



Kupferkatalyse Hot Paper

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23018–23024

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202108442

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202108442

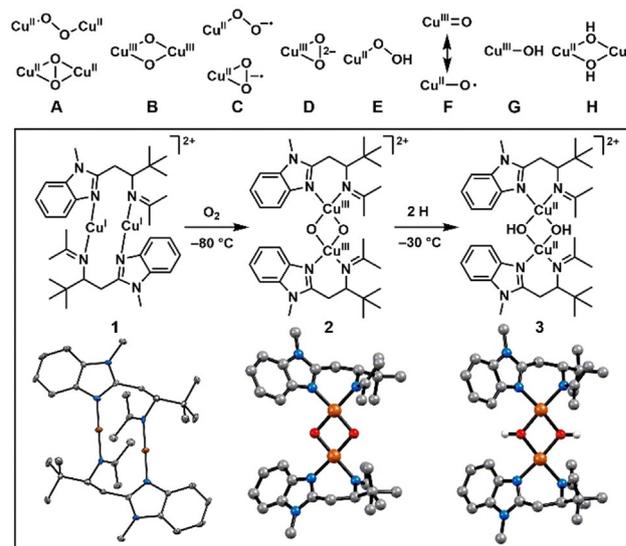
Spektroskopische Charakterisierung eines reaktiven $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})_2]^{2+}$ Intermediates in Cu/TEMPO-katalysierten aeroben Alkoholoxidationen

Katrin Warm, Guilherme Tripodi, Erik Andris, Stefan Mebs, Uwe Kuhlmann, Holger Dau, Peter Hildebrandt, Jana Roithová* und Kallol Ray*

Abstract: Cu^I/TEMPO-Katalysatorsysteme (TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinoxyl) sind vielseitige Katalysatoren für aerobe Alkoholoxidationsreaktionen zur selektiven Synthese von Aldehyden. Jedoch sind mehrere Aspekte des Reaktionsmechanismus noch nicht aufgeklärt, was hauptsächlich daran liegt, dass bisher keine reaktiven Intermediate identifiziert werden konnten. Wir zeigen hier die Synthese und Charakterisierung eines dinuklearen Komplexes $[\text{L}_1\text{Cu}_2]^{2+}$ (**1**), der in Gegenwart von TEMPO die katalytische $4\text{H}^+/4\text{e}^-$ Reduktion von O_2 zu Wasser an die Oxidation von benzyli-schen und aliphatischen Alkoholen koppeln kann. Die Mechanismen der katalytischen O_2 -Reduktion und der Alkoholoxidation wurden sowohl durch spektroskopische Detektion der reaktiven Intermediate in der Gas- und der kondensierten Phase als auch durch kinetische Studien an jedem Reaktionsschritt in den Katalysezyklen aufgeklärt. Die intermediären Bis(μ -oxido)dikupfer(III)- (**2**) und Bis(μ -hydroxido)dikupfer(II)-Spezies (**3**) wurden als wichtige Reaktanden in beiden Reaktionen identifiziert. Die vorliegende Studie ermöglicht tiefgehende mechanistische Einblicke in die aerobe Alkoholoxidation, die eine wertvolle Grundlage bieten um übergangsmetallkatalysierte Reaktionen mit redoxaktiven Cokatalysatoren besser zu verstehen.

Einleitung

Kupfer-Sauerstoff-Spezies wurden für eine Vielzahl von biologischen und chemischen Oxidationsreaktionen als reaktive Intermediate vorgeschlagen.^[1] Es wurden signifikante Bemühungen unternommen, ihre elektronischen Strukturen und Reaktivitäten zu verstehen, um detaillierte mechanistische Einblicke in katalytische Oxidationsreaktionen zu er-



Scheme 1. Strukturen der Kupfer-Sauerstoff-Motive A–H und die dinuklearen Kupfer-Komplexe 1–3 (1 – XRD-Struktur, 2,3 – DFT-berechnete Strukturen; Cu: orange, N: blau, C: grau, H: weiß).

halten und neue, selektive Prozesse und Reagenzien entwickeln zu können.^[1b,c,2] In den letzten Jahrzehnten wurden mehrere reaktive Kupfer-Sauerstoff-Motive, veranschaulicht durch die Strukturen A–G in Schema 1, in den Katalysezyklen von verschiedenen kupferhaltigen Enzymen oder ihren synthetischen Modellkomplexen identifiziert und spektroskopisch charakterisiert.^[1,3] Wir berichten hier von der Bildung und spektroskopischen Charakterisierung eines neuen Kupfer-Sauerstoff-Intermediates **3** mit einem Bis(μ -hydrox-

[*] M. Sc. K. Warm, Prof. Dr. K. Ray
Institut für Chemie, Humboldt-Universität zu Berlin
Brook-Taylor-Straße 2, 12489 Berlin (Deutschland)
E-Mail: kallol.ray@chemie.hu-berlin.de

M. Sc. G. Tripodi, Dr. E. Andris, Prof. Dr. J. Roithová
Radboud University
Heyendaalseweg 135, 6525 AJ Nijmegen (Niederlande)
E-Mail: j.roithova@science.ru.nl

Dr. E. Andris
Aktuelle Adresse Institute of Organic Chemistry and Biochemistry,
Czech Academy of Sciences Flemingovo náměstí 2, 16610 Prague
(Tschechische Republik)

Dr. S. Mebs, Prof. Dr. H. Dau
Institut für Physik, Freie Universität Berlin
Arnimallee 14, 14195 Berlin (Deutschland)

Dr. U. Kuhlmann, Prof. Dr. P. Hildebrandt
Institut für Chemie, Fakultät II, Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin (Deutschland)

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter:
<https://doi.org/10.1002/ange.202108442> zu finden.

© 2021 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial No-Derivs License, die eine Nutzung und Verbreitung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird und keine Änderungen und Anpassungen vorgenommen werden.

ido)-dikupfer(II)-Kern (**H**), der durch Sauerstoffaktivierung an einem dinuklearen Kupfer(I)-Komplex $[\mathbf{L}_2\text{Cu}_2]^{2+}$ (**1**) entsteht (Schema 1, **L1** = 3,3-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-*N*-(propan-2-yliden)butan-2-amin). Im Gegensatz zu früheren Berichten, in welchen Kupfer(II)-Hydroxido-Verbindungen als reaktionsträge Oxidationsmittel in stöchiometrischen Reaktionen^[4] oder Zersetzungsprodukte des Katalysators in Cu/TEMPO-katalysierten aeroben Alkoholoxidationsreaktionen beschrieben wurden,^[5] ist **3** involviert in die Reduktion von Sauerstoff zu Wasser in Gegenwart von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-ol (TEMPO-H) und dehydrogeniert zudem aliphatische und benzyliche Alkohole in Gegenwart des Radikals 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO). Diese besondere Reaktivität von **3** ermöglicht katalytische aerobe Alkoholoxidationsreaktionen mit dem **1**/TEMPO-System, indem alle vier Oxidationsäquivalente von Sauerstoff verbraucht und Wasser als Nebenprodukt gebildet wird.

Die Kombination eines Cu^I-Salzes und organischen Aminoxyl-Radikalen wie TEMPO stellt einige der vielseitigsten und praktischsten Katalysatoren für die aerobe Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden dar.^[5a,6] Die am weitesten verwendeten Katalysatoren nutzen 2,2'-Bipyridin (bpy) als ergänzenden Liganden in Kombination mit *N*-Methylimidazol (NMI). Der Austausch von bpy durch einen Pyridin-Imidazol-Liganden (py-NMI; 2-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin)^[6d] in dieser Reaktion hat zu vergleichbaren Ausbeuten des Aldehydprodukts geführt. Jedoch bleiben einige Fragen zum Mechanismus der Reaktion unbeantwortet und weitere Studien sind erforderlich um genauere Erkenntnisse zu erhalten, die die Entwicklung von neuen Katalysatorsystemen leiten können.

Beispielsweise wurde zwar ein mononuklearer $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{bpy})\text{NMI}]^+$ -Komplex als aktive katalytische Spezies, die für die Sauerstoffaktivierung verantwortlich ist, vorgeschlagen, allerdings wurde dieser Komplex *in situ* generiert und weder isoliert noch charakterisiert. Auch die Isolation eines katalytisch aktiven tetranuklearen Kubankomplexes $[(\text{bpy})_4\text{Cu}_4(\text{OH})_4](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$ ^[5a] aus dem Cu^I(OTf)/bpy/NMI/TEMPO-Katalysatorsystem lässt den vorgeschlagenen bimolekularen Mechanismus zur Sauerstoffaktivierung willkürlich erscheinen. Schließlich wird trotz der beobachteten O₂:Alkohol-Stöchiometrie von 0.5 eine 2-Elektronen-Reduktion von O₂ zu H₂O₂ (und dessen anschließende Disproportionierung zu H₂O und O₂) vorgeschlagen,^[6b] obwohl diese Stöchiometrie auf eine direkte 4-Elektronen-Reduktion von O₂ zu H₂O hindeuten könnte.

Die wachsende synthetische Nützlichkeit und Bedeutung der Cu/TEMPO-katalysierten Reaktionen und die bestehenden mechanistischen Unklarheiten haben uns zu einer genauen mechanistischen Untersuchung angeregt. Ausgehend von den bekannten vorteilhaften Auswirkungen einer Imidazol-haltigen Ligandenumgebung in kupferkatalysierten aeroben Oxidationsreaktionen in der Chemie und der Biologie^[1a,7] und dem erwarteten bimolekularen Sauerstoffaktivierungsmechanismus^[6b] in Cu/TEMPO-katalysierten Reaktionen verwenden wir hier einen gut charakterisierten dinuklearen $[\mathbf{L}_2\text{Cu}_2]^{2+}$ Komplex **1**, dessen Ligand **L1** über Benzimidazol- (Bzim) und Imino-Gruppen (Imin) verfügt. Obwohl **1**/NMI/

TEMPO etwas weniger effizient arbeitet als Cu^I(OTf)/bpy/NMI/TEMPO (Tabelle S1), ermöglicht der hohe sterische Anspruch von **L1** die Isolation einiger der reaktiven Intermediate, die durch die Aktivierung von Sauerstoff unter katalytisch relevanten Bedingungen gebildet werden. Diese Studie stellt somit eine wertvolle Grundlage dar für die anhaltenden Bemühungen, die sich einem besseren Verständnis von Übergangsmetallkatalysatoren mit redoxaktiven organischen Co-Katalysatoren widmen.^[6c,8]

Ergebnisse und Diskussion

Der Ligand **L1**, welcher über eine Benzimidazol- und eine Imino-Funktionalität verfügt, wurde in einer Drei-Stufen-Synthese dargestellt (Schema S1). Metallierung von **L1** mit Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)-tetrafluoroborat lieferte **1** in 63% Ausbeute. Elektrospray-Ionisierungs-Massenspektrometrie (ESI-MS; Abbildung 1) von **1** zeigt ein prominentes Signal des dimeren $[\mathbf{L}_2\text{Cu}_2]^{2+}$ bei *m/z* 334 und des monomeren $[\mathbf{L1Cu}(\text{acetone})]^+$ bei *m/z* 392.

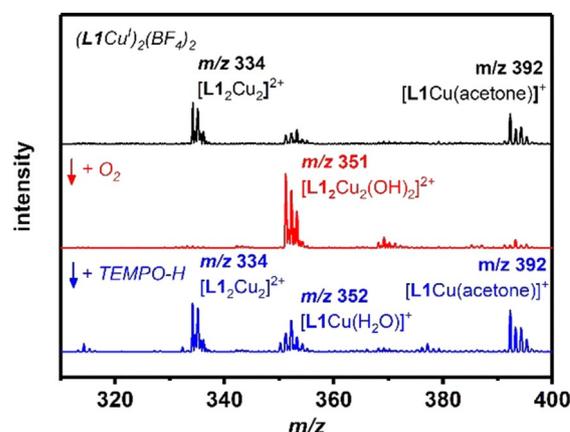


Abbildung 1. ESI-MS-Spektren von **1** in Aceton im positiven Modus mit Signalen von $[\mathbf{L}_2\text{Cu}_2]^{2+}$ (*m/z* 334) und $[\mathbf{L1Cu}(\text{acetone})]^+$ (*m/z* 392) (oben, schwarz); vom Reaktionsprodukt von **1** mit O₂ bei –10 °C mit Signalen von $[\mathbf{L}_2\text{Cu}_2(\text{OH})_2]^{2+}$ (**3**) bei *m/z* 351 gemischt mit Signalen von $[\mathbf{L1Cu}(\text{OH})]^+$, $[\mathbf{L}_2\text{Cu}_2(\text{OH})(\text{F})]^{2+}$ und $[(\mathbf{L1Cu}(\text{F}))]^+$ (siehe Abbildung S5 für Dekonvolution) (mitte, rot); und die Produkte der Zugabe von TEMPO-H zu einer Lösung von **3** übereinstimmend mit den Kupfer(I)-Komplexen $[\mathbf{L}_2\text{Cu}_2]^{2+}$ (*m/z* 334), $[\mathbf{L1Cu}(\text{H}_2\text{O})]^+$ (*m/z* 352) und $[\mathbf{L1Cu}(\text{acetone})]^+$ (*m/z* 392) (unten, blau).

Komplex **1** ist diamagnetisch (*S* = 0), wie die ¹H-NMR-Resonanzen (Abbildung S2), deren chemische Verschiebungen im Bereich von 0 bis +10 ppm liegen, beweisen; eine Verschiebung der Signale im Vergleich zum freien Liganden bestätigt die Koordination von Cu^I an **L1**. Röntgendiffraktometrische Untersuchungen (X-Ray Diffraction, XRD) offenbaren eine dinukleare Struktur von **1** (Abbildung S3 und Schema 1; Tabellen 1, S2), in der **L1** als verbrückender Ligand zwischen zwei Cu^I-Zentren fungiert. Die Cu^I-Zentren sind zweifach koordiniert mit annähernd linearen N-Cu-N-Winkeln von 176.55(19)° und Cu-N^{Bzim}- und Cu-N^{Imin}-Abständen von 1.877(4) Å bzw. 1.903(4) Å. In Röntgen-Nahkanten-

Table 1: Ausgewählte Abstände [Å] für Komplexe **1**, **2** und **3** erhalten aus XRD- und XAS-Messungen und DFT-Berechnungen.

		Cu–N ^{Bzim}	Cu–N ^{lmin}	Cu–O	Cu–Cu
1	XRD	1.877(4)	1.903(4)	–	3.144(1)
	EXAFS	1.91	1.91	–	3.19
	DFT	1.873	1.891	–	3.043
2	EXAFS	1.96	1.96	1.81	2.76
	DFT	1.890	1.946	1.780	2.715
3				1.786 ^[a]	
	EXAFS	1.96	1.96	1.96	3.01
	DFT	1.962	2.041	1.938	3.062
				1.954 ^[a]	

[a] Asymmetrische Koordination von **L1** an Kupfer führt zu einer verzerrten Cu₂O₂ Kernstruktur.

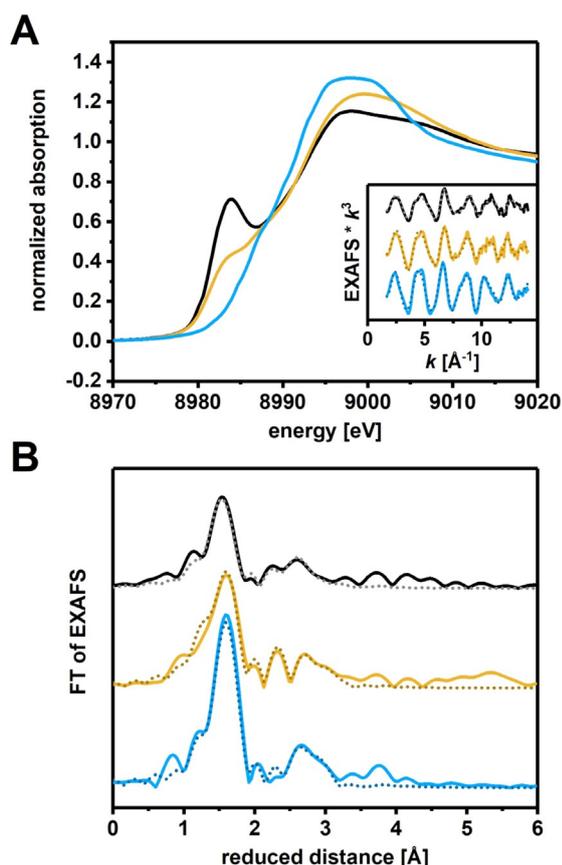


Abbildung 2. A) X-ray absorption near edge fine structure (XANES) Spektren von Lösungen von **1** (schwarz), **2** (gelb) und **3** (blau) in *d*₆-Aceton; Einschub zeigt die Extended X-ray Absorption Fine Structure (EXAFS; durchgezogene Linien: experimentelle Spektren, gepunktete Linien: simulierte Spektren); B) Fourier-Transformation der EXAFS-Signale von **1** (schwarz), **2** (gelb) und **3** (blau); für weitere Details bzgl. Bindungslängen und Simulationsparameter, vgl. Tabelle S3.

Absorptionsspektroskopischen (X-ray absorption near-edge spectroscopy, XANES) Untersuchungen der Cu K-Kante (Abbildung 2 A), weist **1** bei ≈ 8985.8 eV einen Wendepunkt der Kantenenergie auf mit einer Schulter am Kantenanstieg bei 8983.8 eV aufgrund eines 1s \rightarrow 4p Shakedown-Übergangs, was gut mit der Cu^I-Zuordnung und der linearen Koordinationsumgebung des Cu übereinstimmt.

Analyse der Extended X-Ray Absorption Fine Structure-Spektren (EXAFS) zeigt 2 N-Streuer bei 1.91 Å und 1 Cu-Streuer bei 3.19 Å (Abbildung 2, Tabellen 1, S3). Die gute Übereinstimmung zwischen den mit XRD und EXAFS bestimmten Distanzen (Tabelle 1, S2–S3) bestätigt, dass die dinukleare Festkörperstruktur in der gefrorenen Acetonlösung von **1** bestehen bleibt.

Komplex **1** reagiert mit O₂ in Aceton und Acetonitril bei -30°C zu einer neuen Spezies **3** (Abbildung 3, $t_{1/2} \approx 5$ h @ 20°C in Aceton) mit elektronischen Absorptionsmaxima bei

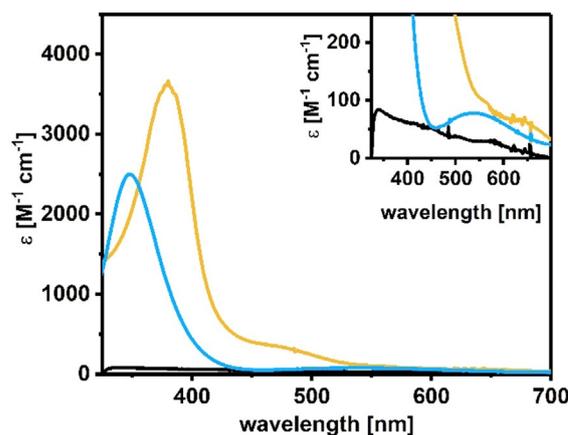


Abbildung 3. UV/Vis-Absorptionsspektren von **1** (schwarz), **2** (gelb) und **3** (blau); eine Vergrößerung der Region von 400–600 nm ist im Einschub dargestellt.

345 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 2500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) und 540 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 80 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Die Natur von **3** wurde durch eine Auswahl spektroskopischer Techniken nachgewiesen. Komplex **3** ist inaktiv im X-Band-EPR (Electron Paramagnetic Resonance, Abbildung S4). ESI-MS (Abbildung 1, rot) zeigt ein Signal bei m/z 351, zugehörig zum dimeren $[\text{L}_2\text{Cu}_2(\text{OH})_2]^{2+}$. Das Isotopenmuster deutet darauf hin, dass wir auch die Monomere $[\text{LCu}(\text{OH})]^+$ und $[\text{LCu}(\text{F})]^+$ und ihr Dimer $[\text{L}_2\text{Cu}_2(\text{OH})(\text{F})]^{2+}$ beobachten (siehe Abbildung S5 für Dekonvolution der Signale). Fluorid stammt von der Zersetzung der BF_4^- Gegenionen. Durch Einführung von ¹⁸O in **3** verschiebt sich dessen Masse von 351.1 zu 353.1 (Abbildung S6), was die Inkorporation von zwei Sauerstoffatomen aus ¹⁸O₂ in den $[\text{L}_2\text{Cu}_2(\text{OH})_2]^{2+}$ -Kern in **3** bestätigt. Nach Zugabe von D₂O beobachten wir eine Verschiebung aufgrund der Bildung von $[\text{L}_2\text{Cu}_2(\text{OD})_2]^{2+}$ (Abbildung S6).

Wir haben weiterhin die Struktur von $[\text{L}_2\text{Cu}_2(\text{OH})_2]^{2+}$ mithilfe von Helium-Tagging Infrarotphotodissoziationsspektroskopie (IRPD) untersucht^[9] (Abbildung 4 A). Diese Methode liefert IR-Spektren von massenselektierten Ionen (für mehr Details siehe Ref. [10]). Das IR-Spektrum von gasförmigem $[\text{L}_2\text{Cu}_2(\text{OH})_2]^{2+}$ zeigt zwei sauerstoff-sensitive Banden bei 870 und 899 cm^{-1} , die sich bei ¹⁸O-Markierung zu 847 bzw. 879 cm^{-1} verschieben. Der ¹H/²H-Austausch in $[\text{L}_2\text{Cu}_2(\text{OH})_2]^{2+}$ resultiert in einer Verschiebung der 899 cm^{-1} Bande zu 712 cm^{-1} ; die 870 cm^{-1} Bande verschwindet ebenfalls durch ¹H/²H-Austausch und verschiebt sich vermutlich unter

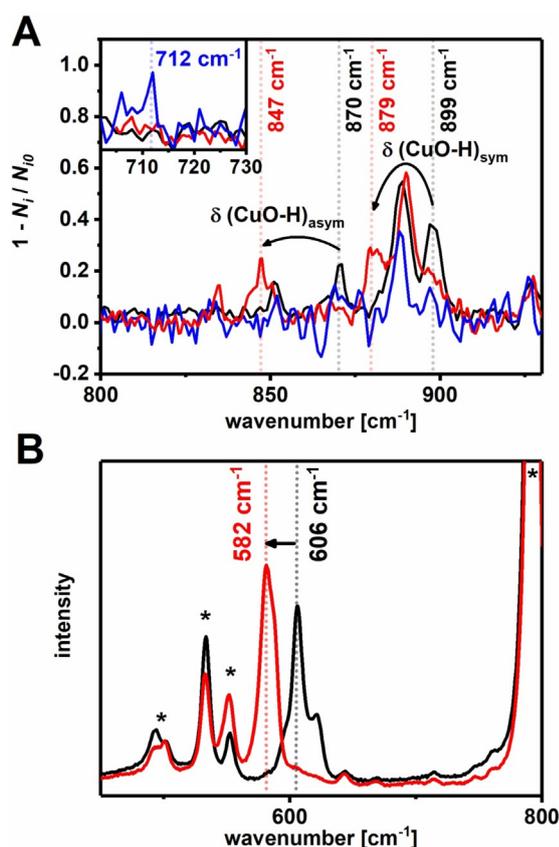


Abbildung 4. A) IR-Spektren von massenselektierten Ionen von ^{16}O -markiertem **3** (m/z 351.1, schwarz), ^{18}O -markiertem **3** (m/z 353.1, rot) und ^2H -markiertem **3** (m/z 352.1, blau) gemessen mit Helium-Tagging-IR-Photodissoziationsspektroskopie; Einschub zeigt die Region von 703–730 cm^{-1} ; B) rRaman-Spektren von ^{16}O -markiertem **2** (schwarz) und ^{18}O -markiertem **2** (rot) mithilfe von 406 nm Kr^+ -Laserstrahlung bei -90°C .

700 cm^{-1} , was außerhalb des Detektionsbereiches unseres Spektrometers liegt.

XANES von **3** in Aceton zeigt eine Kantenenergie von 8987.1 eV, die im Vergleich mit **1** blauverschoben ist, und mit dessen Zuordnung als Cu^{II} übereinstimmt (Abbildung 2A). Analyse des EXAFS-Spektrums von **3** (Abbildung 2; Tabellen 1, S3) weist 4 Cu-N/O und 1 Cu-Cu Schale bei 1.96 Å bzw. 3.01 Å auf, welche in den Bereich der Cu-N/O und Cu-Cu Abstände in literaturbekannten kristallographisch charakterisierten $[\text{Cu}_2(\text{OH})_2]^{2+}$ Kernen fallen (Tabelle S4).^[4a,c,d,f,g]

Zusammengenommen deuten alle spektroskopischen Studien auf eine Bis(μ -hydroxido)-dikupfer(II)-Struktur in **3** hin, was auch durch dichtefunktionaltheoretische Studien unterstützt wird. Die energetisch am niedrigsten liegende Struktur entspricht einem $[\text{L1Cu}^{\text{II}}(\mu\text{-OH})_2\text{Cu}^{\text{II}}\text{L1}]^{2+}$ -Motiv, in dem die antiferromagnetische Kopplung zwischen den $S_{\text{Cu}} = 1/2$ Cu^{II} -Zentren eine open-shell $S_{\text{T}} = 0$ Elektronenkonfiguration stabilisiert (Schema 1; Abbildung S7). Die stabilsten Isomere **A** und **B** unterscheiden sich darin, dass die Benzimidazol-Einheiten zur gleichen oder zu unterschiedlichen Seiten des Dikupfer-Komplexes zeigen. Die Energien der Isomere liegen innerhalb 1 kcal mol^{-1} . Jedes der Isomere kann auch andere Konformere haben (z. B. **C** in Abbildung S7). Die

Lagen der IR-aktiven Banden, die den $\text{Cu}^{\text{II}}(\mu\text{-OH})_2\text{Cu}^{\text{II}}$ Kern einbeziehen, und ihre $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ - und $^1\text{H}/^2\text{H}$ -Isotopenverschiebungen stimmen annehmbar mit den experimentellen Werten überein (Abbildung S7 und Tabellen 1, S6). Auf der Grundlage der berechneten Frequenzen und Isotopenverschiebungen (Tabelle S6) können die experimentell beobachteten IR-Banden bei 877 ($^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ -Verschiebung von 23 cm^{-1}) und 899 cm^{-1} ($^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ - und $^1\text{H}/^2\text{H}$ -Verschiebungen von 20 bzw. 187 cm^{-1}) den symmetrischen und antisymmetrischen CuO-H-Deformationsmoden zugeordnet werden. Zum Beispiel liegen die berechneten Frequenzen für Isomer **B** bei 866 cm^{-1} und 878 cm^{-1} , mit $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ -Verschiebungen von 20 cm^{-1} bzw. 18 cm^{-1} . Bei ^2H -Substitution verschiebt sich der 878 cm^{-1} Modus zu 690 cm^{-1} in guter Übereinstimmung mit dem Experiment. Die experimentell beobachteten Cu-N/O-Abstände werden ebenfalls gut durch die Berechnungen reproduziert (Tabellen 1, S6).

Die Umwandlung von **1** zu **3** in Gegenwart von O_2 erfordert die vorausgehende Bildung eines transienten Cu-Sauerstoff-Intermediates **2** gefolgt von schneller H-Atom-Abstraktion (HAA) von Aceton. In der Tat zeigt ein Vergleich der Bildungsgeschwindigkeiten von **3** in Aceton und d_6 -Aceton einen Wasserstoff/Deuterium kinetischen Isotopeneffekt (KIE) von 1.65 (Abbildung S8, Tabelle S7), was bestätigt, dass Aceton als H-Atom-Donor in der Reaktion fungiert. Anpassung der Reaktionsbedingungen um die Bildung von **2** zu beschleunigen und seine Zersetzung zu **3** zu verlangsamen ermöglichte es schließlich auch **2** einzufangen. So führt die Reaktion von einer konzentrierten Lösung von **1** (≥ 2.5 mM) mit O_2 bei -80°C in d_6 -Aceton zur Bildung einer intensiven Absorptionsbande bei 375 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 3700 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) und einer schwächeren Bande bei 465 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 360 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ($t_{1/2} = 10$ min bei -30°C in d_6 -Aceton), welche zu **2** gehören (Abbildung 3). In Gegenwart von Substraten mit schwachen O-H- (z. B. TEMPO-H) oder C-H-Bindungen (z. B. 1,4-Cyclohexadien und Inden) wird **2** umgewandelt in **3** mit isosbestischem Punkt bei 356 nm (Abbildung 5A, S9–11, Tabelle S8). Dies ist ein plausibler Hinweis auf einen einstufigen Mechanismus für die zwei HAA-Schritte, die für die Umwandlung von **2** zu **3** notwendig sind. Resonanz-Raman-Spektroskopie (rRaman) an Lösungen von **2** in Aceton zeigt eine $\nu([\text{Cu-O}]_2)$ Streckschwingung bei 606 cm^{-1} , die sich durch ^{18}O -Markierung zu 582 cm^{-1} verschiebt (Abbildung 4B). XANES von **2** zeigt die Anwesenheit von unreaktiertem **1** in Lösung, was in Kombination mit dem Fehlen eines Pre-Edges in **2** die einzig eindeutige Möglichkeit den physikalischen Oxidationszustand von Kupfer (Cu^{II} vs. Cu^{III}) zuzuordnen beseitigt; Kantenenergien sind bekannterweise uneindeutige Anzeichen um zu ermitteln ob ein bestimmter Komplex ein Cu^{II} - oder Cu^{III} -Zentrum besitzt.^[11] EXAFS-Analyse von **2** offenbart kurze Cu-O- und Cu-Cu-Abstände von 1.81 Å bzw. 2.76 Å. Analog zu den gut untersuchten $[\text{Cu}^{\text{III}}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Systemen,^[1b,8b,c] für die ähnliche EXAFS-, rRaman- und Absorptionsspektren berichtet wurden, ordnen wir **2** einer $[\text{L1Cu}^{\text{III}}(\mu\text{-O})_2\text{Cu}^{\text{III}}\text{L1}]$ -Struktur zu (Tabelle S5). Die DFT-berechneten $\nu([\text{Cu-O}]_2)$ und Cu-N/O- und Cu-Cu-Abstände sind in sinnvoller Übereinstimmung mit dem Experiment (Tabellen 1, S6), was die $[\text{Cu}^{\text{III}}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Zuordnung für **2** weiter bestätigt. Die HAA-Reaktivität von **2** mit

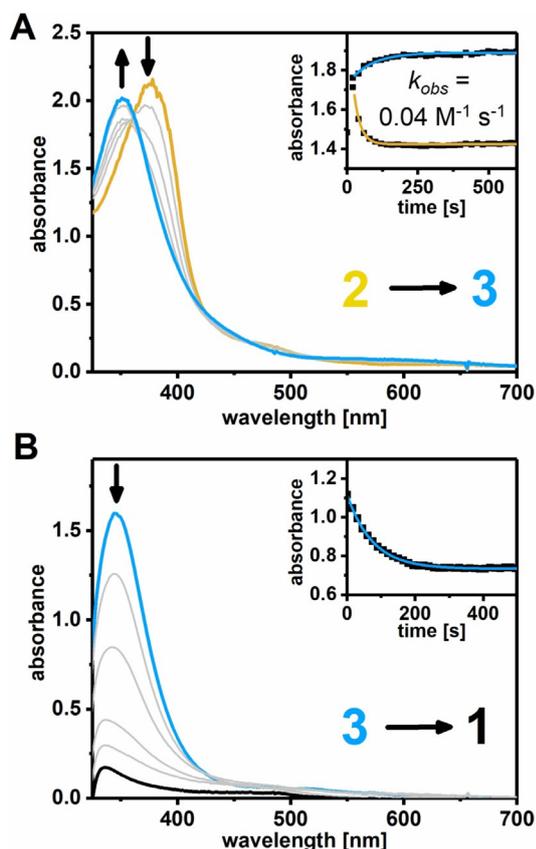


Abbildung 5. A) Änderungen in den UV/Vis-Spektren von **2** (gelb) und Bildung von **3** (blau) nach Zugabe von 1,4-Cyclohexadien (0.07 M) bei -90°C ; Einschub zeigt den zeitlichen Verlauf der charakteristischen Wellenlängen von **2** (375 nm, gelb, Fit erster Ordnung) und **3** (345 nm, blau, Fit erster Ordnung); B) Veränderungen in den UV/Vis-Spektren von **3** (blau) nach Zugabe von TEMPO-H (0.05 M) bei -50°C und Bildung von **1**; Einschub zeigt den zeitlichen Verlauf bei 345 nm.

1,4-CHD ist eine Größenordnung langsamer als die von einigen der reaktivsten bekannten $[\text{Cu}^{\text{III}}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ -Komplexe (Tabelle S5).^[1b,8b,c]

Auf Grundlage der vorgeschlagenen Beteiligung von transienten $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{-OH}]^+$ -Intermediaten^[6a-c] in Cu/TEMPO-katalysierten aeroben Alkoholoxidationen haben wir die Untersuchung der Reaktivität des $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})_2]^{2+}$ -Motivs in **3** in verschiedenen Oxidationsreaktionen angestrebt. In einer HAA-Reaktion führt die Zugabe von TEMPO-H zu einer Aceton-Lösung von **3** bei 20°C zum Abbau der 345 nm Bande von **3** und stöchiometrischer Bildung von TEMPO (Abbildung 6B, Abbildung S12). Die Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung, die durch Fitten der kinetischen Daten des Abbaus von **3** mit pseudoerster Ordnung bestimmt wurden, nehmen linear mit der TEMPO-H-Konzentration zu, woraus eine Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung von $0.12 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei -50°C resultiert (Abbildung S12).

Wir haben weiterhin die Reaktion von **3** mit TEMPO-H durch ESI-MS überwacht.^[12] Durch Verkürzung der Reaktionszeit zur Größenordnung von Sekunden mithilfe eines Flussreaktors konnten wir die Reaktionskinetik mit variierenden TEMPO-H-Konzentrationen untersuchen (Abbil-

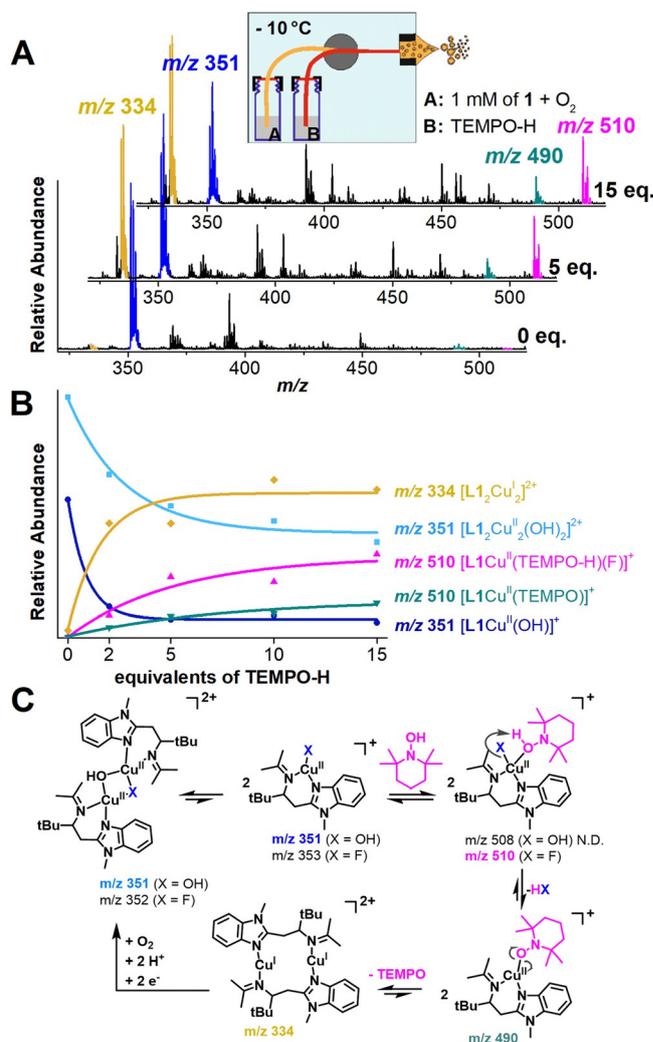
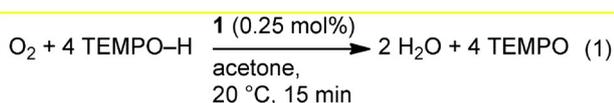


Abbildung 6. A) ESI-MS-Spektren bei konstanter Reaktionszeit mit unterschiedlichen Konzentrationen von TEMPO-H (angegeben an der rechten Seite); B) Relative integrierte Intensitäten der Signale der Kupfer(II)-Reaktanden und der Kupfer(I)-Produkte; die entsprechenden Ionen sind farbkodiert; C) Reaktionsschema in Übereinstimmung mit den Reaktionskinetiken aus den Flussreaktor/ESI-MS-Experimenten.

dung 6).^[13] Die Spektren zeigen eine zunehmende Umwandlung des Dimers **3** und von $[\text{L}1\text{Cu}(\text{OH})]^{2+}$ zum Kupfer(I)-Dimer **1** bei zunehmenden TEMPO-H-Konzentrationen (Abbildung 6, blau nach gelb, siehe auch Abbildung S5). Die Abhängigkeit der relativen Häufigkeiten der Ionen von der TEMPO-H-Konzentration deutet klar darauf hin, dass das Monomer $[\text{L}1\text{Cu}(\text{OH})]^{2+}$ schneller reagiert als das Dimer (Abbildung 6B). Tatsächlich scheint die Abnahme von **3** eine Folge des Gleichgewichts zwischen **3** und dem Monomer $[\text{L}1\text{Cu}(\text{OH})]^{2+}$ zu sein; jedoch kann auch eine direkte Reaktion von **3** mit TEMPO-H nicht ausgeschlossen werden. Zudem detektieren wir Intermediate dieser Umwandlung. Der $[\text{L}1\text{Cu}(\text{OH})]^{2+}$ -Komplex reagiert mit TEMPO-H und bildet $[\text{L}1\text{Cu}(\text{OH})(\text{TEMPOH})]^{2+}$, welches H_2O eliminiert und $[\text{L}1\text{Cu}(\text{TEMPO})]^{2+}$ bildet (grün in Abbildung 6). Dieses Intermediat spaltet das TEMPO-Radikal ab und regeneriert

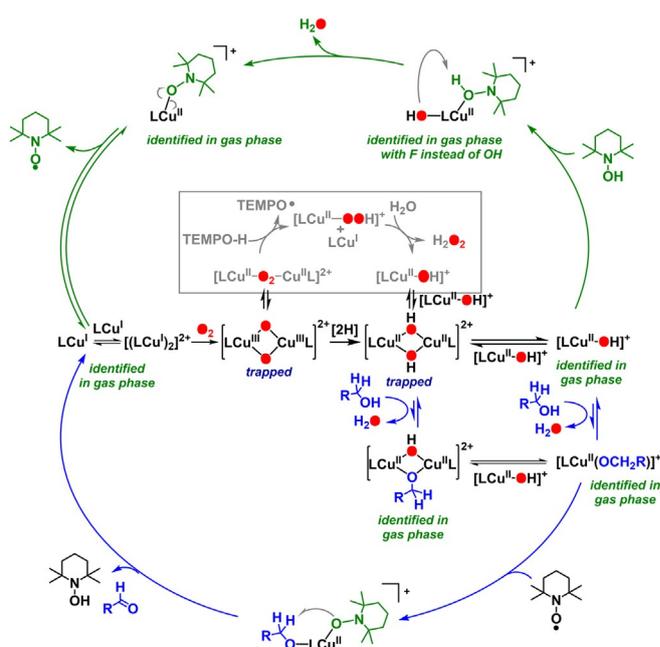
den Kupfer(I)-Komplex. Zwar konnte das primäre Intermediat $[\text{LCu}(\text{OH})(\text{TEMPOH})]^+$ nicht detektiert werden, aber das analoge $[\text{LCu}(\text{F})(\text{TEMPOH})]^+$ (magenta). Dieser Komplex kann als „gefrorenes“ Intermediat betrachtet werden, weil die hohe Elektronegativität von F die Eliminierung von HF endotherm macht (siehe auch Abbildung S13), und somit zur Anreicherung von $[\text{LCu}(\text{F})(\text{TEMPOH})]^+$ führt.

Die direkte Spaltung von Disauerstoff durch **1** zur Bildung von **3** und anschließende Regeneration von **1** aus **3** in Gegenwart eines H-Atom-Donors macht **1** zu einem effizienten Katalysator für die Reduktion von O_2 zu H_2O ohne die Bildung von H_2O_2 als Intermediat oder Nebenprodukt, was eine enorme technologische Bedeutung hat.^[14] In einer Testreaktion mit 0.25 mol % **1** in Aceton bei 20 °C war dieses in der Lage O_2 katalytisch zu H_2O zu reduzieren mit einer katalytischen Produktivität (Turnover Number, TON) von 250 unter Verwendung von TEMPO-H als H-Atom-Donor [Gl. (1); Abbildung S14].^[15] Die Beteiligung von **2** und **3** konnte mithilfe der Stopped-Flow-Technik nachgewiesen werden in der Reaktion von **1** und O_2 in Gegenwart eines Überschusses an TEMPO-H bei -75 °C; bei höheren Temperaturen wird die Cu^{I} -Spezies direkt durch Reaktion von **3** mit TEMPO-H regeneriert (Abbildung S11).



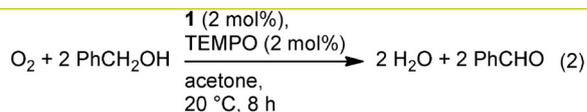
Komplex **3** weist auch eine hohe Reaktivität in der Oxidation von Benzylalkohol in Gegenwart von TEMPO bei 20 °C auf, wobei Benzylalkohol quantitativ produziert und **1** und TEMPO-H regeneriert werden. Zugabe von 100 Äq. Benzylalkohol zu einer Lösung von **3** führt zu einer Rotverschiebung der 345 nm Bande zu 355 nm (Abbildung S15), wahrscheinlich aufgrund der Bildung von $[\text{LCu}^{\text{II}}(\mu\text{-OCH}_2\text{Ph})(\mu\text{-OH})\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}]$ (**4**) in einem vorgelagerten Gleichgewicht (Schema 2), was durch ESI-MS (Abbildung S16) und EPR (Abbildung S17) bestätigt wird. Komplex **4** zerfällt anschließend in Gegenwart von TEMPO mit einer Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung von $0.05 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ bei -10 °C (Abbildung S15). **3** kann auch aliphatische Alkohole wie *n*-Hexanol in Gegenwart von TEMPO zu den korrespondierenden Aldehyden dehydrogenieren (30% Ausbeute), allerdings deutlich langsamer als Benzylalkohol (Abbildung S18).

Basierend auf den beobachteten Fähigkeiten von **3** Benzylalkohol in Gegenwart von TEMPO zu dehydrogenieren und TEMPO durch HAA von TEMPO-H zu regenerieren, haben wir die aerobe Oxidation von Benzylalkohol unter katalytischen Bedingungen untersucht [Gl. (2)]. In der Tat ist eine Mischung aus **1** (2 mol %) und TEMPO (2 mol %) unter O_2 oder Luft in Aceton bei 20 °C in der Lage Benzylalkohol zu Benzaldehyd mit einer moderaten TON von 25 katalytisch zu oxidieren;^[15] unser aliphatisches Modells substrat *n*-Hexanol wurde jedoch nur stöchiometrisch zu *n*-Hexanal umgesetzt. Interessanterweise ermöglichte die Zugabe von NMI



Schema 2. Übersicht über die Mechanismen der katalytischen Alkoholoxidation (blau) und der O_2 -Reduktionsreaktionen (grün); in grau eingefügt ist der unterschiedliche Mechanismus der O_2 -Aktivierung vorgeschlagen von Stahl et al.^[6b]

(4 mol %) die katalytische Oxidation von *n*-Hexanol (TON = 7) und erhöhte auch die katalytische Effizienz der Oxidation von Benzylalkohol (TON \geq 50).



Die Wirkung der NMI-Zugabe auf die Reaktion wurde unter stöchiometrischen Bedingungen evaluiert. Der sofortige Abbau der UV/Vis-Signale von **3** nach Zugabe von 5 Äq. NMI bei -10 °C deutet auf grundlegende strukturelle Veränderungen hin. Dies wurde durch EPR bestätigt, welches die Bildung einer paramagnetischen mononuklearen Cu^{II} -Spezies in 60% Ausbeute zeigt (Abbildung S19). Deshalb schlussfolgern wir, dass NMI nicht nur wie zuvor angenommen als Base dient, die die Bildung des Cu^{II} -Alkoholat-Komplexes **4** unterstützt,^[5a,6a,b] sondern vermutlich auch die Dissoziation des $[\text{LCu}^{\text{II}}(\mu\text{-OH})\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}]^{2+}$ -Dimers in das reaktivere $[\text{LCu}^{\text{II}}(\text{OH})]^+$ -Monomer erleichtert.

Zusammenfassung

In der **1**/TEMPO-katalysierten aeroben Oxidation von Benzylalkohol und *n*-Hexanol konnten zwei reaktive Intermediate identifiziert und spektroskopisch charakterisiert werden – eine Bis(μ -Oxido)dikupfer(III)-Spezies und eine Bis(μ -Hydroxido)dikupfer(II)-Spezies. Unsere Studie unter-

stützt einen Mechanismus, in dem die katalytische $4\text{H}^+/4\text{e}^-$ Reduktion von O_2 zu Wasser an die Oxidation von Alkoholen gekoppelt ist (Schema 2). Obwohl der Mechanismus von **1**/TEMPO in vielerlei Hinsicht mit der für (bpy)Cu^I/TEMPO bimolekularen O_2 -Aktivierung in der katalytischen aeroben Alkoholoxidation übereinstimmt,^[6b] zeigen die Ergebnisse unserer Studie auch einige Unterschiede zwischen beiden Fällen auf. Beispielsweise wurde für das (bpy)Cu^I/TEMPO-System auf Grundlage detaillierter kinetischer Studien die Umwandlung eines nicht identifizierten, transienten, binuklearen Cu_2O_2 -Intermediates in eine mononukleare Cu^{II} -OH-Spezies (verantwortlich für die Alkoholoxidation) unter Freisetzung von H_2O_2 in Gegenwart von TEMPO-H und H_2O vorgeschlagen (Schema 2, Einschub). Im Gegensatz dazu wurde hier gezeigt, dass die beiden Cu^{I} -Zentren in **1** die O–O-Bindung in Sauerstoff direkt spalten um ein gut charakterisiertes Bis(μ -Oxido)dikupfer(III)-Intermediat **2** zu bilden, welches mittels HAA-Reaktionen die Bis(μ -Hydroxido)dikupfer(II)-Spezies **3** bildet. Komplex **3** reagiert mit TEMPO-H unter Freisetzung von Wasser und bildet TEMPO, welches wiederum in der Dehydrogenierung von Alkoholen eingesetzt werden kann. Die direkte Spaltung von O_2 durch **1** stellt die saubere Reduktion von O_2 zu H_2O ohne Bildung von H_2O_2 als Nebenprodukt sicher. Es ist anzumerken, dass die zuvor berichtete Bildung von [(bpy)₄Cu₄(OH)₄](CF₃SO₃)₄^[5a] auch auf die Beteiligung eines vergleichbaren [(bpy)₂Cu₂(OH)₂](CF₃SO₃)₂-Komplexes in der bpy/Cu^I/TEMPO/NMI-katalysierten aeroben Alkoholoxidation hindeutet; der niedrigere sterische Anspruch von bpy erlaubt jedoch die Dimerisierung von (bpy)₂Cu₂(OH)₂(CF₃SO₃)₂, infolgedessen [(bpy)₄Cu₄(OH)₄](CF₃SO₃)₄ ausfällt.

Acknowledgements

Diese Arbeit wurde finanziert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen der deutschen Exzellenzstrategie – EXC 2008–390540038 – UniSysCat für K.R., P.H., und H.D., der Heisenberg-Proffessur für K.R. und dem European Research Council (ERC CoG No. 682275) für J.R. K.W. dankt der thanks Einstein Foundation Berlin (ESB) – Einstein Center of Catalysis (EC²) und ECOSTBio (COST Action CM1305) für ihre Unterstützung. H.D. dankt zudem Unterstützung durch das BMBF im OPERANDO-XAS Projekt. Wir danken auch dem Helmholtz Zentrum Berlin (HZB) für die Bereitstellung experimenteller Infrastruktur und der Zuteilung von Messzeit an der Beamline KMC-3 des BESSY-Synchrotrons; wir danken Ivo Zizak und weiteren Angestellten des BESSY für ihre Unterstützung. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Alkoholoxidation · Kupfer · Reaktive Intermediate · Sauerstoffreduktion

- [1] a) E. I. Solomon, D. E. Heppner, E. M. Johnston, J. W. Ginsbach, J. Cirera, M. Qayyum, M. T. Kieber-Emmons, C. H. Kjaergaard, R. G. Hadt, L. Tian, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 3659–3853; b) C. E. Elwell, N. L. Gagnon, B. D. Neisen, D. Dhar, A. D. Spaeth, G. M. Yee, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2059–2107; c) D. A. Quist, D. E. Diaz, J. J. Liu, K. D. Karlin, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2017**, *22*, 253–288.
- [2] R. Trammell, K. Rajabimoghadam, I. Garcia-Bosch, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2954–3031.
- [3] a) P. J. Donoghue, J. Tehrani, C. J. Cramer, R. Sarangi, E. I. Solomon, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17602–17605; b) N. Gagnon, W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2126–2131.
- [4] a) S. Mahapatra, J. A. Halfen, E. C. Wilkinson, G. Pan, X. Wang, V. G. Young, C. J. Cramer, L. Que, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11555–11574; b) E. Ruiz, P. Alemany, S. Alvarez, J. Cano, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1297–1303; c) 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*, 12960–12961; d) R. Haase, T. Beschnitt, U. Flörke, S. Herres-Pawlis, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *374*, 546–557; e) M. R. Halvagar, P. V. Solntsev, H. Lim, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, C. J. Cramer, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7269–7272; f) N. Kitajima, T. Koda, S. Hashimoto, T. Kitagawa, Y. Morooka, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5664–5671; g) S. Herres, U. Florke, G. Henkel, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2004**, *60*, m659–m660.
- [5] a) J. M. Hoover, B. L. Ryland, S. S. Stahl, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2599–2605; b) E. T. T. Kumpulainen, A. M. P. Koskinen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10901–10911.
- [6] a) J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910; b) J. M. Hoover, B. L. Ryland, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2357–2367; c) B. L. Ryland, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8824–8838; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8968–8983; d) J. E. Steves, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15742–15745; e) J. M. Hoover, J. E. Steves, S. S. Stahl, *Nat. Protoc.* **2012**, *7*, 1161–1166.
- [7] a) M. Daou, C. B. Faulds, *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2017**, *33*, 87; b) J. W. Whittaker, *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, *433*, 227–239.
- [8] a) D. Wang, A. B. Weinstein, P. B. White, S. S. Stahl, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2636–2679; b) C. Citek, S. Herres-Pawlis, T. D. P. Stack, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2424–2433; c) L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013–1046.
- [9] a) J. Roithová, A. Gray, E. Andris, J. Jašík, D. Gerlich, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 223–230; b) D. Gerlich, *J. Chin. Chem. Soc.* **2018**, *65*, 637–653.
- [10] Für Reviews über Photodissoziationsspektroskopie, siehe: a) L. Jašíková, J. Roithová, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3374–3390; b) H. Schwarz, K. R. Asmis, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 2112–2126; c) P. Maitre, D. Scuderi, D. Corinti, B. Chiavarino, M. E. Crestoni, S. Fornarini, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 3261–3295. Für Anwendungen der Helium-Tagging IRPD-Spektroskopie in der Charakterisierung reaktiver Metallkomplexe, siehe: d) E. Andris, R. Navrátil, J. Jašík, M. Puri, M. Costas, L. Que, Jr., J. Roithová, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14391–14400; e) E. Andris, R. Navrátil, J. Jašík, T. Terencio, M. Srnc, M. Costas, J. Roithová, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2757–2765.
- [11] L. S. Kau, D. J. Spira-Solomon, J. E. Penner-Hahn, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6433–6442.
- [12] J. Mehara, J. Roithová, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 11960–11972.

- [13] G. L. Tripodi, M. M. J. Dekker, J. Roithová, L. Que, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 7126–7131; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 7202–7207.
- [14] a) K. Ray, F. Heims, M. Schwalbe, W. Nam, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *25*, 159–171; b) Z. Chen, D. Higgins, A. Yu, L. Zhang, J. Zhang, *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4*, 3167–3192.
- [15] Die Bildung von Wasserstoffperoxid wurde ausgeschlossen, da es weder durch iodometrische Titration noch durch Reaktion mit Titanioxysulfat nachgewiesen werden konnte. H₂O₂ ist zudem stabil gegenüber Disproportionierung unter katalytischen Umsetzungsbedingungen (vgl. Abbildung S20).

Manuskript erhalten: 24. Juni 2021
Veränderte Fassung erhalten: 15. Juli 2021
Akzeptierte Fassung online: 26. Juli 2021
Endgültige Fassung online: 8. September 2021