



Kupferkatalyse Hot Paper

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202562

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202202562

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202202562

# Kupfer-katalysierte Monoxygenierung von Phenolen: Evidenz für einen mononuklearen Reaktionsmechanismus

Rebecca Schneider, Tobias A. Engesser,\* Christian Näther, Ingo Crossing, und Felix Tuczek\*

**Abstract:** Die Cu<sup>I</sup>-Salze [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF und [Cu(*o*DFB)<sub>2</sub>]PF mit dem sehr schwach koordinierenden Anion Al(OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup> (PF), sowie [Cu(NEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]PF mit dem einzigartigen, linearen Bis-Triethylamin-Komplex [Cu(NEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> wurden synthetisiert und als Katalysatoren für die Umwandlung von Monophenolen zu *o*-Chinonen untersucht. Die Aktivitäten dieser Cu<sup>I</sup>-Salze bei der Monoxygenierung von 2,4-Di-*tert*-butylphenol (DTBP-H) wurden mit denen der [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]X-Salze mit "klassischen" Anionen (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, OTf<sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>) verglichen, wobei ein *Anioneneffekt* auf die Aktivität des Katalysators und ein *Ligandeneffekt* auf die Reaktionsgeschwindigkeit festgestellt wurden. Letztere wird durch den Einsatz von Cu<sup>II</sup>-Semichinon-Komplexen als Katalysatoren drastisch erhöht, was darauf hinweist, dass die Bildung eines Cu<sup>II</sup>-Komplexes dem eigentlichen katalytischen Zyklus vorausgeht. Diese und andere experimentelle Erkenntnisse zeigen, dass die Oxygenierung von Monophenolen mit den oben genannten Systemen nicht einem dinuklearen, sondern einem mononuklearen Weg folgt, analog zur Topachinon-Cofaktor-Biosynthese im Enzym Aminoxidase.

## Einleitung

Kupferproteine katalysieren eine Vielzahl an biologischen Oxidations- und Oxygenierungsreaktionen.<sup>[1–3]</sup> Ein wichtiges Enzym in diesem Zusammenhang ist die Tyrosinase (TY,

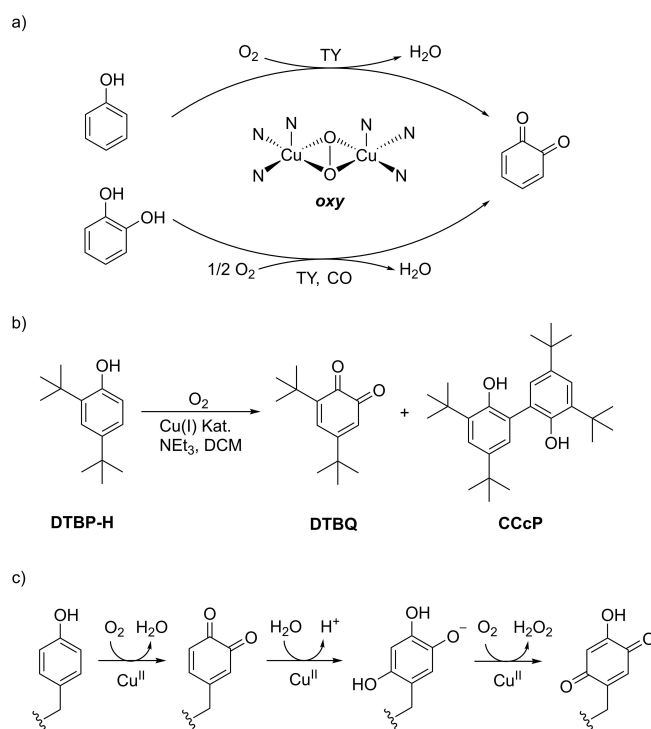
Schema 1a). Dieses Typ3-Kupferenzym vermittelt den ersten Schritt der Melanin-Biosynthese, die Hydroxylierung und anschließende Zwei-Elektronen-Oxidation von L-Tyrosin zu L-Dopachinon.<sup>[1,4–6]</sup> Das verwandte Enzym Catecholoxidase weist keine Monophenolase-Aktivität auf und bildet L-Dopachinon durch Oxidation von L-Dopa.<sup>[6,7]</sup> Melanin spielt eine wichtige Rolle beim UV-Schutz, der Immunantwort und der Wundheilung bei Pflanzen und Tieren.<sup>[8]</sup> Wichtige Informationen über die Reaktivität der TY wurden mit Hilfe niedermolekularer Modellsysteme erhalten, und es hat sich gezeigt, dass kleine strukturelle Änderungen oft einen großen Einfluss auf deren Reaktivität haben.<sup>[1]</sup> Das erste katalytische System wurde von Réglier et al. entwickelt und war in der Lage 2,4-Di-*tert*-butylphenol (DTBP-H) zu 3,5-Di-*tert*-butylchinon (DTBQ) umzusetzen (Schema 1b).<sup>[9]</sup> Casella et al.,<sup>[10]</sup> Stack et al.,<sup>[11,12]</sup> Ottenwaelder und Lumb et al.,<sup>[13,14]</sup> Herres-Pawlis et al.<sup>[15–17]</sup> und andere<sup>[7,18]</sup> entwickel-

[\*] R. Schneider, Dr. T. A. Engesser, Prof. Dr. C. Näther, Prof. Dr. F. Tuczek

Institut für Anorganische Chemie,  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Max-Eyth-Straße 2, 24118 Kiel (Deutschland)  
E-mail: tengesser@ac.uni-kiel.de  
ftuczek@ac.uni-kiel.de

Prof. Dr. I. Crossing  
Institut für Anorganische und Analytische Chemie,  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)

© 2022 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs 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.



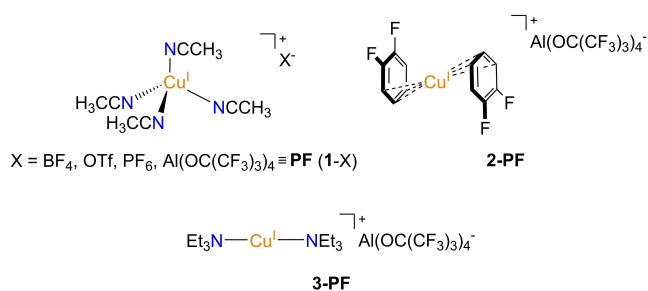
**Scheme 1.** a) Reaktionen, die von Tyrosinase (TY) und Catecholoxidase (CO) vermittelt werden. Zentrum: schematische Darstellung der oxy-Form des aktiven Zentrums. b) Katalytische Reaktion des phenolischen Substrats DTBP-H zum *o*-Chinon DTBQ und CC-gekuppeltes Nebenprodukt CcCP. c) Topachinon-Cofaktor-Biosynthese vermittelt durch das mononukleare Cu<sup>II</sup> Zentrum der Aminoxidase (AO).

ten über die Jahre weitere katalytische TY-Modellsysteme mit mindestens bidentaten *N*-Donorliganden und untersuchten diese hinsichtlich ihrer Reaktivität.

Der grundlegende Mechanismus der TY-Aktivität, welcher über eine  $\mu$ - $\eta^2$ -Peroxo-Dikupfer(II)-Spezies verläuft, ist seit Jahrzehnten fest in der Literatur verankert (Schema 1a). Die Bildung und Detektion entsprechender Intermediate, genauso wie deren Einfluss auf die katalytische Aktivität, waren daher stets von zentraler Bedeutung in der TY-Modellchemie.<sup>[6,12,15,17,19,20]</sup> Um mehr Informationen über die Faktoren zu erhalten, die die Leistung der Katalysatoren beeinflussen, konzentrierte sich unsere Gruppe auf die Verbesserung von TY-Modellen, die auf mononuklearen Kupfer(I)-Komplexen basieren. Innerhalb dieses Projektes wurden sterische und elektronische Effekte von hauptsächlich bidentaten *N*-Donorliganden im Detail untersucht.<sup>[5,6,20–24]</sup> Bei den katalytischen Versuchen wurden in der Regel 50 Äquiv. Monophenol sowie 100 Äquiv. NEt<sub>3</sub> in Bezug auf den mononuklearen Cu<sup>I</sup>-Präkursor eingesetzt (*Bulkowski-Réglier-Bedingungen*).<sup>[9,25]</sup> Die Umwandlung des Monophenols in das gewünschte *o*-Chinon war jedoch bei weitem nicht immer vollständig.<sup>[5,6,20,23,24]</sup> Um die niedrigen Umsatzzahlen zu erklären, haben wir nach möglichen Zersetzungswegen der Katalysatoren, die zu inaktiven Spezies führen, gesucht. In diesem Zusammenhang wurde der dinukleare Cu<sup>II</sup>-Komplex [Cu<sub>2</sub>( $\mu$ -F)(**dmPMP**)<sub>4</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub> (**dmPMP** = 2-[(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)methyl]pyridin) ausgehend von dem Pyrazol-basierten **dmPMP**-System, welches eine vergleichsweise geringe Umsetzung von DTBP-H zu DTBQ zeigte (11 %), isoliert.<sup>[23]</sup> Das verbrückende Fluorid-Anion kann dabei nur aus dem PF<sub>6</sub><sup>-</sup>-Gegenion stammen, was darauf hindeutet, dass eine Instabilität des Anions die katalytische Aktivität eines TY-Modellsystems tatsächlich verringern kann.<sup>[23]</sup>

Im Folgenden berichten wir zunächst über den Einfluss von Gegenionen auf die katalytische Aktivität von Kupfer(I)-Komplexen bei der Monoxygenierung von Phenolen (*Anioneneffekt*). Zu diesem Zweck untersuchten wir eine Reihe “einfacher” Kupfer(I)-Salze, die die gleichen Liganden, aber unterschiedliche Anionen enthalten, als Katalysatoren für diese Reaktion. Wir zeigten bereits früher, dass neben der gut beschriebenen Aktivität von Systemen mit bi- und tridentaten Liganden auch [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> eine TY-ähnliche Aktivität aufweist.<sup>[23]</sup> Daher verwenden wir verschiedene [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]X-Salze (**1-X**; X = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, OTf<sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup> und Al(OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup> = **PF**, vgl. Schema 2) für die katalytische Monoxygenierung von Phenolen, wobei der Fokus auf der Umsetzung von DTBP-H zu DTBQ liegt (Schema 1b).

Während es sich bei den BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, OTf<sup>-</sup> und PF<sub>6</sub><sup>-</sup>-Salzen um “klassische” mittlere bis schwach koordinierende Anionen handelt, stellt **PF** ein sehr schwach koordinierendes Anion dar, das sich sowohl als stabil gegen Dissoziation erwiesen hat<sup>[26,27]</sup> als auch in vielen Fällen zu erhöhten katalytischen Aktivitäten führte.<sup>[28,29]</sup> Dennoch wurde ein solches, sehr schwach koordinierendes Anion bisher noch nie in Reaktivitätsstudien von Kupfer-Monoxygenase-Modellen eingesetzt. Nach Untersuchung des Einflusses der Anionen variieren wir die Ligandenumgebung der Cu<sup>I</sup>-Komplexe und vergleichen in diesem Zusammenhang **1-PF** mit [Cu-



**Schema 2.** Die in dieser Studie für die Umsetzung von DTBP-H zu DTBQ eingesetzten Kupfer(I)-Salze.

(*o*DFB)<sub>2</sub>]**PF** (**2-PF**, *o*DFB = 1,2-Difluorbenzol) und [Cu(NEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]**PF** (**3-PF**) hinsichtlich ihrer katalytischen Monoxygenase-Reaktivität (*Ligandeneffekt*). **3-PF** enthält dabei den ersten linearen Cu<sup>I</sup>-Komplex, der von zwei tertiären Monoaminen als Liganden koordiniert wird, und ist zudem der erste homoleptische Metallkomplex mit diesen Liganden (Schema 2). Auf Grundlage der experimentellen Befunde wird ein Mechanismus für die Monoxygenierung von Phenolen, katalysiert durch **1-**, **2-** und **3-PF**, vorgeschlagen. Im Gegensatz zu dem etablierten dinuklearen Mechanismus der TY (Schema 1a) ist der hypothetische Reaktionspfad mononuklear und entspricht der (stöchiometrischen) Topachinon-(TPQ-) Cofaktor-Biosynthese im Enzym Aminoxidase (AO, vgl. Schema 1c).<sup>[30–33]</sup> Die posttranslationale Umsetzung eines benachbarten Tyrosins zum TPQ-Cofaktor des mononuklearen, aktiven Kupferzentrums ist eine zusätzliche Eigenschaft zur primären Funktion des Enzyms, der Oxidation von Aminen zu Aldehyden.<sup>[3,30,32–35]</sup> Die Biosynthese von TPQ stellt den zweiten bekannten Pfad (neben TY) für die kupfervermittelte Monoxygenierung von Phenolen in der Natur dar und wurde bisher weder in der Biologie noch in der synthetischen Chemie als katalytische Reaktion beobachtet. Die hier vorgestellten Ergebnisse etablieren daher ein neues, mononukleares Szenario für die katalytische Umwandlung von Monophenolen zu *o*-Chinonen in der biomimetischen Kupferchemie.

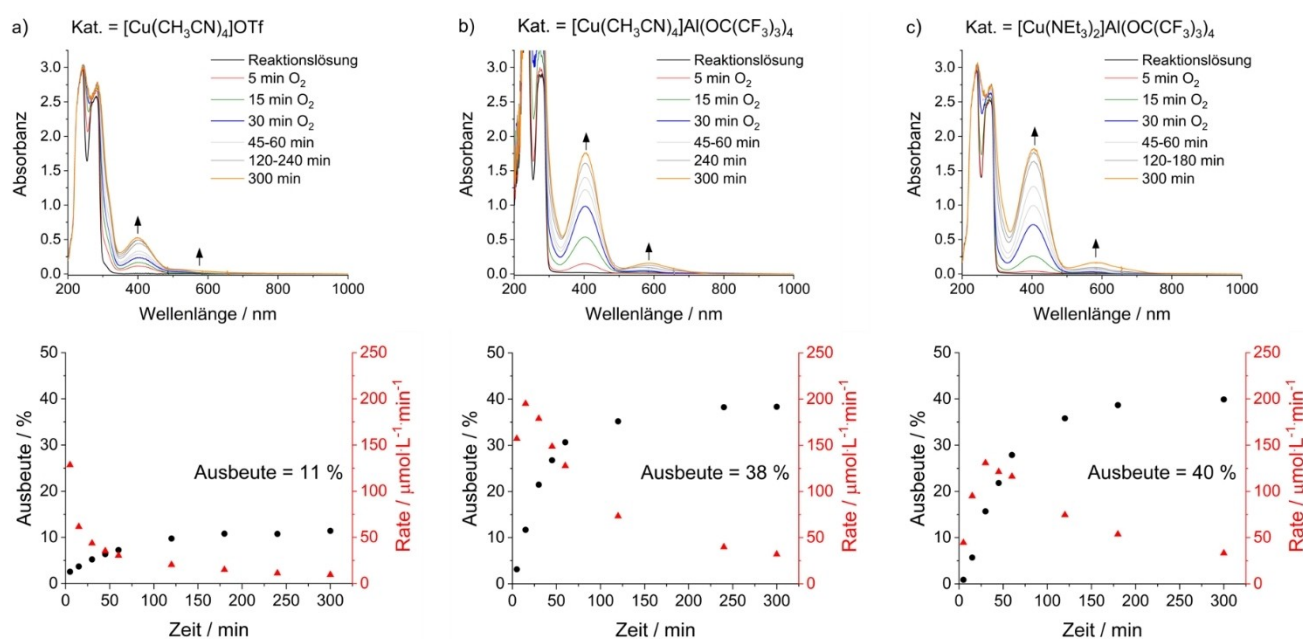
## Ergebnisse und Diskussion

Um den Einfluss des Gegenions (*Anioneneffekt*) auf die katalytische Aktivität einfacher Kupfer(I)-Salze bei der Monoxygenierung von Phenolen zu untersuchen, wurde zunächst eine Reihe von Cu<sup>I</sup>-Acetonitril-Komplexen [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]X (**1-X**) verwendet, die Anionen X mit unterschiedlicher Koordinationsstärke und -stabilität enthalten (X = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, OTf<sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>). Die Salze mit BF<sub>4</sub><sup>-</sup> und OTf<sup>-</sup>, beide leicht stärker koordinierend als PF<sub>6</sub><sup>-</sup>,<sup>[36]</sup> führten mit 7 % bzw. 11 % zu geringeren Ausbeuten als das PF<sub>6</sub><sup>-</sup>-System, das 15 % Ausbeute erbrachte (Tabelle 1 und Abbildung 1a). Ein ähnlicher Trend konnte für die Reaktionsrate beobachtet werden, die mit einer sinkenden Koordinationsfähigkeit des Anions in der Reihe BF<sub>4</sub><sup>-</sup> < OTf<sup>-</sup> < PF<sub>6</sub><sup>-</sup> anstieg.<sup>[27]</sup> Dies lässt vermuten, dass das Anion die katalytische Aktivität durch Koordination ans Metallzentrum beeinflusst, was zur

**Tabelle 1:** Tyrosinase-ähnliche Aktivität für die Umsetzung<sup>[a]</sup> von DTBP-H, vermittelt durch die  $[\text{CuL}_n]\text{X}$ -Salze ( $\text{L}=\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $n=4$ ,  $\text{X}=\text{BF}_4$ ,  $\text{OTf}$ ,  $\text{PF}_6$ ,  $\text{PF}$  (1-X);  $\text{L}=\text{oDFB}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $n=2$ ,  $\text{X}=\text{PF}$  (2-PF und 3-PF)) und Kupfer(II)-Semichinon-Komplexe, die direkt *in situ* aus 1-PF oder 2-PF und DTBQ generiert wurden.

	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]^+$			$[\text{Cu}(\text{oDFB})_2]^+$			$[\text{Cu}(\text{NEt}_3)_2]^+$	
	$\text{BF}_4^-$	$\text{OTf}^-$	$\text{PF}_6^-$	$\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$ (1-PF)	$\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$ (2-PF)	$\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$ (3-PF)	1-PF + DTBQ (1 <sup>5Q</sup> -PF)	2-PF + DTBQ (2 <sup>5Q</sup> -PF)
Ausbeute/% (5h) <sup>[b]</sup>	7	11	15	38	39	40	40	40
Reaktionsrate / $10^{-4} \text{ M min}^{-1}$								
0–5 min	$0.65 \pm 0.08$	$1.28 \pm 0.11$	$1.48 \pm 0.11$	$1.57 \pm 0.12$	$0.47 \pm 0.07$	$0.45 \pm 0.07$	$3.52 \pm 0.20$	$2.96 \pm 0.18$
0–15 min	$0.34 \pm 0.02$	$0.62 \pm 0.03$	$1.26 \pm 0.04$	$1.95 \pm 0.05$	$1.14 \pm 0.04$	$0.95 \pm 0.03$	$2.92 \pm 0.07$	$3.19 \pm 0.07$
0–30 min	$0.24 \pm 0.01$	$0.44 \pm 0.01$	$0.86 \pm 0.02$	$1.79 \pm 0.03$	$1.48 \pm 0.02$	$1.31 \pm 0.02$	$2.21 \pm 0.03$	$2.29 \pm 0.03$
Produktverhältnis <sup>[c]</sup>	88:6:6	66:9:25	81:14:5	49:40:11	50:39:11	48:42:10	43:45 <sup>[d]</sup> :11	46:41 <sup>[d]</sup> :12

[a] Die Reaktionen wurden unter *Bulkowski-Regliér-Bedingungen*<sup>[9,25]</sup> unter Verwendung einer Lösung des  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Salzes ( $500 \mu\text{M}$ ), DTBP-H ( $25 \text{ mM}$ ) und  $\text{NEt}_3$  ( $50 \text{ mM}$ ) in DCM durchgeführt. [b] Die Ausbeute bezogen auf die eingesetzte Substratmenge wurde mittels UV/Vis-Spektroskopie ermittelt. [c] Das Produktverhältnis DTBP-H:DTBQ:CCcP (CCcP = 3,3',5,5'-Tetra-*tert*-butyl-2,2'-biphenol) wurde aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren berechnet. [d] Die ermittelte Menge an DTBQ wurde um 1 verringert, da zu Beginn der Reaktion bereits ein Äquivalent vorlag.



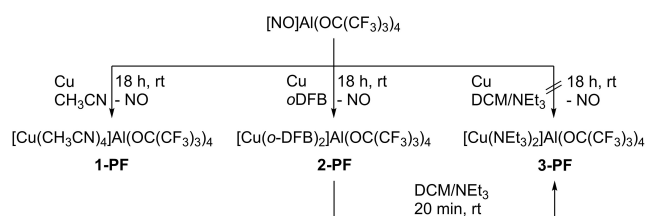
**Abbildung 1.** UV/Vis-Spektren gemessen während der Oxygenierung einer Lösung aus a)  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{OTf}$ , b)  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}$  (1-PF), c)  $[\text{Cu}(\text{NEt}_3)_2]\text{PF}$  (3-PF) in DCM (je  $500 \mu\text{M}$ ) in Gegenwart von DTBP-H ( $25 \text{ mM}$ ) und  $\text{NEt}_3$  ( $50 \text{ mM}$ ) innerhalb der ersten 5 h bei Raumtemperatur; Quarzellänge  $l=0.1 \text{ cm}$ . Unten: Entsprechende Ausbeute bezogen auf die eingesetzte Substratmenge (schwarze Punkte) und Reaktionsrate (rote Dreiecke) als Funktion der Zeit.

Blockierung von Koordinationsstellen und Absenkung der Reaktionsrate führt. Ein zweiter Faktor, der zur Verringerung der Ausbeute führt, könnte die Zersetzung des Anions sein. Diese führt zur Zerstörung des Katalysators und Bildung katalytisch inaktiver Spezies wie dem  $\mu$ -Fluorido-Komplex  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-F})(\text{dmPMP})_4](\text{PF}_6)_3$  (siehe oben).<sup>[23]</sup>

Um den beschriebenen *Anioneneffekt* so weit wie möglich zu eliminieren, wurde das inerte, unreaktive und sehr schwach koordinierende Anion  $\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$  (PF) eingesetzt.<sup>[37,38]</sup> Das entsprechende Kupfer(I)-Salz  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}$  (1-PF) wurde in der Vergangenheit durch Metathese der korrespondierenden  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Tl}^+$  und  $\text{Ag}^+$  Salze

synthetisiert.<sup>[29,39]</sup> Dabei wird mindestens ein anderes Metallsalz (z. B.  $\text{AgCl}$ )<sup>[29,39]</sup> als Nebenprodukt gebildet, welches als potentielle Verunreinigung die katalytische Aktivität beeinträchtigen kann. Die Reaktion von elementarem Kupfer mit dem Metall-freien Oxidationsmittel  $[\text{NO}]\text{PF}$  ermöglicht hingegen Zugang zur Zielverbindung in hoher Reinheit und frei von anderen Metallsalzen (Schema 3). Dies ist analog zu den Ergebnissen von Hayton und Underhill et al.<sup>[40]</sup>

Das erhaltene  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}$  (1-PF) erwies sich als hoch aktiv gegenüber der Monoxygenierung von DTBP-H, wie die stark erhöhte Ausbeute von 38 % beweist, die zudem



**Scheme 3.** Synthese der in dieser Studie verwendeten Kupfersalze.

den bisher höchsten Wert mit diesem Substrat darstellt (Abbildung 1b).

Bemerkenswert ist, dass bei all diesen Reaktionen das C-C-Kupplungsprodukt gebildet wird (vgl. Schema 1 und Tabelle 1). Seine relative Ausbeute ist jedoch wesentlich geringer für die Salze mit **PF** (22 %) als mit “klassischen” Anionen (50 % ( $\text{BF}_4^-$ ), 74 % ( $\text{OTf}^-$ ), 26 % ( $\text{PF}_6^-$ )), was auf eine erhöhte *Selektivität* von **1-PF** verglichen mit den anderen Systemen deutet. Schließlich beschleunigt **PF** die Reaktion zusätzlich, was zu einer Steigerung der Reaktionsrate in der Reihenfolge  $\text{X} = \text{BF}_4^- < \text{OTf}^- < \text{PF}_6^- < \text{PF}$  (Tabelle 1) führt. Dies weist darauf hin, dass das Anion, vermutlich durch Konkurrenz mit dem Substrat um die Bindungsstelle am aktiven Metallzentrum, sowohl die Ausbeute als auch die Reaktionsrate beeinflusst (*Anioneneffekt*).

Da **PF** bereits eines der stabilsten und am geringsten koordinierenden Anionen darstellt, ist anzunehmen, dass die Reaktionsrate nicht durch den Austausch des Anions weiter gesteigert werden kann. Daher stellte sich die Frage, in welchem Ausmaß der *Ligand* die Reaktivität beeinflusst und ob ein schwächer koordinierender Ligand als Acetonitril zu einer höheren Aktivität führen könnte. Ein solches System würde den Effekt des stabilen und sehr schwach koordinierenden Anions mit einem hochreaktiven Kupfer-(I)-Zentrum vereinen, was sowohl zu hohen Ausbeuten als auch hohen Reaktionsraten führen würde.

2009 präsentierte einer von uns mit  $[\text{Cu}(\text{oDFB})_2]\text{PF}$  (**2-PF**) ein solches System, das den schwach bindenden Ligand 1,2-Difluorbenzol (*oDFB*) mit einem schwach koordinierenden Gegenion kombiniert.<sup>[37]</sup> Wie im Fall von **1-PF** wurde jedoch eine Metathese mit  $\text{CuI}$ ,  $\text{AgF}$  und  $\text{LiPF}$  in *oDFB* zur Synthese von **2-PF** genutzt, die zu Silberverunreinigungen führte. Daher wurde das o.g. Protokoll für die Oxidation von elementarem Kupfer mit  $[\text{NO}]\text{PF}$  auf die Synthese des letztgenannten Komplexes angewandt, dieses Mal jedoch in *oDFB* (Schema 3). Dadurch konnte  $[\text{Cu}(\text{oDFB})_2]\text{PF}$  (**2-PF**) in sehr hoher Reinheit erhalten werden, und es konnte erstmals ein Raman-Spektrum dieser Verbindung aufgenommen werden (Abbildung S1).

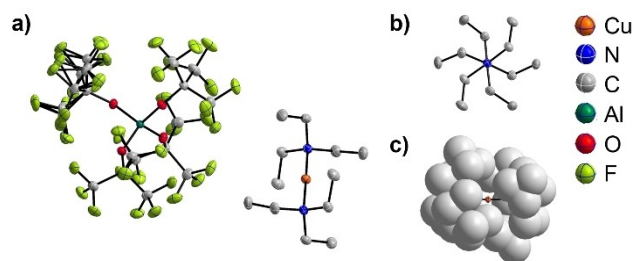
Die Umsetzung von DTBP-H zu DTBQ katalysiert durch **2-PF** unter *Bulkowski-Réglier-Bedingungen*<sup>[9,25]</sup> ergab eine Ausbeute von 39 %, fast derselbe Wert wie für **1-PF**. Die Reaktionsrate in den ersten 5 Minuten war jedoch signifikant geringer als für den letzteren Komplex, sogar unterhalb des Wertes für **1-BF<sub>4</sub>**. Diese Ergebnisse deuten auf einen *Ligandeneffekt* hin, der die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflusst, im Gegensatz zum *Anioneneffekt*, der zu höheren Ausbeuten und Reaktionsgeschwindigkeiten bei

schwächerer Koordinationsfähigkeit des Anions führt, wenn derselbe Ligand verwendet wird. Um dem Ursprung dieses *Ligandeneffekts* auf den Grund zu gehen, muss der katalytische Prozess genauer betrachtet werden. Insbesondere im Fall von **2-PF** ist es äußerst wahrscheinlich, dass das schwach gebundene *oDFB* durch  $\text{NEt}_3$  ausgetauscht wird, welches unter den gewählten Bedingungen primär zur Deprotonierung des verwendeten Monophenols<sup>[5]</sup> mit 100 Äquiv. eingesetzt wird (siehe oben),<sup>[9,25]</sup> aber auch eine Rolle als Ligand spielen kann.

Um zu untersuchen, ob anfänglich ein  $\text{NEt}_3$ -Komplex gebildet wird, wenn **2-PF** als Katalysator verwendet wird, versuchten wir direkt ein  $[\text{Cu}(\text{NEt}_3)_2]^+$  Salz zu synthetisieren. Auch hier wurde **PF** als Gegenion gewählt. Da bis jetzt kein homoleptischer Monoamin-Komplex mit einem Metall ( $[\text{M}(\text{NR}_3)_x]^{m+}$ ,  $\text{R} = \text{Alkyl}$ ) strukturell charakterisiert wurde, war unklar, ob eine direkte Synthese von  $[\text{Cu}(\text{NEt}_3)_x]\text{PF}$  möglich ist. Es gibt wenige Beispiele für Verbindungen mit chelatisierenden Diamin-Liganden<sup>[41]</sup> oder den linearen Ammin-Komplex  $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2]^+$ ,<sup>[42]</sup> die vermuten lassen das ein Analogon mit einem nicht-cyclischen Monoamin-Liganden zugänglich sein könnte. Ein erster Versuch, die Zielverbindung in Analogie zu **1-** und **2-PF** durch Oxidation von Kupfer zu synthetisieren, führte zu keinem definierten Produkt, vermutlich wegen Zersetzung des Anions und/oder Oxidation des Amins (Schema 3, für mehr Details siehe Hintergrundinformationen).

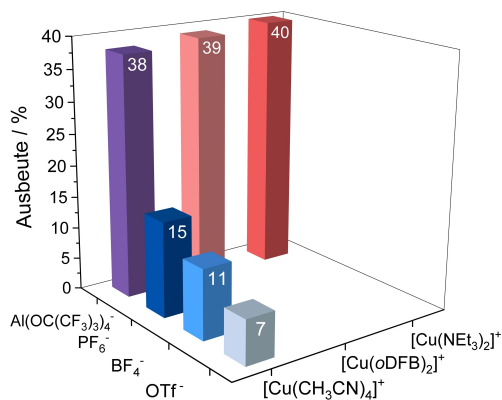
Daher wurde dieser Komplex durch Ligandenaustausch von **2-PF** mit  $\text{NEt}_3$  in DCM dargestellt (Schema 3). Dies führte dem XRPD zufolge zu  $[\text{Cu}(\text{NEt}_3)_2]\text{PF}$  (**3-PF**) in phasenreiner Form (Abbildung S7). Darüber hinaus konnte diese neue Verbindung strukturell (Abbildung 2) und spektroskopisch (Abbildung S3–S6) charakterisiert werden (für mehr Details siehe Hintergrundinformationen). Die Kristallstruktur zeigt einen fast perfekt linearen (N1–Cu1–N11 178.84(6)°)  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Komplex mit zwei Amin-Liganden, die eine tetraedrische Geometrie an den N-Atomen aufweisen (Cu1–N1–C1/3/5 109.78(11)°/111.25(11)°/110.04(11)°).<sup>[43]</sup>

Das Kation hat insgesamt eine  $S_6$ -Molekülsymmetrie, die fast identisch mit der berechneten Gasphasengeometrie ist, was auf das Anion und seine sehr schwache sekundäre Wechselwirkung mit dem Kation zurückzuführen ist (Abbildung S54).<sup>[44]</sup>

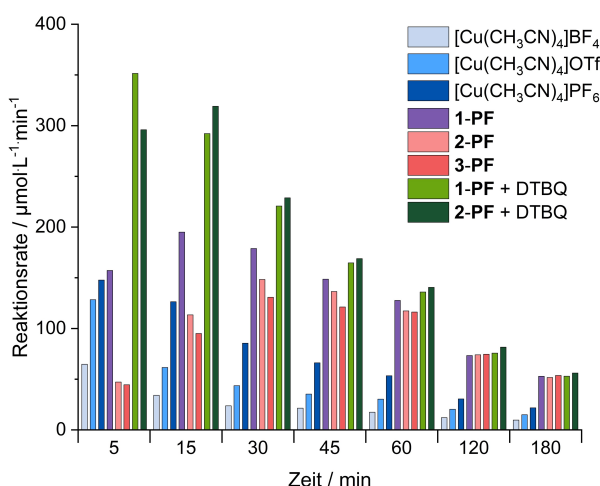


**Abbildung 2.** a) Molekulare Struktur von  $[\text{Cu}(\text{NEt}_3)_2]\text{PF}$  (**3-PF**), b) Sicht auf die N-Cu-N-Achse des  $[\text{Cu}(\text{NEt}_3)_2]^+$ -Kations (H-Atome sind der Übersicht halber nicht gezeigt) und c) die ineinander greifenden Ethylgruppen, die das Kupferzentrum abschirmen (H-Atome mit Raumfüllungsmodell).

Somit konnte mit **3-PF** der erste strukturell charakterisierte, homoleptische Monoamin-Metall-Komplex erhalten werden. Hinsichtlich der relativen Stabilität in der Reihe der homoleptischen  $[\text{Cu}(\text{NEt}_3)_x]^+$ -Komplexe mit  $x=2, 3$  und  $4$  zeigen DFT-Berechnungen, dass der Bis-Amin-Komplex  $[\text{Cu}(\text{NEt}_3)_2]^+$  der einzig stabile ist, da die Optimierung der Tris- und Tetrakis-Komplexe zur Dekoordination eines bzw. zweier Amin-Liganden führte. Mit einem Unterschied von  $-186 \text{ kJ mol}^{-1}$  in der Gasphase und  $-157 \text{ kJ mol}^{-1}$  in DCM-Lösung (Abbildung S52, S53) sollte  $[\text{Cu}(\text{NEt}_3)_2]^+$  auch wesentlich stabiler sein als  $[\text{Cu}(\text{oDFB})_2]^+$  und daher direkt ausgehend von letzterem zugänglich sein (für mehr Details siehe Hintergrundinformationen), was mit den experimentellen Erkenntnissen übereinstimmt (siehe unten). Die Oxygenierung von DTBP-H in Anwesenheit von **3-PF** führt zur Bildung von DTBQ in einer Ausbeute von 40%, was wiederum praktisch derselbe Wert ist, wie er bei **1-** oder **2-PF** (Tabelle 1, Abbildung 1c) erhalten wurde. Dies bestätigt, dass in diesen drei Systemen im Gegensatz zu ihren Analoga



**Abbildung 3.** Erzielte Ausbeuten an DTBQ bei der Reaktion von DTBP-H (25 mM) mit  $\text{O}_2$  in Anwesenheit von  $\text{NEt}_3$  (50 mM) und verschiedenen  $\text{Cu}^I$ -Salzen (500  $\mu\text{M}$ ) nach 5 h als Funktion der Gegenionen und der Komplex-Kationen.

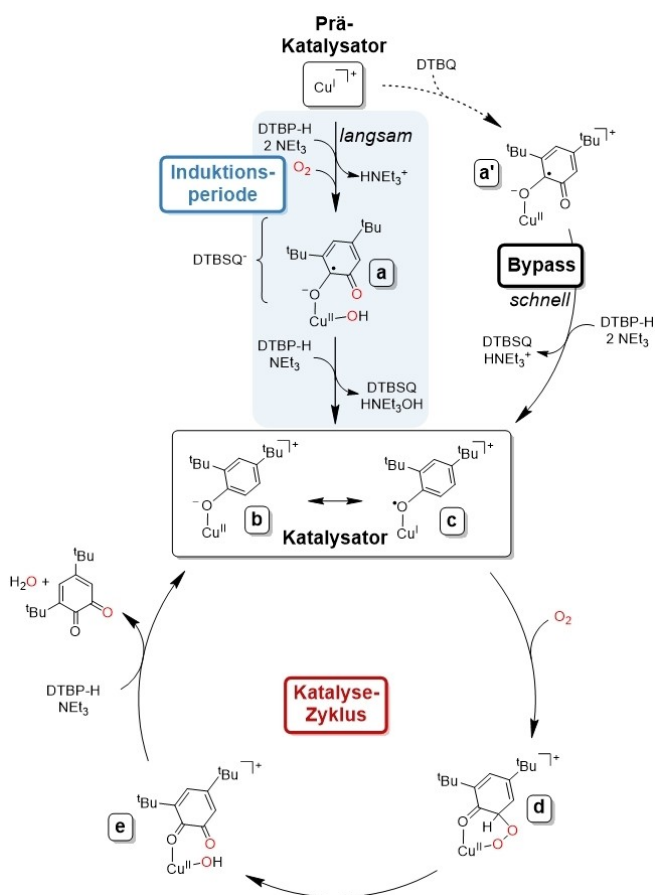


**Abbildung 4.** Reaktionsraten der Oxygenierung von DTBP-H (25 mM) zu DTBQ katalysiert durch verschiedene  $\text{Cu}^I$ -Salze (500  $\mu\text{M}$ ) in Anwesenheit von  $\text{NEt}_3$  (50 mM) während der ersten 3 h.

mit “klassischen” Anionen ( $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{OTf}^-$  und  $\text{PF}_6^-$ , vgl. Abbildung 3) keine Einflüsse der Anionenkoordination und -dissoziation auf die erzielbaren Ausbeuten festgestellt werden können. Allerdings beeinflussen die Liganden die Anfangsraten der katalytischen Reaktion (vgl. Tabelle 1).

Weitere Informationen über diese Zusammenhänge liefert die Beobachtung der Zeitabhängigkeit der Reaktionsraten für alle katalytischen Reaktionen über einen längeren Zeitraum (180 min, Abbildung 4). Wie aus dieser Abbildung ersichtlich ist, durchläuft die Rate bei **1-**, **2-** oder **3-PF** ein Maximum, was das Vorhandensein einer Induktionsperiode vor Erreichen der maximalen Aktivität widerspiegelt. Die eigentliche katalytisch aktive Spezies wird daher ausgehend von den  $\text{Cu}^I$ -Salzen **1-**, **2-** oder **3-PF** gebildet, jedoch abhängig von den Liganden ( $\text{CH}_3\text{CN}$  (**1-PF**),  $\text{oDFB}$  (**2-PF**) oder  $\text{NEt}_3$  (**3-PF**)) mit unterschiedlichen Raten, was bedeutet, dass diese Komplexe eigentlich Präkatalysatoren sind. Bemerkenswerterweise sind die absoluten Werte für die Raten sowie ihr zeitlicher Verlauf für **2-** und **3-PF** fast identisch, was vermuten lässt, dass bei **2-PF** ein schneller Ligandenaustausch in Anwesenheit von  $\text{NEt}_3$  stattfindet, durch den **3-PF** *in situ* gebildet wird (Abbildung 4). Diese Hypothese wird gestützt durch die berechneten Energien für diese Komplexe (siehe oben). Wenn **1-PF** als (Prä)Katalysator eingesetzt wird, ist allerdings die Reaktionsrate am Anfang der Reaktion im Vergleich zu **2-** und **3-PF** signifikant erhöht und das Maximum wird bei kürzeren Reaktionszeiten erreicht. Anschließend sinkt sie wieder und erreicht ähnliche Werte wie bei **2-** und **3-PF**. Dies deutet darauf hin, dass die reaktive Spezies mit **1-** schneller gebildet wird als mit **2-** oder **3-PF**, was mit der Tatsache vereinbar ist, dass die anfänglichen Reaktionsraten für *alle* **1-X**-Salze (mit  $\text{X} = \text{BF}_4^-$ ,  $\text{OTf}^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  und **PF**) höher sind als für **2-** und **3-PF** (Abbildung 4). Während die Reaktionsraten für die übrigen **1-X**-Salze von Reaktionsbeginn an gleichbleibend abfallen, durchläuft die Rate für **1-PF** ein Maximum während des Reaktionsverlaufs und übertrifft die Raten der anderen Salze. Dies lässt darauf schließen, dass die “volle” katalytische Aktivität des  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]^+$ -Komplexes in Anwesenheit des Aluminat-Anions benötigt, wobei eine Induktionsperiode erforderlich ist, um diese Aktivität zu erreichen.

Um die experimentellen Resultate zu erklären, wird ein mechanistischer Zyklus vorgeschlagen (Schema 4). Unter Berücksichtigung der beobachteten Induktionsperiode beginnt er auf Stufe der  $\text{Cu}^I$ -Salze, die das erste Substratmolekül in einer vorgelagerten Reaktionsfolge oxygenieren (Schema 4 oben), und den aktiven Katalysator des eigentlich katalytischen Zyklus bilden (Schema 4 unten). Während die vorgelagerte Reaktionssequenz sowohl über einen mono- als auch einen dinuklearen Mechanismus verlaufen kann (siehe unten), schließt die Tatsache, dass der katalytische Zyklus auf  $\text{Cu}^{\text{II}}$  basiert, einen dinuklearen Mechanismus aus (die Bildung eines  $\mu\text{-}\eta^2\text{-}\eta^2$ -Peroxo-Intermediats erfolgt aus zwei  $\text{Cu}^I$ -Zentren und  $\text{O}_2$ ). Stattdessen kann angenommen werden, dass er dem anderen bekannten Szenario für die Monooxygenierung von Phenolen in der Natur, der Biosynthese von TPQ in AO, folgt, das mononuklear ist (siehe oben).<sup>[30-35,45,46]</sup> Entsprechend dieser Überlegung gehen wir



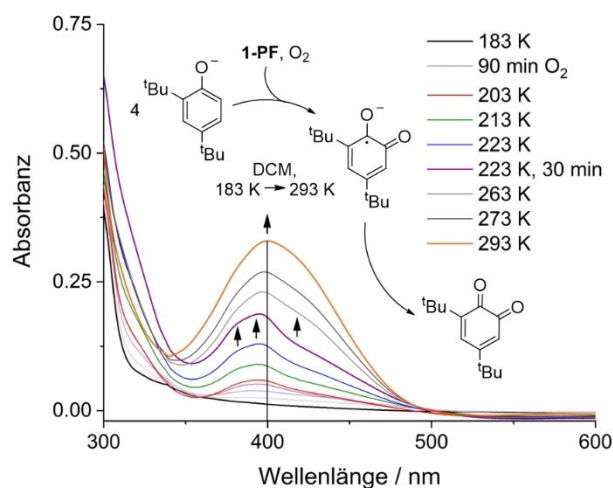
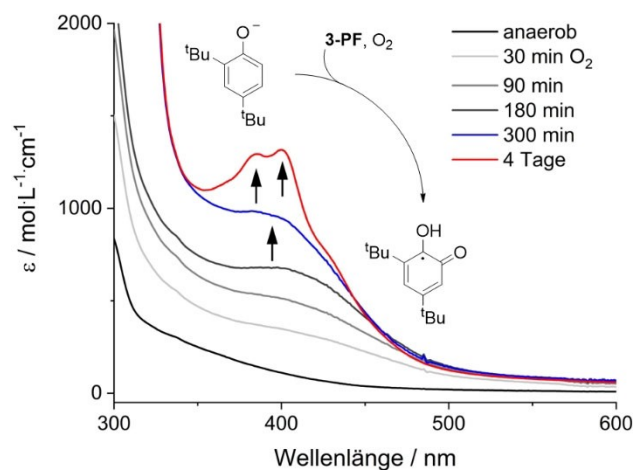
**Scheme 4.** Vorgeschlagener Mechanismus für die Umsetzung von DTBP-H zu DTBQ, beginnend mit einfachen  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Salzen. Der Übersicht halber sind das Gegenion und zusätzliche Liganden wie  $\text{CH}_3\text{CN}$  oder  $\text{NEt}_3$  nicht dargestellt.

davon aus, dass das  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Salz mit  $\text{O}_2$  und einem Substratmolekül während der Induktionsperiode zu einem  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Semichinon-Komplex reagiert (Schema 4, a). Die Zugabe von Substrat und Base zu dieser Spezies führt zur Freisetzung von 3,5-Di-*tert*-butylsemichinon (DTBSQ) und Bildung eines Phenolat-Kupfer(II)-Komplexes (Schema 4, b), mit dem der eigentlich katalytische Zyklus beginnt. Wie beim Mechanismus der TPO-Biosynthese,<sup>[32,35,45]</sup> wird das Phenolat in Intermediat b unter Reduktion von  $\text{Cu}^{\text{II}}$  zu  $\text{Cu}^{\text{I}}$  in ein Phenoxyl-Radikal umgewandelt. Der Kupfer(I)-Phenoxyl-Komplex (Schema 4, c) reagiert mit  $\text{O}_2$  zu d, einem verbrückenden Peroxo-Intermediat, welches anschließend durch O-O-Bindungsspaltung in den *o*-Chinon-Komplex (Schema 4, e) überführt wird. Durch Zugabe von Base und Substrat wird das Produkt freigesetzt und der katalytische Zyklus geschlossen. Um den Startpunkt oder frühe Intermediate des vorgeschlagenen Mechanismus zu identifizieren, wurde eine stöchiometrische Reaktion von Natrium-2,4-di-*tert*-butylphenolat (NaDTBP) und  $\text{O}_2$  in Anwesenheit von **3-PF** durchgeführt, die einen tatsächlichen Eintritt in den katalytischen Bereich vermeidet. Die Verwendung von **3-PF** stellt sicher, dass das benötigte  $\text{NEt}_3$  als Coligand während der Reaktion wie unter *Bulkowski-Réglier-Bedingungen*<sup>[9,25]</sup>

vorhanden ist, aber ohne Überschuss, was zu einem Austausch des gebundenen Substrats führen könnte.

Die UV/Vis-Spektren für diese Reaktion zeigen anfänglich eine Schulter zwischen 350 und 500 nm, die langsam an Intensität zunimmt (Abbildung 5 oben). Mit Fortschreiten der Reaktion treten eine Doppelbande mit Maxima bei 385 und 400 nm sowie eine breite Schulter bei  $\approx 430$  nm auf, die bereits zuvor der Bildung von freiem DTBSQ zugeordnet wurden.<sup>[22]</sup> Übereinstimmend damit zeigt eine EPR-spektroskopische Analyse der Reaktionslösung die Anwesenheit eines organischen Radikals (Abbildung S40). Die Bildung von Semichinon wurde weiterhin durch eine stöchiometrische Reaktion von DTBP-H und  $\text{NEt}_3$  mit **2-PF** und  $\text{O}_2$  bestätigt (Abbildung S41).

Um zu überprüfen, ob SQ auch unter (quasi-) katalytischen Bedingungen gebildet wird und um mögliche Intermediate zu detektieren, wurde die Oxygenierung mit **1-PF** in Anwesenheit eines leichten Überschusses an DTBP-H (4 Äquiv.) und  $\text{NEt}_3$  (4 Äquiv.) bei tiefen Temperaturen

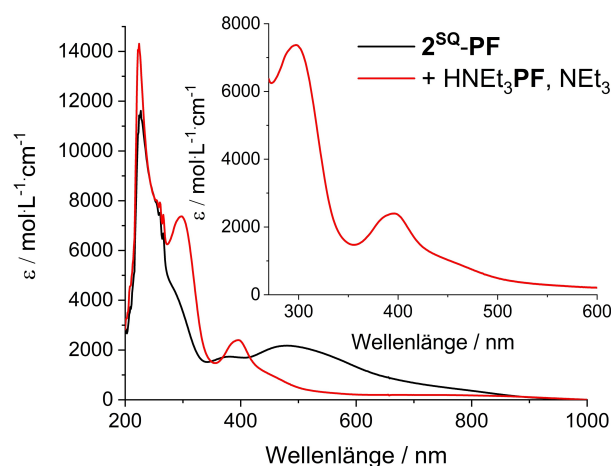


**Abbildung 5.** Oben: UV/Vis-Spektren, gemessen während der Umsetzung von NaDTBP ( $500 \mu\text{M}$ ) in DCM in Anwesenheit von **3-PF** ( $500 \mu\text{M}$ ) über 4 Tage. Unten: UV/Vis-Spektren gemessen während der Oxygenierung von **1-PF** ( $500 \mu\text{M}$ , DCM) in Anwesenheit von 4 Äquiv. DTBP-H und 4 Äquiv.  $\text{NEt}_3$  in einem Temperaturbereich von 183–293 K, Quarzellenlänge  $l = 1$  cm.

durchgeführt. Die unter diesen Bedingungen gemessenen UV/Vis-Spektren ähneln den für die stöchiometrische Reaktion erhaltenen und weisen eine Absorptionsbande bei 397 nm sowie zwei Schultern bei  $\approx 385$  und  $\approx 430$  nm auf (Abbildung 5 unten, Abbildung S42 für ähnliche Experimente mit **2-PF**). Während des Aufwärmens auf Raumtemperatur erfolgt eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsbande und die charakteristische Chinon-Bande bei 405 nm erscheint. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Bildung von SQ der von Chinon vorausgeht und implizieren eine Kupfer-basierte Oxygenierung von DTBP-H, die im Einklang mit der vorgeschlagenen Induktionsperiode ist (Schema 4 oben).

Wenn ein SQ-Komplex Teil des mechanistischen Szenarios ist und während der Induktionsperiode gebildet wird, sollte die Verwendung eines  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -SQ-Komplexes (Schema 4, **a'**) als Katalysator die Reaktionsrate, durch Umgehen der langsamen Umsetzung des Präkatalysators zum Katalysator, beschleunigen (Schema 4, gestrichelter Pfeil). Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde ein  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -SQ-Komplex (**1<sup>SQ</sup>-PF**) ausgehend von **1-PF** und DTBQ *in situ* generiert (Schema 4, **a'**) und direkt als Katalysator für die Oxygenierung von DTBP-H eingesetzt. Tatsächlich erfolgte die katalytische Umsetzung zu DTBQ mit der gleichen Ausbeute wie mit dem  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Stammkomplex **1-PF** (Tabelle 1), jedoch mit einer deutlich höheren anfänglichen Reaktionsrate (Abbildung 4, grüne Säulen). Wichtig dabei ist, dass diese hohe Anfangsrate im Laufe der Reaktion nicht weiter ansteigt und ein Maximum durchläuft (wie bei **1-PF**), sondern im Reaktionsverlauf monoton abnimmt. Das zeigt, dass die Induktionsperiode der katalytischen Reaktion nicht mehr Teil des Prozesses ist, was wiederum bestätigt, dass diese die Oxygenierung eines Phenols zu SQ, einhergehend mit der Oxidation von  $\text{Cu}^{\text{I}}$  zu  $\text{Cu}^{\text{II}}$ , beinhaltet (Schema 4 oben). Analoge Untersuchungen mit **2-PF** und **2<sup>SQ</sup>-PF** führten zu ähnlichen Ergebnissen (Abbildung S21–S23). Im Gegensatz zu **1<sup>SQ</sup>-PF** wird ein Maximum der Reaktionsrate für **2<sup>SQ</sup>-PF** nach 15 Minuten beobachtet. Diese Verzögerung wird durch die Zugabe von  $\text{NEt}_3$  verursacht, welche zur Freisetzung von DTBQ und wahrscheinlich zur Bildung des thermodynamisch bevorzugten **3-PF** führt (Abbildung S21–S23).

Elektronische Absorptionsdaten von freiem DTBSQ sind rar. Nur in einer Publikation werden Absorptionsmaxima von neutralem DTBSQ angegeben, aber keine Extinktionskoeffizienten.<sup>[47]</sup> Mit dem Ziel, DTBSQ weiter zu charakterisieren, wurde **2<sup>SQ</sup>-PF** mit  $\text{HNEt}_3\text{PF}$  in der Anwesenheit von 1 Äquiv.  $\text{NEt}_3$  als zusätzlichem Ligand protoniert. Dies führte zum Verschwinden der Absorptionsmaxima, welche für **2<sup>SQ</sup>-PF** beobachtet wurden ( $377 \text{ nm}/1727 \text{ molL}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ,  $485 \text{ nm}/2179 \text{ molL}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ), sowie zum Erscheinen zweier neuer Absorptionsmaxima bei  $297 \text{ nm}$  ( $7369 \text{ molL}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) und  $396 \text{ nm}$  ( $2398 \text{ molL}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ; Abbildung 6). Die Bandenform des Signals bei  $396 \text{ nm}$  ähnelt der des freien DTBSQ, welches durch die Oxygenierung von DTBP-H in Anwesenheit von **3-PF** und **1-PF** erhalten wurde (siehe oben, Abbildung 5 oben und unten), was darauf hindeutet, dass die Protonierung von **2<sup>SQ</sup>-PF** zur Freisetzung von DTBSQ führt. Nach der Zugabe von Substrat (50 Äquiv.) und Base

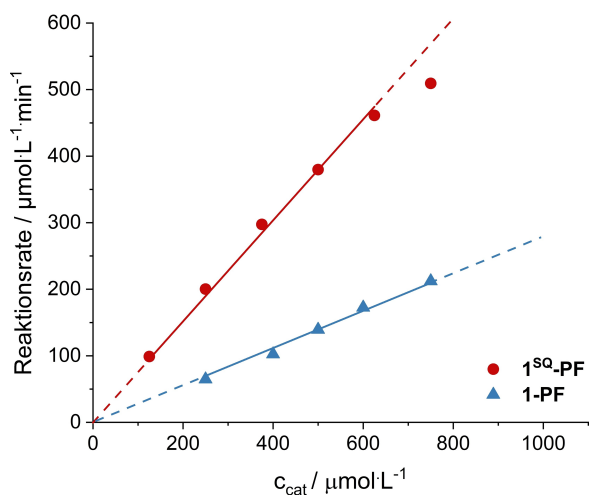


**Abbildung 6.** UV/Vis-Spektren der Reaktion von **2<sup>SQ</sup>-PF** (1.5 mM) mit je einem Äquivalent von  $\text{HNEt}_3\text{PF}$  und  $\text{NEt}_3$  (1.5 mM) in DCM; Inset: vergrößerte Sicht auf das UV/Vis-Spektrum von **2<sup>SQ</sup>-PF** nach der Protonierung.

(100 Äquiv.) unter  $\text{O}_2$  wird wieder die Bildung von Chinon beobachtet (Abbildung S39).

Von zentraler Bedeutung im Hinblick auf den vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus ist auch die Art der Sauerstoff-Intermediate. Wichtige Informationen zu diesem Aspekt lassen sich aus spektroskopischen oder kinetischen Daten ableiten. Da keine Kupfer-Sauerstoff-Intermediate bei tiefen Temperaturen isoliert werden konnten (Abbildung S44–S49), wurden kinetische Messungen mit **1-PF** herangezogen (für mehr Details siehe Hintergrundinformationen). Die Reaktionsordnung bezogen auf Cu wurde mit **1-PF** ermittelt, das unter den vorgestellten Systemen die höchste Aktivität zeigte. Darüber hinaus wurde der  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -SQ-Komplex (**1<sup>SQ</sup>-PF**, Schema 4, **a'**) welcher dem vorgeschlagenen Intermediat **a** ähnelt, als Katalysator eingesetzt, um den Einfluss der Induktionsperiode auszuschließen und die zugrundeliegende vorgelagerte Reaktionsphase zu umgehen (Schema 4 oben).

Bei Konzentrationen von bis zu näherungsweise  $600 \mu\text{M}$  wurde eine *lineare* Abhängigkeit (erster Ordnung) der Reaktionsrate von der Konzentration des **1<sup>SQ</sup>-PF** bestimmt (Abbildung 7, rot). Dies weist darauf hin, dass die Umsetzung des Substrates zum *o*-Chinon (Katalytischer Zyklus, Schema 4 unten) in der Tat über eine mononukleare Kupfer(II)-Spezies läuft. Wenn **1-PF** anstelle von **1<sup>SQ</sup>-PF** eingesetzt wurde, konnte ebenfalls eine lineare Abhängigkeit beobachtet werden (Abbildung 7, blau), aber wie erwartet mit niedrigeren Werten. Dies deutet darauf hin, dass die vorgelagerte Reaktionssequenz (Schema 4 oben) ebenfalls einem mononuklearen Mechanismus folgt. Nichtsdestotrotz könnte sie durch eine dinukleare Kupfer-Sauerstoff-Spezies vermittelt werden, wenn die Bildung eines vorgelagerten, mononuklearen  $\text{CuO}_2$ -Adduktes geschwindigkeitsbestimmend ist.<sup>[48]</sup> Erwähnenswert ist, dass die Bildung einer (mononuklearen)  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -SQ-Spezies durch Monoxygenierung eines phenolischen Substrates koordiniert an einen  $\mu\text{-}\eta^2\text{-}\eta^2$ -Peroxo/Bis( $\mu$ -Oxo)-Komplex bei Modellsystemen der



**Abbildung 7.** Abhängigkeit der Reaktionsrate (0–5 min) der Bildung von DTBQ von der Konzentration von  $1^{\text{SQ}}\text{-PF} = 125\text{--}750 \mu\text{M}$  (rote Punkte) und  $1\text{-PF} = 250\text{--}750 \mu\text{M}$  (blaue Dreiecke),  $c(\text{DTBP-H}) = 25 \text{ mM}$ ,  $c(\text{NEt}_3) = 50 \text{ mM}$ .

TY bereits beobachtet wurde.<sup>[13,14,49,50]</sup> In der Tyrosinase selbst wurde ebenfalls ein SQ-Intermediat gefunden, welches durch Oxygenierung eines Tyrosinrests des Caddie-Proteins gebildet wird. Diese Reaktion scheint eine wichtige Rolle bei der Aktivierung des Enzyms zu spielen.<sup>[49]</sup>

Da DTBP-H ein elektronenreiches Substrat ist, ist es von Interesse zu bestimmen, ob andere, vor allem weniger elektronenreiche Substrate ebenfalls oxygeniert werden können. Daher wurde die Reaktivität von **1-PF** bezüglich der Monooxygenierung einer Serie von verschiedenen Phenolen (3-*tert*-Butylphenol (3TBP-H), 4-Methoxyphenol (MeOP-H), 4-*tert*-Butylphenol (4TBP-H), 4-Methylphenol (MeP-H) und Phenol (PhOH)) untersucht. Eine Umwandlung zu den korrespondierenden Oxygenierungsprodukten konnte bei allen Substraten beobachtet werden (Abbildungen S24–S36). Wie erwartet, wurde eine höhere Ausbeute beim stärker aktivierten Substrat MeOP-H (49 %) gefunden, und die weniger aktivierten Substrate führten zu niedrigeren Ausbeuten (4TBP-H: 30 %, 3TBP-H: 24 %, MeP-H: 18 %, PhOH: 14 %) und Reaktionsraten als bei DTBP-H (Tabelle S3), was im Einklang mit einem elektrophilen Charakter des Kupfer(II)-O<sub>2</sub>-Intermediates ist, welches Teil des katalytischen Zyklus ist (Schema 4 unten). Unterstützt wird dies durch eine Hammett-Analyse, die einen negativen Hammett-Parameter  $\rho$  ergab (Abbildung S37). Des Weiteren wurde durch die Verwendung von 2D-4-*tert*-Butylphenol als Substrat ein inverser kinetischer Isotopeneffekt von  $k_{\text{H/D}} = 0.85$  ermittelt,<sup>[14,51]</sup> was eine geschwindigkeitsbestimmende Bildung des  $\sigma$ -Komplexes (Schema 4, **d**) durch Angriff der elektrophilen CuO<sub>2</sub>-Spezies widerspiegelt.<sup>[52]</sup> Abschließend bestätigten Tieftemperatur-UV/Vis-Messungen mit **1-PF** und 3TBP-H, bzw. MeP-H sowie NEt<sub>3</sub> (jeweils 4 Äquiv.) die der Chinon-Bildung vorausgehende SQ-Bildung (Abbildung S43), wie sie bei DTBP-H als Substrat gefunden wurde (Schema 4 oben).

## Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein neues Protokoll zur Synthese der Kupfersalze [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]**PF** (**1-PF**), [Cu(*o*DFB)<sub>2</sub>]**PF** (**2-PF**) und des einzigartigen, linearen Bis-triethylamin-Cu<sup>I</sup>-Komplexes [Cu(NEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]**PF** (**3-PF**) vorgestellt. Untersuchungen bezüglich der Tyrosinase-Aktivität dieser und der Cu<sup>I</sup>-Salze [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]**X** mit “klassischen” Anionen X = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, OTf<sup>-</sup> und PF<sub>6</sub><sup>-</sup> zeigten, dass (i) das Gegenion einen Einfluss auf die Menge des gebildeten Produkts hat (*Anioneneffekt*) und dass der [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Komplex mit dem Aluminat-Gegenion die höchste katalytische Aktivität aufweist; (ii) bei Katalysatoren mit diesem Gegenion die anfängliche Reaktionsrate vom eingesetzten Liganden abhängt (CH<sub>3</sub>CN, *o*DFB, NEt<sub>3</sub>; *Ligandeneffekt*); (iii) die Bildung des Chinonprodukts (DTBQ) linear von der (Prä)katalysator-Konzentration abhängt und deshalb über einen mononuklearen Mechanismus verläuft; und (iv) ähnliche Ausbeuten, aber deutlich höhere anfängliche Reaktionsraten als bei den Stammverbindungen beobachtet wurden, wenn die Cu<sup>II</sup>-SQ-Komplexe **1<sup>SQ</sup>-PF** und **2<sup>SQ</sup>-PF** als Katalysatoren für die Monooxygenierung von DTBP-H eingesetzt wurden. Dies kann durch eine Induktionsperiode erklärt werden, in der letztere zu Cu<sup>II</sup>-SQ-Komplexen umgesetzt werden. Die entsprechende vorgelagerte Reaktionsfolge lässt sich umgehen, wenn die Cu<sup>II</sup>-SQ-Komplexe **1<sup>SQ</sup>-PF** und **2<sup>SQ</sup>-PF** direkt als Katalysatoren verwendet werden.

Basierend auf den experimentellen Ergebnissen, inklusive Hammett-Analyse und kinetischem Isotopenexperiment, schlagen wir einen Mechanismus für die Kupfer-vermittelte Umwandlung von Monophenolen zu *o*-Chinonen, ausgehend von einfachen Cu<sup>I</sup>-Salzen vor. Der entsprechende katalytische Zyklus basiert ausschließlich auf monomeren, monokationischen Cu<sup>II</sup>-Komplexen, welche besonders gut durch schwach koordinierende Anionen stabilisiert werden. Dies steht im Einklang mit der oft beobachteten gesteigerten Aktivität solcher Verbindungen, wenn derartige Anionen eingesetzt wurden. Des Weiteren unterscheidet sich der vorgeschlagene Reaktionspfad vom üblichen bekannten dinuklearen Mechanismus der durch Typ3-Kupferproteine vermittelten Monooxygenierung von Phenolen. Stattdessen folgt er dem anderen bekannten Kupfer-basierten Pfad für die Monooxygenierung von Phenolen in der Natur, welcher mit der TPQ-Cofaktor-Biosynthese in der AO verbunden ist. Während die von diesem Enzym vermittelte Reaktion stöchiometrisch ist, zeigen unsere Ergebnisse, dass dieses Szenario in der biomimetischen Kupferchemie durchaus in einen effizienten katalytischen Modus überführt werden kann.

## Danksagung

Die Autoren danken M. Schmitt für die Bereitstellung von [NO]Al(OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, P. Müscher-Polzin für die Aufnahme und Berechnung des Pulverdiffraktogramms und der spektroskopischen Abteilung der anorganischen Chemie für Messungen, sowie der CAU Kiel für die finanzielle Unter-



stützung dieser Forschung. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

### Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Forschungsdaten werden nicht weitergegeben.

**Stichwörter:** Kupferkatalyse · Oxygenierung · Reaktionsmechanismus · Schwach Koordinierende Anionen · Tyrosinase

- 
- [1] L. Marais, H. C. M. Vosloo, A. J. Swarts, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *440*, 213958.
- [2] L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013.
- [3] 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.
- [4] a) H. Decker, T. Schweikardt, F. Tuczek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4546; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4658; 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.
- [5] M. Rolff, J. Schottenheim, H. Decker, F. Tuczek, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4077.
- [6] J. N. Hamann, B. Herzigkeit, R. Jurgeleit, F. Tuczek, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *334*, 54.
- [7] L. M. Berreau, S. Mahapatra, J. A. Halfen, R. P. Houser, J. V. G. Young, W. B. Tolman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 207; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 180.
- [8] a) J.-S. Taylor, *Science* **2015**, *347*, 824; b) C. J. Coates, J. Nairn, *Dev. Comp. Immunol.* **2014**, *45*, 43; c) L. Cerenius, K. Söderhäll, *Dev. Comp. Immunol.* **2021**, *122*, 104098.
- [9] M. Réglie, C. Jorand, B. Waegell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1752.
- [10] a) E. Lo Presti, M. L. Perrone, L. Santagostini, L. Casella, E. Monzani, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 7335; b) M. L. Perrone, E. Salvadeo, E. Lo Presti, L. Pasotti, E. Monzani, L. Santagostini, L. Casella, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 4018.
- [11] W. Keown, J. B. Gary, T. D. P. Stack, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2017**, *22*, 289.
- [12] L. M. Mirica, M. Vance, D. J. Rudd, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *Science* **2005**, *308*, 1890.
- [13] M. S. Askari, L. A. Rodríguez-Solano, A. Proppe, B. McAllister, J.-P. Lumb, X. Ottenwaelder, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 12094.
- [14] M. S. Askari, K. V. N. Esguerra, J.-P. Lumb, X. Ottenwaelder, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 8665.
- [15] P. Liebhäuser, K. Keisers, A. Hoffmann, T. Schnappinger, I. Sommer, A. Thoma, C. Wilfer, R. Schoch, K. Stührenberg, M. Bauer, M. Dürr, I. Ivanović-Burmazović, S. Herres-Pawlis, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12171.
- [16] a) M. Paul, M. Teubner, B. Grimm-Lebsanft, C. Golchert, Y. Meiners, L. Senft, K. Keisers, P. Liebhäuser, T. Rösener, F. Biebl, S. Buchenau, M. Naumova, V. Murzin, R. Krug, A. Hoffmann, J. Pietruszka, I. Ivanović-Burmazović, M. Rübhausen, S. Herres-Pawlis, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 7556; b) S. Herres-Pawlis, U. Flörke, G. Henkel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 3815.
- [17] S. Herres-Pawlis, P. Verma, R. Haase, P. Kang, C. T. Lyons, E. C. Wasinger, U. Flörke, G. Henkel, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1154.
- [18] a) N. Fujieda, K. Umakoshi, Y. Ochi, Y. Nishikawa, S. Yanagisawa, M. Kubo, G. Kurisu, S. Itoh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13385; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 13487; b) A. Arnold, C. Limberg, R. Metzinger, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 12210.
- [19] a) Y. Matoba, T. Kumagai, A. Yamamoto, H. Yoshitsu, M. Sugiyama, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 8981; b) E. A. Lewis, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047.
- [20] B. Herzigkeit, R. Jurgeleit, B. M. Flöser, N. E. Meißner, T. A. Engesser, C. Näther, F. Tuczek, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 2258.
- [21] a) J. N. Hamann, M. Rolff, F. Tuczek, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 3251; b) J. N. Hamann, R. Schneider, F. Tuczek, *J. Coord. Chem.* **2015**, *68*, 3259; c) J. N. Hamann, F. Tuczek, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2298; d) J. Schottenheim, C. Gernert, B. Herzigkeit, J. Krahmer, F. Tuczek, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 3501.
- [22] F. Wendt, C. Näther, F. Tuczek, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2016**, *21*, 777.
- [23] B. Herzigkeit, B. M. Flöser, T. A. Engesser, C. Näther, F. Tuczek, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 3058.
- [24] B. Herzigkeit, B. M. Flöser, N. E. Meißner, T. A. Engesser, F. Tuczek, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 5402.
- [25] J. E. Bulkowski, US-Patent 4.545.937, **1985**.
- [26] a) T. A. Engesser, C. Friedmann, A. Martens, D. Kratzert, P. J. Malinowski, I. Krossing, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15085; b) T. Köchner, T. A. Engesser, H. Scherer, D. A. Plattner, A. Steffani, I. Krossing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6529; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6635.
- [27] I. M. Riddellstone, A. Kraft, J. Schaefer, I. Krossing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13982; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 14178.
- [28] a) S. P. Smidt, N. Zimmermann, M. Studer, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4685; b) M. Huber, A. Kurek, I. Krossing, R. Mülhaupt, H. Schnöckel, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2009**, *635*, 1787; c) D. S. McGuinness, A. J. Rucklidge, R. P. Toozee, A. M. Z. Slawin, *Organometallics* **2007**, *26*, 2561; d) Y. Li, M. Cokoja, F. E. Kühn, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1541; e) I. Krossing, L. van Wüllen, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 700.
- [29] Y. Li, B. Diebl, A. Raith, F. E. Kühn, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5954.
- [30] J. P. Klinman, F. Bonnot, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4343.
- [31] J. L. DuBois, J. P. Klinman, *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, *433*, 255.
- [32] B. J. Brazeau, B. J. Johnson, C. M. Wilmot, *Arch. Biochem. Biophys.* **2004**, *428*, 22.
- [33] K. Tabuchi, M. Z. Ertem, H. Sugimoto, A. Kunishita, T. Tano, N. Fujieda, C. J. Cramer, S. Itoh, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 1633.
- [34] D. M. Dooley, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1999**, *4*, 1.
- [35] J. L. DuBois, J. P. Klinman, *Biochemistry* **2005**, *44*, 11381.
- [36] a) W. Beck, K. Suenkel, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1405; b) S. Alvarez, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4350; Erratum: S. Alvarez, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8663.
- [37] G. Santiso-Quiñones, A. Higelin, J. Schaefer, R. Brückner, C. Knapp, I. Krossing, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6663.
- [38] I. Krossing, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4603.
- [39] M. Elsayed Moussa, M. Piesch, M. Fleischmann, A. Schreiner, M. Seidl, M. Scheer, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 16031.
- [40] a) B. J. Hathaway, D. G. Holah, A. E. Underhill, *J. Chem. Soc.* **1962**, 2444; b) A. M. Wright, G. Wu, T. W. Hayton, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14336.

- [41] a) A. Kunze, R. Gleiter, F. Rominger, *Chem. Commun.* **1999**, 171; b) A. Kunze, S. Balalaie, R. Gleiter, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2942.
- [42] a) B. Gomez-Lor, M. Iglesias, C. Cascales, E. Gutierrez-Puebla, M. A. Monge, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 1364; b) G. Margraf, J. W. Bats, M. Bolte, H.-W. Lerner, M. Wagner, *Chem. Commun.* **2003**, 956; c) S.-L. Zheng, M. Messerschmidt, P. Coppens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4614; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4690.
- [43] Die Hinterlegungsnummer 2103688 erlaubt Zugriff auf die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Access-Structures-Service des Cambridge Crystallographic Data Centre und des Fachinformationszentrums Karlsruhe erhältlich: [www.ccdc.cam.ac.uk/structures](http://www.ccdc.cam.ac.uk/structures).
- [44] T. A. Engesser, M. R. Lichtenthaler, M. Schleep, I. Krossing, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 789.
- [45] T. G. Gaule, M. A. Smith, K. M. Tych, P. Pirrat, C. H. Trinh, A. R. Pearson, P. F. Knowles, M. J. McPherson, *Biochemistry* **2018**, *57*, 5301.
- [46] M. Kim, T. Okajima, S. Kishishita, M. Yoshimura, A. Kawamori, K. Tanizawa, H. Yamaguchi, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2002**, *9*, 591.
- [47] S. V. Jovanovic, K. Kónya, J. C. Scaiano, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1803.
- [48] a) K. D. Karlin, N. Wei, B. Jung, S. Kaderli, A. D. Zuberbuehler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5868; b) M. Rolff, J. Schottenheim, G. Peters, F. Tuczek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6438; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6583.
- [49] Y. Matoba, S. Kihara, Y. Muraki, N. Bando, H. Yoshitsu, T. Kuroda, M. Sakaguchi, K. Kayama, H. Tai, S. Hirota, T. Ogura, M. Sugiyama, *Biochemistry* **2017**, *56*, 5593.
- [50] P. Verma, J. Weir, L. Mirica, T. D. P. Stack, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9816.
- [51] A. Hoffmann, C. Citek, S. Binder, A. Goos, M. Rübhausen, O. Troeppner, I. Ivanović-Burmazović, E. C. Wasinger, T. D. P. Stack, S. Herres-Pawlis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5398; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5508.
- [52] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern physical organic chemistry*, University Science Books, Mill Valley, **2006**.

Manuskript erhalten: 17. Februar 2022

Akzeptierte Fassung online: 28. März 2022

Endgültige Fassung online: 28. April 2022