzipiell kann die benzyliche Hydroxylierung zu vier Isomeren pro Enantiomer führen. Dabei handelt es sich allerdings nicht wie bei HPy2^{Ind} ausschließlich um Stereoisomere. Vielmehr können sich die Produkte jetzt auch in ihrer Regiochemie unterscheiden, da die benzylichen C–H-Bindungen in HPy2^{Tet} entweder in β - oder in γ -Position zur Aminogruppe stehen (siehe Abbildung 3.19 auf Seite 135). Wird ein Racemat eingesetzt, sind hier also insgesamt acht unterschiedliche Produkte denkbar (siehe Abbildung 3.22). Experimentell wurden allerdings ausschließlich β -Produkte mit einer *cis*-Anordnung der funktionellen Gruppen, also das *cis*-(*1R,2S*)- bzw. das *cis*-(*1S,2R*)-Isomer, nachgewiesen.

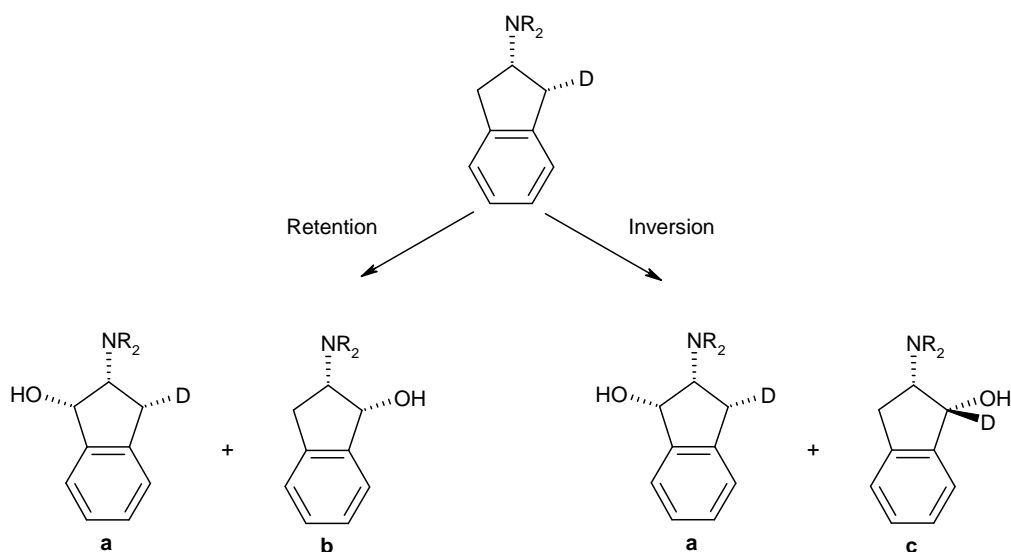


Abbildung 3.23: Mögliche Hydroxylierungsprodukte (**a-c**) des 2-*cis*-deutierten Liganden ^HPy²Ind. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist die mögliche Produktverteilung nur für eines der beiden enantiomeren Eduktmoleküle dargestellt.

Die selektive Bildung eines *cis*-Produkts kann mechanistisch nur auf zwei Wegen erfolgen: Entweder wird zunächst eine *cis*-C–H-Bindung gebrochen und die C–O-Bindung anschließend auf derselben Seite gebildet oder aber eine *trans*-C–H-Bindung wird gebrochen und die C–O-Bindung daraufhin auf der *cis*-Seite geknüpft. Die Reaktion läuft also entweder unter Retention oder Inversion der Konfiguration an der benzylichen Position ab. Ersteres kann in einem konzertierten oder schrittweisen Mechanismus ablaufen, für Letzteres ist dagegen nur ein schrittweiser Mechanismus plausibel [148, 149]. Durch Einsatz eines in β -Position deuterierten Liganden konnte gezeigt werden, dass die Reaktion tatsächlich unter Retention der Konfiguration stattfinden muss. Abbildung 3.23 zeigt das eingesetzte endogene Substrat und die zu erwartende Produktverteilung in Abhängigkeit vom Mechanismus. Die Reaktion führt neben **a** auch zu **b**^{*}, wenn auch nur in geringen

* Das Fehlen eines Deuteriumisotops in **b** mag auf den ersten Blick verwundern. Allerdings gibt die im Verlauf der Reaktion zunächst gebildete deuterierte Hydroxylgruppe ihren Deuteriumkern in einer Säure-Base-Reaktion an das verbrückende Oxo-Atom ab. Die Hydroxylgruppe wird also erst wieder bei der wässrigen Aufarbeitung des Produktgemisches gebildet.

Mengen, aber nicht zu **c**. Demzufolge ist ein Mechanismus auszuschließen, der unter Inversion der Konfiguration verläuft. Da bei der Bildung von **b** eine C-D-Bindung, bei **a** dagegen eine C-H-Bindung gebrochen wird, kann aus dem Mengenverhältnis beider Substanzen auf den H/D-KIE ($H/D\text{-KIE} = k_H/k_D = n[\mathbf{a}]/n[\mathbf{b}]$) geschlossen werden. Dieser liegt bei 11.0 ± 0.7 (in CH_2Cl_2 , bei 25°C). Réglie und Mitarbeiter deuteten diesen Befund dahingehend, dass während des *geschwindigkeitsbestimmenden* Schritts der Reaktion die C-H-Bindung gebrochen wird [148]. Tatsächlich lässt sich diese Aussage nicht treffen, sofern der H/D-KIE auf der Basis eines Produktverhältnisses bestimmt wird. Die Gruppe um Stack konnte dies anhand eines Modellsystems zeigen, auf das in Abschnitt 3.5 noch eingegangen wird [137]. Wäre beispielsweise ein vorgelagerter O-O-Bindungsbruch geschwindigkeitsbestimmend, so käme es in einem folgenden Hydroxylierungsschritt dennoch bevorzugt zu einem C-H- statt zu einem C-D-Bindungsbruch. Wäre dieser Schritt irreversibel und produktbestimmend, so entstünde eine größere Menge von **a** als von **b** und führte so zu einem H/D-KIE, obwohl im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion *keine* C-H- bzw. C-D-Bindung gebrochen wird.

Es sei darauf hingewiesen, dass bei einem Mechanismus unter Inversion der Konfiguration keine C-D-Bindung gebrochen werden kann, da die dazu erforderlichen *trans*-ständigen C-D-Bindungen im Substrat nicht existieren. Ein kinetischer Isotopeneffekt ist also nicht die Ursache dafür, dass **c** während der Reaktion nicht gebildet wird.

3.3.2 Theoretische Untersuchungen

Es stellt sich nun die Frage, inwieweit der bereits ausführlich behandelte Mechanismus zum zweizähligen System von Itoh und Mitarbeitern von genereller Bedeutung ist und sich damit die Ergebnisse zu den Systemen der dreizähligen ${}^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Ind}}$ - bzw. ${}^{\text{H}}\text{Py}2^{\text{Tet}}$ -Liganden von Réglie und Mitarbeitern verstehen lassen. Zunächst wird bei der folgenden Diskussion angenommen, dass für das vorliegende System das Curtin-Hammett-Prinzip [243, 244] gilt. Danach ist die Produktverteilung einer Reaktion unabhängig von der Lage des Gleichgewichts zwischen Konformeren eines Edukts, sofern die freie Aktivierungsenthalpie für die Umwandlung zwischen diesen Konformeren im Vergleich zu den Barrieren der von ihnen ausgehenden chemischen Folgereaktionen gering ist. Die Selektivität der Reaktion wird dann ausschließlich durch die Differenz der freien Enthalpien der Übergangszustände dieser Folgereaktionen bestimmt, zumindest falls diese produktbestimmend und irreversibel sind und damit eine kinetische Kontrolle der Reaktion gewährleistet ist. Für den vorliegenden Fall bedeutet dies, dass es nicht notwendig ist, die unterschiedlichen

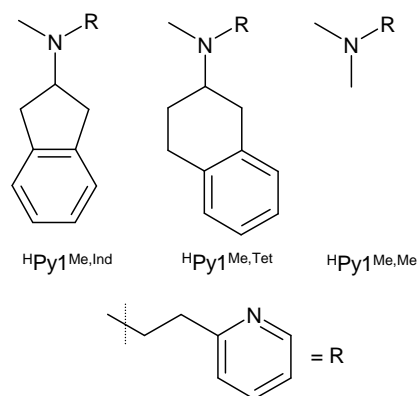


Abbildung 3.24: Zweizählige Liganden für die theoretische Untersuchung der Modellsysteme von Réglie.

Konformere des Bis(μ -oxo)-Edukts zu untersuchen, vielmehr lässt sich die beobachtete Selektivität allein durch Vergleich der möglichen Übergangszustände des Hydroxylierungsschritts erklären.

Dazu ist es hilfreich, zunächst noch einmal auf die wichtigsten strukturellen Eigenschaften des entsprechenden Übergangszustands **TS23^L** für das in Abschnitt 3.1.2 untersuchte Modellsystem $[\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{H}\text{Py}1^{\text{Me,Phe}})(\text{H}\text{Py}1^{\text{Me,Me}})]^{2+}$ einzugehen (siehe Abbildung 3.25 auf Seite 142):

1. Der Ligand bevorzugt eine gestaffelte *anti*-Anordnung der C–C-Bindungen.
2. Im Übergangszustand bildet sich ein Sechsring aus.
3. Die zu aktivierende C–H-Bindung ist so orientiert, dass sich eine optimale Orbitalwechselwirkung zwischen dem σ^* -Orbital des O₂-Fragments und dem σ -Orbital der C–H-Bindung ergeben kann. Die C–H-Bindung wird sich also möglichst nah an einem verbrückenden Oxidion befinden und entlang der O–O-Kernverbindungsachse ausgerichtet sein. Im Idealfall befindet sich die C–H-Bindung demnach in der Ebene des [Cu₂O₂]²⁺-Kerns, der O–H-Abstand ist kurz und der C–H–O-Winkel gestreckt.
4. Der Phenylring steht möglichst senkrecht zur angegriffenen C–H-Bindung, und unterstützt so über eine Wechselwirkung mit seinem π -System ihre Dissoziation.

Mit Hilfe dieser Randbedingungen sind plausible Strukturen der Übergangszustände für die Hydroxylierung der *dreizähligen* Liganden ^HPy2^{Ind} und ^HPy2^{Tet} formulierbar. Im Folgenden wird davon ausgegangen, dass die beispielhafte Behandlung ihrer *zweizähligen* Modelle ^HPy1^{Me,Ind} und ^HPy1^{Me,Tet} (siehe Abbildung 3.24 auf Seite 140) ausreicht, um die wesentlichen Ergebnisse des Experiments zu reproduzieren. Es sollen also nur die Modellverbindungen [Cu₂O₂(^HPy1^{Me,Ind})(^HPy1^{Me,Me})]²⁺ bzw. [Cu₂O₂(^HPy1^{Me,Tet})(^HPy1^{Me,Me})]²⁺ betrachtet werden, die sich wiederum direkt aus dem bereits behandelten Modellsystem [Cu₂O₂(^HPy1^{Me,Phe})(^HPy1^{Me,Me})]²⁺ ableiten lassen, dass der theoretischen Untersuchung der Reaktivität des Systems von Itoh und Mitarbeitern diene.

Die optimalen Strukturen der Übergangszustände für die Hydroxylierung von ^HPy1^{Me,Ind} und ^HPy1^{Me,Tet} lassen sich nun sehr einfach konstruieren.

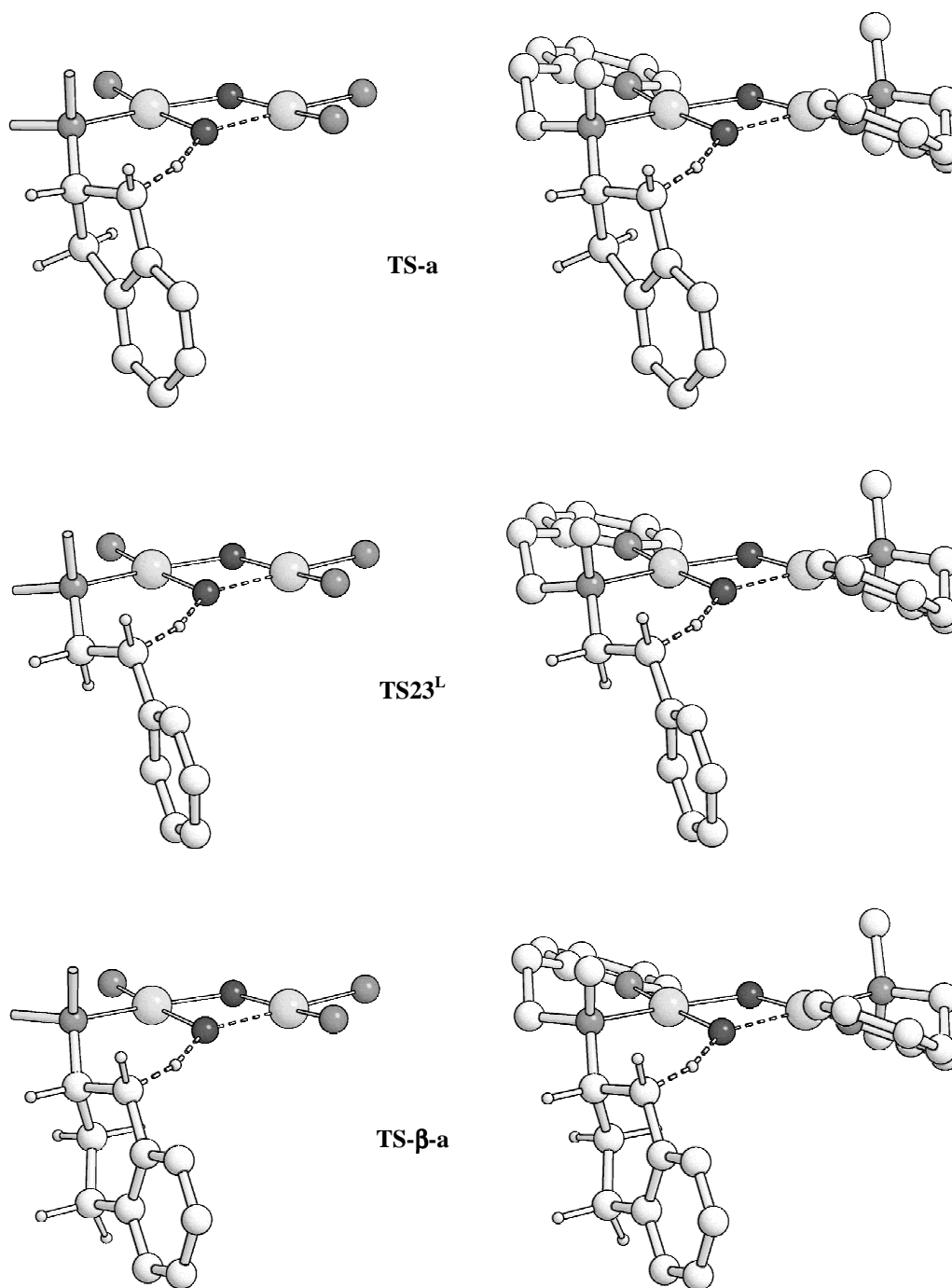


Abbildung 3.25: Übergangszustände für die Hydroxylierung von 2-Aminoindan- (oben), 2-Phenylethylamin- (Mitte), 2-Aminotetralin-Liganden (unten). Links: allgemeines Strukturmotiv für die Anordnung des endogenen Substrats zum $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern. Rechts: berechnete Strukturen der zweizähligen Modellsysteme $[\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{HPy1}^{\text{Me,R}})(\text{HPy1}^{\text{Me,Me}})]^{2+}$ mit R = Ind, Phe, oder Tet.

Man erhält sie, indem im Übergangszustand für die Hydroxylierung von ${}^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Me,Phc}}$ geeignete Wasserstoffatome des 2-Phenylethylrests durch verbrückende $(-\text{CH}_2-)_n$ -Segmente substituiert werden, und zwar unter der Vorgabe, eine durch diese Erweiterung hervorgerufene „Störung“ der Ausgangsstruktur minimal zu halten. Die so abgeleiteten und nachoptimierten Übergangszustände sind in Abbildung 3.25 auf Seite 142 dargestellt. Die spiegebildlichen Strukturen sind natürlich isoenergetisch, sodass die Umsetzung der achiralen Substrate ${}^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Me,Phc}}$ oder ${}^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Me,Ind}}$ zu einem racemischen Produktgemisch führen muss. Im Falle des chiralen Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Me,Tet}}$ besitzt der Übergangszustand dagegen *entweder* die dargestellte *oder* die dazu spiegebildliche Struktur, je nachdem welches Enantiomer eingesetzt wird. Die absolute Konfiguration der Moleküle ist aber für die folgende Diskussion unerheblich.* Wie die theoretischen Untersuchungen zum Mechanismus der Hydroxylierung des Modellsystems von Itoh und Mitarbeitern gezeigt haben, kommt es nach der H-Abstraktion nicht zu einer Drehung des 2-Phenylethylarms, sodass die anschließende Bildung der C–O-Bindung von der gleichen Seite geschehen muss. Dasselbe kann auch für die Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Me,Ind}}$ und ${}^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Me,Tet}}$ angenommen werden und erklärt die experimentell beobachtete Retention der Konfiguration während des Hydroxylierungsschritts. Die in Abbildung 3.25 auf Seite 142 dargestellten Übergangszustände müssen daher zu *cis*-Produkten führen. Auch dies stimmt mit dem Experiment überein. Setzt man zudem noch voraus, dass sich im Übergangszustand bevorzugt ein Sechsring anstelle eines Fünf- oder Siebenrings bildet, so wird deutlich, warum weder N-Desalkylierungsprodukte noch eine Hydroxylierung der γ -Position im Tetralin-Liganden beobachtet werden. Zwar lassen sich die experimentellen Produktverteilungen mit den vorhergesagten Übergangszuständen erklären, dennoch soll im Folgenden untersucht werden, ob dies auch tatsächlich die günstigsten Strukturen sind.

* Soweit nicht anders erwähnt, wird die folgende Diskussion auf der Grundlage von einer der beiden möglichen enantiomeren Strukturen eines stationären Punktes geführt.

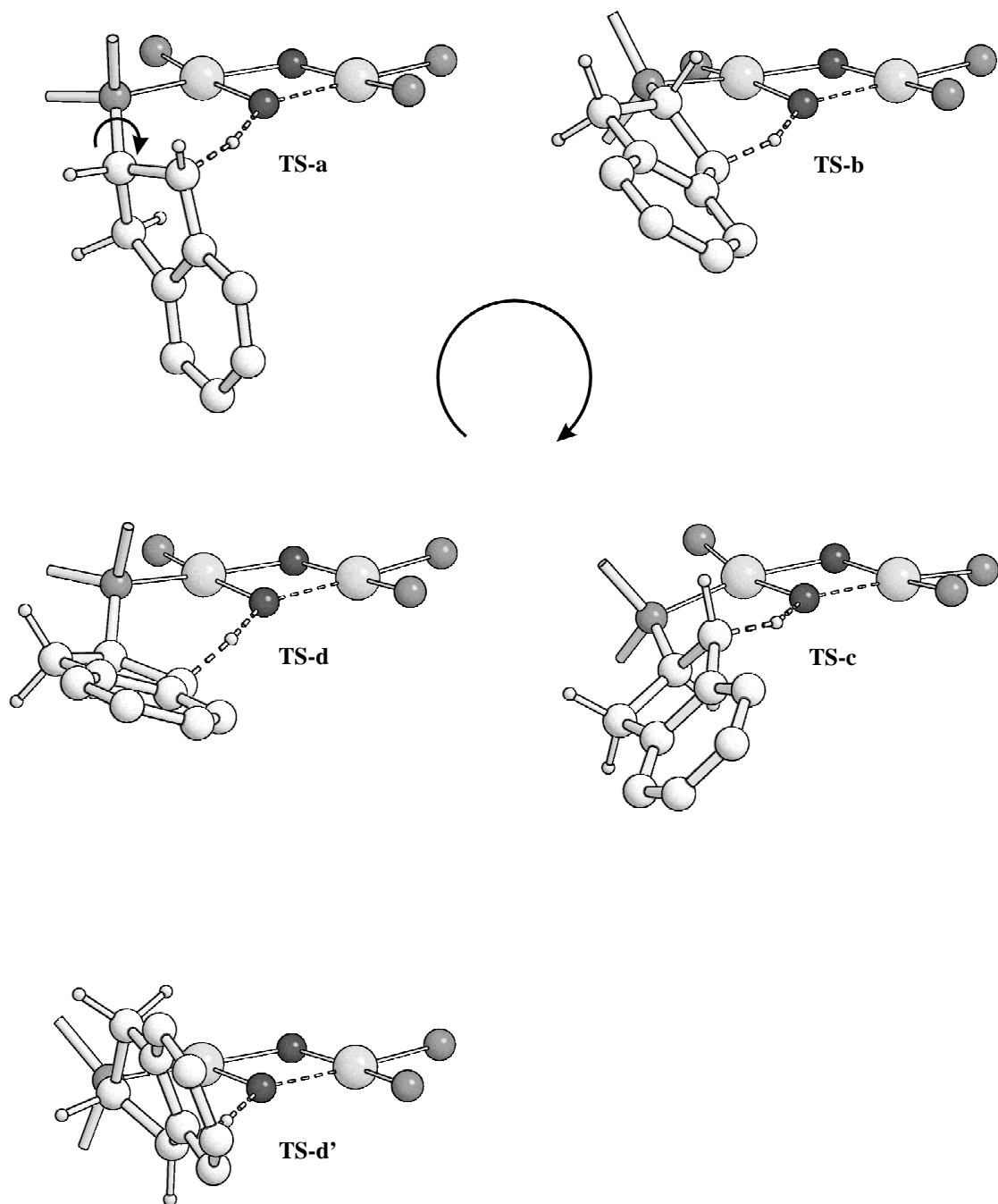


Abbildung 3.26: Die vier günstigsten Übergangszustände (TS-a, TS-b, TS-c, TS-d) für die Reaktion der vier topologisch unterschiedlichen β -H-Atome des 2-Aminoindan-Liganden und eine energetisch nahe gelegene Alternative (TS-d'). Die Strukturen TS-a, TS-b, TS-c und TS-d ergeben sich durch Rotation des Indanylrests um die C-N-Bindung.

Für den Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Me,Ind}}$ lassen sich für die Aktivierung der vier benzyliischen Wasserstoffatomen (mindestens) vier mögliche Übergangszustände konstruieren, die zu den vier unterschiedlichen Stereoisomeren führen (siehe Abbildung 3.26 auf Seite 144). Man erhält die Strukturen dieser Übergangszustände in erster Näherung, indem man ausgehend von **TS-a** den Indanylrest um die C–N-Kernverbindungsachse dreht. Die so zugänglichen weiteren drei Übergangszustände werden mit „fortschreitender Rotation“ als **TS-b**, **TS-c** und **TS-d** bezeichnet. Die in Abbildung 3.26 auf Seite 144 dargestellten Strukturen zeigen einen „linksseitigen“ Angriff des Liganden an den $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern. Die dazu spiegelbildlichen Übergangszustände beschreiben analog einen „rechtsseitigen“ Angriff. Zu **TS-d** ließ sich noch eine alternative Struktur **TS-d'** finden, die ebenso eine „linksseitige“ Reaktion desselben Wasserstoffatoms beschreibt.

TS-a erfüllt übrigens nicht nur die oben genannten Randbedingungen (siehe Seite 141), bei dieser Struktur ist auch die geringste sterische Wechselwirkung zwischen dem Indanylrest und dem Pyridylring des passiven Liganden ${}^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Me,Me}}$ zu erwarten. Obwohl sich die reaktive C–H-Bindung *in* der Ebene des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns befindet, liegt der Benzolring des Indanylrests *unterhalb* dieser Ebene, und zwar weiter als bei **TS-b**, **TS-c**, **TS-d** oder **TS-d'**. Dies minimiert die sterische Wechselwirkung mit dem gegenüberliegenden Liganden. Außerdem führt die Orientierung des Indanylrests in **TS-a** nur zu zwei *gauche*-Anordnungen bezogen auf die anderen beiden Reste* der Aminofunktion des Liganden. Dies ist eine *gauche*-Anordnung weniger als bei **TS-b**, **TS-c** oder **TS-d**. Die Struktur **TS-d'** besitzt allerdings auch nur zwei *gauche*-Anordnungen. Man erhält diese Struktur ausgehend von **TS-a** näherungsweise durch „Anheben“ des Aminoindanylrests in die Ebene des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns. Hier kommt es daher zu einer starken sterischen Wechselwirkung mit dem Pyridylring des passiven Liganden.

* Dabei handelt es sich um die Methyl- und die 2-(2-Pyridyl)ethyl-Gruppe. Sie werden in Abbildung 3.26 durch abgeschnittene Bindungen dargestellt.

Tabelle 3.15: Relative Energien ausgewählter stationärer Punkte zur Hydroxylierung des Modellsystems $[\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{H}^{\text{Me,Ind}}\text{Py1})(\text{H}^{\text{Me,Me}}\text{Py1})]^{2+}$ für den Singulett-Zustand in kcal mol^{-1} .

Struktur	Produkt		Moden (BS1) [i cm^{-1}]	E(BS1) ^[a]	ZPVE ^[b] (BS1)	ΔG ^[c] 25 °C, 1 atm (BS1)	E(BS2) ^[d]	$\Delta E_{\text{Solvens}}$ ^[e] (BS2)	G ^[f] 25 °C, 1 atm CH_2Cl_2
	links- seitig	rechts- seitig							
TS-a	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	681	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
TS-b	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	1007	11.5	-0.2	-0.1	12.0	0.4	12.4
TS-c	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	921	10.4	-0.3	-0.6	10.9	0.3	10.7
TS-d	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	858	5.9	-0.2	-0.5	6.0	0.2	5.8
TS-d'	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	699	4.9	0.1	0.5	5.2	0.4	6.1
Min-a	-	-	-	-3.7	3.7	2.9	-8.6	-3.4	-9.0
TS (a↔b)	-	-	49	2.1	3.8	4.3	-3.0	-3.1	-1.8
Min-b	-	-	-	-5.4	3.9	2.6	-10.5	-3.4	-11.3
TS (b↔c)	-	-	47	3.1	4.0	4.1	-2.0	-3.7	-1.5
Min-c	-	-	-	-2.7	3.8	2.6	-8.2	-3.4	-9.0
TS (c↔a)	-	-	52	1.6	3.9	4.2	-3.4	-3.4	-2.5

[a] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS1-Niveau.

[b] Energiekorrekturterm für die Berücksichtigung der Nullpunktsschwingung.

[c] Korrekturterm für die freie Enthalpie bei 25 °C und 1 atm.

[d] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS2-Niveau.

[e] Energiekorrekturterm für die Lösungsmittelleffekte.

[f] $G = E(\text{BS2}) + \Delta G(\text{BS1}) + \Delta E_{\text{Solvens}}(\text{BS2})$.

Der Vergleich der energetischen Daten zeigt zunächst, dass die Korrekturterme für die verschiedenen Übergangszustände sehr ähnlich sind und die Energiedifferenzen zwischen den Strukturen kaum beeinflussen (siehe Tabelle 3.15). Ebenso wenig führt die Wahl des Basissatzes zu relevanten Unterschieden bei den relativen Energien. Die Unempfindlichkeit der Energiedifferenzen gegenüber der verwendeten Methode ist insofern nicht weiter erstaunlich, als dass eine Umwandlung zwischen zwei beliebigen der gegebenen Übergangszustände eine isodesmische Reaktion darstellt. Das wesentliche Ergebnis der Rechnungen ist vielmehr, dass **TS-a** tatsächlich gegenüber

den anderen Übergangszuständen bevorzugt ist. Die energetisch folgenden Strukturen **TS-d** und **TS-d'** führen ebenfalls zu einem *cis*-Produkt und liegen bereits ca. 6 kcal mol⁻¹ über **TS-a**. Die Übergangszustände **TS-b** und **TS-c**, durch die im Prinzip *trans*-Produkte zugänglich wären, stellen aus energetischer Sicht keine Konkurrenz zu **TS-a** dar. Schließlich führt eine Erhöhung der Aktivierungsenergie um 1 kcal mol⁻¹ bei einer Temperatur von 25 °C zu einer Reduzierung der Reaktionsgeschwindigkeit um ca. 80%. Die freie Aktivierungsenthalpie für eine Reaktion ausgehend von der stabilsten Bis(μ-oxo)-Struktur **Min-b** beträgt 11.3 kcal mol⁻¹ und ausgehend vom direkt vorgelagerten Minimum **Min-a** 9.0 kcal mol⁻¹ (siehe Abbildung 3.27 auf Seite 148).

Wie im Experiment auch, kann man zur Bestimmung des H/D-KIE von einem einzigen Edukt ausgehen, und zwar einem in β-Position und in *cis*-Stellung zur Aminogruppe einfach deuterierten Aminoindan-Liganden. Dazu ist das Verhältnis zwischen der Geschwindigkeitskonstanten für die β-Hydroxylierung der *cis*-ständigen C–H- und der für die β-Hydroxylierung der *cis*-ständigen C–D-Bindung des deuterierten Edukts zu bilden. Der H/D-KIE lässt sich hier direkt aus der Differenz der freien Enthalpien der beiden Übergangszustände berechnen. Die Energie des Edukts spielt keine Rolle, da es für beide Reaktionsverläufe identisch ist. Man erhält so einen H/D-KIE von 4.8. Tunneleffekte können wieder nach Skodje und Truhlar [217] unter Berücksichtigung der ZPVE-korrigierten Aktivierungsenergie für den Schritt [1D]-**Min-a** → [1D]-**TS-a** und der Wellenzahl der Übergangsschwingung bei gegebener Temperatur berechnet werden*. Dies führt allerdings nur zu einer geringen Vergrößerung des H/D-KIE auf 5.7. Er weicht damit zwar vom experimentellen Wert von 11.0 ± 0.7 ab, beide Werte liegen aber deutlich unter dem berechneten wie auch dem experimentell bestimmten Wert für den H/D-KIE des Modells von Itoh. Der Trend wird also richtig wiedergegeben.

* C–H-Bindungsbruch: 8.3 kcal mol⁻¹ und 1681 cm⁻¹; C–D-Bindungsbruch: 9.2 kcal mol⁻¹ und 1558 cm⁻¹; T = 25 °C.

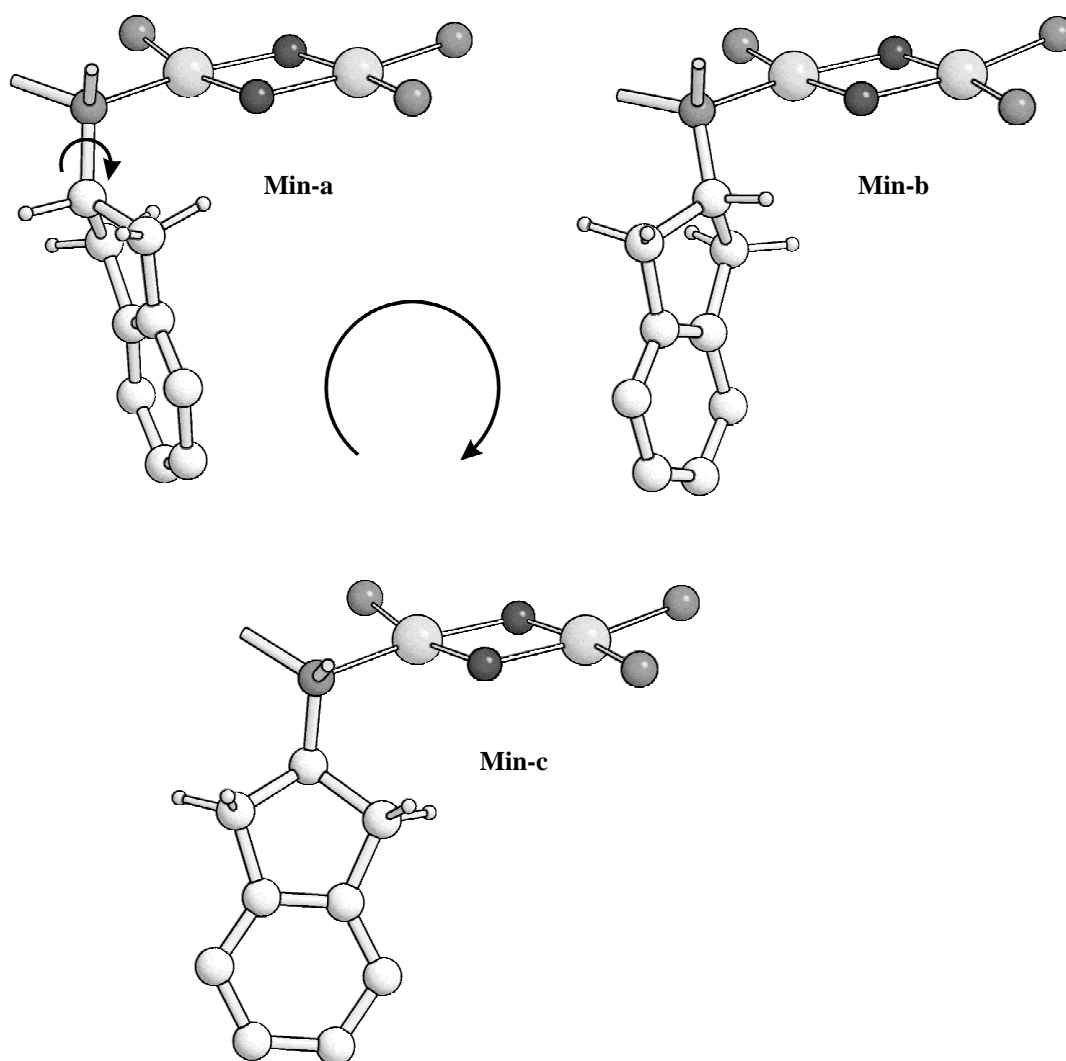


Abbildung 3.27: Die drei Konformere des Komplexes $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2(\text{H}^{\text{Me,Ind}}\text{Py1})(\text{H}^{\text{Me,Me}}\text{Py1})]^{2+}$. Die Strukturen **Min-a**, **Min-b** und **Min-c** ergeben sich durch Rotation des Indanylrests um die C–N-Bindung.

An dieser Stelle sei noch einmal daran erinnert, dass die Diskussion zur Selektivität der Hydroxylierung nicht zuletzt auf der Annahme aufbaut, dass für das vorliegende System das Curtin-Hammett-Prinzip erfüllt ist. Der tatsächliche Sachverhalt ist jedoch etwas komplizierter als zunächst vermutet. Die drei Übergangszustände für die Umwandlung der drei Rotamere liegen energetisch zwar unterhalb von **TS-a**, die freien Aktivierungsenthalpien für die Rotationen um die C–N-Verbindungsachse des

Aminoindanylrests sind aber nicht in jedem Fall kleiner als die freie Aktivierungsenthalpie für den (günstigsten) Hydroxylierungsschritt über **TS-a**. Man kann also nicht ohne Weiteres ein vorgelagertes Gleichgewicht zwischen den drei Rotameren annehmen. Ausgehend von **Min-b** sind die Rotationsbarrieren für den Übergang zu **Min-a** oder **Min-c** etwas größer oder zumindest vergleichbar mit der Barriere für die Hydroxylierung über **TS-a**. Auf die Selektivität der Reaktion hat das aber dennoch keinen Einfluss. Auch wenn sich **Min-b** nur vergleichsweise langsam in **Min-a** oder **Min-c** umwandeln kann, so wird dieses Konformer dennoch schneller über **TS-a** als über **TS-b** abreagieren. Die Barriere für die Hydroxylierung über **TS-b** (**Min-b** → **TS-b**) ist mit 23.7 kcal mol⁻¹ viel zu hoch, um gegen eine Reaktion über **TS-a** (**Min-b** → **TS (a↔b)** → **Min-a** → **TS-a**) konkurrieren zu können. Letztlich wird die Selektivität also nur durch die relativen freien Enthalpien der Übergangszustände für die Hydroxylierung bestimmt und nicht durch die Stabilität der Edukte, so wie eingangs angenommen.

Die Ergebnisse zum 2-Aminoindan-System lassen vermuten, dass auch im Fall des 2-Aminotetralin-Systems die vorhergesagte Struktur tatsächlich den günstigsten Übergangszustand darstellt (siehe Abbildung 3.25 auf Seite 142). Dies stünde wieder in Einklang mit dem Experiment, da diese Struktur bei Retention der Konfiguration zu dem in β -Position und *cis*-ständig zur Aminogruppe hydroxylierten Reaktionsprodukt führt. Diese Regioselektivität soll im Folgenden näher untersucht werden.

Dieses System ist deshalb interessant, da im Gegensatz zum Aminoindan-System auch eine Hydroxylierung der benzyllischen C–H-Bindungen in γ -Position zur Aminogruppe möglich sein sollte, aber im Experiment nicht beobachtet wird. Ausgangspunkt für die Untersuchung ist wieder die mutmaßlich günstigste Struktur des Übergangszustands für die Hydroxylierung, die im Folgenden mit **TS- β -a** bezeichnet werden soll (siehe Abbildung 3.25 auf Seite 142 und Abbildung 3.28 auf Seite 150). Die Bezeichnung der Übergangszustände richtet sich dabei zunächst nach der Regioselektivität der Reaktion, was zu den Ergänzungen β oder γ führt.

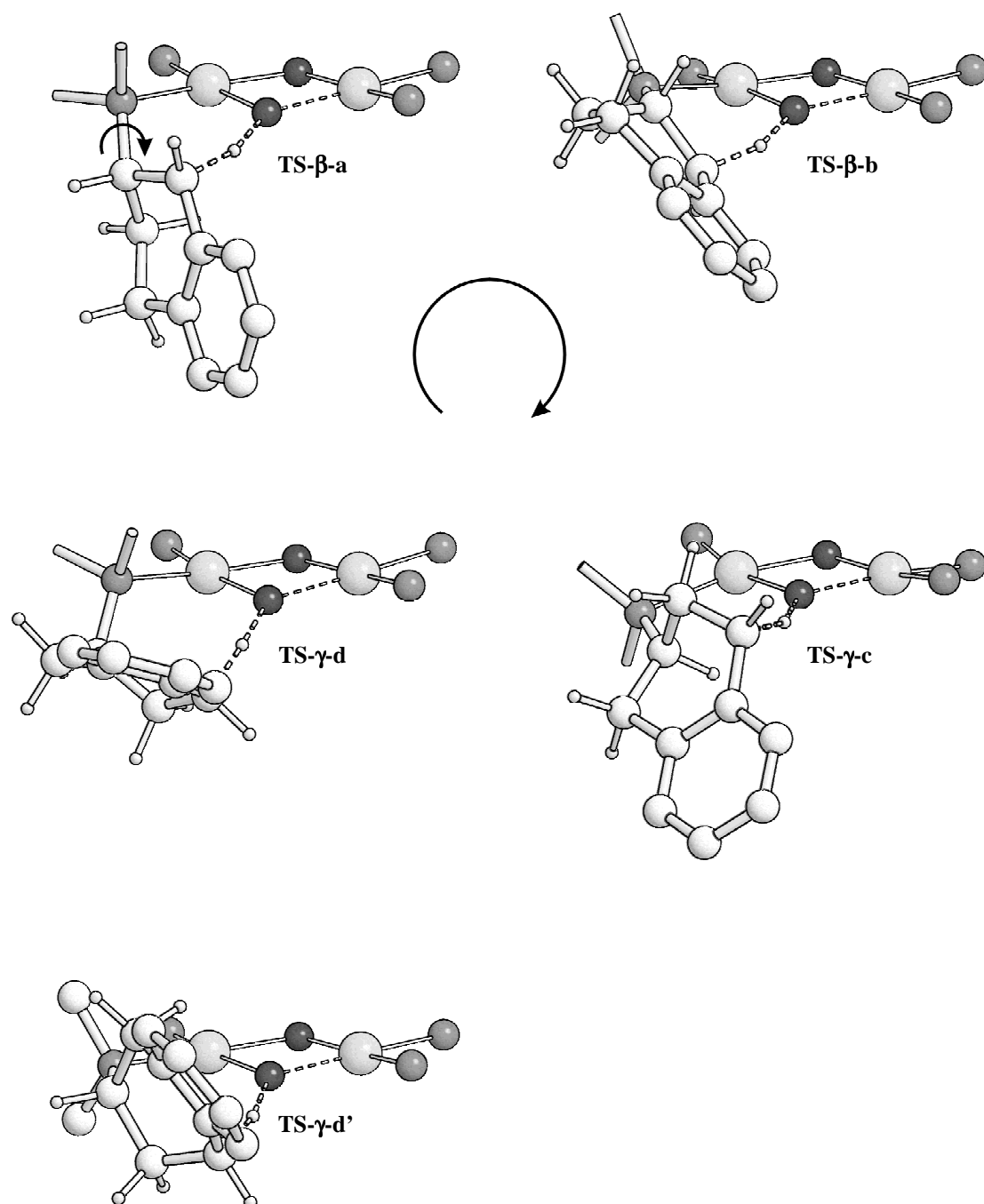


Abbildung 3.28: Die vier günstigsten Übergangszustände für eine benzyliche Hydroxylierung bei einem linkseitigen Angriff des (*S*)-2-Aminotetralin-Liganden und eine energetisch nahe gelegene Alternative (**TS-γ-d'**). Die Strukturen **TS-β-a**, **TS-β-b**, **TS-γ-c** und **TS-γ-d** ergeben sich durch Rotation des Tetralinylrests um die C–N-Bindung.

Durch Rotation des Tetralinylrests in **TS- β -a** um die C–N-Achse sind nun drei weitere Übergangszustände konstruierbar, die mit fortschreitender Rotation durch **c**, **b** und schließlich **d** gekennzeichnet werden sollen. Unter Umständen sind dabei noch Änderungen der Konformation des Tetralinringsystems durchzuführen, um die günstigste Struktur zu erhalten. Man gelangt also ausgehend von **TS- β -a** zu den Strukturen **TS- β -b**, **TS- γ -c** und **TS- γ -d**. Sie beschreiben die Reaktion des (*S*)-Aminotetralin-Liganden bei dessen linksseitigem Angriff an den $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern. In einigen Fällen konnten noch alternative Strukturen gefunden werden. Sie werden aber nur dann erwähnt, wenn sie nicht mehr als 10 kcal mol^{-1} über dem stabilsten, zur Reaktion *desselben* Wasserstoffatoms führenden Konformers liegen*.

Wie bereits gezeigt wurde, gibt es bei einem linksseitigen Angriff des achiralen Liganden $^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Me,Ind}}$ vier günstigste Übergangszustände, die zu den vier unterschiedlichen stereoisomeren Aminoindanolen führen (siehe Abbildung 3.21 auf Seite 136). Im Falle des chiralen Liganden $^{\text{H}}\text{Py1}^{\text{Me,Tet}}$ gibt es nun vier günstigste Übergangszustände für einen linksseitigen Angriff des (*S*)-Isomers und vier günstigste Übergangszustände für einen linksseitigen Angriff des (*R*)-Isomers, die zu den insgesamt acht unterschiedlichen Produkten führen (siehe Abbildung 3.22 auf Seite 137). Ihre spiegelbildlichen Strukturen sind isoenergetisch und beschreiben einen rechtsseitigen Angriff des jeweils anderen Enantiomers.

Die Strukturen, die einen linksseitigen Angriff des (*R*)-Isomers darstellen, sind in Abbildung 3.29 auf Seite 152 dargestellt. Die Nomenklatur ist ganz analog wie oben. Ausgangspunkt ist hier aber die Struktur **TS- γ -a**. Aus ihr ergeben sich dann durch Rotation des Tetralinylrests die Strukturen **TS- γ -b**, **TS- β -c** und **TS- β -d**. Ein Vergleich der relativen Energien zeigt, dass **TS- β -a** der günstigste Übergangszustand für eine benzyliche Hydroxylierung ist (siehe Tabelle 3.16 auf Seite 154).

* Sie erhalten dieselbe Bezeichnung wie das stabilste Konformer, jeweils ergänzt durch einen hochgestellten Strich.

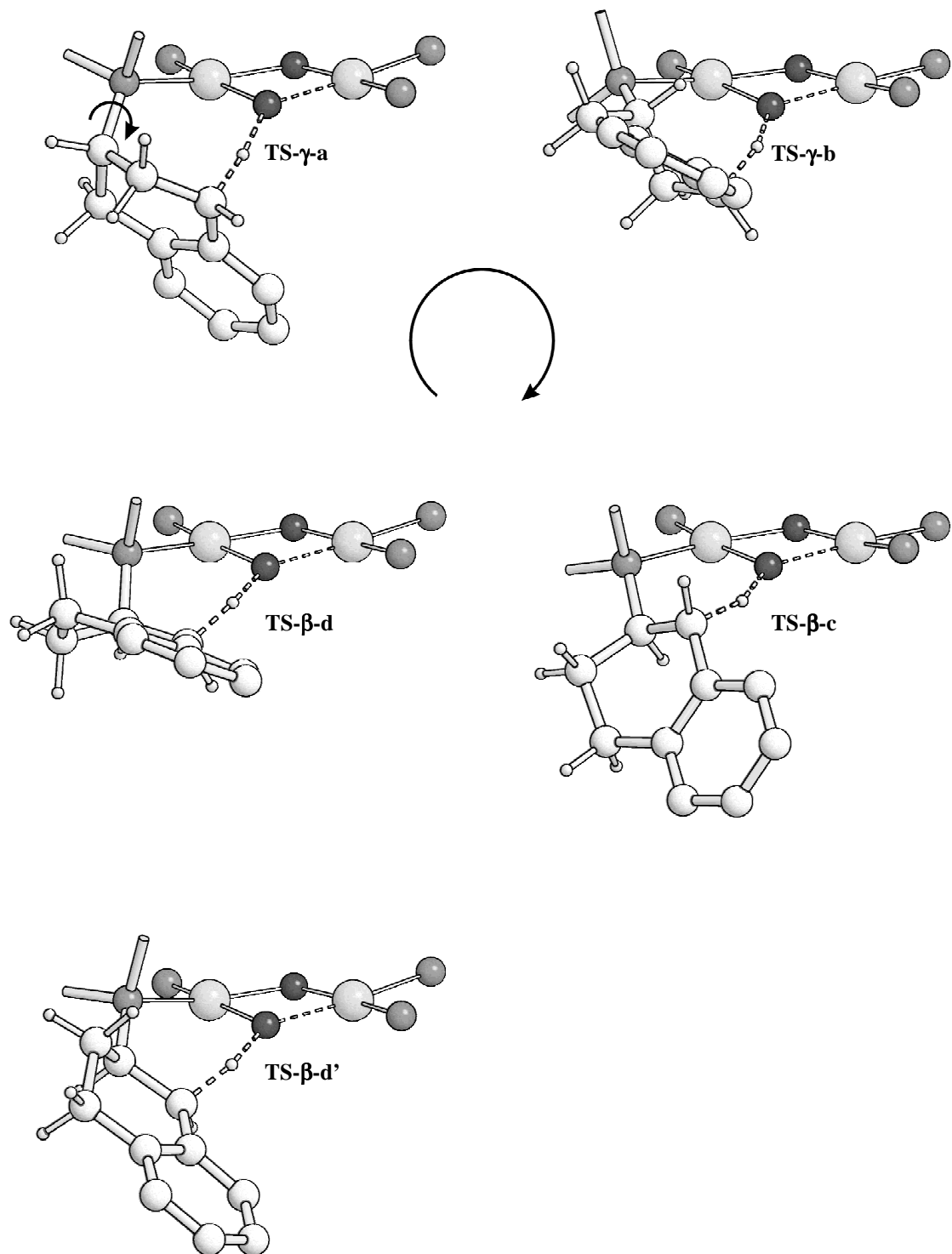


Abbildung 3.29: Die vier günstigsten Übergangszustände für eine benzyliche Hydroxylierung bei einem linksseitigen Angriff des (*R*)-2-Aminotetralin-Liganden und eine energetisch nahe gelegene Alternative (TS- β -d'). Die Strukturen TS- γ -a, TS- γ -b, TS- β -c und TS- β -d ergeben sich durch Rotation des Tetralinylrests um die C–N-Bindung.

TS- β -a führt bei Retention der Konfiguration zu dem experimentell beobachteten Produkt, dem in β -Position und *cis*-ständig zur Aminogruppe hydroxylierten Liganden. Man erhält also entweder (*1R,2S*)- $\text{H}^{\text{Py1}^{\text{Me,Tet}}}$ -OH oder (*1S,2R*)- $\text{H}^{\text{Py1}^{\text{Me,Tet}}}$ -OH, je nachdem ob (*S*)- $\text{H}^{\text{Py1}^{\text{Me,Tet}}}$ oder (*R*)- $\text{H}^{\text{Py1}^{\text{Me,Tet}}}$ eingesetzt wird. Der energetisch nächsthöhere Übergangszustand und zugleich der günstigste für eine γ -Hydroxylierung ist **TS- γ -a**. Er liegt $3.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ über **TS- β -a**. Damit verläuft die Hydroxylierung der β - gegenüber den γ -ständigen benzyliischen C–H-Bindungen bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ungefähr 200–300 mal schneller.

Ganz analog zum Indanylrest in Struktur **TS-a**, ist der Tetralinylrest in den Strukturen **TS- β -a** und **TS- γ -a** so orientiert, dass die Zahl der *gauche*-Anordnungen zwischen der Tetralinylgruppe und den anderen beiden Resten* an der Aminofunktion im Vergleich zu den alternativen Übergangszuständen für eine β - bzw. eine γ -Hydroxylierung minimiert ist. Die sterische Wechselwirkung mit dem benachbarten Pyridylrest des inaktiven Liganden sollte vergleichsweise gering sein, da sich der Tetralinylrest in **TS- β -a** und **TS- γ -a**, ähnlich wie der Indanylrest in **TS-a**, weitgehend unterhalb der Ebene des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns befindet. Ausgenommen davon sind natürlich die zu aktivierenden C–H-Bindungen. Von den vier benzyliischen C–H-Bindungen des Tetralinylrests sind zwei axial und zwei äquatorial angeordnet, ganz so wie in der stabilsten Konformation des Tetralins (siehe Abbildung 3.30). In beiden Übergangszuständen werden axiale C–H-Bindungen angegriffen. Axiale C–H-Bindungen sollten durch das benachbarte π -System im Vergleich zu äquatorialen C–H-Bindungen reaktiver sein. In **TS- β -a** hat sich im Vergleich zu **TS- γ -a** die C–H-Bindung allerdings etwas mehr der Ebene des

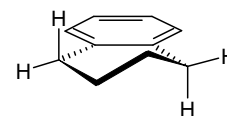


Abbildung 3.30: Die stabilste Konformation des Tetralins.

* Dabei handelt es sich um die Methyl- und die 2-(2-Pyridyl)ethyl-Gruppe. Sie werden in Abbildung 3.28 und Abbildung 3.29 durch die abgeschnittenen Bindungen dargestellt.

Tabelle 3.16: Relative Energien der Übergangszustände für die Hydroxylierung des Modellsystems $[\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{H}^{\text{Me,Tet}}\text{Py})(\text{H}^{\text{Me,Me}}\text{Py})]^{2+}$ für den Singulett-Zustand in kcal mol^{-1} .

Struktur	Produkt		Moden (BS1) [i cm^{-1}]	E(BS1) ^[a]	ZPVE ^[b] (BS1)	ΔG ^[c] 25 °C, 1 atm (BS1)	E(BS2) ^[d]	$\Delta E_{\text{Solvens}}$ ^[e] (BS2)	G ^[f] 25 °C, 1 atm CH_2Cl_2
	links- seitig	rechts- seitig							
TS-β-a	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	750	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
TS-β-b	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	847	6.6	-0.3	-0.8	6.9	0.4	6.5
TS-γ-c	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	991	17.8	0.2	0.4	18.3	0.7	19.5
TS-γ-d	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	491	5.5	0.3	0.5	5.1	0.0	5.6
TS-γ-d'	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	297	6.0	0.9	1.3	6.4	-0.2	7.5
TS-γ-a	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	490	3.4	0.7	1.0	2.6	-0.2	3.3
TS-γ-b	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	1126	16.4	0.2	0.3	17.4	0.7	18.3
TS-β-c	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	782	7.3	-0.3	-0.5	7.7	0.0	7.1
TS-β-d	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	842	6.8	-0.1	-0.2	6.8	0.1	6.7
TS-β-d'	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	940	7.9	-0.3	-0.9	7.7	0.4	7.1

[a] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS1-Niveau.

[b] Energiekorrekturterm für die Berücksichtigung der Nullpunktsschwingung.

[c] Korrekturterm für die freie Enthalpie bei 25 °C und 1 atm.

[d] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS2-Niveau.

[e] Energiekorrekturterm für die Lösungsmittelleffekte.

[f] $G = E(\text{BS2}) + \Delta G(\text{BS1}) + \Delta E_{\text{Solvens}}(\text{BS2})$.

$[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns genähert, was eine bessere Orbitalwechselwirkung ermöglichen sollte.

Ein weiterer Vorteil von **TS- β -a** ist die äquatoriale Anordnung der Aminofunktion gegenüber der axialen in **TS- γ -a**. Die Zahl der *anti*-Anordnungen im aktiven Liganden ist somit maximal. In **TS- β -a** existiert keine C–C-Bindung mit einer *gauche*-Anordnung zur C–N-Bindung, in **TS- γ -a** dagegen gleich zwei. Zudem werden durch die äquatoriale Anordnung in **TS- β -a** 1,3-diaxiale Wechselwirkungen vermieden, die im Fall von **TS- γ -a** zwischen der Aminogruppe und der zu aktivierenden

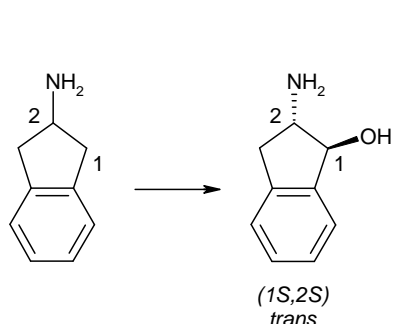


Abbildung 3.31: Durch D β H katalysierte Hydroxylierung von 2-Aminoindan zu (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-indanol.

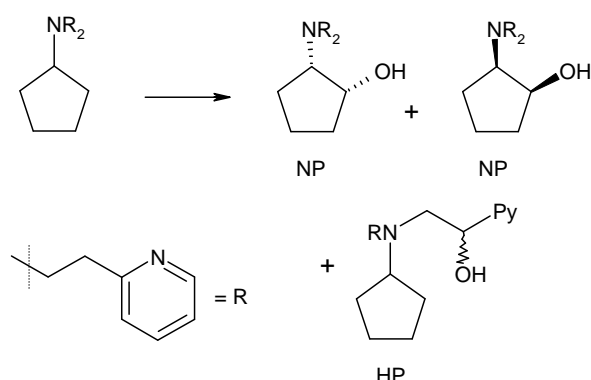


Abbildung 3.32: Ligand von Réglie und Mitarbeitern für die Hydroxylierung nicht aktivierter C–H-Bindungen und Reaktionsprodukte (HP ~ Hauptprodukt; NP ~ Nebenprodukt).

C–H-Bindung möglich sind. Auffallend sind die energetisch besonders ungünstigen Strukturen **TS- γ -c** und **TS- γ -b**. Sie liegen mindestens 10 kcal mol⁻¹ über den anderen Übergangszuständen. Die Ursache dafür ist die ungünstige Konformation des gebildeten Siebenrings. Wie der Vergleich mit **TS- γ -a** zeigt, ist die Ausbildung eines Siebenrings allerdings nicht intrinsisch besonders benachteiligt.

Es lässt sich also zusammenfassen, dass auf der Grundlage der in Abschnitt 3.1.2 vorgestellten Ergebnisse zum Reaktionsmechanismus des zweizähligen Modells von Itoh zuverlässig die Regio- und Stereoselektivität der dreizähligen Systeme von Réglie und Mitarbeitern vorhergesagt werden kann. Die Rechnungen bestätigen, dass eine benzyliche Hydroxylierung der β -C–H-Bindungen unter Bildung von *cis*-Aminoalkoholen bevorzugt ablaufen sollte.

Réglie und Mitarbeiter untersuchten in diesem Zusammenhang auch die enzymvermittelte Hydroxylierung von 2-Aminoindan [150, 245]. Die Umsetzung mit D β H führt auch hier zur Reaktion von β -C–H-Bindungen unter Retention der Konfiguration. Allerdings wird dabei nun enantioselektiv ein *trans*-Produkt gebildet, das (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-indanol (siehe Abbildung 3.31). Bezogen auf die Stereochemie

der Reaktion stellen die untersuchten Modellsysteme daher keine geeigneten Funktionsmodelle der $D\beta H$ dar. Offensichtlich verläuft die Reaktion im Enzym nach einem anderen Mechanismus als in den hier vorgestellten „biomimetischen“ Modellsystemen.

An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, dass es der Gruppe um Réglis gelang, auch „nicht aktivierte“ C–H-Bindungen regio- und stereoselektiv zu hydroxylieren, wenn auch nur als Nebenprodukt [154] (siehe Abbildung 3.32 auf Seite 155). Dies fand wiederum eine praktische Anwendung in der Synthese von Steroiden, worauf im folgenden Abschnitt eingegangen werden soll.

3.4 Modellsystem von Schönecker

3.4.1 Experimentelle Daten

Schönecker et al. nutzten die Methode von Réglier und Mitarbeitern zur regio- und stereoselektiven Aktivierung nicht aktivierter C–H-Bindungen, um Steroide (siehe Abbildung 3.33) als „ligandengebundene“ Substrate zu hydroxylieren [156]. Die Regio- und Stereoselektivität hing dabei stark von der Art des (2-Pyridyl)alkyl-Liganden ab. Neben einer β -*cis*-Hydroxylierung des endogenen Substrats konnte auch eine β -*trans*-Hydroxylierung beobachtet werden (siehe Abbildung 3.34 auf Seite 158), also ähnlich wie bei der $D\beta H$ -katalysierten Umsetzung von 2-Aminoindan. Zudem gelang ihnen eine γ -Hydroxylierung* des Steroids (siehe Abbildung 3.35 auf Seite 159) [156]. Dabei konnte das $12\beta H$ -Atom, dessen Reaktivität in der Regel durch die benachbarte Methylgruppe stark eingeschränkt wird, selektiv substituiert werden. Ausgangspunkt war dabei ein 17-Keton (**a**), das zunächst mit primären (2-Pyridyl)alkylaminen der Art $\text{Py}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ($n=1, 2$) in einer Kondensationsreaktion

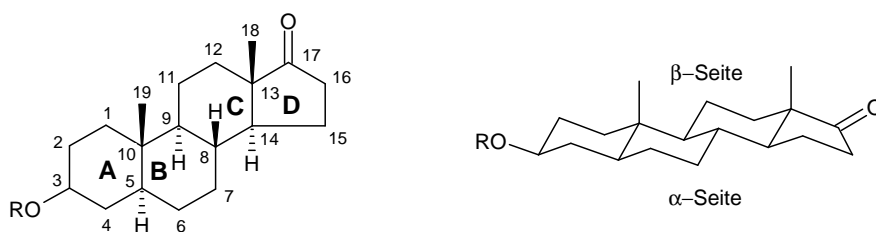


Abbildung 3.33: Steroid-Grundgerüst. Gruppen unterhalb der Molekülebene werden als α -Substituenten bezeichnet, Gruppen oberhalb der Molekülebene als β -Substituenten.

* Aus Gründen der Vergleichbarkeit wird die Bezeichnung der Positionen (α , β , γ , etc.) wie in [156] auf das entsprechende 17-Amin (siehe Abbildung 3.34 auf Seite 158) bezogen. Im Fall des 17-Imins oder 17-Ketons entspricht dies *nicht* der üblichen Nomenklatur. Nach dieser ist das 12C-Atom zwar in γ -Position zur Aminofunktion, aber in β -Position zur Imino- bzw. Carbonylgruppe.

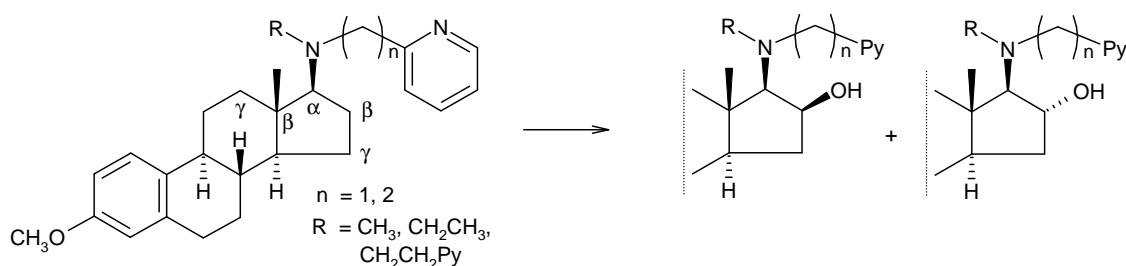


Abbildung 3.34: Liganden von Schönecker und Mitarbeitern mit endogenem Steroid-Substrat und Reaktionsprodukte der β -*cis*- bzw. β -*trans*-Hydroxylierung der nicht aktivierten C–H-Bindung an Position 16.

zu einem 17-Imin (**b**) verknüpft wurde. Dieser Ligand reagierte nun als endogenes Substrat. Umsetzung mit einem Cu(II)-Salz, Reduktion durch ein Benzoin/Triethylamin-Gemisch und anschließende Reaktion mit O₂ führten nun zum 12 β -Hydroxy-17-imin (**c**). Durch Hydrolyse wurde der Py(CH₂)_nNH₂-Stammkörper wieder freigesetzt und man erhielt ein 12 β -Hydroxy-17-keton (**d**). Somit ist nun ein sehr einfacher Zugang zu 12 β -Hydroxysteroiden möglich, die zuvor nur aus Gallensäuren über vielstufige Syntheseverfahren oder aber durch mikrobielle Hydroxylierung erhalten werden konnten. Das primäre (2-Pyridyl)alkylamin übernimmt gewissermaßen die Rolle eines Auxiliars, dass nach seiner Bindung an das Substrat die Hydroxylierung ermöglicht und regioselektiv steuert, aber nach der Reaktion auch wieder vom Substrat gelöst werden kann. Diese Vorgehensweise ähnelt damit der regio- bzw. stereoselektiven Alkylierung der α -Positionen von Carbonylverbindungen mit Hilfe von Hydrazin-Auxiliaren nach Stork, Corey und Enders [246-250].

Auch wenn die hier diskutierten bioinspirierten Systeme nicht geeignet sind, um die Reaktivität der $D\beta H$ zu verstehen, eröffnen sie dennoch neue Synthesewege im Bereich der präparativen Chemie und erfüllen so einen Teil der in sie gesteckten Erwartungen. Die von Schönecker und Mitarbeitern beobachtete γ -Hydroxylierung verdient aufgrund ihrer Bedeutung für die Steroidsynthese und ihrer außergewöhnli-

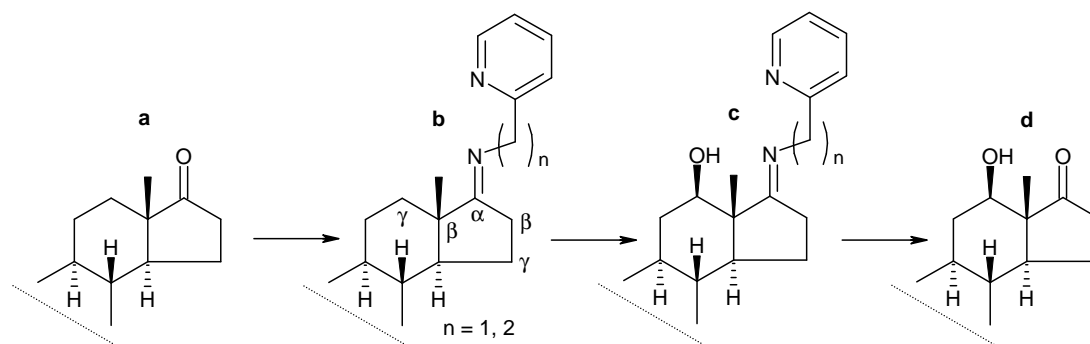


Abbildung 3.35: Schematische Darstellung der Synthese eines 12β -Hydroxysteroid nach Schönecker und Mitarbeitern, durch γ -Hydroxylierung einer nicht aktivierten C–H-Bindung an Position 12 auf der β -Seite (hier Vorderseite) des Steroids. Aus Gründen der Vergleichbarkeit bezieht sich die Bezeichnung der Positionen (α , β , γ , etc.) wie in [156] auf das entsprechende 17-Amin (siehe Abbildung 3.34 auf Seite 158). Im Fall des 17-Imins oder 17-Ketons entspricht dies *nicht* der üblichen Nomenklatur.

chen Regioselektivität besondere Aufmerksamkeit und soll daher eingehender untersucht werden.

3.4.2 Theoretische Untersuchungen

Die Diskussion soll sich im Folgenden auf die Reaktivität der (2-Pyridyl)*methylimin*-Liganden beschränken. Dafür sind mehrere Gründe zu nennen: Zunächst führten diese Liganden im Experiment zu besseren Ausbeuten als die 2-(2-Pyridyl)*ethylimine*. Aber auch hinsichtlich einer quantenchemischen Untersuchung sind sie von Vorteil, da weniger Konformere zu berücksichtigen sind, und sich zudem jedes einzelne von ihnen aufgrund der im Vergleich zur Ethylengruppe etwas kleineren Methylengruppe auch noch einfacher berechnen lässt. Außerdem sind signifikante Unterschiede zwischen beiden Ligandensorten in Bezug auf den Mechanismus der Hydroxylierung nicht zu erwarten.

Man kann davon ausgehen, dass zur Erfassung der wesentlichen elektronischen und sterischen Einflüsse des Liganden auf die Reaktion nicht der vollständige

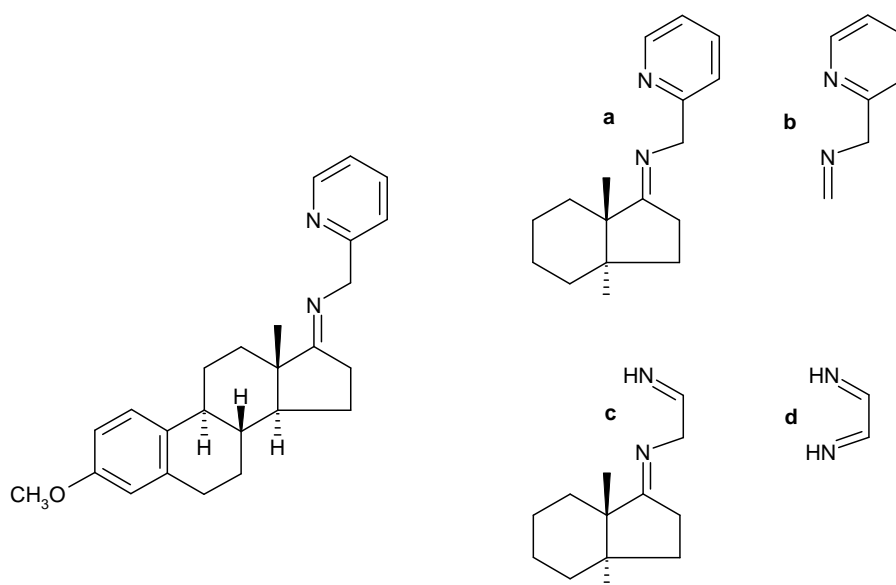


Abbildung 3.36: Der Steroid-Ligand (oben) und seine Modelle (**a**: groß, aktiv; **b**: groß, passiv; **c**: klein, aktiv; **d**: klein, passiv).

Steroidrest (siehe Abbildung 3.37 auf Seite 161 und Abbildung 3.36 auf Seite 160) berücksichtigt werden muss. In erster Näherung können die Ringe **A** und **B** des Steroidgrundgerüsts vernachlässigt werden. Zur weiteren Vereinfachung soll, wie bei den bereits behandelten Modellsystemen, auch hier wieder zwischen aktiven und passiven Liganden unterschieden werden. Bei den passiven Liganden wird auf den reaktiven Steroidrest komplett verzichtet. Wie sich zeigt, stellen die Liganden **a** und **b** (siehe Abbildung 3.36) noch vernünftige Modelle des Realsystems dar. Auf die Reaktivität der entsprechenden Modellkomplexe soll daher gleich zu Beginn eingegangen werden. Die starke Reduzierung der sterischen Effekte im Fall der Liganden **c** und **d** (siehe Abbildung 3.36) führt dagegen zu mechanistischen Besonderheiten, die wohl nicht auf das Realsystem übertragbar sind. Sie werden daher erst gegen Ende des Abschnitts behandelt.

Schönecker und Mitarbeiter wiesen bereits darauf hin, dass beim Übergang von Amin- zu Imin-Liganden (siehe Abbildung 3.34 auf Seite 158) durch die Aufgabe

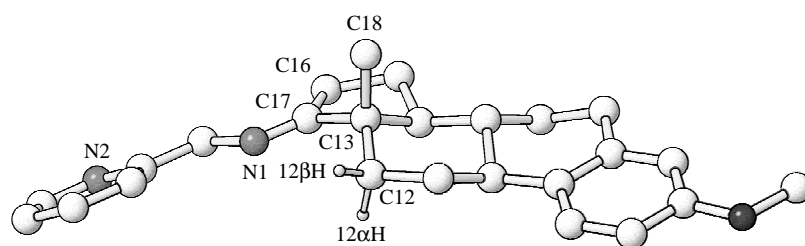


Abbildung 3.37: Kristallstruktur des (2-Pyridyl)methylimin-Liganden
Abbildung aus [156].

einer flexiblen C–N-Einfachbindung und die Einführung einer C=N-Doppelbindung eine räumliche Fixierung des Steroidrests erfolgt. Dies schränkt die Zahl der zu untersuchenden Konformere stark ein. Der Aufbau der C=N-Doppelbindung im Zuge der Synthese des Imins führt aus sterischen Gründen zu einer *trans*-Anordnung des Steroids und des (2-Pyridyl)methylrests (siehe Abbildung 3.37 auf Seite 161). Damit müssen nun aber die Wasserstoffatome an Position 16 des Steroid-Liganden in einer entsprechenden Cu₂O₂-Verbindung zwangsläufig vom [Cu₂O₂]²⁺-Kern abgewandt sein. Geht man davon aus, dass die Reaktion tatsächlich intramolekular über eine Cu₂O₂-Verbindung abläuft, ist es nicht weiter erstaunlich, dass eine β-Hydroxylierung, also eine Reaktion des 16βH- oder 16αH-Atoms des endogenen Substrats, nicht zu beobachten ist. Weiterhin betonen Schönecker und Mitarbeiter, dass das während der γ-Hydroxylierung reagierende 12βH-Atom in der C17=N1-C13-Ebene des Liganden liegt, also in der Ebene, in der auch die Kupfer- und Sauerstoffatome des aktiven Komplexes vermutet werden. Das Wasserstoffatom ist somit schon ideal für eine Reaktion vororientiert.

Es ist nahe liegend, davon auszugehen, dass die Hydroxylierung des Steroidrests nach demselben Mechanismus verläuft, wie er bereits bei den zuvor behandelten Liganden festgestellt wurde. Das reaktive Edukt sollte demnach eine Bis(μ-oxo)-dikupfer(III)-Verbindung sein. Zudem konnte eine intramolekulare Hydroxylierung nicht aktivierter C–H-Bindungen ausgehend von einer Bis(μ-oxo)-Spezies bei einem anderen System bereits festgestellt werden [155].

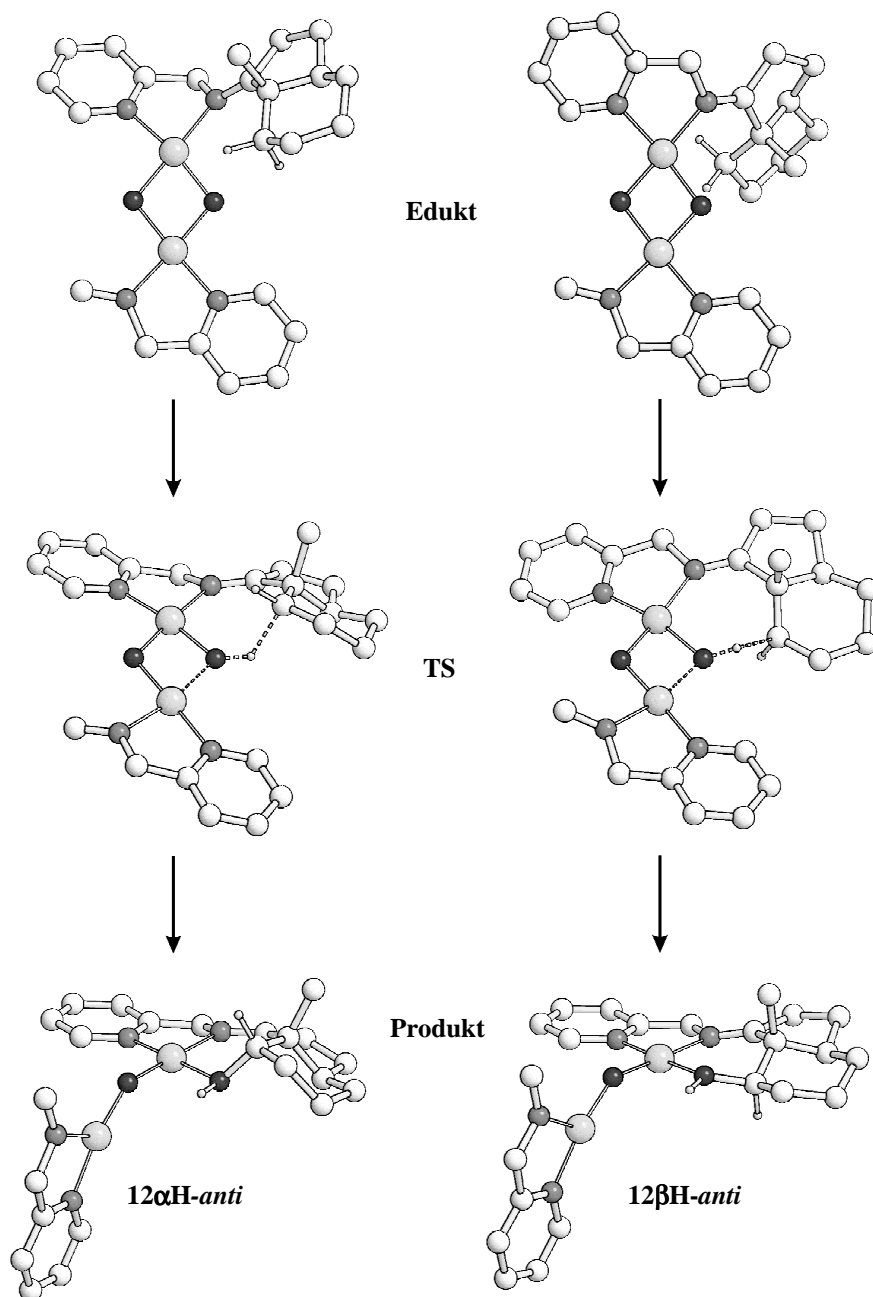


Abbildung 3.38: Die Reaktion des 12 α H-Atoms (links) und des 12 β H-Atoms (rechts) ausgehend von einer *anti*-Anordnung der Liganden **a** und **b**. Dargestellt sind die entsprechenden Edukte (oben), Übergangszustände (Mitte) und Reaktionsprodukte (unten).

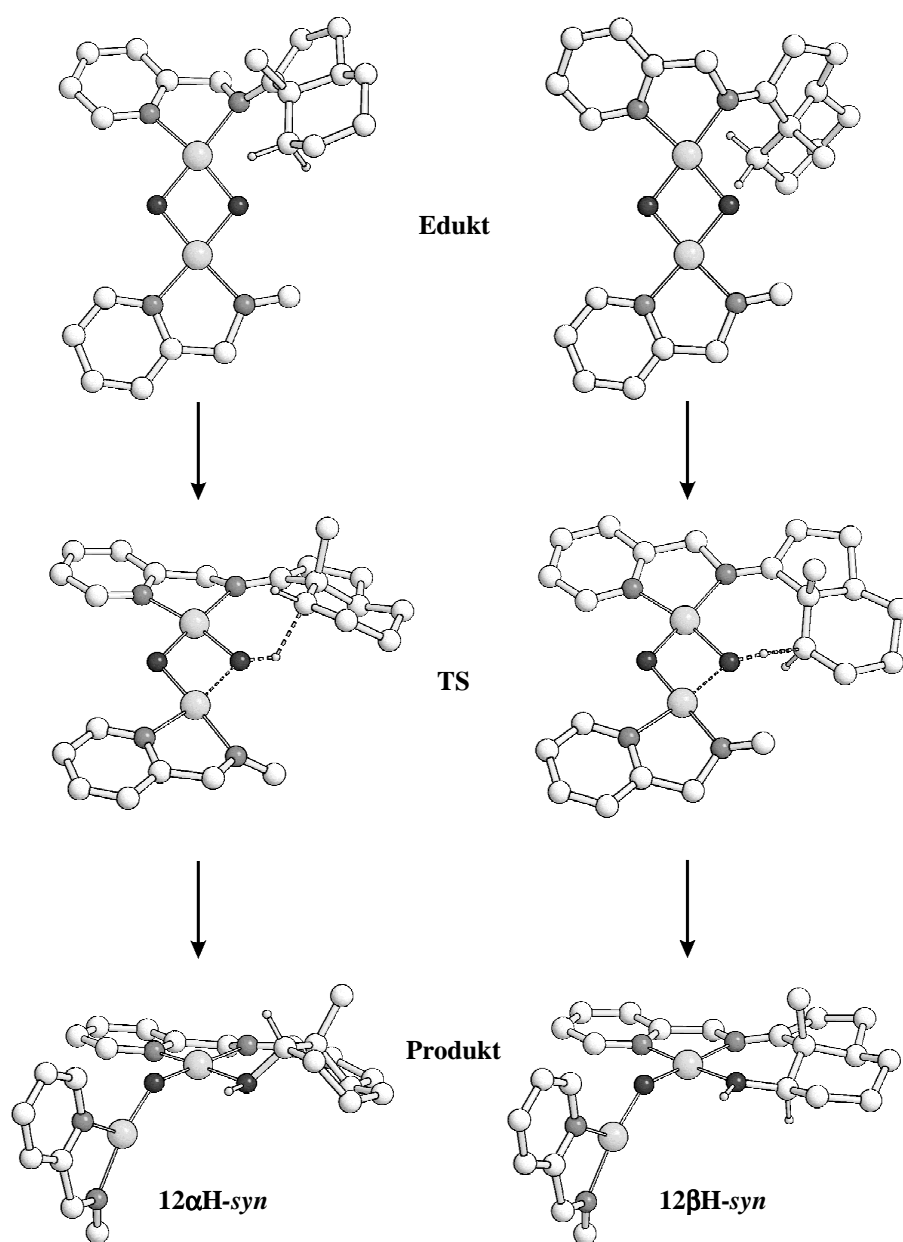


Abbildung 3.39: Die Reaktion des 12 α H-Atoms (links) und des 12 β H-Atoms (rechts) ausgehend von einer *syn*-Anordnung der Liganden **a** und **b**. Dargestellt sind die entsprechenden Edukte (oben), Übergangszustände (Mitte) und Reaktionsprodukte (unten).

Tabelle 3.17: Relative Energien ausgewählter stationärer Punkte auf der PES des auf den Liganden **a** und **b** basierenden Modellsystems (siehe Abbildung 3.36 auf Seite 160, Abbildung 3.38 auf Seite 161 und Abbildung 3.39 auf Seite 162) für den Singulett-Zustand in kcal mol⁻¹.

Struktur		Moden (BS1) [i cm ⁻¹]	E(BS1) ^[a]	ZPVE ^[b] (BS1)	ΔG ^[c] 25 °C, 1 atm (BS1)	E(BS2) ^[d]	$\Delta E_{\text{Solvens}}$ ^[e] (BS2)	G ^[f] 25 °C, 1 atm CH ₂ Cl ₂	$\Delta G^\ddagger(\rightarrow)$ ^[g] 25 °C, 1 atm CH ₂ Cl ₂	
Anti	12 β H	Edukt	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
		TS	556	9.3	-3.7	-4.5	15.6	1.9	13.0	
		Produkt	-	-44.3	-0.1	-1.8	-40.5	3.7	-38.6	
	12 α H	Edukt	-	3.9	-0.1	-0.7	3.3	0.1	2.7	-
		TS	488	17.5	-4.1	-4.3	23.3	2.0	20.9	18.2
		Produkt	-	-44.1	-0.1	-1.8	-40.3	3.7	-38.5	-
Syn	12 β H	Edukt	-	0.0	0.1	0.1	-0.1	0.0	0.1	-
		TS	559	9.6	-3.7	-4.3	15.8	1.2	12.7	12.6
		Produkt	-	-38.5	0.1	-1.3	-36.4	3.4	-34.3	-
	12 β α H	Edukt	-	3.8	-0.1	-0.4	3.2	0.3	3.0	-
		TS	460	17.8	-4.2	-4.5	23.4	1.4	20.3	17.3
		Produkt	-	-38.4	0.2	-0.8	-36.3	3.5	-33.6	-

[a] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS1-Niveau.

[b] Energiekorrekturterm für die Berücksichtigung der Nullpunktsschwingung.

[c] Korrekturterm für die freie Enthalpie bei -80 °C und 1 atm.

[d] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS2-Niveau.

[e] Energiekorrekturterm für die Lösungsmittelleffekte.

[f] $G = E(\text{BS2}) + \Delta G(\text{BS1}) + \Delta E_{\text{Solvens}}(\text{BS2})$.

[g] freie Aktivierungsenthalpie der Hinreaktion über den gegebenen Übergangszustand bezogen auf das vorgelagerte Minimum.

Als Ausgangspunkt für die quantenchemischen Untersuchungen wurde daher der Modellkomplex $[\text{Cu}_2(\mathbf{a})(\mathbf{b})(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ gewählt. Um die Selektivität der Hydroxylierung zu erklären, ist es unerlässlich, die Reaktionen des 12 α H- und des 12 β H-Atoms miteinander zu vergleichen. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die Liganden im Real- wie auch im Modellsystem eine *syn*- oder eine *anti*-Orientierung einnehmen

können, je nachdem, ob sich die beiden Steroid- bzw. die beiden Pyridylreste im Komplex auf derselben oder auf gegenüberliegenden Seiten befinden. Damit ergeben sich also vier zu untersuchende Reaktionspfade. Die energetischen Daten der wesentlichen stationären Punkte für die vier Alternativen sind in Tabelle 3.17 auf Seite 164 zusammengefasst und die wichtigsten strukturellen Parameter in Tabelle 3.18 auf Seite 166. Eine Darstellung der Strukturen findet sich in Abbildung 3.38 auf Seite 162 und Abbildung 3.39 auf Seite 163.

Zunächst ist festzuhalten, dass der Bis(μ -oxo)-Kern tatsächlich in der Lage ist, nicht aktivierte C–H-Bindungen zu hydroxylieren. Weiterhin zeigt sich, dass die energetischen Unterschiede zwischen *anti*- und *syn*-Anordnung der Liganden im gewählten Modellsystem marginal sind. Die Orientierung der Liganden zueinander spielt hier offenbar keine Rolle. Beim Übergang zum Realsystem sollte sich dies aufgrund des größeren Raumbedarfs des Steroidgerüsts allerdings ändern. Die sterische Wechselwirkung zwischen den Liganden wird dort bei einer *syn*-Anordnung größer sein als bei einer *anti*-Anordnung. Allerdings ist zu erwarten, dass die relative Orientierung der Liganden für die Selektivität der Reaktion keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielt. Im untersuchten Modellsystem zeigt sich, dass für die *syn*- wie auch für die *anti*-Anordnung der Liganden die Reaktion des 12 β H-Atom eindeutig bevorzugt ist. Die freie Aktivierungsenthalpie für die Reaktion des 12 α H-Atoms ist ca. 5 kcal mol⁻¹ größer als die Barriere für eine Hydroxylierung der β -ständigen C–H-Bindung (siehe Tabelle 3.17 auf Seite 121). Der energetische Vergleich der Edukte zeigt, dass Minima, die eine Vororientierung für einen Angriff von der β -Seite zeigen (also die beiden 12 β H-Edukte) um ca. 3 kcal mol⁻¹ stabiler sind als die beiden 12 α H-Edukte, bei denen es sich um die Minima handelt, die den Übergangszuständen für die 12 α H-Aktivierung direkt vorgelagert sind. Also auch bezogen auf einen gemeinsamen Nullpunkt, für den zweckmäßigerweise das stabilste Edukt (12 β H-*anti*) gewählt wird, ist die Reaktion des 12 β H-Atoms um ca. 8 kcal mol⁻¹ bevorzugt. Die berechneten Ergebnisse stehen somit vollkommen in Einklang mit dem Experiment. Dabei fällt die

Tabelle 3.18: Relevante Kernabstände (Å) ausgewählter stationärer Punkte auf der PES des auf den Liganden **a** und **b** basierenden Modellsystems (siehe Abbildung 3.36 auf Seite 160, Abbildung 3.38 auf Seite 162 und Abbildung 3.39 auf Seite 163). Die Abstände beziehen sich im Fall von H, C und O auf die reagierenden Atome.

Struktur		C-H	O-H	C-O	O-O	Cu-Cu	
Anti	12βH	Edukt	1.097	2.398	3.299	2.302	2.871
		TS	1.752	1.018	2.463	2.349	3.035
		Produkt	2.134	0.979	1.491	2.613	3.419
	12αH	Edukt	1.098	2.476	3.009	2.302	2.868
		TS	1.747	1.032	2.464	2.344	3.011
		Produkt	2.100	0.985	1.503	2.621	3.413
Syn	12βH	Edukt	1.097	2.401	3.304	2.302	2.871
		TS	1.757	1.017	2.444	2.348	3.035
		Produkt	2.653	0.979	1.491	2.615	3.423
	12βαH	Edukt	1.099	2.562	3.030	2.301	2.868
		TS	1.774	1.030	2.484	2.351	3.006
		Produkt	2.097	0.985	1.503	2.625	3.428

Barriere von ca. 13 kcal mol⁻¹ für die Hydroxylierung der β-Seite ähnlich gering aus wie beim zweizähligen System von Itoh und Mitarbeitern. Auch bezüglich der Produktbildung sind sich beide Systeme ähnlich. Die Übertragung des Wasserstoffatoms vom 12C-Atom auf das Sauerstoffatom und die Entstehung der O–H-Bindung erfolgen in einem Schritt. Die Bildung des Alkohols verläuft also auch hier nach einem asynchronen konzertierten Mechanismus.

Es sollte darauf hingewiesen werden, dass es sich beim Produkt um einen zweiker-nigen Cu(II)-Komplex handelt. Aufgrund des Paramagnetismus der Cu(II)-Ionen ist daher in der Regel nicht mehr gewährleistet, dass sich das System in einem Singulett-Zustand befindet. Für die Selektivität der Reaktion ist das allerdings nicht von

Bedeutung, da ein möglicher Übergang in den Triplett-Zustand erst nach der C–H-Aktivierung geschehen sollte (siehe auch Abschnitt 3.1.2).

Eine genauere Betrachtung der Strukturen der Edukte zeigt, dass der Steroidrest relativ stark aus der Ebene des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns nach unten bzw. nach oben herausgedreht ist, was sich in entsprechend großen Abständen zwischen dem reagierenden Wasserstoffatom und dem angreifenden Oxo-Atom äußert (siehe Tabelle 3.18 auf Seite 166). In der Kristallstruktur des Liganden liegen aber die Atome ausgehend vom ^{13}C -Atom über die benachbarte C=N-Doppelbindung hinweg bis zum Pyridylrest bevorzugt in einer Ebene (siehe Abbildung 3.37 auf Seite 161). Berücksichtigt man noch, dass in $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Komplexen in der Regel ein *planares* $[\text{N}_4\text{Cu}_2\text{O}_2]$ -Grundgerüst existiert und dass die freien Elektronenpaare der N-Donoratome zweckmäßigerweise in dieser Ebene liegen, sollte sich der Ligand im Komplex ebenfalls bevorzugt in dieser Ebene befinden und nicht darunter oder darüber, wie es nun aber bei den Edukten offenbar der Fall ist. Interessanterweise ist die „natürliche“ Orientierung des Liganden dagegen in den beiden Übergangszuständen für die Reaktion des $12\beta\text{H}$ -Atoms realisiert. Trotz der verstärkten Annäherung des Steroidrests an den Bis(μ -oxo)-Kern bei den Übergangszuständen für die Reaktion des $12\alpha\text{H}$ -Atoms im Vergleich zu den vorgelagerten Edukten, zeigt der Rest nicht die bevorzugte planare Ausrichtung. Neben diesem Aspekt, der sich letztlich nur auf den Einfluss des (2-Pyridyl)methylamins als *Ligand* auf die Stabilität der vier Übergangszustände bezieht, sprechen auch stereoelektronische Gründe für einen Angriff der β -Seite, also letztlich Aspekte die den Ligand als *Substrat* bei einer Reaktion mit dem $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern behandeln. Da das $12\beta\text{H}$ -Atom eine äquatoriale Position im C-Ring des Steroids einnimmt, kann die C–H-Bindung in die Ebene des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns angehoben und entlang der O–O-Kernverbindungsachse ausgerichtet werden. Somit ist eine günstige Orbitalwechselwirkung des σ^* -Orbitals des gebrochenen O_2 -Fragments und des σ -Orbitals der C–H-Bindung möglich, wie es bereits an anderer Stelle diskutiert wurde (siehe Seite 96 und Seite 140).

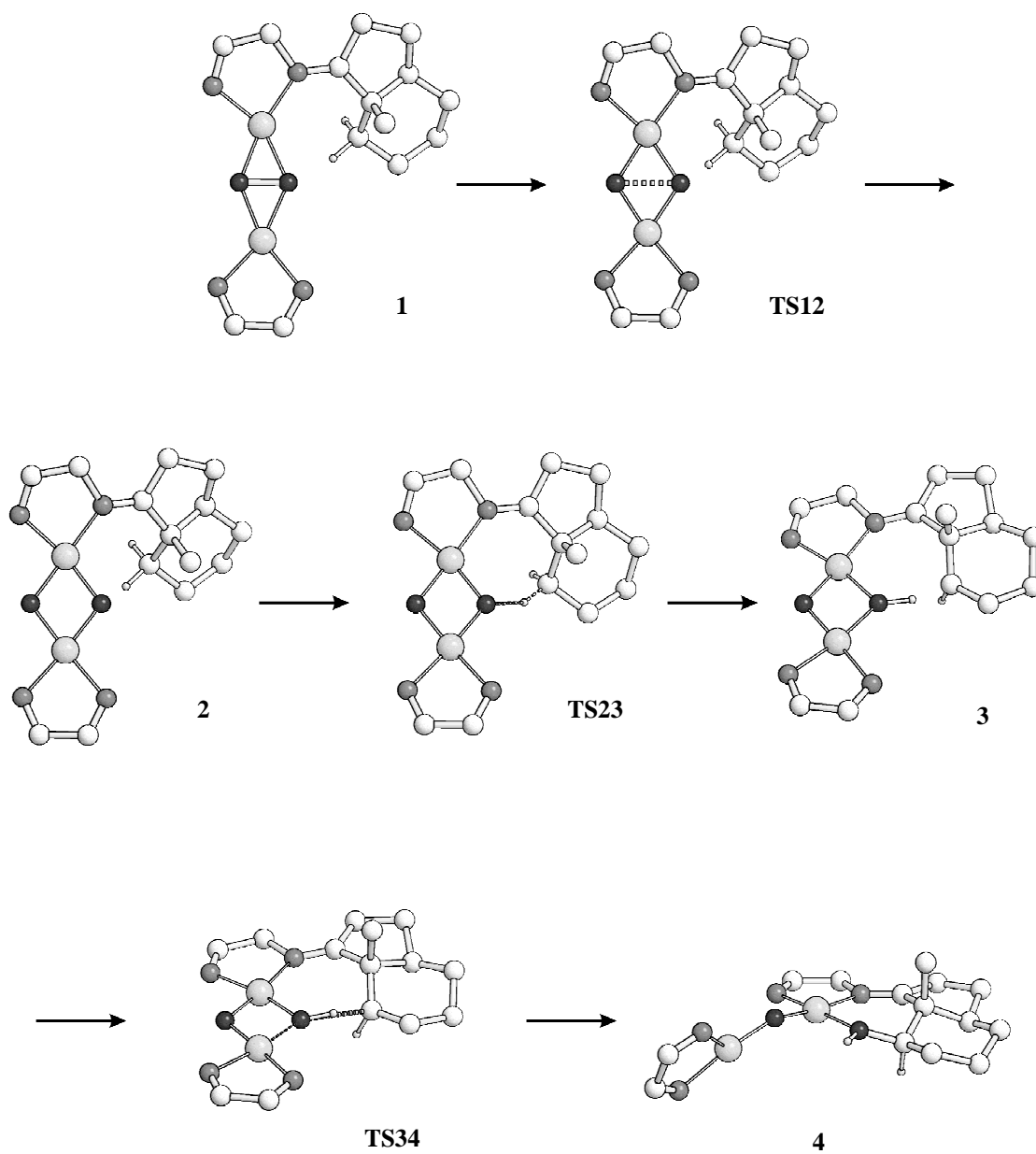


Abbildung 3.40: Die Reaktion des 12βH-Atoms ausgehend von $[\text{Cu}_2(\text{c})(\text{d})(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O})_2]^{2+}$.

Tabelle 3.19: Relevante Kernabstände (Å) ausgewählter stationärer Punkte auf der PES des auf den Liganden **c** und **d** basierenden Modellsystems für die Reaktion des $12\beta\text{H}$ -Atoms (siehe Abbildung 3.36 auf Seite 160 und Abbildung 3.40 auf Seite 168). Die Abstände beziehen sich im Fall von H, C und O auf die reagierenden Atome.

Struktur	C-H	O-H	C-O	O-O	Cu-Cu
1	1.097	2.287	3.301	1.511	3.632
TS12	1.098	2.296	3.216	2.000	3.131
2	1.097	2.306	3.208	2.189	2.963
TS23	1.099	2.089	3.060	2.175	2.975
3	1.518	1.068	2.518	2.312	3.004
TS34	1.721	1.023	2.535	2.353	3.009
4	2.132	0.979	1.495	2.647	3.465

Im Fall des axialen $12\alpha\text{H}$ -Atoms ist unter stereoelektronischen Gesichtspunkten dagegen keine optimale Orientierung realisierbar. Der Angriff der α -Seite sollte also deutlich benachteiligt sein, wie es ja auch beobachtet wird.

Ein entscheidender Punkt für die Höhe der Barriere ist die Wechselwirkung *zwischen* den Liganden. In Abschnitt 3.1.2 wurde bei der Untersuchung zum Modellsystem von Itoh bereits festgestellt, dass der Pyridylrest des passiven Liganden einen Angriff des aktiven Liganden an den $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern deutlich erschwert. Werden die Pyridylreste durch Iminogruppen ersetzt, geht man also von Modell **L** des Systems von Itoh über zu Modell **S**, so kommt es zu einer drastischen Absenkung der Barriere von 12.7 auf 4.2 kcal mol⁻¹ (siehe Tabelle 3.1 auf Seite 89). Es besteht also praktisch keine Hinderung der Reaktion. Betrachtet man nur das für die Geometrieoptimierungen maßgebliche Energieniveau, also E(BS1), beträgt die Barriere für kleine Modell **S** sogar nur 0.2 kcal mol⁻¹, sie ist also praktisch nicht existent.

Ersetzt man nun auch bei den Schönecker-Modellen die Pyridylreste durch Iminogruppen, und geht so von den Liganden **a** und **b** zu den Liganden **c** und **d** über

Tabelle 3.20: Relative Energien ausgewählter stationärer Punkte auf der PES für die Reaktion des 12 β H-Atoms des auf den Liganden **c** und **d** basierenden Modellsystems (siehe Abbildung 3.36 auf Seite 160 und Abbildung 3.40 auf Seite 168) für den Singulett-Zustand in kcal mol⁻¹.

Struktur	Moden (BS1) [i cm ⁻¹]	E(BS1) ^[a]	ZPVE ^[b] (BS1)	$\Delta G^{[c]}$ 25 °C, 1 atm (BS1)	E(BS2) ^[d]	$\Delta E_{\text{Solvens}}^{[e]}$ (BS2)	G ^[f] 25 °C, 1 atm CH ₂ Cl ₂	$\Delta G^{\ddagger(\rightarrow)}$ ^[g] 25 °C, 1 atm CH ₂ Cl ₂
1	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
TS12	127	11.3	0.1	1.7	10.2	-3.3	8.7	8.7
2	-	10.8	0.7	2.2	7.1	-5.0	4.3	-
TS23	46	11.0	0.4	2.7	7.4	-4.7	5.3	1.1
3	-	6.6	-2.4	-0.9	8.6	-0.5	7.2	-
TS34	337	6.8	-2.7	-1.3	8.3	-0.8	6.2	-1.0
4	-	-47.6	1.3	1.8	-48.6	2.0	-44.9	-

[a] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS1-Niveau.

[b] Energiekorrekturterm für die Berücksichtigung der Nullpunktschwingung.

[c] Korrekturterm für die freie Enthalpie bei -80 °C und 1 atm.

[d] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS2-Niveau.

[e] Energiekorrekturterm für die Lösungsmittelleffekte.

[f] $G = E(\text{BS2}) + \Delta G(\text{BS1}) + \Delta E_{\text{Solvens}}(\text{BS2})$.

[g] freie Aktivierungsenthalpie der Hinreaktion über den gegebenen Übergangszustand bezogen auf das vorgelagerte Minimum.

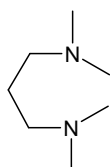
(siehe Abbildung 3.36 auf Seite 160), so führt auch dies zu einer Absenkung der Aktivierungsenergie, was im Folgenden exemplarisch am Beispiel der Hydroxylierung des 12 β H-Atoms gezeigt werden soll. Die wichtigsten stationären Punkte sind in Abbildung 3.40 auf Seite 168 dargestellt. Eine Auswahl wichtiger Strukturdaten findet sich in Tabelle 3.19 auf Seite 169, und eine Übersicht der entscheidenden energetischen Eigenschaften in Tabelle 3.20 auf Seite 170.

Ausgehend von einer $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Spezies (**1**) kommt es zunächst wieder zur Bildung der Bis(μ -oxo)-Spezies. Wie beim Modell **S** aus Abschnitt 3.1.2.1 ist die Isomerisierungsreaktion der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion. Die anschließende Hydroxylierung erfolgt wieder ausgehend von der Bis(μ -oxo)-Struktur

$[\text{Cu}_2(\mathbf{c})(\mathbf{d})(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ (**2**). Allerdings führt dieser Schritt nicht direkt zum Alkoholkomplex (**4**), wie es im Falle des größeren Modellsystems $[\text{Cu}_2(\mathbf{a})(\mathbf{b})(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ zu beobachten war. Vielmehr existiert noch ein zwischengelagertes Minimum (**3**) bei dem die O–H-Bindung bereits ausgebildet ist, die C–O-Bindung dagegen noch nicht. Damit scheint die Hydroxylierung nicht nach einem asynchronen konzertierten Mechanismus zu verlaufen (siehe Abbildung 3.40 auf Seite 168). Allerdings zeigt ein energetischer Vergleich der Strukturen (siehe Tabelle 3.20 auf Seite 170), dass die Barrieren für die auf BS1-Niveau optimierten stationären Punkten auf eben diesem Niveau extrem klein sind. Die Strukturen **2**, **TS23**, **3**, **TS34** existieren zwar als stationäre Punkte auf der PES, allerdings werden dabei ja nur die elektronischen Beiträge zur Gesamtenergie und die elektrostatische Wechselwirkung zwischen den Kernen berücksichtigt. Zur Gesamtenergie des Systems trägt aber noch die Kernbewegung bei (siehe auch Seite 110). Vergleicht man die ZPVE-korrigierten Werte auf BS1- und BS2- Niveau, also $E(\text{BS1})+\text{ZPVE}(\text{BS1})$ bzw. $E(\text{BS2})+\text{ZPVE}(\text{BS1})$, „verschwinden“ die stationären Punkte. Die Hydroxylierung verläuft also auch bei diesem System nach einem asynchronen konzertierten Mechanismus und führt, ohne dass dabei relevante Barrieren überwunden werden müssten, nach der Bildung der Bis(μ -oxo)-Struktur **2** zum Alkoholkomplex **4**. Da aber selbst **2** vermutlich kein „stabiles“ Intermediat darstellt, sollte bei der Reaktion ausgehend von einer Peroxo-Struktur, initiiert durch einen O–O-Bindungsbruch, direkt der Alkohol gebildet werden. Die Frage, welche Intermediate oder Barrieren nun tatsächlich existieren oder nicht, lässt sich im Rahmen der Genauigkeit der verwendeten Methoden letztlich nicht mit Sicherheit beantworten. Die berechneten Ergebnisse sollten diesbezüglich also auch nicht überinterpretiert werden, zumal es für die Kinetik der Reaktion keine Rolle spielt, ob die Barrieren nun sehr klein oder gar nicht existent sind.

3.5 Modellsystem von Stack

3.5.1 Experimentelle Daten



Me₄pda

Abbildung 3.41:
Der Ligand Me₄pda.

Die experimentellen und theoretischen Untersuchungen der bisher behandelten Systeme zeigten, dass Bis(μ -oxo)-Verbindungen in der Lage sind, aliphatische C–H-Bindungen intramolekular anzugreifen, und so *endogene* Substrate zu funktionalisieren. Von großem präparativen Interesse ist natürlich aber auch die Aktivierung aliphatischer C–H-Bindungen *exogener* Substrate. Wie bereits erwähnt, gelang dies Stack und Mitarbeitern unter Verwendung zweizähliger peralkylierter Diamine (siehe Seite 31 und 52). Als besonders geeignet und vielseitig erwies sich dabei der Ligand Me₄pda (siehe Abbildung 3.41). Die Umsetzung entsprechender Cu(I)-Komplexe in CH₂Cl₂ mit O₂ führte bei -80 °C zur Entstehung einer Bis(μ -oxo)-Spezies, die für eine Vielzahl von H-Abstraktionsreaktionen genutzt werden konnte [137]. Besonders interessant ist dabei die Fähigkeit dieser Verbindung, Alkohole zu Ketonen bzw. Aldehyden zu oxidieren*. Beispielsweise gelang die Umsetzung von Benzylalkohol zu Benzaldehyd, wie auch anderer Alkohole, bereits bei -40 °C. Wurde stattdessen Benzylalkoholat eingesetzt, lief die Reaktion sogar schon bei -80 °C direkt nach Zugabe des Substrats ab. Die Umsetzung der einfach deuterierten Substrate PhCHDOH bzw. PhCHDO⁻ erlaubte die Bestimmung eines intramolekularen KIE aus dem Mengenverhältnis der beiden Produkte PhCDO und PhCHO. Der Wert von 4.8 (bei -40 °C) deutet daraufhin, dass im produktbestimmenden Schritt ein C–H-Bindungsbruch geschieht. Im Fall des Benzylalkohols stellt allerdings weder der C–H-Bindungsbruch noch eine

* Zimtalkohol → Zimtaldehyd; Benzylalkohol → Benzaldehyd; α -Methyl-Benzylalkohol → Acetophenon; Cyclohexanol → Cyclohexanon; 1-Octanol → 1-Octanal.

Protonenübertragung von der Hydroxylgruppe, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion dar, wie ein Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten für die Oxidation von PhCH₂OH, PhCD₂OH und PhCH₂OD zeigt*. Für die sehr viel schnellere Reaktion des Benzylalkoholats, wurden ein entsprechender kinetischer Isotopeneffekte nicht untersucht.

Die Problematik einer protischen Umgebung beschränkt sich nicht nur auf die Vielzahl möglicher Tautomere, die bei einer theoretischen Untersuchung berücksichtigt werden müssen. Es können sich auch neue Reaktionspfade ergeben. An anderer Stelle wurde bereits darauf hingewiesen, dass im Falle phenolischer Substrate in der Gegenwart von Protonen radikalische Prozesse beobachtet werden können (siehe Seite 44 und Seite 45). Im Rahmen einer theoretischen Untersuchung ist es daher zweckmäßig, sich zunächst auf die Reaktion des Alkoholat-Substrats zu beschränken.

EXAFS-Daten des gelösten Bis(μ-oxo)-Komplexes weisen darauf hin, dass sich Gegenionen[†] in der Ligandensphäre befinden, und möglicherweise axiale Koordinationsstellen besetzen [137]. Ein Einfluss der Gegenionen auf die Energetik der Reaktion ist damit nicht auszuschließen. Allerdings steht eine detaillierte kinetische Analyse hier nicht im Vordergrund. Es ist daher legitim, sich nicht weiter um Assoziations-, Dissoziations-, oder Substitutionsprozesse von Substrat, Gegenionen oder auch Solvensmolekülen zu kümmern. Die quantenchemische Untersuchung dieses Systems zielt vielmehr auf die Beantwortung der Frage, ob mit der C–H-Bindungsaktivierung generell ein konzertierter *rebound*-Schritt verknüpft ist oder nicht.

* $k_{\text{PhCH}_2\text{OH}}/k_{\text{PhCD}_2\text{OH}} = 1.1(1)$ und $k_{\text{PhCH}_2\text{OH}}/k_{\text{PhCH}_2\text{OD}} = 1.0(2)$ bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$.

[†] ClO₄⁻ bzw. CF₃SO₃⁻.

3.5.2 Theoretische Untersuchungen

In den vorangegangenen Abschnitten konnte gezeigt werden, dass die Hydroxylierung aliphatischer C–H-Bindungen ausgehend von Bis(μ -oxo)-Verbindungen direkt zu den entsprechenden Alkoholen führen und nach einem asynchronen konzertierten Mechanismus verlaufen.

Wie an anderer Stelle bereits beschrieben (siehe Seite 46), soll es auch bei der N-Desalkylierung von R_3 TACN-Liganden zunächst zu einer Hydroxylierung des Liganden durch den Bis(μ -oxo)-Kern kommen, und das entstehende Carbinolamin dann während der wässrigen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches in die beobachteten Produkte zerfallen. Nach den theoretischen Untersuchungen von Cramer et al. verläuft nun aber die Hydroxylierung des Liganden durch den Bis(μ -oxo)-Kern zum Carbinolamin *nicht* konzertiert. Offenbar findet bei diesem System zunächst nur eine Übertragung des Wasserstoffatoms statt, was zu einem stabilen (μ -Hydroxo)(μ -oxo)-Intermediat führt. Erst anschließend, in einem zweiten Reaktionsschritt, entsteht das Carbinolamin [141, 142]. Bei dieser Reaktion kommt es also auch zur Bildung einer C–O-Bindung, dennoch liegt kein asynchroner konzertierter Mechanismus vor. Ob es zu einem konzertierten oder schrittweisen Mechanismus kommt, muss letztlich von der Stabilität des möglichen Intermediats abhängen.

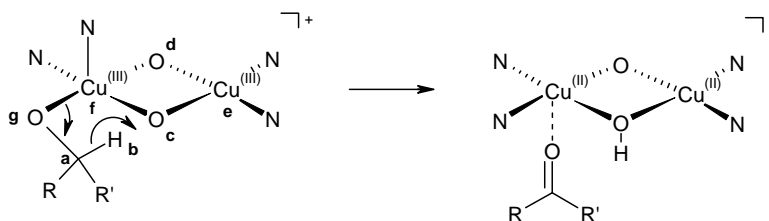


Abbildung 3.42: schematische Darstellung der H-Übertragung vom gebundenen Alkoholat auf den Bis(μ -oxo)-Kern unter Bildung eines Aldehyds bzw. Ketons.

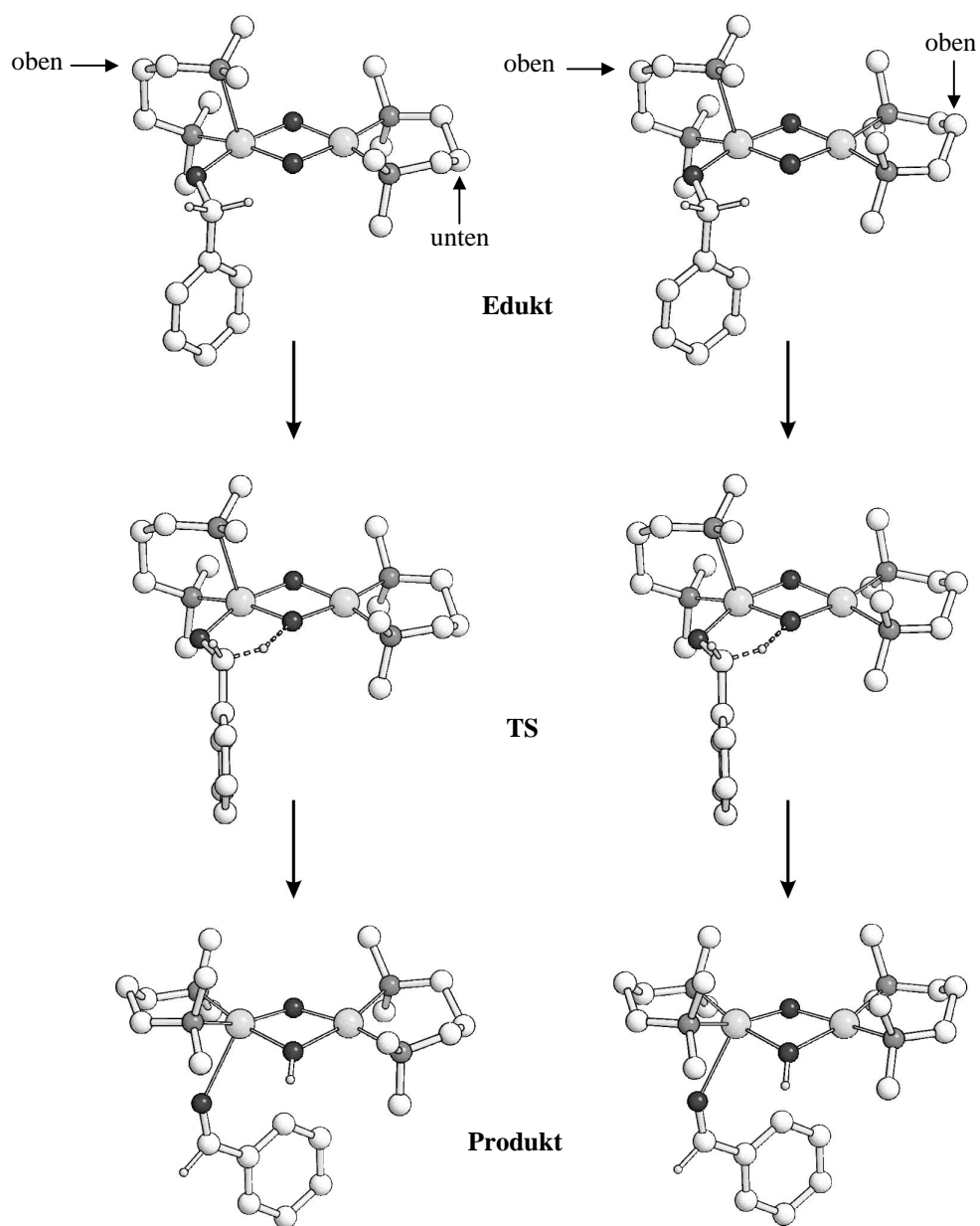


Abbildung 3.43: Stationäre Punkte auf der PES für die Oxidation von Benzylalkoholat durch $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2(\text{Me}_4\text{pda})^2]^+$ (siehe auch Abbildung 3.42 auf Seite 174) für die Chelatring-Konformation **(o,u)** auf der linken und **(o,o)** auf der rechten Seite.

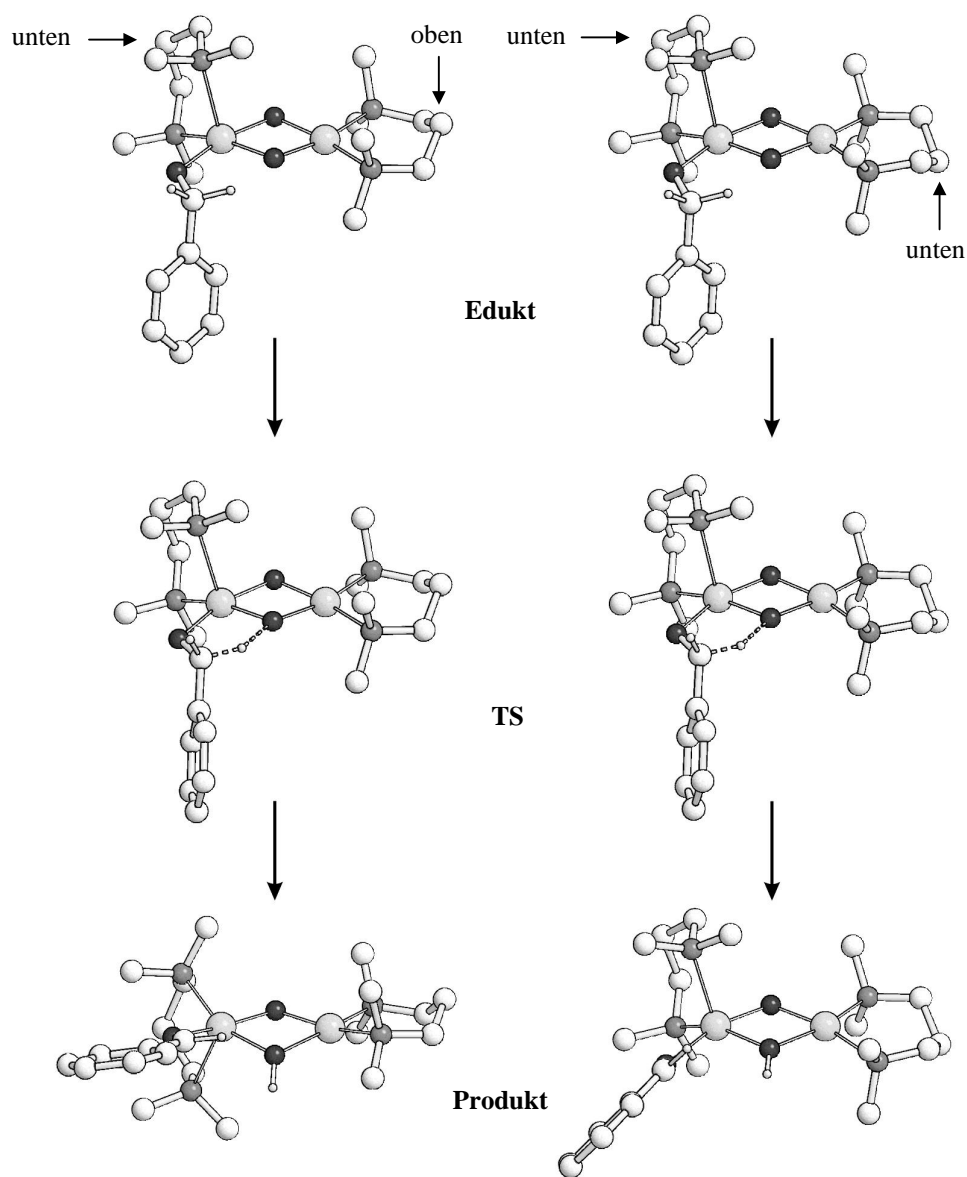


Abbildung 3.44: Stationäre Punkte auf der PES für die Oxidation von Benzylalkoholat durch $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2(\text{Me}_4\text{pda})]^{2+}$ (siehe auch Abbildung 3.42 auf Seite 174) für die Chelatring-Konformation **(u,o)** auf der linken und **(u,u)** auf der rechten Seite.

In diesem Zusammenhang ist nun die intramolekulare Reaktion von Alkoholaten interessant. Formal findet während der Reaktion die Übertragung zweier Elektronen und eines Protons vom Alkoholat auf den $[\text{Cu}_2^{\text{III}}(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kern statt. In der Bilanz entspricht dieser Schritt also einem Hydrid-Transfer. Die Cu(III)-Ionen werden dabei zu Cu(II)-Ionen reduziert und das Substrat zu einem Aldehyd bzw. Keton oxidiert (siehe Abbildung 3.42 auf Seite 174). Berücksichtigt man die unterschiedlichen Konformationen, die die beiden Me_4pda -Liganden einnehmen können und lässt die isoenergetischen spiegelbildlichen Strukturen außer Acht, sind vier Übergangszustände für die Reaktion konstruierbar. Diese Strukturen unterscheiden sich in der Position der zentralen Methylengruppe des Liganden, welche letztendlich die Konformation des Chelatrings bestimmt. Die beiden möglichen Orientierungen werden im Folgenden willkürlich mit „oben“ bzw. „unten“ bezeichnet (siehe Abbildung 3.43 auf Seite 175 und Abbildung 3.44 auf Seite 176). Wie sich zeigt, ist die Konformation für den Mechanismus oder die Energetik der Reaktion nur von geringer Bedeutung (siehe Tabelle 3.21 auf Seite 178). Die IRC-Rechnungen führen einerseits zum Addukt der Bis(μ -oxo)-Spezies und des Alkoholats, also dem Edukt der Reaktion, andererseits zum Aldehyd-Komplex, dem gewünschten Produkt der Reaktion, und dies *ohne* dass ein *rebound* stattfindet. Die Barrieren für die Reaktion sind sehr niedrig. Auf BS1-Niveau, dem Niveau der Geometrieoptimierung, lässt sich beobachten, dass die Berücksichtigung des Beitrags der Kernbewegung zur Energie im Rahmen der harmonischen Näherung (ZPVE) zu einem Verschwinden der Barrieren führt. Nach diesem Befund müsste es sich bei dem Redoxprozess also sogar um eine diffusionskontrollierte Reaktion handeln. Allerdings wurde auf die mit niedrigen Barrieren verknüpften Probleme ja bereits mehrfach hingewiesen (siehe Seite 110 und 171) und es zeigte sich häufig auch, dass Änderungen in der Ligandensphäre, die beispielsweise zu einer Verstärkung der sterischen Wechselwirkung zwischen Substrat und Reagenz führen, die Kinetik der Reaktion drastisch beeinflussen können. Die in

Tabelle 3.21: Relative Energien ausgewählter stationärer Punkte auf der PES für die Oxidation von Benzylalkoholat durch $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2(\text{Me}_4\text{pda})]^{2+}$ ausgehend von Substrat-Reagenz-Addukten $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2(\text{Me}_4\text{pda})_2(\text{PhCH}_2\text{O})]^+$ für den Singulett-Zustand in kcal mol^{-1} (o ~ „oben“, u ~ „unten“).

Struktur	Moden (BS1) [i cm^{-1}]	E(BS1) ^[a]	ZPVE ^[b] (BS1)	ΔG ^[c] -80 °C, 1 atm (BS1)	E(BS2) ^[d]	$\Delta E_{\text{Solvens}}$ ^[e] (BS2)	G ^[f] -80 °C, 1 atm CH_2Cl_2	$\Delta G^\ddagger(\rightarrow)$ ^[g] -80 °C, 1 atm CH_2Cl_2
(o,u)	Edukt	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
	TS	402	1.9	-2.5	-2.5	3.5	0.7	1.7
	Produkt	-	-39.5	-1.9	-2.9	-17.2	5.1	-15.0
(o,o)	Edukt	-	0.3	0.0	-0.3	0.3	0.1	0.1
	TS	420	2.3	-2.5	-2.4	3.8	0.7	2.1
	Produkt	-	-40.2	-1.8	-2.6	-21.1	5.5	-18.2
(u,o)	Edukt	-	2.0	-0.4	-1.0	1.9	-0.9	0.1
	TS	309	2.8	-2.4	-2.3	4.0	0.2	1.8
	Produkt	-	-34.7	-2.3	-3.5	-17.5	6.1	-14.9
(u,u)	Edukt	-	1.7	-0.3	-0.8	1.5	-0.8	0.0
	TS	320	2.5	-2.3	-2.3	3.7	0.2	1.6
	Produkt	-	-33.0	-2.7	-4.4	-11.5	5.0	-11.0

[a] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS1-Niveau.

[b] Energiekorrekturterm für die Berücksichtigung der Nullpunktsschwingung.

[c] Korrekturterm für die freie Enthalpie bei -80 °C und 1 atm.

[d] Energie ohne Beiträge der Kernbewegung auf BS2-Niveau.

[e] Energiekorrekturterm für die Lösungsmittelleffekte.

[f] $G = E(\text{BS2}) + \Delta G(\text{BS1}) + \Delta E_{\text{Solvens}}(\text{BS2})$.

[g] freie Aktivierungsenthalpie der Hinreaktion über den gegebenen Übergangszustand bezogen auf das vorgelagerte Minimum.

diesem Modell vernachlässigten Gegenionen, die ja möglicherweise am Bis(μ -oxo)-Komplex gebunden sind, könnten also durchaus die Reaktion erschweren.

Andererseits wurde im Experiment eine spontane Reaktion bereits beim Mischen der Reaktanden, also des Benzylalkoholats und des Bis(μ -oxo)-Komplexes, bei -80 °C

Tabelle 3.22: Relevante Kernabstände (Å) ausgewählter stationärer Punkte auf der PES für die Oxidation von Benzylalkoholat durch $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2(\text{Me}_4\text{pda})]^{2+}$ (siehe auch Abbildung 3.43 auf Seite 175, und Abbildung 3.44 auf Seite 176). Die Atombezeichnungen sind Abbildung 3.42 auf Seite 174 zu entnehmen (o ~ „oben“, u ~ „unten“).

Struktur	C _a -H _b	O _c -H _d	O _c -O _d	Cu _e -Cu _f	Cu _f -O _g	
(o,u)	Edukt	1.108	2.111	2.319	2.918	1.869
	TS	1.198	1.507	2.332	2.946	1.911
	Produkt	3.971	0.985	2.436	3.079	2.565
(o,o)	Edukt	1.107	2.129	2.321	2.918	1.868
	TS	1.199	1.505	2.332	2.946	1.910
	Produkt	3.805	0.985	2.463	3.073	2.546
(u,o)	Edukt	1.1078	2.036	2.329	2.918	1.857
	TS	1.186	1.543	2.340	2.940	1.894
	Produkt	3.117	0.985	0.501	3.061	2.113
(u,u)	Edukt	1.110	2.049	2.331	2.917	1.857
	TS	1.187	1.539	2.341	2.940	1.896
	Produkt	2.954	0.986	2.459	3.077	2.115

beobachtet. Die Barriere für die Redoxreaktion kann also tatsächlich nicht allzu hoch sein. Die geringen strukturellen Änderungen, die beim Übergang vom Edukt zum Übergangszustand zu beobachten sind, stehen mit der geringen Aktivierungsenergie in Einklang (siehe Abbildung 3.43 auf Seite 175, Abbildung 3.44 auf Seite 176 und Tabelle 3.22).

Im Edukt nimmt das koordinativ gebundene Sauerstoffatom des Alkoholats eine basale Position ein. Dies ermöglicht wiederum, dass sich die zu aktivierende C-H-Bindung in der Ebene des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns befindet. Somit liegt eine Orientierung des Substrats vor, die aus stereoelektronischen Gründen für eine anschließende Reaktion mit dem Bis(μ -oxo)-Kern besonders geeignet ist, wie ja

Tabelle 3.23: NPA-Ladungen der wichtigsten Atome auf BS1-Niveau. ausgewählter stationärer Punkte auf der PES für die Oxidation von Benzylalkoholat durch $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2(\text{Me}_4\text{pda})_2]^{2+}$ (siehe auch Abbildung 3.43 auf Seite 175 und Abbildung 3.44 auf Seite 176). Die Atombezeichnungen sind Abbildung 3.42 auf Seite 174 zu entnehmen (o ~ „oben“, u ~ „unten“).

	Struktur	O _g	C _a	H _b	O _c	O _d	Cu _e	Cu _f
(o,u)	Edukt	-0.81	-0.07	0.21	-0.92	-0.95	1.28	1.42
	TS	-0.79	-0.02	0.28	-0.94	-0.98	1.25	1.39
	Produkt	-0.63	0.41	0.46	-1.15	-1.11	1.13	1.25
(o,o)	Edukt	-0.81	-0.07	0.21	-0.93	-0.95	1.28	1.42
	TS	-0.79	-0.02	0.28	-0.94	-0.98	1.25	1.39
	Produkt	-0.64	0.41	0.47	-1.15	-1.11	1.12	1.25
(u,o)	Edukt	-0.79	-0.06	0.22	-0.93	-0.97	1.28	1.42
	TS	-0.78	-0.02	0.27	-0.94	-0.99	1.26	1.39
	Produkt	-0.66	0.42	0.46	-1.18	-1.08	1.13	1.26
(u,u)	Edukt	-0.79	-0.06	0.22	-0.93	-0.97	1.29	1.42
	TS	-0.78	-0.02	0.27	-0.94	-0.99	1.26	1.39
	Produkt	-0.65	0.41	0.45	-1.17	-1.07	1.14	1.25

bereits an anderer Stelle erläutert wurde (siehe Seite 96 und 140). Nach der „Hydrid“-Übertragung kommt es zur Bildung des Benzaldehyds. Die damit verknüpfte Übertragung negativer Ladung vom Substrat auf den $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kern ist deutlich zu erkennen (siehe Tabelle 3.23).

Die schwächere koordinative Bindung des Aldehyds im Vergleich zum Alkoholat führt zu einer Zunahme des Abstands zwischen dem Sauerstoffligand und dem Zentralatom. Bei zwei Konformeren sind noch weitere strukturelle Änderungen in der Ligandensphäre zu beobachten (siehe Abbildung 3.43 auf Seite 175). Dort wechselt das Benzaldehyd von der basalen in die apicale Position und eine Aminogruppe geht, dieser Bewegung folgend, von der apicalen in die nun frei werdende basale Koordinationsstelle. Bei einer Reaktion über die anderen beiden möglichen

Übergangszustände bleibt das Benzaldehyd dagegen in der basalen Position (siehe Abbildung 3.44 auf Seite 176). Die aktuelle Struktur des Produktkomplexes ist aber nicht weiter von Bedeutung. Nicht zuletzt durch den Einfluss des Solvens und der Gegenionen werden diese Strukturen einem ständigen Wandel unterliegen, der strukturelle Änderungen in der Ligandensphäre, einschließlich dem Austausch des Reaktionsprodukts, erwarten lässt.

Es bleibt festzuhalten, dass der *rebound*-Schritt nicht generell bei aliphatischen C–H-Bindungsaktivierungen durch Bis(μ -oxo)-Spezies erwartet werden darf. Es muss daher auch bei Hydroxylierungsreaktionen mit einem Übergang von einem asynchronen konzertierten zu einem zweistufigen Mechanismus gerechnet werden. Einschränkend ist zu anzuzeigen, dass Assoziations-, Dissoziations-, oder Substitutionsprozesse von Substrat, Gegenionen oder auch Solvensmolekülen bei der Modellreaktion nicht berücksichtigt wurden und die Übertragbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse auf das Realsystem daher nicht gesichert ist.

4 Zusammenfassung

Mit Hilfe biomimetischer oder bioinspirierter Modelle zweikerniger Kupferproteine ist es möglich, molekularen Sauerstoff zur selektiven Oxidation aliphatischer Substrate zu nutzen. Die Reaktion von O₂ mit Kupfer(I)-Verbindungen zwei- oder dreizähliger Pyridylalkylamin-Liganden führt dabei zunächst zur Bildung zweikerniger $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-Peroxo-dikupfer(II)-Spezies}$, ähnlich den oxygenierten Formen des Hämocyanins, der Tyrosinase und der Catecholoxidase. Durch Spaltung der O–O-Bindung entstehen Bis($\mu\text{-oxo}$)-dikupfer(III)-Verbindungen, deren $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kerne in der Lage sind, aliphatische C–H-Bindungen anzugreifen. Einige der untersuchten Modellsysteme zeigen in ihrer Funktionalität deutliche Analogien zur Dopamin- β -Hydroxylase, sind sie doch in der Lage, O₂ zu binden und 2-Phenylethylamine in der benzylichen Position, also in der β -Position zur Aminogruppe, zu hydroxylieren. Allerdings unterscheiden sich die Modellsysteme in ihrer Struktur wie auch dem Reaktionsmechanismus von der Dopamin- β -Hydroxylase. Sie sind im strengeren Sinn also keine biomimetischen Modelle dieses Enzyms.

Bei den untersuchten intramolekularen Hydroxylierungen verläuft die Übertragung des Wasserstoffatoms zum verbrückenden Sauerstoffatom des $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kerns und die Bildung der C–O-Bindung nach einem asynchronen konzertierten Mechanismus. Die Reaktion lässt sich auf der Basis von Grenzoritalbetrachtungen als elektrophiler Angriff des Bis($\mu\text{-oxo}$)-Kerns an die C–H-Bindung auffassen. Diese Sichtweise wird gestützt durch die Richtung der Elektronenwanderung und der Ladungsverschiebung während des Redoxprozesses. Die Geschwindigkeit der Hydroxylierung kann durch Modifikation der elektronischen Eigenschaften des Substrats oder des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns beeinflusst werden: Elektronenreiche Substrate reagieren schneller als elektronenarme und elektronenziehende Liganden erhöhen die

Reaktivität des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns. Allerdings führen elektronenziehende Liganden auch zu einer Verlangsamung der Spaltung der O–O-Bindung und zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen den beiden $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Isomeren auf die Seite der $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -Peroxo-Spezies. Je nachdem, ob die Isomerisierung des $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Kerns oder aber der Angriff an die C–H-Bindung geschwindigkeitsbestimmend ist, sollte ein elektronenliefernder oder aber ein elektronenziehender Ligand die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen.

Die experimentellen Daten eines kleineren, aus zweizähligen Liganden aufgebauten Modellsystems von Itoh lassen sich auf der Basis des berechneten Reaktionsverlaufs gut reproduzieren. Der Hydroxylierungsschritt ist geschwindigkeitsbestimmend und das Gleichgewicht zwischen den $[\text{Cu}_2\text{O}_2]^{2+}$ -Isomeren liegt auf der Seite der Bis(μ -oxo)-Spezies. Aber auch die berechneten Hammett-Beziehungen wie auch kinetischen Isotopeneffekte stimmen im Wesentlichen mit Itohs Ergebnissen überein.

Im Fall eines größeren, auf dreizähligen Liganden basierenden Modellkomplexes von Itoh ist die Übereinstimmung mit dem Experiment nur bedingt gegeben. Zwar scheint die Peroxo-Spezies das stabilere Isomer zu sein und das Bis(μ -oxo)-Isomer, wie von Itoh vermutet, nur eine kurze Lebenszeit zu haben, die effektive Barriere für die Funktionalisierung des Liganden liegt aber höher als experimentell beobachtet. Allerdings befindet sich die Abweichung noch innerhalb des zu erwartenden Fehlers der Methode.

Auf der Grundlage der quantenchemischen Untersuchungen zu Itohs Systemen, lässt sich die Regio- und Stereoselektivität der Hydroxylierung, wie sie bei den Modellverbindungen von Réglie gefunden wurde, verstehen. Der bevorzugte Übergangszustand des produktbestimmenden Reaktionsschritts ergibt sich aus dem Bestreben des Systems, einerseits eine optimale Orbital- und Ladungswechselwirkung zwischen der C–H-Bindung und dem $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kern zu erreichen, andererseits aber auch Ringspannungen und sterische Wechselwirkungen zu vermeiden. Eine qualitative Abwägung dieser Punkte erlaubt die Bestimmung der günstigsten Struktur.

Die Vorhersage hält einer quantitativen Überprüfung im Rahmen einer quantenchemischen Untersuchung stand und steht mit der experimentell beobachteten Selektivität in Einklang.

Im Gegensatz zu den untersuchten Systemen von Itoh und Réglier, bei denen eine Hydroxylierung benzyliischer und somit aktivierter C–H-Bindungen beobachtet wird, kann auch eine Reaktion nicht aktivierter C–H-Bindungen erreicht werden. Schönecker und Mitarbeiter nutzten diese Möglichkeit, um Steroide als ligandengebundene Substrate zu hydroxylieren, und fanden so einen sehr einfachen Zugang zu sonst nur aufwendig synthetisierbaren 12 β -Hydroxysteroiden. Die außergewöhnliche Regioselektivität der Hydroxylierung des 12 β H-Atoms lässt sich ebenfalls auf der Grundlage der gewonnenen Modellvorstellungen zum Mechanismus der Reaktion und der entscheidenden stereoelektronischen Effekte erklären.

Von präparativem Interesse ist auch die Aktivierung aliphatischer C–H-Bindungen exogener Substrate. In diesem Zusammenhang wurde die Oxidation von Alkoholen oder Alkoholaten zu den entsprechenden Ketonen und Aldehyden mit Hilfe von Bis(μ -oxo)-Verbindungen, wie sie von Stack beobachtet wurde, untersucht. Nach den quantenchemischen Untersuchungen zu diesem System führt der Angriff des $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Kerns an die aliphatische α -C–H-Bindung des Alkoholats zur Übertragung des Wasserstoffatoms, was formal einem Hydrid-Transfer entspricht, und direkt zur Bildung der Carbonylverbindung führt, ohne dass signifikante Barrieren überwunden werden müssen oder dass es zu einem *rebound*-Schritt, wie bei den zuvor untersuchten Hydroxylierungsreaktionen, kommt. Da der quantenchemischen Untersuchung allerdings ein stark vereinfachtes Modell zugrunde liegt, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das Realsystem nicht gewährleistet.

Trotz der zahlreichen Unterschiede stimmen die untersuchten Systeme in den wesentlichen Punkten ihrer Reaktivität überein: Durch Bindung und Aktivierung von Disauerstoff entsteht eine $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Spezies, die in der Lage ist, aliphatische C–H-Bindungen selektiv anzugreifen. Auf der Grundlage einfacher

Modellvorstellungen, lassen sich die Ursachen für die Reaktivität verstehen, Vorschläge zur Beschleunigung der Reaktion formulieren, und Produktverteilungen durch Abwägung sterischer und stereoelektronischer Effekte vorhersagen.

5 Abkürzungen

B3LYP	Dichtefunktional auf der Grundlage von Beckes 3-Parameter-Hybridfunktional in Verbindung mit einem Korrelationsfunktional von Lee, Yang und Parr
BS1	LANL2DZ
BS2	ecp-10-mdf für Cu, sonst TZVP
COSMO	<i>conductor-like screening model</i>
DFT	Dichtefunktionaltheorie
ECP	<i>effective core potential</i>
ESR	Elektronenspinresonanz
ET/PT	Elektronentransfer/Protonentransfer
EXAFS	<i>extended X-ray fine structure</i>
HAT	Wasserstoffatom-Transfer (H-Atom-Transfer)
HF	Hartree-Fock
H/D-KIE	kinetischer Isotopeneffekt durch Substitution von ^1H (H) durch ^2H (D)
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
IRC	<i>intrinsic reaction coordinate</i>
LDA	<i>local-density approximation</i>
LSDA	<i>local spin-density approximation</i>
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
LMCT	<i>ligand metal charge transfer</i>
NPA	<i>natural population analysis</i>
PES	<i>potential energy surface</i>
IRC	<i>intrinsic reaction coordinate</i>
SCF	<i>self consistent field</i>

THF	Tetrahydrofuran
TS	<i>transition state</i>
TST	<i>transition state theory</i>
UV-VIS	<i>ultraviolett-visible</i>
ZPVE	<i>zero-point vibrational energy</i>

6 Literaturverzeichnis

- [1] *Active Oxygen in Biochemistry*, J. S. Valentine, C. S. Foote, A. Greenberg, J. F. Liebmann, Ed., Chapman and Hall, London, **1995**.
- [2] *Active Oxygen in Chemistry*, J. S. Valentine, C. S. Foote, A. Greenberg, J. F. Liebmann, Ed., Chapman and Hall, London, **1995**.
- [3] *Oxygenases and Model Systems*, T. Funabiki, Ed., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1997**.
- [4] *Biomimetic Oxidations Catalyzed by Transition Metal Complexes*, B. Meunier, Ed., Imperial College Press, London, **1999**.
- [5] *Metal-Oxo and Metal-Peroxo Species in Catalytic Oxidations*, B. Meunier, Ed., Springer, Berlin, **2000**.
- [6] Ein beliebtes, aber auch überstrapaziertes Zitat aus „*Faust, der Tragödie erster Teil*“ von J.W. von Goethe.
- [7] A. R. Battersby, C.J.R. Fookes, G.W.J. Matcham, E. McDonald, *Nature* **1980**, 285, 17.
- [8] A. R. Battersby, *Natural Product Reports* **1987**, 4, 77.
- [9] a) Nobelpreis für Chemie von 1915 an R. Willstätter für seine Untersuchungen der Pflanzenfarbstoffe insbesondere des Chlorophylls; b) Nobelpreis für Chemie von 1930 an H. Fischer für seine Arbeiten über den strukturellen Aufbau des Häm-Systems und des Chlorophylls und die Synthese des Hämins; c) Nobelpreis für Chemie von 1962 an M. F. Perutz und J. C. Kendrew für die ersten Struktur- aufklärungen von Proteinen (Hämoglobin und Myoglobin) auf der Basis von Röntgenbeugungsexperimenten; d) Nobelpreis für Chemie von 1964 an D. Crowfoot-Hodgkin für die Strukturaufklärung wichtiger biochemischer Substanzen wie Vitamin B₁₂; e) Nobelpreis für Chemie von 1965 an R. B. Woodward für Errungenschaften in der organischen Synthese (u.a. des Chlorophylls und des

- Vitamins B₁₂); f) Nobelpreis für Chemie von 1988 and J. Deisenhofer, R. Huber, H. Michel für die Strukturaufklärung eines photosynthetischen Reaktionszentrums aus Bakterien.
- [10] *Cytochrome P-450. Structure, Mechanism, and Biochemistry*, P. R. Ortiz de Montellano, Ed., Plenum Press, New York, **1986**.
- [11] J. P. Collman, R. Boulatov, C. J. Sunderland, L. Fu, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 561.
- [12] *Handbook of Metalloproteins Volume 1 & 2*, A. Messerschmidt, R. Huber, T. Poulos, K. Wieghardt, Ed., John Wiley & Sons, Chichester, **2001**.
- [13] *Handbook on Metalloproteins*, I. Bertini, A. Sigel, H. Sigel, Ed., Marcel Dekker, New York, **2001**.
- [14] *Bioinorganic Chemistry of Copper*, K.D. Karlin, Z. Tyeklár, Ed., Chapman Hall, New York, **1993**.
- [15] N. Kitajima, Y. Moro-oka, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 737.
- [16] E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Manchonkin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563.
- [17] M.-A. Kopf, K. D. Karlin, in *Biomimetic Oxidations Catalyzed by Transition Metal Complexes*, B. Meunier, Ed., Imperial College Press, London, **1999**, 309 ff.
- [18] P. L. Holland, W. B. Tolman, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190-192*, 855.
- [19] A. G. Blackman, W. B. Tolman, in *Metal-Oxo and Metal-Peroxo Species in Catalytic Oxidations*, B. Meunier, Ed., Springer, Berlin, **2000**, 179 ff.
- [20] S. Schindler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2311.
- [21] E. I. Solomon, P. Cheng, M. Metz, S.-K. Lee, A. E. Palmer, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4703; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4570.
- [22] L. Que, Jr., W. B. Tolman, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1160; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1114.
- [23] S. Itoh, S. Fukuzumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2081.
- [24] T. D. P. Stack, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2003**, 881.
- [25] E. A. Lewis, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047.

-
- [26] L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013.
- [27] R. H. Holm, P. Kennepohl, E. I. Solomon, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2239.
- [28] J. P. Klinman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2541.
- [29] K. A., H. Ton-That, J. E. Carpenter, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 727.
- [30] C. Gerdemann, C. Eicken, B. Krebs, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 183.
- [31] Á. Sánchez-Ferrer, J. N. Rodríguez-López, F. García-Cánovas, F. García-Carmona, *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, *1247*, 1.
- [32] H. Decker, R. Dillinger, F. Tuczek, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1591; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1656.
- [33] E. J. Land, C. A. Ramsden, P. A. Riley, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 300.
- [34] P. E. M. Siegbahn, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, *8*, 567.
- [35] K. A. Magnus, B. Hazes, H. Ton-That, C. Bonaventura, J. Bonaventura, W. G. J. Hol, *Proteins - Struc. Func. Gen.* **1994**, *19*, 302.
- [36] M. Metz, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4938.
- [37] D. E. Wilcox, A. G. Porras, Y. T. Hwang, K. Lerch, M. E. Winkler, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4015.
- [38] H. Decker, T. Rimke, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 25889.
- [39] H. Decker, F. Tuczek, *TIBS* **2000**, *25*, 392.
- [40] J. P. Evans, K. Ahn, J. P. Klinman, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 49691; Ergänzungen und Korrekturen: J. P. Evans, K. Ahn, J. P. Klinman, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 5048.
- [41] S. T. Prigge, R. E. Mains, B. A. Eipper, L. M. Amzel, *Cell. Mol. Life Sci.* **2000**, *57*, 1236.
- [42] N. J. Blackburn, F. C. Rhames, M. Ralle, S. Jaron, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2000**, *5*, 341.
- [43] W. A. Francisco, N. J. Blackburn, J. P. Klinman, *Biochemistry* **2003**, *42*, 1813.
- [44] S. T. Prigge, A. S. Kolhekar, B. A. Eipper, R. E. Mains, L. M. Amzel, *Science* **1997**, *278*, 1300.

- [45] S. T. Prigge, A. S. Kolhekar, B. A. Eipper, R. E. Mains, L. M. Amzel, *Nat. Struct. Biol.* **1997**, *6*, 976.
- [46] S. T. Prigge, B. A. Eipper, R. E. Mains, L. M. Amzel, *Science* **2004**, *304*, 864.
- [47] H.-H. T. Nguyen, K. H. Nakagawa, B. Hedman, S. J. Elliott, M. E. Lidstrom, K. O. Hodgson, S. I. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12766.
- [48] S. J. Elliott, J. H.-K. Yip, S. I. Chan, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 7957.
- [49] H.-H. T. Nguyen, K. H. Nakagawa, B. Hedman, M. E. Lidstrom, K. O. Hodgson, S. I. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12766.
- [50] R. L. Lieberman, D. B. Shresta, P. E. Doan, B. M. Hoffman, T. L. Stemmler, A. C. Rosenzweig, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, *100*, 3820.
- [51] P. Basu, B. Katterle, K. K. Anderson, H. Dalton, *Biochem. J.* **2003**, *369*, 417.
- [52] A. L. Feig, J. Lippard, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 759.
- [53] B. J. Wallar, J. D. Libscomb, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2625.
- [54] M. Merckx, D. A. Kopp, M. H. Sazinsky, J. L. Blazyk, J. Müller, S. J. Lippard, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2782; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2860.
- [55] R. A. Friesner, M.-H. Baik, B. F. Gherman, V. Guallar, M. Wirstam, R. B. Murphy, S. J. Lippard, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 267.
- [56] K. Fujisawa, M. Tanaka, Y. Moro-oka, N. Kitajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12079.
- [57] N. W. Abodella, E. A. Lewis, A. M. Reynolds, W. W. Brennessel, C. J. Cramer, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10660.
- [58] R. R. Jacobson, Z. Tyeklár, A. Farooq, K. D. Karlin, S. Liu, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3690.
- [59] N. Kitajima, K. Fujisawa, Y. Moro-oka, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8975.
- [60] J. A. Halfen, S. Mahapatra, E. C. Wilkinson, S. Kaderli, V. G. Young Jr., L. Que Jr., A. D. Zuberbühler, W. B. Tolman, *Science* **1996**, *271*, 1397.

- [61] S. Mahapatra, J. A. Halfen, E. C. Wilkinson, G. Pan, X. Wang, V. G. Young Jr., C. J. Cramer, L. Que Jr., A. D. Zuberbühler, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11555.
- [62] S. Mahapatra, V. G. Young Jr., S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, W. B. Tolman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 130; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 125.
- [63] 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.
- [64] M. Kodera, K. Katayama, Y. Tachi, K. Kano, S. Hirota, S. Fujinami, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11006.
- [65] 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*, 12960.
- [66] E. Pidcock, S. DeBeer, H. V. Obias, B. Hedman, K. O. Hodgson, K. D. Karlin, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1870.
- [67] B. M. T. Lam, J. A. Halfen, V. G. Young, Jr., J. R. Hagadorn, P. L. Holland, A. Lledós, L. Cucurull-Sánchez, J. J. Novoa, S. Alvarez, W. B. Tolman, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4059.
- [68] H. Hayashi, S. Fujinami, S. Nagamoto, S. Ogo, M. Suzuki, A. Uehara, Y. Watanabe, T. Kigawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2124.
- [69] B. F. Straub, F. Rominger, P. Hofmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1611.
- [70] Z. Hu, G. N. George, S. M. Gorun, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4812.
- [71] M. Mizuno, H. Hayashi, S. Fujinami, H. Furtachi, S. Nagatomo, S. Otake, K. Uozumi, M. Suzuki, T. Kitagawa, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 8534.
- [72] M. Kodera, Y. Kajita, Y. Tachi, K. Katayama, K. Kano, S. Hirota, S. Fujinami, M. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 334; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 338.

- [73] A. P. Cole, D. E. Root, P. Mukherjee, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *Science* **1996**, 273, 1848.
- [74] J. Reim, B. Krebs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33, 1969, *Angew. Chem.* **1994**, **106**, 2040.
- [75] J. Reim, R. Werner, W. Haase, B. Krebs, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 289.
- [76] F. Meyer, H. Pritzkow, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2112; *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2199.
- [77] M. Schatz, V. Raab, S. P. Foxon, G. Brehm, S. Schneider, M. Reiher, M. C. Holthausen, J. Sundermeyer, S. Schindler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4360; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4460.
- [78] W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 227.
- [79] V. Mahadevan, M. J. Henson, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10249.
- [80] B. M. T. Lam, J. A. Halfen, V. G. Young Jr., J. R. Hagadorn, P. L. Holland, A. Lledós, L. Cucurull-Sánchez, J. J. Novoa, S. Alvarez, W. B. Tolman, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 4059.
- [81] M. Schatz, M. Becker, F. Thaler, F. Hampel, S. Schindler, R. R. Jacobson, Z. Tyeklár, N. N. Murthy, P. Ghosh, Q. Chen, J. Zubieta, K. D. Karlin, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 2312.
- [82] M. Taki, S. Teramae, S. Nagatomo, Y. Tachi, T. Kitagawa, S. Itoh, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6367.
- [83] D. J. E. Spencer, N. W. Aboeella, A. M. Reynolds, P. L. Holland, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2108.
- [84] H.-C. Liang, C. X. Zhang, M. J. Henson, R. D. Sommer, K. R. Hatwell, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, A. L. Rheingold, E. I. Solomon, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4170.
- [85] L. M. Mirica, M. Vance, D. J. Rudd, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9332.

- [86] C. X. Zhang, H.-C. Liang, E.-i. Kim, J. Shearer, M. E. Helton, E. Kim, S. Kaderli, C. D. Incarvito, A. D. Zuberbühler, A. L. Rheingold, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 634.
- [87] J. Shearer, C. X. Zhang, L. Q. Hatcher, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12670.
- [88] T. Osako, Y. Ueno, Y. Tachi, S. Itoh, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 8087.
- [89] K. D. Karlin, S. E. Sherman, *Inorg. Chim. Acta* **1982**, *65*, L39.
- [90] K. D. Karlin, P. L. Dahlstrom, L. T. Dipierro, R. A. Simon, J. Zubieta, *J. Coord. Chem.* **1980**, *11*, 61.
- [91] E. Pidcock, H. V. Obias, M. Abe, H.-C. Liang, K. D. Karlin, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1299.
- [92] S. Itoh, T. Kondo, M. Komatsu, Y. Ohshiro, C. Li, N. Kanehisa, Y. Kai, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4714.
- [93] S. Itoh, H. Nakao, L. M. Berreau, T. Kondo, M. Komatsu, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2890.
- [94] S. Itoh, H. Kumei, M. Taki, S. Nagatomo, T. Kitagawa, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6708.
- [95] T. Osako, S. Nagatomo, Y. Tachi, T. Kitagawa, S. Itoh, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4501; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4325.
- [96] K. D. Karlin, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 139.
- [97] B. Jing, K. D. Karlin, A. D. Zuberbühler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3763.
- [98] K. D. Karlin, M. S. Haka, R. W. Cruse, Y. Gultneh, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5828.
- [99] K. D. Karlin, R. W. Cruse, Y. Gultneh, J. C. Hayes, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3372.
- [100] K. D. Karlin, R. W. Cruse, Y. Gultneh, A. Farooq, J. C. Hayes, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2668.
- [101] J. Cahoy, P. L. Holland, W. B. Tolman, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 2161.

- [102] C. J. Cramer, B. A. Smith, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11283.
- [103] A. Bérces, *Int. J. Quantum. Chem.* **1997**, *65*, 1077.
- [104] A. Bérces, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4831.
- [105] X.-Y. Liu, A. A. Palacios, J. J. Novoa, S. Alvarez, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1202.
- [106] M. J. Henson, P. Mukherjee, D. E. Root, T. D. P. Stack, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10332.
- [107] M. Flock, K. Pierloot, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 95.
- [108] P. E. M. Siegbahn, M. Wirstam, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11819.
- [109] P. E. M. Siegbahn, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, *8*, 577.
- [110] P. Spuhler, M. C. Holthausen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6143; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5961.
- [111] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, New York, **1970**.
- [112] M. J. Henson, C. Liang, K. D. Karlin, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5186.
- [113] S. Itoh, M. Taki, H. Nakao, P. L. Holland, W. B. Tolman, L. Que, S. Fukuzumi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 409; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 398.
- [114] M. Taki, S. Itoh, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6203.
- [115] M. Taki, S. Itoh, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 998.
- [116] S. Mahapatra, S. Kaderli, A. Llobet, Y.-M. Neuhold, T. Palanché, J. A. Halfen, V. G. Young, Jr., T. A. Kaden, L. Que, Jr., A. D. Zuberbühler, W. B. Tolman, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 6343.
- [117] K. D. Karlin, P. L. Dahlstrom, S. N. Cozzette, P. M. Scensny, J. Zubieta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 881.
- [118] K. D. Karlin, Y. Gultneh, J. P. Hutchinson, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5240.
- [119] K. D. Karlin, J. C. Hayes, Y. Gultneh, R. W. Cruse, J. W. McKown, J. P. Hutchinson, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2121.

- [120] R. W. Cruse, S. Kaderli, K. D. Karlin, A. D. Zuberbühler, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6882.
- [121] M. S. Nasir, B. I. Cohen, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2482.
- [122] K. D. Karlin, M. S. Nasir, B. I. Cohen, R. W. Cruse, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1324.
- [123] E. Pidcock, H. V. Obias, C. X. Zhang, K. D. Karlin, E. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7841.
- [124] M. Becker, S. Schindler, K. D. Karlin, T. A. Kaden, S. Kaderli, T. Palanché, A. D. Zuberbühler, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1989.
- [125] K. D. Karlin, B. I. Cohen, R. R. Jacobson, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6194.
- [126] P. L. Holland, K. R. Rogers, W. B. Tolman, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1210; P. L. Holland, K. R. Rogers, W. B. Tolman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1139.
- [127] N. Kitajima, T. Koda, Y. Iwata, Y. Moro-Oka, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8833.
- [128] P. P. Paul, Z. Tyeklár, R. R. Jacobson, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5322.
- [129] J. A. Halfen, V. G. Young, Jr., W. B. Tolman, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2102.
- [130] J. E. Bulkowski, U.S. Pat. 4,545,937.
- [131] M. Réglie, C. Jorand, B. Waegell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1752.
- [132] L. Santagostini, M. Gullotti, E. Monzani, L. Casella, R. Dillinger, F. Tuczek, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 519.
- [133] G. Battaini, M. De Carolis, E. Monzani, F. Tuczek, L. Casella, *Chem. Commun.* **2003**, 726.
- [134] L. M. Sayre, D. V. Nadkarni, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3157.
- [135] S. Mandal, D. Macikenas, J. D. Protasiewicz, L. M. Sayre, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4804.

- [136] T. Osako, K. Ohkubo, M. Taki, Y. Tachi, S. Fukuzumi, S. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11027.
- [137] V. Mahdevan, J. L. DuBois, B. Hedman, K. O. Hodgson, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5583.
- [138] L. M. Berreau, S. Mahapatra, J. A. Halfen, R. P. Houser, V. G. Young, Jr., W. B. Tolman, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 180; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 207.
- [139] C. A. Sprecher, A. D. Zuberbühler, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 185.
- [140] S. Mahapatra, J. A. Halfen, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11575.
- [141] C. J. Cramer, Y. Pak, *Theor. Chem. Acc.* **2001**, *105*, 477.
- [142] C. J. Cramer, C. R. Kinsinger, Y. Pak, *J. Mol. Struct. – Theochem* **2003**, *632*, 111.
- [143] P. Cheng, E. I. Solomon, *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *88*, 368.
- [144] M. Newcomb, M.-H. Le Tadic-Biadatti, D. L. Chestney, E. S. Roberts, P. F. Hollenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12085.
- [145] D. Kumar, S. P. Visser, S. Shaik, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13024.
- [146] S. Shaik, S. Cohen, S. P. de Visser, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 207.
- [147] M. Taki, S. Teramae, S. Nagatomo, Y. Tachi, T. Kitagewa, S. Itoh, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6367.
- [148] I. Blain, P. Bruno, M. Giorgi, E. Lojou, D. Lexa, M. Réglie, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1297.
- [149] I. Blain, M. Giorgi, I. De Riggi, M. Réglie, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 205.
- [150] I. Blain, M. Pierrot, M. Giorgi, M. Réglie, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série IIc, Chimie.* **2001**, 1.
- [151] D. Xie, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9270.
- [152] W. E. Allen, T. N. Sorrell, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1732.
- [153] J. S. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8308.
- [154] I. Blain, M. Giorgi, I. De Riggi, M. Réglie, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 393.

-
- [155] H. Aii, Y. Saito, S. Nagatomo, T. Kitagawa, Y. Funahashi, K. Jitsukawa, H. Masuda, *Chem. Lett.* **2003**, 32, 156.
- [156] B. Schönecker, T. Zheldakova, Y. Liu, M. Kötteritzsch, W. Günther, H. Görls, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3361; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 3240.
- [157] R. G. Parr, W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, **1989**.
- [158] A. Szabo, N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, Dover Publications, Mineola, **1996**.
- [159] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley, Chichester, England, **1999**.
- [160] I. N. Levine, *Quantum Chemistry*, 5th ed., Prentice-Hall, Upper Saddle River, New Jersey, **2000**.
- [161] T. Helgaker, P. Jørgensen, J. Olsen, Wiley, Chichester, England, **2000**.
- [162] W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [163] W. Kutzelnigg, *Einführung in die theoretische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [164] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, Wiley, Chichester, England, **2002**.
- [165] E. Schrödinger, *Ann. Phys.* **1926**, 79, 361.
- [166] M. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* **1927**, 84, 457,
- [167] J. C. Slater, *Phys. Rev.* **1929**, 34, 1293.
- [168] J. C. Slater, *Phys. Rev.* **1951**, 81, 385.
- [169] W. Pauli, *Z. Phys.* **1925**, 31, 765.
- [170] D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1928**, 24, 98.
- [171] V. Fock, *Z. Physik* **1930**, 61, 126.
- [172] J. K. L. MacDonald, *Phys. Rev.* **1930**, 43, 830.
- [173] J. K. L. MacDonald, *Phys. Rev.* **1934**, 46, 828.

- [174] C. C. J Roothan, *Rev. Mod. Phys.* **1951** 23, 69.
- [175] C. G. Hall, *Proc. Roy. Soc. A* **1951**, 205, 541.
- [176] P. O. Löwdin, *Adv. Chem. Phys.* **1954**, 2, 207.
- [177] P. Hohenberg und W. Kohn, *Phys. Rev. B* **1964**, 136, 864.
- [178] A. Görling, *Phys. Rev. A* **1996**, 54, 3912.
- [179] M. Levy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, 76, 6062.
- [180] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev. A* **1965**, 140, 1133.
- [181] F. Bloch, *Z. Physik* **1929**, 57, 545.
- [182] P. A. M. Dirac, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1930**, 26, 376.
- [183] D. M. Ceperley, B. J. Alder, *Phys. Rev. Lett.* **1980**, 45, 566.
- [184] S. J. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200.
- [185] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.
- [186] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
- [187] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372.
- [188] J. Harris, *Phys. Rev. A* **1984**, 29, 1648.
- [189] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- [190] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623.
- [191] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B* **1992**, 45, 13244.
- [192] J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Perderson, D. J. Singh, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B* **1992**, 46, 6671.
- [193] R. H. Hertwig, W. Koch, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 268, 345.
- [194] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1981**, 55, 117.
- [195] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2027.
- [196] J. Tomasi, B. Mennucci, in *Encyclopedia of Computational Chemistry*, P. von Ragué Schleyer, Ed., Wiley, Chichester **1998**, 2547.
- [197] A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, 2, 799.

- [198] A. Klamt, in *Encyclopedia of Computational Chemistry*, P. von Ragué Schleyer, Ed., Wiley, Chichester **1998**, 604.
- [199] K. Fukui, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161,
- [200] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363.
- [201] C. Gonzales, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154.
- [202] C. Gonzales, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1990**, *94*, 5523.
- [203] C. Gonzales, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5823.
- [204] H. Eyring, *J. Chem. Phys.* **1934**, *3*, 107.
- [205] D. G. Truhlar, B. C. Garrett, S. J. Klippenstein, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12771.
- [206] T. L. Hill, *Statistical Thermodynamics*, Addison-Wesley, Reading, Mass., **1962**.
- [207] D. A. McQuarrie, *Statistical Mechanics*, Sausalito, Calif., Univ. Science Books, **2000**.
- [208] D. A. McQuarrie, J. D. Simons, *Physical Chemistry: A Molecular Approach*, Sausalito, Calif., Univ. Science Books, **1997**.
- [209] G.H. Findenegg, *Statistische Thermodynamik*, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, **1985**.
- [210] J. W. Ochterski, *Thermochemistry in Gaussian*, Gaussian, Inc., **2000**.
- [211] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie: ein weiterführendes Lehrbuch*, Verlag Chemie, Weinheim, **1995**.
- [212] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Wiley, New York, **2001**.
- [213] R. Berger, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 402; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 398.
- [214] C. Eckart, *Phys. Rev.* **1930**, *35*, 1303.
- [215] E. Wigner, *Z. Phys. Chem. B* **1932**, *19*, 203.
- [216] R. P. Bell, *Trans. Faraday Soc.* **1959**, *55*, 1.
- [217] R. T. Skodje, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 624.

- [218] L. P. Hammett, *Physikalische organische Chemie: Reaktionsgeschwindigkeiten, Gleichgewichte, Mechanismen*, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1973**.
- [219] C. D. Johnson, *The Hammett equation*, University Press, Cambridge, **1973**.
- [220] P. Sykes, *Reaktionsmechanismen in der Organischen Chemie*, 9. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1988**.
- [221] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.
- [222] L. P. Hammett, H. L. Pfluger, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4079.
- [223] *Gaussian 98*, Revision A.7, **1999**, *Gaussian 03*, Revision B.05, **2003**, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA.
- [224] T. H. Dunning, Jr., P. J. Hay, in *Modern Theoretical Chemistry*, H. F. Schaefer, III, Ed., Plenum: New York, **1976**, 1.
- [225] W. R. Wadt, P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.
- [226] W. R. Wadt, P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284.
- [227] W. R. Wadt, P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.

- [228] *Turbomole*, R. Ahlrichs, Universität Karlsruhe, Deutschland, Version 5.5, **2002**, Version 5.6, **2002**.
- [229] A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571.
- [230] A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829.
- [231] M. Dolg, U. Wedig, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866.
- [232] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
- [233] *NBO*, Version 3.1, E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter, F. Weinhold.
- [234] R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 404.
- [235] G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 223.
- [236] L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543.
- [237] L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 553.
- [238] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57.
- [239] *Frontier Orbitals and Reaction Paths*, World Scientific Series in 20th Century Chemistry, Vol. 7, K Fukui, H. Fujimoto, Ed., World Scientific Publishing Co., **1997**.
- [240] R. P. Bell, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1936**, *154*, 414.
- [241] M. G. Evans, M. Polanyi, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1936**, *32*, 1340.
- [242] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.
- [243] D. Y. Curtin, *Rec. Chem. Prog.* **1954**, *15*, 111.
- [244] J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83.
- [245] A. A. Mitrochkine, F. Eydoux, G. Gil, M. Réglie, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1171.
- [246] G. Stork, J. Benaim, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5938.
- [247] E. J. Corey, D. Enders, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3 und 11.
- [248] E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1337 and 1362.
- [249] D. Enders, in *Asymmetric Synthesis* Vol. 3, J.D. Morrison, Ed., Academic Press, Orlando, **1984**, 275.

- [250] D. Enders, M. Klatt in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, L. A. Paquette, Ed., Wiley, New York, **1995**, 178.